(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2016 年 9 月 22 日(22.09.2016)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2016/148145 A1

(51) 国際特許分類:
C07D 487/04 (2006.01) *A61K 31/538* (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) *A61P 31/14* (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) *C07D 519/00* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2016/058169

(22) 国際出願日: 2016 年 3 月 15 日(15.03.2016)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2015-052424 2015 年 3 月 16 日(16.03.2015) JP

(71) 出願人: 大正製薬株式会社(TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1708633 東京都豊島区高田３丁目２４番１号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 鹿沼 幸祐(KANUMA, Kosuke); 〒1708633 東京都豊島区高田３丁目２４番１号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 河口 尚則(KAWAGUCHI, Takanori); 〒1708633 東京都豊島区高田３丁目２４番１号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 黒坂 淳(KUROSAKA, Jun); 〒1708633 東京都豊島区高田３丁目２４番１号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 山口 亮(YAMAGUCHI, Toru); 〒1708633 東京都豊島区高田３丁目２４番１号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 尾形 有也(OGATA, Yuya); 〒1708633 東京都豊島区高田３丁目２４番１号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 岩切 佳那子(IWAKIRI, Kanako); 〒1708633 東京都豊島区高田３丁目２４番１号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 小野 新次郎, 外(ONO, SHINJIRO et al.); 〒1000004 東京都千代田区大手町二丁目２番１号 新大手町ビル２０６区 ユアサハラ法律特許事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

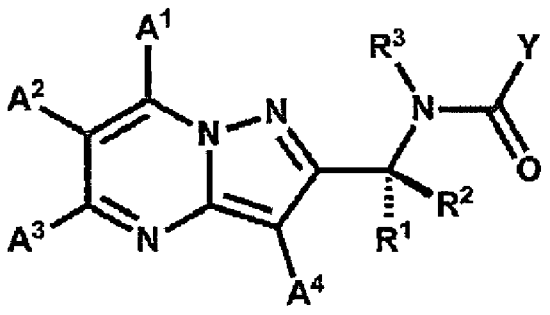
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告（条約第 21 条(3)）

(54) **Title**: PYRAZOLO[1,5-a]PYRIMIDINE COMPOUND

(54) 発明の名称 : ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン化合物



（Ｉ）

(57) **Abstract**: Provided is a novel compound or a pharmacologically acceptable salt thereof useful for preventing or treating infectious disease instigated by Pneumovirinae viruses including respiratory syncytial virus (RSV) and having anti-RSV activity. Specifically, a compound represented by formula (I) or a pharmacologically acceptable salt thereof is provided.

(57) 要約: 抗ＲＳＶ活性を有し、呼吸器合胞体ウイルス（ＲＳＶ）を含むニューモウイルス亜科のウイルスが関与する感染症の予防又は治療に有用な新規な化合物又はその医薬上許容される塩を提供する。具体的には、式（Ｉ）で表される化合物、又はその医薬上許容される塩を提供する。

WO 2016/148145 A1

明　細　書

発明の名称 ： ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン化合物

技術分野

[0001] 本発明は、ニューモウイルス亜科のウイルスが関与する感染症の予防又は治療に有用な化合物及びその医薬上許容される塩に関する。

背景技術

[0002] ニューモウイルス亜科のウイルスは、パラミクソウイルス科に含まれるネガティブセンス一本鎖ＲＮＡウイルスである。呼吸器合胞体ウイルス（ＲＳＶ）をはじめとするニューモウイルス亜科のウイルスは、多くの流行性のヒト及び動物疾患に関与する。

[0003] ヒト呼吸器合胞体ウイルス（ＨＲＳＶ）は、乳幼児において最も頻度の高い呼吸器感染症の原因のひとつであり、細気管支炎や肺炎などの下気道感染の重症化は、入院や死亡をももたらす。特に低出生体重児や先天性の心臓あるいは肺疾患を有する乳幼児などのハイリスク群においては、重症化及び合併症のリスクが高い。

[0004] ニューモウイルス亜科のウイルス感染症には、現在有効な治療薬及びワクチンが存在しない。ハイリスク乳幼児におけるＨＲＳＶによる重篤な下気道感染症の発症抑制のために、高い中和能を有するヒト化モノクローナル抗体パリビズマブが予防薬として用いられているが、その薬価は非常に高額である。そのため有効な治療薬あるいはワクチンが必要とされている。

[0005] 最近、抗ＲＳＶ活性を示しピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン骨格を有する化合物は特許文献１、２、及び３、並びに非特許文献１に開示されている。しかしながら、これら文献には、本願発明の化合物の構造は、開示されていない。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：国際公開第２０１１／１６３５１８号パンフレット

特許文献2：国際公開第２０１３／０９６６８１号パンフレット

特許文献3：国際公開第２０１３／１５８７７６号パンフレット

非特許文献

[0007] 非特許文献1：Journal of Medicinal Chemistry ｖｏｌ．５８、ｐ．１６３０－１６４３（２０１５）

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] 本発明は、呼吸器合胞体ウイルス（ＲＳＶ）を含むニューモウイルス亜科のウイルスが関与する感染症の予防又は治療に有用な、新規化合物又はその医薬上許容される塩を提供することを目的とする。

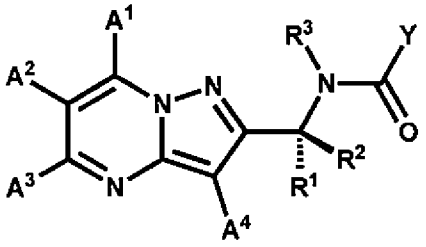
課題を解決するための手段

[0009] 本発明者らは鋭意検討を重ねた結果、下記、式（Ｉ）で表されるピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン化合物（以下、「本発明化合物」などとも記載する）が優れた抗ＲＳＶ活性を有することを見出し、この知見に基づいて本発明を完成するに到った。

[0010] 即ち、本発明は、

[0011] （１）式（Ｉ）、

[化1]



（Ｉ）

［ここで、式（Ｉ）中、

A^1は、水素原子、C_{1-6}アルキル基、ヘテロシクリル基（ここで、該ヘテロシクリル基は、１個のハロゲン原子で置換されてもよい。）、又はC_{1-6}アルキルアミノ基（ここで、該C_{1-6}アルキルアミノ基は、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル

スルホニル基、アミノ、メチルアミノスルホニル基、シアノ及びC_{1-6}アルキルアミノ基からなる群から選ばれる１～２個の置換基で置換されてもよい。）を示し、

A^2は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、C_{1-6}アルキル基、C_{3-6}シクロアルキル基、カルボキシ基、C_{1-6}アルコキシカルボニル基、又はトリフルオロメチル基を示し、

又は、A^1及びA^2は、一緒になって、プロパン－１，３－ジイルを形成してもよく、

A^3は、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基（ここで、該C_{1-6}アルコキシ基は、１個のアミノ基で置換されてもよい。）、ヘテロシクリルオキシ基、ヘテロシクリルアミノ基、C_{1-6}アルキルアミノ基｛ここで、該C_{1-6}アルキルアミノ基は、アミノ基、水酸基、シアノ、C_{1-6}アルキルアミノ基（ここで、該C_{1-6}アルキルアミノ基は、1個のアミノ基で置換されてもよい）及びC_{3-6}シクロアルキル基（ここで、該C_{3-6}シクロアルキル基は、1個のアミノ基で置換されてもよい）からなる群から選ばれる同一又は異なる１～２個の置換基で置換されてもよい。｝、C_{3-6}シクロアルキルアミノ基（ここで、 該C_{3-6}シクロアルキルアミノ基は、１個のアミノ基で置換されてもよい。）、ヘテロシクリル基（ここで、該ヘテロシクリル基は、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、オキソ、カルボキシ基、シアノ、C_{1-6}アルコキシ基、アミジノ基及び１個のアミノ基で置換されたC_{1-6}アルキル基からなる群から選ばれる同一又は異なる１～３個の置換基で置換されてもよい。）、ヘテロアリール基（ここで、該ヘテロアリール基は、１個のアミノ基で置換されてもよい。）、グアニジノ基、又はトリフルオロメタンスルホキシ基を示し、

A^4は、水素原子、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、C_{2-6}アルキニル基（ここで、該C_{2-6}アルキニル基は、１個の水酸基で置換されてもよい。）、又はアリール基を示し、

R^1及びR^2は、同一又は異なって、それぞれ水素原子、C_{1-6}アルキル基（ここで、該C_{1-6}アルキル基は、１個の水酸基で置換されてもよい。）、又はC_{3-6}シ

クロアルキル基を示すか、

又は、R^1及びR^2は、隣接する炭素原子と一緒になって、C_{3-6}シクロアルカンを形成してもよく、

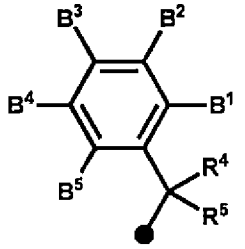
R^3は、C_{1-6}アルキル基｛ここで、該C_{1-6}アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C_{1-6}アルコキシ基（ここで、該C_{1-6}アルコキシ基は、１～３個のハロゲン原子で置換されてもよい。）、アリールオキシ基、C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基、C_{1-6}アルキルスルホニル基、ヘテロシクリル基（ここで、該ヘテロシクリル基は、１～２個のオキソで置換されてもよい。）、アリール基、及びヘテロアリール基からなる群から選ばれる同一又は異なる１～３個の置換基で置換されてもよい。｝を示し、

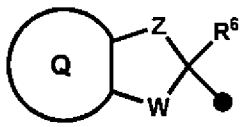
Ｙは、アリール基、ヘテロアリール基｛ここで、該アリール基及びヘテロアリール基は、ハロゲン原子、アミノ基、水酸基、C_{1-6}アルキル基（ここで、該C_{1-6}アルキル基は、C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基、水酸基及びC_{1-6}アルキルスルホニルからなる群から選ばれる１個の置換基で置換されてもよい。）、C_{1-6}アルコキシ基、C_{2-6}アルカノイルアミノ基（ここで、該C_{2-6}アルカノイルアミノ基は、１個のC_{1-6}アルキルスルホニル基で置換されてもよい。）、C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基（ここで、該C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基は、１～３個のハロゲン原子で置換されてもよい。）、アリールスルホニルアミノ基、C_{1-6}アルキルスルホニル基、ヘテロシクリル基、アリール基、ヘテロアリール基、C_{3-6}シクロアルキル基、ジフロロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、トリフルオロメチル基、C_{1-6}アルキルアミノカルボニルアミノ基、C_{1-6}アルコキシカルボニルアミノ基、C_{3-6}シクロアルキルカルボニルアミノ基、シアノ基、及びC_{1-6}アルキルアミノスルホニルアミノ基からなる群から選ばれる同一又は異なる１～３個の置換基で置換されてもよい。｝、又はヘテロシクリル基（ここで、該ヘテロシクリル基は、１個のオキソで置換されてもよい。）を示し、

又は、Ｙは、下記式群（ＩＩ）のいずれかの構造を示し、

[0012]

[化2]



,


（ＩＩ）

環Qは、芳香族炭化水素環又はヘテロ芳香環（ここで、該芳香族炭化水素環及びヘテロ芳香環は、１個のC_{1-6}アルキル基で置換されてもよい。）を示し、

Wが単結合のとき、Ｚは、式（CH_2）$_n$又は式CH_2NR^7を示し、

ｎは、２～４の整数を示し、

Wが式CH_2のとき、Ｚは、式CH_2CH_2を示し、

B^1、B^2、B^3、B^4、及びB^5は、同一又は異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、又はC_{1-6}アルキル基を示し、

R^4及びR^5は、同一又は異なって、それぞれ水素原子、又はC_{1-6}アルキル基を示すか、

又は、R^4及びR^5は、隣接する炭素原子と一緒になってC_{3-6}シクロアルカン｛ここで、該C_{3-6}シクロアルカンは、オキソ、水酸基、C_{2-6}アルカノイルアミノ基（ここで、該C_{2-6}アルカノイルアミノ基は、１個のC_{1-6}アルキルスルホニル基で置換されてもよい。）、C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基、及びC_{1-6}アルキルスルホニルC_{2-6}アルカノイルアミノメチル基からなる群から選ばれる１個の置換基で置換されてもよい。｝を形成してもよく、さらに該C_{3-6}シクロアルカンは、環中の１個の式CH_2が式NR^8で置換されてもよく、

R^6は、水素原子、アミノ基、C_{1-6}アルキル基（ここで、該C_{1-6}アルキル基は、C_{3-6}シクロアルキルカルボニル基、C_{1-6}アルキルスルホニル基、及びC_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基からなる群から選ばれる１個の置換基で置換されてもよい。）、C_{1-6}アルキルアミノ基（ここで、該C_{1-6}アルキルアミノ基は、１個のC_{1-6}アルキルスルホニル基で置換されてもよい。）、C_{2-6}アルカノイル

アミノ基（ここで、該C_{2-6}アルカノイルアミノ基は、アミノ基、水酸基、スルファモイル基、C_{3-6}シクロアルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{1-6}アルキルアミノ基、C_{2-6}アルカノイルアミノ基、C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基、C_{1-6}アルキルスルホニル基、C_{1-6}アルキルアミノスルホニル基、アリールスルホニル基、アリール基、ヘテロアリール基、オキソ、及びトリフルオロメチルからなる群から選ばれる１個の置換基で置換されてもよい。）、C_{1-6}アルコキシカルボニルアミノ基（ここで、該C_{1-6}アルコキシカルボニルアミノ基は、１個のアリール基で置換されてもよい。）、C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基、又はヘテロアリールカルボニルアミノ基を示し、

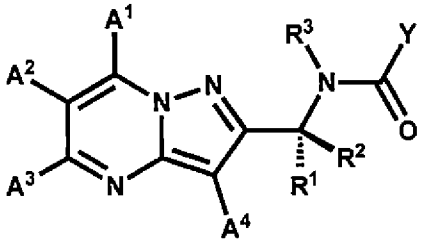
R^7は、水素原子又はC_{1-6}アルキル基を示し、

R^8は、カルバモイル基、アミジノ基、C_{2-6}アルカノイル基（ここで、該C_{2-6}アルカノイル基は、１個のC_{1-6}アルキルスルホニル基で置換されてもよい。）、C_{1-6}アルコキシカルボニル基（ここで、該C_{1-6}アルコキシカルボニル基は、１個のアリール基で置換されてもよい。）、又はC_{1-6}アルキルスルホニル基である。］

で表される化合物、又はその医薬上許容される塩、

[0013] （２）式（Ｉ）、

[化3]



（Ｉ）

［ここで、式（Ｉ）中、

A^1は、水素原子又はC_{1-6}アルキル基を示し、

A^2は、水素原子、C_{1-6}アルキル基、C_{3-6}シクロアルキル基、カルボキシ基、又はC_{1-6}アルコキシカルボニル基を示し、

A^3は、ハロゲン原子、C_{1-6}アルコキシ基（ここで、該C_{1-6}アルコキシ基は、

１個のアミノ基で置換されてもよい。）、ヘテロシクリルオキシ基、C_{1-6}アルキルアミノ基｛ここで、該C_{1-6}アルキルアミノ基は、アミノ基及びC_{3-6}シクロアルキル基（ここで、該C_{3-6}シクロアルキル基は、1個のアミノ基で置換されてもよい）からなる群から選ばれる同一又は異なる１～２個の置換基で置換されてもよい。｝、C_{3-6}シクロアルキルアミノ基（ここで、 該C_{3-6}シクロアルキルアミノ基は、１個のアミノ基で置換されてもよい。）、又はヘテロシクリル基（ここで、該ヘテロシクリル基は、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、及び１個のアミノ基で置換されたC_{1-6}アルキル基からなる群から選ばれる同一又は異なる１～３個の置換基で置換されてもよい。）を示し、

A^4は、水素原子、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、C_{2-6}アルキニル基（ここで、該C_{2-6}アルキニル基は、１個の水酸基で置換されてもよい。）、又はアリール基を示し、

R^1及びR^2は、同一又は異なって、それぞれ水素原子、C_{1-6}アルキル基（ここで、該C_{1-6}アルキル基は、１個の水酸基で置換されてもよい。）、又はC_{3-6}シクロアルキル基を示すか、

又は、R^1及びR^2は、隣接する炭素原子と一緒になって、C_{3-6}シクロアルカンを形成してもよく、

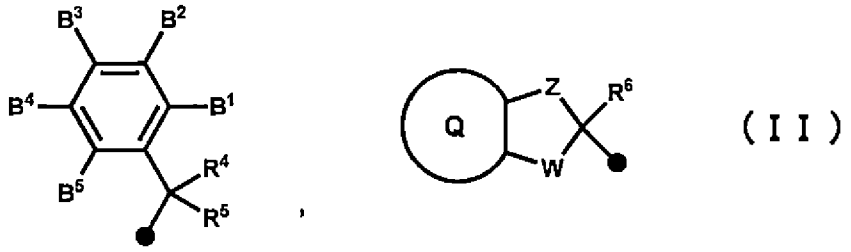
R^3は、C_{1-6}アルキル基｛ここで、該C_{1-6}アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C_{1-6}アルコキシ基（ここで、該C_{1-6}アルコキシ基は、１～３個のハロゲン原子で置換されてもよい。）、アリールオキシ基、C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基、C_{1-6}アルキルスルホニル基、ヘテロシクリル基（ここで、該ヘテロシクリル基は、１～２個のオキソで置換されてもよい。）、アリール基、及びヘテロアリール基からなる群から選ばれる同一又は異なる１～３個の置換基で置換されてもよい。｝を示し、

Ｙは、アリール基、ヘテロアリール基｛ここで、該アリール基及びヘテロアリール基は、ハロゲン原子、アミノ基、C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{2-6}アルカノイルアミノ基（ここで、該C_{2-6}アルカノイルアミノ基は、１個のC_{1-6}アルキルスルホニル基で置換されてもよい。）、C_{1-6}アルキルスルホニル

アミノ基（ここで、該C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基は、１～３個のハロゲン原子で置換されてもよい。）、アリールスルホニルアミノ基、C_{1-6}アルキルスルホニル基、ヘテロシクリル基、アリール基、及びヘテロアリール基からなる群から選ばれる同一又は異なる１～３個の置換基で置換されてもよい。｝、又はヘテロシクリル基（ここで、該ヘテロシクリル基は、１個のオキソで置換されてもよい。）を示し、

又は、Ｙは、下記式群（ＩＩ）のいずれかの構造を示し、

[0014] [化4]



（ＩＩ）

環Qは、芳香族炭化水素環又はヘテロ芳香環（ここで、該芳香族炭化水素環及びヘテロ芳香環は、１個のC_{1-6}アルキル基で置換されてもよい。）を示し、

Ｗが単結合のとき、Ｚは、式$(CH_2)_n$又は式CH_2NR^7を示し、

ｎは、２～４の整数を示し、

Ｗが式CH_2のとき、Ｚは、式CH_2CH_2を示し、

B^1、B^2、B^3、B^4、及びB^5は、同一又は異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、又はC_{1-6}アルキル基を示し、

R^4及びR^5は、同一又は異なって、それぞれ水素原子、又はC_{1-6}アルキル基を示すか、

又は、R^4及びR^5は、隣接する炭素原子と一緒になってC_{3-6}シクロアルカン｛ここで、該C_{3-6}シクロアルカンは、オキソ、水酸基、C_{2-6}アルカノイルアミノ基（ここで、該C_{2-6}アルカノイルアミノ基は、１個のC_{1-6}アルキルスルホニル基で置換されてもよい。）、及びC_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基からなる群から選ばれる１個の置換基で置換されてもよい。｝を形成してもよく、さらに該C_{3-6}シクロアルカンは、環中の１個の式CH_2が式NR^8で置換されてもよ

く、

R^6は、水素原子、アミノ基、C_{1-6}アルキル基（ここで、該C_{1-6}アルキル基は、C_{3-6}シクロアルキルカルボニル基、C_{1-6}アルキルスルホニル基、及びC_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基からなる群から選ばれる１個の置換基で置換されてもよい。）、C_{1-6}アルキルアミノ基（ここで、該C_{1-6}アルキルアミノ基は、１個のC_{1-6}アルキルスルホニル基で置換されてもよい。）、C_{2-6}アルカノイルアミノ基（ここで、該C_{2-6}アルカノイルアミノ基は、アミノ基、 スルファモイル基、C_{3-6}シクロアルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{1-6}アルキルアミノ基、C_{2-6}アルカノイルアミノ基、C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基、C_{1-6}アルキルスルホニル基、C_{1-6}アルキルアミノスルホニル基、アリールスルホニル基、アリール基、及びヘテロアリール基からなる群から選ばれる１個の置換基で置換されてもよい。）、C_{1-6}アルコキシカルボニルアミノ基（ここで、該C_{1-6}アルコキシカルボニルアミノ基は、１個のアリール基で置換されてもよい。）、又はC_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基を示し、

R^7は、水素原子又はC_{1-6}アルキル基を示し、

R^8は、カルバモイル基、アミジノ基、C_{2-6}アルカノイル基（ここで、該C_{2-6}アルカノイル基は、１個のC_{1-6}アルキルスルホニル基で置換されてもよい。）、C_{1-6}アルコキシカルボニル基（ここで、該C_{1-6}アルコキシカルボニル基は、１個のアリール基で置換されてもよい。）、又はC_{1-6}アルキルスルホニル基である。］

で表される化合物、又はその医薬上許容される塩、

[0015] （３）上記式（Ｉ）中、

R^1が、水素原子であり、

R^2が、C_{1-6}アルキル基（ここで、該C_{1-6}アルキル基は、１個の水酸基で置換されてもよい。）、又はC_{3-6}シクロアルキル基であるか、

又は、R^1及びR^2が、隣接する炭素原子と一緒になって、C_{3-6}シクロアルカンを形成してもよい、（１）又は（２）に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩、

[0016] （４）上記式（Ｉ）中、

Ｙが、アリール基、ヘテロアリール基｛ここで、該アリール基及びヘテロアリール基は、ハロゲン原子、アミノ基、C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{2-6}アルカノイルアミノ基（ここで、該C_{2-6}アルカノイルアミノ基は、１個のC_{1-6}アルキルスルホニル基で置換されてもよい。）、C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基（ここで、該C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基は、１～３個のハロゲン原子で置換されてもよい。）、アリールスルホニルアミノ基、C_{1-6}アルキルスルホニル基、ヘテロシクリル基、アリール基、及びヘテロアリール基からなる群から選ばれる同一又は異なる１～３個の置換基で置換されてもよい。｝、又はヘテロシクリル基（ここで、該ヘテロシクリル基は、１個のオキソで置換されてもよい。）である、（１）～（３）のいずれか１つに記載の化合物、又はその医薬上許容される塩、

[0017] （５）上記式（Ｉ）中、

A^1が、水素原子又はC_{1-6}アルキル基であり、

A^2が、水素原子、C_{1-6}アルキル基、又はC_{3-6}シクロアルキル基であり、

A^3が、C_{1-6}アルコキシ基（ここで、該C_{1-6}アルコキシ基は、１個のアミノ基で置換されてもよい。）、C_{1-6}アルキルアミノ基（ここで、該C_{1-6}アルキルアミノ基は、１個のアミノ基で置換されてもよい。）、C_{3-6}シクロアルキルアミノ基（ここで、 該C_{3-6}シクロアルキルアミノ基は、１個のアミノ基で置換されてもよい。）、又はヘテロシクリル基（ここで、該ヘテロシクリル基は、１個のアミノ基で置換されてもよい。）であり、

A^4が、水素原子であり、

R^1が、水素原子であり、

R^2が、C_{1-6}アルキル基又はC_{3-6}シクロアルキル基であり、

R^3が、C_{1-6}アルキル基｛ここで、該C_{1-6}アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、C_{1-6}アルコキシ基（ここで、該C_{1-6}アルコキシ基は、１～３個のハロゲン原子で置換されてもよい。）、アリールオキシ基、C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基、C_{1-6}アルキルスルホニル基、ヘテロシクリル基（ここで、該ヘテロシ

クリル基は、１～２個のオキソで置換されてもよい。）、及びアリール基からなる群から選ばれる同一又は異なる１～３個の置換基で置換されてもよい。｝であり、

Ｙが、アリール基、ヘテロアリール基｛ここで、該アリール基及びヘテロアリール基は、ハロゲン原子、アミノ基、C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{2-6}アルカノイルアミノ基（ここで、該C_{2-6}アルカノイルアミノ基は、１個のC_{1-6}アルキルスルホニル基で置換されてもよい。）、C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、及びヘテロアリール基からなる群から選ばれる同一又は異なる１～３個の置換基で置換されてもよい。｝、又はヘテロシクリル基（ここで、該ヘテロシクリル基は、１個のオキソで置換されてもよい。）である（１）～（４）いずれか１つに記載の化合物、又はその医薬上許容される塩、

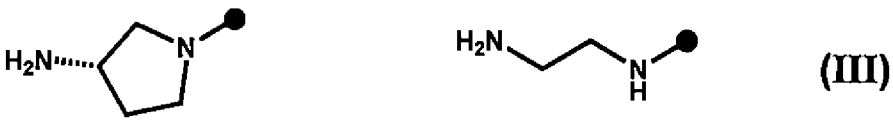
[0018] （６）上記式（Ｉ）中、

A^1が、水素原子であり、

A^2が、メチル基、エチル基、又はシクロプロピル基であり、

A^3が、下記式群（ＩＩＩ）のいずれかの構造であり、

[0019] [化5]



,

A^4が、水素原子であり、

R^1が、水素原子であり、

R^2が、メチル基、エチル基、プロピル基、又はシクロプロピル基であり、

R^3が、C_{1-6}アルキル基｛ここで、該C_{1-6}アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、C_{1-6}アルコキシ基（ここで、該C_{1-6}アルコキシ基は、１～３個のハロゲン原子で置換されてもよい。）、C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基、及びヘテロシクリル基（ここで、該ヘテロシクリル基は、１～２個のオキソで置換され

てもよい。）からなる群から選ばれる同一又は異なる１～３個の置換基で置換されてもよい。｝であり、

Ｙが、フェニル基又はピリジル基｛ここで、該フェニル基及びピリジル基は、ハロゲン原子、アミノ基、C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{2-6}アルカノイルアミノ基（ここで、該C_{2-6}アルカノイルアミノ基は、１個のC_{1-6}アルキルスルホニル基で置換されてもよい。）、C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基、フェニルスルホニルアミノ基、及びC_{1-6}アルキルスルホニル基からなる群から選ばれる同一又は異なる１～３個の置換基で置換されてもよい。｝である（１）～（５）いずれか１つに記載の化合物、又はその医薬上許容される塩、

[0020] （７）上記式（Ｉ）中、

Ｙが、上記式群（ＩＩ）のいずれかの構造であり、

環Ｑは、芳香族炭化水素環又はヘテロ芳香環（ここで、該芳香族炭化水素環及びヘテロ芳香環は、１個のC_{1-6}アルキル基で置換されてもよい。）であり、

Ｗが単結合のとき、Ｚが、式$(CH_2)_n$又は式CH_2NR^7であり、

ｎが、２～４の整数であり、

Ｗが式CH_2のとき、Ｚが、式CH_2CH_2であり、

B^1、B^2、B^3、B^4、及びB^5が、同一又は異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、又はC_{1-6}アルキル基であり、

R^4及びR^5が、同一又は異なって、それぞれ水素原子、又はC_{1-6}アルキル基であるか、

又は、R^4及びR^5が、隣接する炭素原子と一緒になってC_{3-6}シクロアルカン｛ここで、該C_{3-6}シクロアルカンは、オキソ、水酸基、C_{2-6}アルカノイルアミノ基（ここで、該C_{2-6}アルカノイルアミノ基は、１個のC_{1-6}アルキルスルホニル基で置換されてもよい。）、及びC_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基からなる群から選ばれる１個の置換基で置換されてもよい。｝を形成してもよく、さらに該C_{3-6}シクロアルカンは、環中の１個の式CH_2が式NR^8で置換されてもよく、

R^6が、水素原子、アミノ基、C_{1-6}アルキル基（ここで、該C_{1-6}アルキル基は

、C_{3-6}シクロアルキルカルボニル基、C_{1-6}アルキルスルホニル基、及びC_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基からなる群から選ばれる１個の置換基で置換されてもよい。）、C_{1-6}アルキルアミノ基（ここで、該C_{1-6}アルキルアミノ基は、１個のC_{1-6}アルキルスルホニル基で置換されてもよい。）、C_{2-6}アルカノイルアミノ基（ここで、該C_{2-6}アルカノイルアミノ基は、アミノ基、 スルファモイル基、C_{3-6}シクロアルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{1-6}アルキルアミノ基、C_{2-6}アルカノイルアミノ基、C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基、C_{1-6}アルキルスルホニル基、C_{1-6}アルキルアミノスルホニル基、アリールスルホニル基、アリール基、及びヘテロアリール基からなる群から選ばれる１個の置換基で置換されてもよい。）、C_{1-6}アルコキシカルボニルアミノ基（ここで、該C_{1-6}アルコキシカルボニルアミノ基は、１個のアリール基で置換されてもよい。）、又はC_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基であり、

R^7が、水素原子又はC_{1-6}アルキル基であり、

R^8が、カルバモイル基、アミジノ基、C_{2-6}アルカノイル基（ここで、該C_{2-6}アルカノイル基は、１個のC_{1-6}アルキルスルホニル基で置換されてもよい。）、C_{1-6}アルコキシカルボニル基（ここで、該C_{1-6}アルコキシカルボニル基は、１個のアリール基で置換されてもよい。）、又はC_{1-6}アルキルスルホニル基である（１）～（３）いずれか１つに記載の化合物、又はその医薬上許容される塩、

[0021] （８）上記式（Ｉ）中、

A^1が、水素原子又はC_{1-6}アルキル基であり、

A^2が、水素原子、C_{1-6}アルキル基、又はC_{3-6}シクロアルキル基であり、

A^3が、C_{1-6}アルコキシ基（ここで、該C_{1-6}アルコキシ基は、１個のアミノ基で置換されてもよい。）、C_{1-6}アルキルアミノ基（ここで、該C_{1-6}アルキルアミノ基は、１個のアミノ基で置換されてもよい。）、C_{3-6}シクロアルキルアミノ基（ここで、 該C_{3-6}シクロアルキルアミノ基は、１個のアミノ基で置換されてもよい。）、又はヘテロシクリル基（ここで、該ヘテロシクリル基は、１個のアミノ基で置換されてもよい。）であり、

A^4が、水素原子であり、

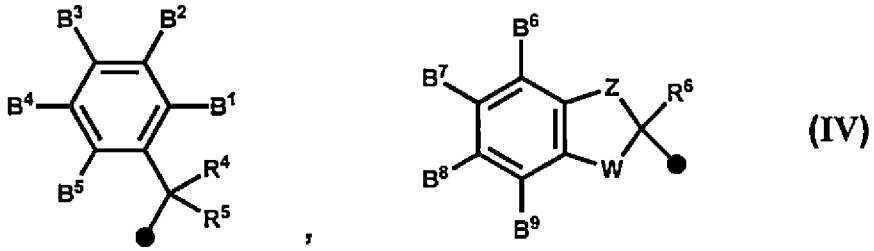
R^1が、水素原子であり、

R^2が、C_{1-6}アルキル基又はC_{3-6}シクロアルキル基であり、

R^3が、C_{1-6}アルキル基｛ここで、該C_{1-6}アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、C_{1-6}アルコキシ基（ここで、該C_{1-6}アルコキシ基は、１～３個のハロゲン原子で置換されてもよい。）、アリールオキシ基、C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基、C_{1-6}アルキルスルホニル基、ヘテロシクリル基（ここで、該ヘテロシクリル基は、１～２個のオキソで置換されてもよい。）、及びアリール基からなる群から選ばれる同一又は異なる１～３個の置換基で置換されてもよい。｝であり、

Ｙが、下記式群（ＩＶ）のいずれかの構造であり、

[0022] [化6]



(IV)

Ｗが単結合のとき、Ｚが、式（CH_2）$_n$であり、

ｎが、２～４の整数であり、

B^1、B^2、B^3、B^4、及びB^5が、それぞれ水素原子であり、

B^6、B^7、B^8、及びB^9が、同一又は異なって、それぞれ水素原子、又はC_{1-6}アルキル基であり、

R^4及びR^5が、隣接する炭素原子と一緒になってC_{3-6}シクロアルカン｛ここで、該C_{3-6}シクロアルカンは、C_{2-6}アルカノイルアミノ基（ここで、該C_{2-6}アルカノイルアミノ基は、１個のC_{1-6}アルキルスルホニル基で置換されてもよい。）、及びC_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基からなる群から選ばれる１個の置換基で置換されてもよい。｝を形成してもよく、さらに該C_{3-6}シクロアルカンは、環中の１個の式CH_2が式NR^8で置換されていてもよく、

R^6が、アミノ基、C_{1-6}アルキル基（ここで、該C_{1-6}アルキル基はC_{1-6}アルキルスルホニル基及びC_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基からなる群から選ばれる１個の置換基で置換されてもよい。）、C_{2-6}アルカノイルアミノ基（ここで、該C_{2-6}アルカノイルアミノ基は、スルファモイル基、C_{3-6}シクロアルキル基、C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基、C_{1-6}アルキルスルホニル基、C_{1-6}アルキルアミノスルホニル基、アリールスルホニル基、及びアリール基からなる群から選ばれる１個の置換基で置換されてもよい。）、C_{1-6}アルコキシカルボニルアミノ基、又はC_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基であり、

R^8が、C_{2-6}アルカノイル基（ここで、該C_{2-6}アルカノイル基は、１個のC_{1-6}アルキルスルホニル基で置換されてもよい。）、又はC_{1-6}アルキルスルホニル基である、（１）～（３）、又は（７）いずれか１つに記載の化合物、又はその医薬上許容される塩、

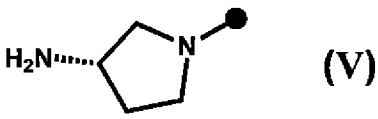
[0023] （９）上記式（Ｉ）中、

A^1が、水素原子であり、

A^2が、メチル基であり、

A^3が、下記式（Ｖ）の構造であり、

[0024] [化7]



(V)

A^4が、水素原子であり、

R^1が、水素原子であり、

R^2が、メチル基又はエチル基であり、

R^3が、メチル基であり、

Ｙが、上記式群（ＩＶ）のいずれかの構造であり、

Ｗが単結合のとき、Ｚが、式$(CH_2)_n$であり、

ｎが、２～４の整数であり、

B^1、B^2、B^3、B^4、B^5、B^6、B^7、B^8、及びB^9が、水素原子であり、

R^4及びR^5が、隣接する炭素原子と一緒になってC_{3-6}シクロアルカン｛ここで、該C_{3-6}シクロアルカンは、C_{2-6}アルカノイルアミノ基（ここで、該C_{2-6}アルカノイルアミノ基は、１個のC_{1-6}アルキルスルホニル基で置換されてもよい。）で置換されてもよい。｝を形成してもよく、さらに該C_{3-6}シクロアルカンは、環中の１個の式CH_2が式NR^8で置換されてもよく、

R^6が、C_{2-6}アルカノイルアミノ基（ここで、該C_{2-6}アルカノイルアミノ基は、スルファモイル基、C_{1-6}アルキルスルホニル基、及びC_{1-6}アルキルアミノスルホニル基からなる群から選ばれる１個の置換基で置換されてもよい。）、C_{1-6}アルコキシカルボニルアミノ基、又はC_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基であり、

R^8が、C_{2-6}アルカノイル基（ここで、該C_{2-6}アルカノイル基は、１個のC_{1-6}アルキルスルホニル基で置換されてもよい。）である、（１）～（３）、（７）又は（８）いずれか１つに記載の化合物又はその医薬上許容される塩、

[0025] （１０）上記（１）～（９）のいずれか１つに記載の化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有する医薬、

[0026] （１１）上記（１）～（９）のいずれか１つに記載の化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有する、呼吸器合胞体ウイルス（ＲＳＶ）を含むニューモウイルス亜科のウイルスが関与する感染症の予防又は治療薬、

に関する。

発明の効果

[0027] 本発明化合物は抗ＲＳＶ活性を有することが示された。本発明化合物を含む医薬は、呼吸器合胞体ウイルス（ＲＳＶ）を含むニューモウイルス亜科のウイルスが関与する感染症の予防又は治療薬として有用である。

発明を実施するための形態

[0028] 本明細書中で用いられる用語は以下に定義される通りである。

[0029] 「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子で

ある。

[0030] 「C_{1-6}アルキル基」とは、炭素原子を１～６個有する直鎖状アルキル基又は分岐鎖状アルキル基を示す。直鎖状アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシルのアルキル基が挙げられる。分岐鎖状アルキル基とは、例えば、イソプロピル、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、イソペンチル、１－エチルプロピル、イソヘキシル等のアルキル基が挙げられる。

[0031] 「C_{3-6}シクロアルキル基」とは、炭素原子を３～６個有する環状のアルキル基を示し、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル基が挙げられる。

[0032] 「C_{2-6}アルキニル基」とは、炭素原子を２～６個有するアルキニル基を示し、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル基等が挙げられる。

[0033] 「アリール基」とは、例えばフェニル、１－ナフチル、２－ナフチル基等が挙げられる。

[0034] 「ヘテロアリール基」とは、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれる、同一又は異なる１～４個の複素原子を含有する単環ヘテロアリール基又は縮環ヘテロアリール基を意味し、好ましくは５～１０員環であり、例えばピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル、インドリル、ベンゾフラニル、ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチエニル、テトラヒドロベンゾチエニル、ジヒドロベンゾジオキシニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、インダゾリル、キノリル、イソキノリル、テトラヒドロイミダゾピリジル基等が挙げられる。別の例は、ピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリ

ル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、インダゾリル、キノリル、イソキノリルである。

[0035] 「C_{3-6}シクロアルカン」とは、炭素原子を３～６個有する環状のアルカンを示し、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサンが挙げられる。

[0036] 「C_{1-6}アルコキシ基」とは、炭素原子を１～６個有する直鎖状アルコキシ基又は分岐鎖状アルコキシ基を示す。直鎖状アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシのアルコキシ基が挙げられる。分岐鎖状アルコキシ基とは、例えば、イソプロポキシ、イソブトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ、イソペンチルオキシ、１－エチルプロポキシ、イソヘキシルオキシ等のアルコキシ基が挙げられる。

[0037] 「C_{2-6}アルカノイル基」とは、炭素原子を２～６個有するアルカノイル基を示し、例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル等が挙げられる。

[0038] 「C_{2-6}アルカノイルアミノ基」とは、前記「C_{2-6}アルカノイル基」とアミノ基が結合した基を意味し、例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ、イソブチリルアミノ、バレリルアミノ、イソバレリルアミノ、ピバロイルアミノ等が挙げられる。

[0039] 「C_{1-6}アルコキシカルボニル基」とは、前記「C_{1-6}アルコキシ基」とカルボニル基が結合した基を意味し、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル基等が挙げられる。

[0040] 「C_{1-6}アルコキシカルボニルアミノ基」とは、前記「C_{1-6}アルコキシカルボニル基」とアミノ基が結合した基を意味し、例えば、メトキシカルボニルア

ミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、イソプロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ、イソブトキシカルボニルアミノ、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ、ペンチルオキシカルボニルアミノ基等が挙げられる。

[0041] 「C_{1-6}アルキルアミノ基」とは、１個あるいは同一又は異なった２個の前記「C_{1-6}アルキル基」とアミノ基が結合した基を意味し、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ブチルアミノ、ペンチルアミノ、ヘキシルアミノ、イソプロピルアミノ、イソブチルアミノ、ｔｅｒｔ－ブチルアミノ、イソペンチルアミノ、１－エチルプロピルアミノ、イソヘキシルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、エチルメチルアミノ、メチルプロピルアミノ、エチルプロピルアミノ基等が挙げられる。

[0042] 「C_{1-6}アルキルアミノスルホニル基」とは、前記「C_{1-6}アルキルアミノ基」とスルホニル基が結合した基を意味し、例えば、メチルアミノスルホニル、エチルアミノスルホニル、プロピルアミノスルホニル、ブチルアミノスルホニル、ペンチルアミノスルホニル、ヘキシルアミノスルホニル、イソプロピルアミノスルホニル、イソブチルアミノスルホニル、ｔｅｒｔ－ブチルアミノスルホニル、イソペンチルアミノスルホニル、１－エチルプロピルアミノスルホニル、イソヘキシルアミノスルホニル、ジメチルアミノスルホニル、ジエチルアミノスルホニル、ジプロピルアミノスルホニル、エチルメチルアミノスルホニル、メチルプロピルアミノスルホニル、エチルプロピルアミノスルホニル基等が挙げられる。

[0043] 「C_{3-6}シクロアルキルカルボニル基」とは、前記「C_{3-6}シクロアルキル基」とカルボニル基が結合した基を意味し、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル基が挙げられる。

[0044] 「C_{1-6}アルキルスルホニル基」とは、前記「C_{1-6}アルキル基」とスルホニル基が結合した基を意味し、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルス

ルホニル、イソプロピルスルホニル、イソブチルスルホニル、ｔｅｒｔ－ブチルスルホニル、イソペンチルスルホニル、１－エチルプロピルスルホニル、イソヘキシルスルホニル基等が挙げられる。

[0045] 「C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基」とは、前記「C_{1-6}アルキルスルホニル基」とアミノ基が結合した基を意味し、例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、プロピルスルホニルアミノ、ブチルスルホニルアミノ、ペンチルスルホニルアミノ、ヘキシルスルホニルアミノ、イソプロピルスルホニルアミノ、イソブチルスルホニルアミノ、ｔｅｒｔ－ブチルスルホニルアミノ、イソペンチルスルホニルアミノ、１－エチルプロピルスルホニルアミノ、イソヘキシルスルホニルアミノ基等が挙げられる。

[0046] 「C_{3-6}シクロアルキルアミノ基」とは、前記「C_{3-6}シクロアルキル基」とアミノ基が結合した基を意味し、シクロプロピルアミノ、シクロブチルアミノ、シクロペンチルアミノ、シクロヘキシルアミノ基が挙げられる。

[0047] 「アリールオキシ基」とは、前記「アリール基」とオキシ基が結合した基を意味し、例えばフェノキシ基、１－ナフトキシ基、２－ナフトキシ基等が挙げられる。

[0048] 「アリールスルホニル基」とは、前記「アリール基」とスルホニル基が結合した基を意味し、例えばフェニルスルホニル、１－ナフチルスルホニル、２－ナフチルスルホニル基等が挙げられる。

[0049] 「アリールスルホニルアミノ基」とは、前記「アリールスルホニル基」とアミノ基が結合した基を意味し、例えばフェニルスルホニルアミノ、１－ナフチルスルホニルアミノ、２－ナフチルスルホニルアミノ基等が挙げられる。

[0050] 「芳香族炭化水素環」とは、例えばベンゼン環、ナフタレン環等が挙げられる。

[0051] 「ヘテロ芳香環」とは、酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群より選ばれる、同一又は異なる１～４個の複素原子を含有する単環式ヘテロ芳香環又は縮環式ヘテロ芳香環を意味し、好ましくは５～１０員環であり、例

えばピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、トリアゾール、テトラゾール、オキサジアゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアジン、インドール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾイミダゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾイソオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイソチアゾール、インダゾール、キノリン、イソキノリン等が挙げられる。

[0052] 「ヘテロシクリル基」とは、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれる、同一又は異なる1～３個の複素原子を含有するヘテロシクリル基、好ましくは４～１０員の単環又は縮環のヘテロシクリル基を意味し、例えばアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、１，１－ジオキシドチオモルホリニル、インドリニル、イソインドリニル、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾオキサジニル基等が挙げられる。

[0053] 「ヘテロシクリルオキシ基」とは、前記の「ヘテロシクリル基」とオキシ基が結合した基を意味し、例えばアゼチジニルオキシ、ピロリジニルオキシ、ピペリジニルオキシ、オキセタニルオキシ、テトラヒドロフラニルオキシ、テトラヒドロピラニルオキシ、ピペラジニルオキシ、モルホリニルオキシ、チオモルホリニルオキシ、１，１－ジオキシドチオモルホリニルオキシ、インドリニルオキシ、イソインドリニルオキシ、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾオキサジニルオキシ基等が挙げられる。

[0054] 「ヘテロシクリルアミノ基」とは、前記の「ヘテロシクリル基」とアミノ基が結合した基を意味し、例えばアゼチジニルアミノ、ピロリジニルアミノ、ピペリジニルアミノ、オキセタニルアミノ、テトラヒドロフラニルアミノ、テトラヒドロピラニルアミノ、ピペラジニルアミノ、モルホリニルアミノ、チオモルホリニルアミノ、１，１－ジオキシドチオモルホリニルアミノ、インドリニルアミノ、イソインドリニルアミノ、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベ

ンゾオキサジニルアミノ基等が挙げられる。

[0055] C_{1-6}アルキルアミノ基、C_{3-6}シクロアルキルアミノ基、C_{2-6}アルカノイルアミノ基、C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基、又はC_{1-6}アルコキシカルボニルアミノ基は、具体的に明示される場合には置換基を有していてもよいが、確認のために記載すると、そのような場合、当該置換基は、それぞれの基のアルキル部分（例えば、C_{1-6}アルキルアミノ基のアルキル部分）に結合する。

[0056] 用語「置換されてもよい」は、置換基が結合してもよいことを意味する。しかしながら、R^4及びR^5が隣接する炭素原子と一緒になって形成するC_{3-6}シクロアルカンに関する、「該C_{3-6}シクロアルカンは、環中の１個の式CH_2が式NR^8で置換されてもよく」との記載は、式CH_2が式NR^8に置き換えられてもよいことを意味する。

[0057] 呼吸器合胞体ウイルス（ＲＳＶ）を含むニューモウイルス亜科のウイルスとは、パラミクソウイルス科に含まれるネガティブセンス一本鎖ＲＮＡウイルスであり、ヒト呼吸器合胞体ウイルス（ＨＲＳＶ）及びヒトメタニューモウイルス（ＨＭＰＶ）などが挙げられる。

[0058] 呼吸器合胞体ウイルス（ＲＳＶ）を含むニューモウイルス亜科のウイルスが関与する感染症とは、流行性のヒト及び動物における感染症であり、ＲＳＶ感染症及びＨＭＰＶ感染症などが挙げられる。

[0059] 本発明化合物（Ｉ）が塩を形成し、それが医薬品として用いられる場合、それは医薬上許容される塩が好ましい。「医薬上許容される塩」としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩及びリン酸塩の様な無機酸との塩又は酢酸塩、シュウ酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩及びｐ－トルエンスルホン酸塩の様な有機酸との塩が用いられるが、これらの塩に限定されるものではない。遊離体から当該塩への変換は従来の方法で行うことができる。

[0060] また、「医薬的に許容される塩」としては、無機塩基との塩及び有機塩基との塩等が挙げられる。無機塩基との塩の好適な例としては、例えば、アル

カリ金属塩（例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等）、アルミニウム塩及びアンモニウム塩等が挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン及びＮ，Ｎ－ジベンジルエチレンジアミン等との塩が挙げられる。

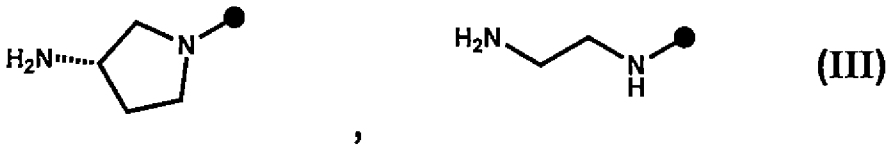
[0061] 本発明化合物において、好ましい態様を以下に挙げる。

A^1は、水素原子又はC_{1-6}アルキル基である化合物が好ましく、水素原子である化合物がより好ましい。

A^2は、水素原子、C_{1-6}アルキル基、又はC_{3-6}シクロアルキル基である化合物が好ましく、メチル基、エチル基、プロピル基、又はシクロプロピル基である化合物がより好ましい。

A^3は、１個のアミノ基で置換されてもよいC_{1-6}アルコキシ基、１個のアミノ基で置換されてもよいC_{1-6}アルキルアミノ基、１個のアミノ基で置換されてもよいC_{3-6}シクロアルキルアミノ基、又は１個のアミノ基で置換されてもよいヘテロシクリル基である化合物が好ましく、１個のアミノ基で置換されたC_{1-6}アルコキシ基、１個のアミノ基で置換されたC_{1-6}アルキルアミノ基、１個のアミノ基で置換されたC_{3-6}シクロアルキルアミノ基、又は１個のアミノ基で置換されたヘテロシクリル基である化合物がより好ましく、下記式群（ＩＩＩ）のいずれかの構造である化合物がさらに好ましい。

[0062] [化8]



(III)

,

A^4は、水素原子である化合物が好ましい。

R^1は、水素原子である化合物が好ましい。

R^2は、C_{1-6}アルキル基（該C_{1-6}アルキル基は、１個の水酸基で置換されてもよい。）、又はC_{3-6}シクロアルキル基である化合物が好ましく、C_{1-6}アルキル基、又はC_{3-6}シクロアルキル基である化合物がより好ましく、メチル基、エチル基、又はシクロプロピル基である化合物がさらに好ましい。

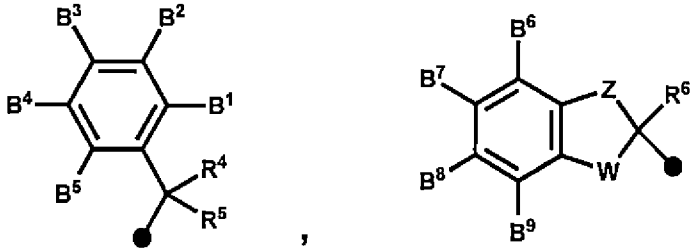
又は他の好ましい態様として、R^1及びR^2が、隣接する炭素原子と一緒になって、C_{3-6}シクロアルカンを形成した化合物が好ましい。

Ｙは、アリール基、ヘテロアリール基｛該アリール基及びヘテロアリール基は、ハロゲン原子、アミノ基、C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{2-6}アルカノイルアミノ基（該C_{2-6}アルカノイルアミノ基は、１個のC_{1-6}アルキルスルホニル基で置換されてもよい。）、C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基（該C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基は、１～３個のハロゲン原子で置換されてもよい。）、アリールスルホニルアミノ基、C_{1-6}アルキルスルホニル基、ヘテロシクリル基、アリール基、及びヘテロアリール基からなる群から選ばれる同一又は異なる１～３個の置換基で置換されてもよい。｝、又はヘテロシクリル基（ここで、該シクロシクリル基は、１個のオキソで置換されてもよい。）である化合物が好ましく、フェニル基、ピリジル基｛該フェニル基及びピリジル基は、ハロゲン原子、アミノ基、C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{2-6}アルカノイルアミノ基（該C_{2-6}アルカノイルアミノ基は、１個のC_{1-6}アルキルスルホニル基で置換されてもよい。）、C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基、フェニルスルホニルアミノ基、及びC_{1-6}アルキルスルホニル基からなる群から選ばれる同一又は異なる１～３個の置換基で置換されてもよい。｝である化合物がより好ましい。

又は他の好ましい態様として、Ｙが、式群（ＩＶ）のいずれかの構造である化合物が好ましい。

[0063]

[化9]



(IV)

このとき、Wは単結合であり、Ｚは、式（ＣＨ$_2$）$_n$であり、

ｎは、２～４の整数である化合物か、

又はWは式ＣＨ$_2$であり、Ｚは式ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$である化合物が好ましく、Wは単結合であり、Ｚは、式（ＣＨ$_2$）$_n$であり、ｎは、２～４の整数である化合物がより好ましい。

Ｂ^1、Ｂ^2、Ｂ^3、Ｂ^4、及びＢ^{5}は、同一又は異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、又はＣ$_{1-6}$アルキル基である化合物が好ましく、水素原子である化合物がより好ましい。

Ｂ^6、Ｂ^7、Ｂ^8、及びＢ^{9}は、同一又は異なって、それぞれ水素原子又はＣ$_{1-6}$アルキル基である化合物が好ましく、水素原子である化合物がより好ましい。

Ｒ^{4}及びＲ^{5}は、隣接する炭素原子と一緒になってＣ$_{3-6}$シクロアルカン｛該Ｃ$_{3-6}$シクロアルカンは、オキソ、水酸基、Ｃ$_{2-6}$アルカノイルアミノ基（該Ｃ$_{2-6}$アルカノイルアミノ基は、１個のＣ$_{1-6}$アルキルスルホニル基で置換されてもよい。）、及びＣ$_{1-6}$アルキルスルホニルアミノ基からなる群から選ばれる１個の置換基で置換されてもよい。｝を形成する化合物か、又は該Ｃ$_{3-6}$シクロアルカンが、環中の１個の式ＣＨ$_2$が式ＮＲ^{8}で置換された化合物が好ましく、Ｃ$_{3-6}$シクロアルカン｛該Ｃ$_{3-6}$シクロアルカンは、Ｃ$_{2-6}$アルカノイルアミノ基（該Ｃ$_{2-6}$アルカノイルアミノ基は、１個のＣ$_{1-6}$アルキルスルホニル基で置換されてもよい。）で置換されてもよい。｝を形成する化合物か、又は該Ｃ$_{3-6}$シクロアルカンが、環中の１個の式ＣＨ$_2$が式ＮＲ^{8}で置換された化合物がより好ましい。

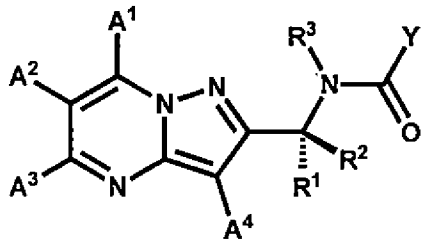
Ｒ^{6}は、アミノ基、Ｃ$_{1-6}$アルキル基（該Ｃ$_{1-6}$アルキル基はＣ$_{1-6}$アルキルスルホニ

ル基及びC_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基からなる群から選ばれる１個の置換基で置換されてもよい。）、C_{2-6}アルカノイルアミノ基（該C_{2-6}アルカノイルアミノ基は、スルファモイル基、C_{3-6}シクロアルキル基、C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基、C_{1-6}アルキルスルホニル基、C_{1-6}アルキルアミノスルホニル基、アリールスルホニル基、及びアリール基からなる群から選ばれる１個の置換基で置換されてもよい。）、C_{1-6}アルコキシカルボニルアミノ基、又はC_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基である化合物が好ましく、C_{2-6}アルカノイルアミノ基（該C_{2-6}アルカノイルアミノ基は、スルファモイル基、C_{1-6}アルキルスルホニル基、及びC_{1-6}アルキルアミノスルホニル基からなる群から選ばれる１個の置換基で置換されてもよい。）、C_{1-6}アルコキシカルボニルアミノ基、又はC_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基である化合物がより好ましい。

R^8は、１個のC_{1-6}アルキルスルホニル基で置換されたC_{2-6}アルカノイル基である化合物又はC_{1-6}アルキルスルホニル基である化合物が好ましく、１個のC_{1-6}アルキルスルホニル基で置換されたC_{2-6}アルカノイル基である化合物がより好ましい。

[0064] 本発明の他の好ましい態様は、

[0065] [化10]



（Ｉ）

［ここで、式（Ｉ）中、

A^1は、水素原子を示し、

A^2は、水素原子、C_{1-6}アルキル基、又はC_{3-6}シクロアルキル基を示し、

A^3は、C_{1-6}アルキルアミノ基（ここで、該C_{1-6}アルキルアミノ基は、１個のアミノ基で置換されてもよい。）、C_{3-6}シクロアルキルアミノ基（ここで、該C_{3-6}シクロアルキルアミノ基は、１個のアミノ基で置換されてもよい。）、

又はヘテロシクリル基（ここで、該ヘテロシクリル基は、水酸基及びアミノ基からなる群から選ばれる同一又は異なる１～２個の置換基で置換されてもよい。）を示し、

A^4は、水素原子、又はハロゲン原子を示し、

R^1は、水素原子を示し、

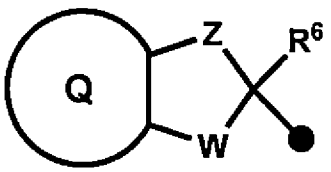
R^2は、C_{1-6}アルキル基、又はC_{3-6}シクロアルキル基を示し、

R^3は、C_{1-6}アルキル基｛ここで、該C_{1-6}アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基、及びヘテロシクリル基（ここで、該ヘテロシクリル基は、１～２個のオキソで置換されてもよい。）からなる群から選ばれる同一又は異なる１～３個の置換基で置換されてもよい。｝を示し、

Ｙは、フェニル基、又はピリジル基｛ここで、該フェニル基及びピリジル基は、ハロゲン原子、アミノ基、C_{1-6}アルキル基（ここで、該C_{1-6}アルキル基は、１個の水酸基で置換されてもよい。）、C_{1-6}アルコキシ基、C_{2-6}アルカノイルアミノ基（ここで、該C_{2-6}アルカノイルアミノ基は、１個のC_{1-6}アルキルスルホニル基で置換されてもよい。）、C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基（ここで、該C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基は、１～３個のハロゲン原子で置換されてもよい。）、及びアリールスルホニルアミノ基からなる群から選ばれる同一又は異なる１～３個の置換基で置換されてもよい。｝を示し、

又は、Ｙは、以下の式（ＩＩ’）の構造を示し、

[0066] [化11]



（ＩＩ'）

環Qは、ベンゼン環（ここで、該ベンゼン環は、１個のC_{1-6}アルキル基で置換されてもよい。）を示し、

Ｗが単結合であり、Ｚは、式$(CH_2)_n$を示し、

ｎは、２又は３の整数を示し、

R^6は、C_{2-6}アルカノイルアミノ基（ここで、該C_{2-6}アルカノイルアミノ基は、C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基、C_{1-6}アルキルスルホニル基、及びC_{1-6}アルキルアミノスルホニル基からなる群から選ばれる１個の置換基で置換されてもよい。）、C_{1-6}アルコキシカルボニルアミノ基、又はC_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基である。］

で表される化合物、又はその医薬上許容される塩である。

[0067] 本発明化合物（Ｉ）には、光学異性体、立体異性体、位置異性体、又は回転異性体が存在する場合があり、本発明化合物の範囲には、それらの異性体が全て含まれる。また、それらの内の単一の異性体も、その混合物も、本発明の化合物の範囲に含まれる。また、本発明化合物（Ｉ）が水和物又は溶媒和物を形成する場合、これらも本発明の範囲内に含まれる。同様に、本発明化合物の水和物又は溶媒和物の医薬上許容される塩も本発明の範囲内に含まれる。さらに、本発明化合物（Ｉ）は同位元素（例えば、Ｄ、^{3}Ｈ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{15}Ｎ、^{35}Ｓ、^{125}Ｉ等）で標識されていてもよい。

[0068] 本発明化合物（Ｉ）又は医薬上許容される塩を、そのまま或いは薬理学的に許容される担体とともに、自体公知の手段に従って製剤化することによって、医薬が製造される。薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機或いは無機担体物質、例えば、固形製剤における賦形剤（例えば、乳糖、白糖、Ｄ－マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸等）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカ等）、結合剤（例えば、結晶セルロース、白糖、Ｄ－マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等）、崩壊剤（例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、低置換度ヒドロ

キシプロピルセルロース等）、又は液状製剤における溶剤（例えば、注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油等）、溶解補助剤（例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、Ｄ－マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等）、懸濁化剤（例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤、若しくは例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子等）、等張化剤（例えば、ブドウ糖、Ｄ－ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、Ｄ－マンニトール等）、緩衝剤（例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等）、無痛化剤（例えば、ベンジルアルコール等）等が挙げられる。また、製剤化の際に、必要に応じて、防腐剤（例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等）、抗酸化剤（例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸等）、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤等を用いることもできる。

[0069] 本発明化合物（Ｉ）又は医薬上許容される塩は、経口的又は非経口的（例えば、静脈、局所、直腸投与等）に投与することができる。その投与剤型は、例えば、錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、散剤、顆粒剤、粉剤、トローチ剤、カプセル剤（ソフトカプセルを含む）、液剤、注射剤（例えば、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤等）、外用剤（例えば、経鼻投与製剤、経皮製剤、軟膏剤、クリーム剤等）、坐剤（例えば、直腸坐剤、膣坐剤等）、徐放剤（例えば、徐放性マイクロカプセル等）、ペレット、点滴剤等であり、いずれも慣用の製剤技術（例えば、第１６改正日本薬局方に記載する方法等）によって製造することができる。

[0070] 本発明化合物（Ｉ）又は医薬上許容される塩の投与量は、投与対象、投与経路、疾患、患者の年齢、体重及び症状によって適宜選択される。例えば、成人患者を治療する場合、その投与量は１日１～５０００ｍｇであり、この量を１日１回又は数回に分けて投与する。

[0071] 本発明化合物（Ｉ）及びその医薬上許容される塩は、当業者に公知である種々の有機合成手法を組み合わせて用いて合成することができる。例えば、以下に製造法を示すが、本合成法に限られたものではない。また、以下の反応式中R^1、R^2、R^3、A^1、A^2、A^3、A^4及びＹは、前記と同意義である。

[0072] 本発明の化合物は、いずれも刊行物に未記載の新規化合物であるが、刊行物に記載の公知の方法又はそれと類似した方法で製造することができる。刊行物としては、例えばオーガニック・ファンクショナル・グループ・プレパレーションズ（Ｏｒｇａｎｉｃ Ｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ Ｇｒｏｕｐ Ｐｒｅｐａｒａｔｉｏｎｓ，１９６８年，Ｓ．Ｒ．サンドラーら著，Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ ＩＮＣ.）、シンセティック・オーガニック・ケミストリー（Ｓｙｎｔｈｅｔｉｃ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，１９６１年，Ｓ．Ｒ．ワーグナーら著，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＩＮＣ.)、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ（Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｏｎｓ，１９８９年，Ｒ．Ｃ．ラロック著，ＶＣＨ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ，ＩＮＣ.）、エンサイクロペディア・オブ・レージェンツ・フォー・オーガニック・シンセシス（Ｅｎｃｙｃｌｏｐｅｄｉａ ｏｆ Ｒｅａｇｅｎｔｓ ｆｏｒ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，１９９５年，Ｌ．Ａ．パケットら著，Ｗｉｌｅｙ ＩＮＣ.)、コンペンジアム・オブ・オーガニック・シンセティック・メソッド（Ｃｏｍｐｅｎｄｉｕｍ ｏｆ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｔｉｃ Ｍｅｔｈｏｄｓ，第１２版，２００９年，マイケル Ｂ．スミス著，Ｗｉｌｅｙ ＩＮＣ.）等があげられる。

[0073] 「不活性溶媒」とは例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ピリジン等の芳香族系溶媒；ヘキサン、ペンタン、シクロヘキサン等の炭化水素系溶媒

；ジクロロメタン、クロロホルム、１，２－ジクロロエタン、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素系溶媒；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、１，２－ジメトキシエタン、１，４－ジオキサン等のエーテル系溶媒；酢酸エチル、ギ酸エチル等のエステル系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ｔｅｒｔ－ブチルアルコール、エチレングリコール等のアルコール系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；Ｎ、Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ－メチルピロリドン、Ｎ、Ｎ－ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド系溶媒；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル系溶媒及び水であり、並びにこれらの均一系及び不均一系混合溶媒等であるがこれらに限定されることはない。これらの不活性溶媒は当業者に公知である種々の反応条件に応じて適宜選択される。

[0074] 「塩基」とは例えば、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム等のアルカリ金属又はアルカリ土類金属の水素化物；リチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド等のアルカリ金属又はアルカリ土類金属のアミド；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム　ｔｅｒｔ－ブトキシド等のアルカリ金属又はアルカリ土類金属の低級アルコキシド；ブチルリチウム、ｓｅｃ－ブチルリチウム、ｔｅｒｔ－ブチルリチウム、メチルリチウム等のアルキルリチウム；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウム等のアルカリ金属又はアルカリ土類金属の水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等のアルカリ金属又はアルカリ土類金属の炭酸塩；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属又はアルカリ土類金属の炭酸水素塩；トリエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン（ＤＢＵ）、１，５－ジアザビシクロ［４．３．０］ノン－５－エン（Ｄ

ＢＮ）、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン等のアミン；ピリジン、イミダゾール、２，６－ルチジン等の塩基性複素環化合物等であるがこれらに限定されることはない。これらの塩基は当業者に公知である種々の反応条件に応じて適宜選択される。

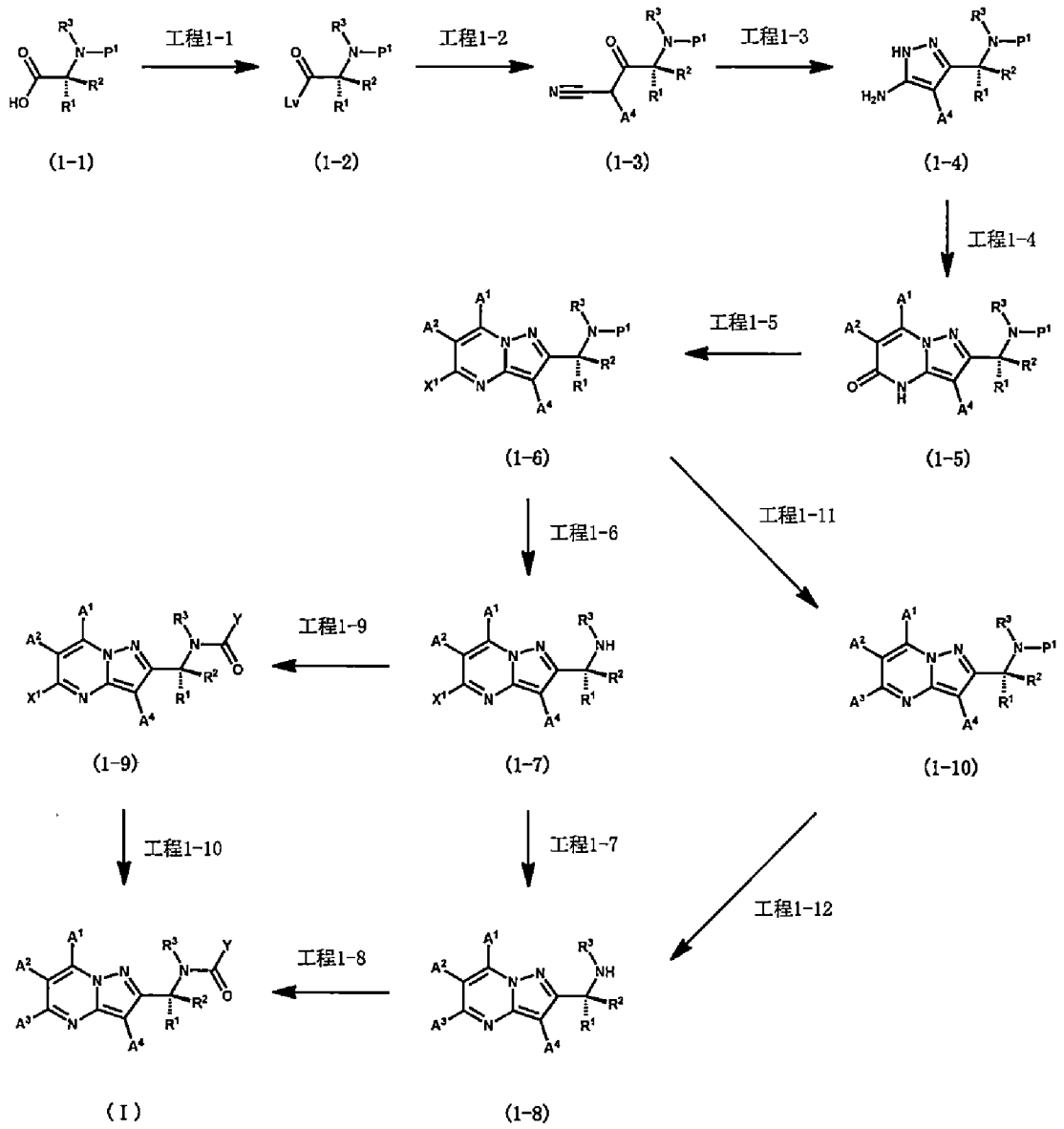
[0075] 「酸」とは例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸及びｐ－トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、ギ酸、酢酸等の有機酸であるがこれらに限定されることはない。これらの酸は当業者に公知である種々の反応条件に応じて適宜選択される。

[0076] 〔製造法１〕

本発明化合物（Ｉ）は、スキーム１に示す方法によって製造することができる。

[0077] （スキーム１）

[化12]



式中、Ｌｖは、メトキシ基，エトキシ基，メトキシメチルアミノ基等の脱離基を示す。

Ｐ[1]は、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、アセチル基又はベンジル基等のアミノ基の保護基を示す［プロテクティブ　グループズ　イン　オーガニック　シンセシス（Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ　Ｇｒｏｕｐｓ　ｉｎ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，第４版、２００６年，Ｔ．Ｗ．グリーンら著，Ｗｉｌ

ｅｙ ＩＮＣ.）参照]。

X^1は、ハロゲン原子、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等の脱離基を示す。

工程１－１：不活性溶媒中、化合物（１－１）を炭酸セシウム等の塩基存在下、ヨウ化メチル、ヨウ化エチル等のハロゲン化アルキルを用いて、アルキル化することにより、化合物（１－２）を得ることができる。また、不活性溶媒中、トリメチルシリルジアゾメタン等のアルキル剤と作用させることにより、化合物（１－２）を得ることができる。さらに、アルコール溶媒中、硫酸等の酸を作用することにより、化合物（１－２）を得ることができる。もしくは、不活性溶媒中、塩基存在下又は非存在下、メタノール、エタノール等のアルコール類又はメトキシメチルアミン等のアルコキシアミン化合物との脱水縮合反応に供することにより、化合物（１－２）を得ることができる。ここで脱水縮合反応とは、不活性溶媒中、塩基存在下又は非存在下、Ｎ，Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミド、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩、ジフェニルホスホリルアジド又はカルボニルジイミダゾール等の縮合剤を用いたエステル化反応又はアミド化反応、或いはクロロ炭酸エチル、クロロ炭酸イソブチル又はピバロイルクロリド等を用いた混合酸無水物経由のエステル化反応又はアミド化反応等を意味する[ペプチド合成の基礎と実験 （1995年，脇　道典ら著，丸善株式会社）参照]。ここで縮合剤を用いたエステル化反応又はアミド化反応の際、必要に応じて１－ヒドロキシベンゾトリアゾール等の添加剤を使用することができる。カルボン酸（１－１）は、市販化合物、公知化合物として入手可能である。また、カルボン酸（１－１）は、当業者に公知である種々の有機合成手法を用いて市販化合物又は公知化合物より合成することが可能である。

工程１－２：不活性溶媒中、化合物（１－２）に対し、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、リチウムヘキサメチルジシラジド等の塩基存在下、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル化合物を作用させることにより、化合物（１－３）を得ることができる。

工程１－３：不活性溶媒中、化合物（１－３）を酢酸等の酸存在下又は非存在下、ヒドラジン水和物と作用させることにより、化合物（１－４）を得ることができる。

工程１－４：不活性溶媒中、化合物（１－４）を炭酸セシウム等の塩基存在下又は非存在下、エチル（2E)-3-エトキシ-2-メチルプロパ-2-エノアート等のアクリル酸エステルと作用させることにより、化合物（１－５）を得ることができる。種々のアクリル酸エステルは市販化合物、公知化合物として入手可能である。また、種々のアクリル酸エステルは、当業者に公知である種々の有機合成手法を用いて市販化合物又は公知化合物より合成することが可能である。

工程１－５：化合物（１－６）のX^1がハロゲン原子を示す場合、化合物（１－５）を不活性溶媒中又は無溶媒にて、塩基存在下又は非存在下、塩化チオニル、三塩化リン、五塩化リン、三臭化リン、五臭化リン、オキシ塩化リン等のハロゲン化剤を用いてハロゲン化反応を行うことにより化合物（１－６）を得ることができる。或いは化合物（１－６）のX^1がトリフルオロメタンスルホニルオキシ基を示す場合、不活性溶媒中、塩基存在下又は非存在下、化合物（１－５）をトリフルオロメタンスルホニル化剤と反応することにより、化合物（１－６）を得ることができる。ここでトリフルオロメタンスルホニル化剤とは例えば、トリフルオロメタンスルホン酸無水物、Ｎ－フェニル－ビス（トリフルオロメタンスルホンイミド）等である［コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ（Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｏｎｓ，１９８９年，Ｒ．Ｃ．ラロック著，ＶＣＨ　Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ，ＩＮＣ.）参照］。

工程１－６：不活性溶媒中、化合物（１－６）のアミノ基の保護基P^1を当業者に公知である種々の有機合成手法［プロテクティブ　グループズ　インオーガニック　シンセシス（Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，第４版、２００６年，Ｔ．Ｗ．グリーンら著，Ｗｉｌｅｙ ＩＮＣ.）参照］を用いて除去することにより、アミン化合物

（１－７）を得ることができる。

工程１－７：不活性溶媒中、化合物（１－７）に塩基存在下又は非存在下、ピロリジン等のアミン化合物又はメタノール、エタノール等のアルコール化合物を作用させることにより、化合物（１－８）を得ることができる。もしくは不活性溶媒中、塩基存在下又は非存在下、遷移金属触媒存在下、必要に応じて配位子を用いて、化合物（１－７）をアミン化合物、アルコール化合物、有機金属化合物、オレフィン化合物又は末端アルキン化合物とのカップリング反応に供することにより、化合物（１－８）を得ることができる。ここでカップリング反応としては、当業者に公知なカップリング反応の条件が挙げられ、例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ（Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｏｎｓ，１９８９年，Ｒ．Ｃ．ラロック著，ＶＣＨ　Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ，ＩＮＣ.）等に記載の方法、それに準じた方法又はこれらの方法を組み合わせることにより実施することができる。ここで有機金属化合物として、例えばマグネシウム反応剤、亜鉛反応剤、ホウ素反応剤又はスズ反応剤等が挙げられ、市販化合物、公知化合物又は当業者に公知である種々の有機合成手法を用いて市販化合物又は公知化合物より合成した化合物を用いることができる。ここで、オレフィン化合物及び末端アルキン化合物として、市販化合物、公知化合物又は当業者に公知である種々の有機合成手法を用いて市販化合物又は公知化合物より合成した化合物を用いることができる。ここで遷移金属触媒とは、例えば酢酸パラジウム（ＩＩ）、塩化パラジウム（ＩＩ）、ビス（トリフェニルホスフィン）酢酸パラジウム（ＩＩ）、ビス（トリフェニルホスフィン）塩化パラジウム（ＩＩ）、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム（０）、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム（０）、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（０）、塩化［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）、塩化アリルパラジウム（ＩＩ）、ビス（アセトニトリル）塩化パラジウム（ＩＩ）、［１，３－ビス（２，６－ジイソプロピルフェニル）イミダゾル－２－イ

リデン］（３－クロロピリジル）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド又は［１，３－ビス（２，６－ジイソプロピルフェニル）イミダゾリデン］（３－クロロピリジル）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド、［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 ジクロロメタン錯体（１：１）、銅粉、塩化銅（Ｉ）、臭化銅（Ｉ）、ヨウ化銅（Ｉ）、酢酸銅（Ｉ）等が挙げられる。配位子とは例えばトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリ(２－フリル)ホスフィン、２，２－ビス（ジフェニルホスフィノ）－１，１－ビナフチル（ＢＩＮＡＰ）、２－（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）ビフェニル、１，１－ビス(ジフェニルホスフィノ）フェロセン、１，１０－フェナントロリン、Ｎ，Ｎ’－ジメチルエチレンジアミン又はテトラメチルエチレンジアミン等が挙げられる。

工程１－８：不活性溶媒中、塩基存在下又は非存在下、アミン化合物（１－８）と酸ハライド化合物又はカルボン酸化合物をアミド化反応に供することにより、本発明化合物（Ｉ）を得ることができる。酸ハライド化合物又はカルボン酸化合物は、市販の化合物又は公知化合物として入手可能である。また、酸ハライド化合物又はカルボン酸化合物は、当業者に公知である種々の有機合成手法を用いて市販化合物又は公知化合物より合成することが可能である。ここでアミド化反応とは、不活性溶媒中、塩基存在下又は非存在下、Ｎ，Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミド、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩、ジフェニルホスホリルアジド又はカルボニルジイミダゾール等の縮合剤を用いたアミド化反応、或いはクロロ炭酸エチル、クロロ炭酸イソブチル又はピバロイルクロリド等を用いた混合酸無水物経由のアミド化反応等を意味する[ペプチド合成の基礎と実験,（1995年，脇　道典ら著，丸善株式会社）参照]。ここで縮合剤を用いたアミド化反応の際、必要に応じて１－ヒドロキシベンゾトリアゾール等の添加剤を使用することができる。

工程１－９：前記の工程１－８と同様の手法により、化合物（１－７）を化合物（１－９）に変換することができる。

工程１－１０：前記の工程１－７と同様の手法により、化合物（１－９）を本発明化合物（Ｉ）に変換することができる。

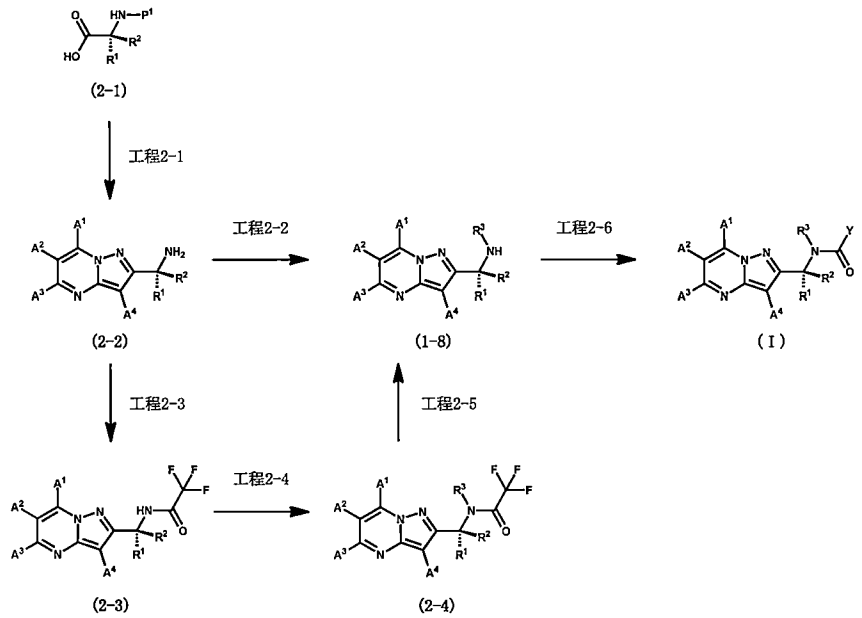
工程１－１１：前記の工程１－７と同様の手法により、化合物（１－６）を化合物（１－１０）に変換することができる。

工程１－１２：前記の工程１－６と同様の手法により、化合物（１－１０）を化合物（１－８）に変換することができる。

本発明化合物（Ｉ）は、スキーム２に示す方法によって製造することもできる。

[0078]（スキーム２）

[化13]



工程２－１：前記の工程１－１～工程１-７と同様の手法又は工程１－１～工程１－５、工程１－１１及び工程１－１２と同様の手法により、化合物（２－１）を化合物（２－２）に変換することができる。

工程２－２：不活性溶媒中、化合物（２－２）に炭酸カリウムのような塩基存在下又は非存在下、ヨウ化メチル、ヨウ化エチル等のアルキルハライドを作用させることにより、化合物（１－８）を得ることができる。また、化合物（２－２）を種々の還元的アミノ化反応［コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ（Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ　Ｏｒｇａ

ｎｉｃ　Ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｏｎｓ，１９８９年，Ｒ．Ｃ．ラロック著，ＶＣＨ　Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ，ＩＮＣ.）参照］により、化合物（１－８）に変換できる。

工程２－３：不活性溶媒中、化合物（２－２）にトリエチルアミンのような塩基存在下又は非存在下、トリフルオロ酢酸エステル、トリフルオロ酢酸無水物等のトリフルオロアセチル化剤を作用させることにより、化合物（２－３）を得ることができる。

工程２－４：

化合物（２－３）を当業者に公知である種々のアルキル化反応［コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ（Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｏｎｓ，１９８９年，Ｒ．Ｃ．ラロック著，ＶＣＨ　Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ，ＩＮＣ.）参照］により、化合物（２－４）に変換することができる。

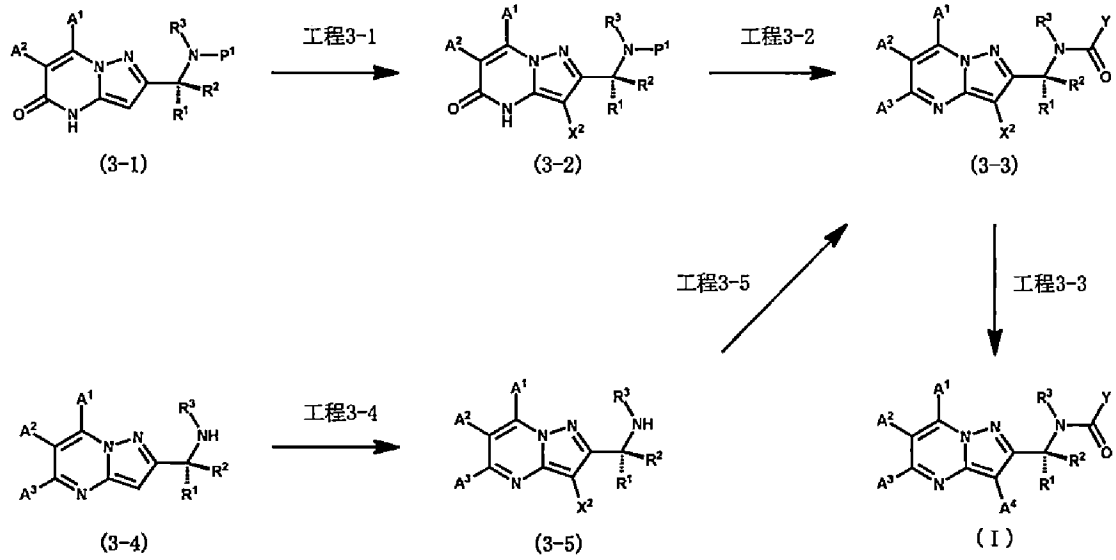
工程２－５：化合物（２－４）を当業者に公知である種々の加水分解反応［プロテクティブ　グループズ　イン　オーガニック　シンセシス（Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ　Ｇｒｏｕｐｓ　ｉｎ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，第４版、２００６年，Ｔ．Ｗ．グリーンら著，Ｗｉｌｅｙ　ＩＮＣ.）参照］により、化合物（１－８）に変換することができる。

工程２－６：前記の工程１－８と同様の手法により、化合物（１－８）を本発明化合物（Ｉ）に変換することができる。

本発明化合物（Ｉ）は、スキーム３に示す方法によって製造することもできる。

[0079]（スキーム３）

[化14]



式中、X^2は、ハロゲン原子を示す。

化合物（１－５）及び化合物（１－８）が、それぞれ、化合物（３－１）及び（３－４）で示される場合、以下の方法にて本発明化合物（Ｉ）に変換できる。

工程３－１：不活性溶媒中、化合物（３－１）にＮ－クロロスクシンイミド、Ｎ－ブロモスクシンイミド、Ｎ－ヨードスクシンイミド、Ｓｅｌｅｃｔｆｌｕｏｒｏ（ＡＩＲ Ｐｒｕｄｕｃｔｓ ａｎｄ Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ商標）等のハロゲン化剤を作用させることにより、化合物（３－２）を得ることができる。

工程３－２：前記の工程１－５～工程１－１２と同様の手法により、化合物（３－２）を化合物（３－３）に変換することができる。

工程３－３：不活性溶媒中、塩基存在下又は非存在下、遷移金属触媒存在下、必要に応じて配位子を用いて、化合物（3-3）を有機金属化合物、オレフィン化合物又は末端アルキン化合物とのカップリング反応に供することにより本発明化合物（Ｉ）を製造することができる。ここでカップリング反応としては、当業者に公知なカップリング反応の条件が挙げられ、例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ（Ｃｏｍｐｒｅ

ｈｅｎｓｉｖｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｏｎｓ，１９８９年，Ｒ．Ｃ．ラロック著，ＶＣＨ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ，ＩＮＣ.）等に記載の方法、それに準じた方法又はこれらの方法を組み合わせることにより実施することができる。ここで有機金属化合物として、例えばマグネシウム反応剤、亜鉛反応剤、ホウ素反応剤又はスズ反応剤等が挙げられ、市販化合物、公知化合物又は当業者に公知である種々の有機合成手法を用いて市販化合物又は公知化合物より合成した化合物を用いることができる。ここで、オレフィン化合物及び末端アルキン化合物として、市販化合物、公知化合物又は当業者に公知である種々の有機合成手法を用いて市販化合物又は公知化合物より合成した化合物を用いることができる。ここで遷移金属触媒とは、例えば酢酸パラジウム（ＩＩ）、塩化パラジウム（ＩＩ）、ビス（トリフェニルホスフィン）酢酸パラジウム（ＩＩ）、ビス（トリフェニルホスフィン）塩化パラジウム（ＩＩ）、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム（０）、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム（０）、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（０）、塩化［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）、塩化アリルパラジウム（ＩＩ）、ビス（アセトニトリル）塩化パラジウム（ＩＩ）、［１，３－ビス（２，６－ジイソプロピルフェニル）イミダゾル－２－イリデン］（３－クロロピリジル）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド又は［１，３－ビス（２，６－ジイソプロピルフェニル）イミダゾリデン］（３－クロロピリジル）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド、銅粉、塩化銅（Ｉ）、臭化銅（Ｉ）、ヨウ化銅（Ｉ）、酢酸銅（Ｉ）等が挙げられる。配位子とは例えばトリフェニルホスフィン、トリフリルホスフィン、トリブチルホスフィン、２，２－ビス（ジフェニルホスフィノ）－１，１－ビナフチル（ＢＩＮＡＰ）、２－（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）ビフェニル、１，１－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、１，１０－フェナントロリン、Ｎ，Ｎ’－ジメチルエチレンジアミン又はテトラメチルエチレンジアミン等が挙げられる。

工程３－４：前記の工程３－１と同様の手法により、化合物（３－４）を化

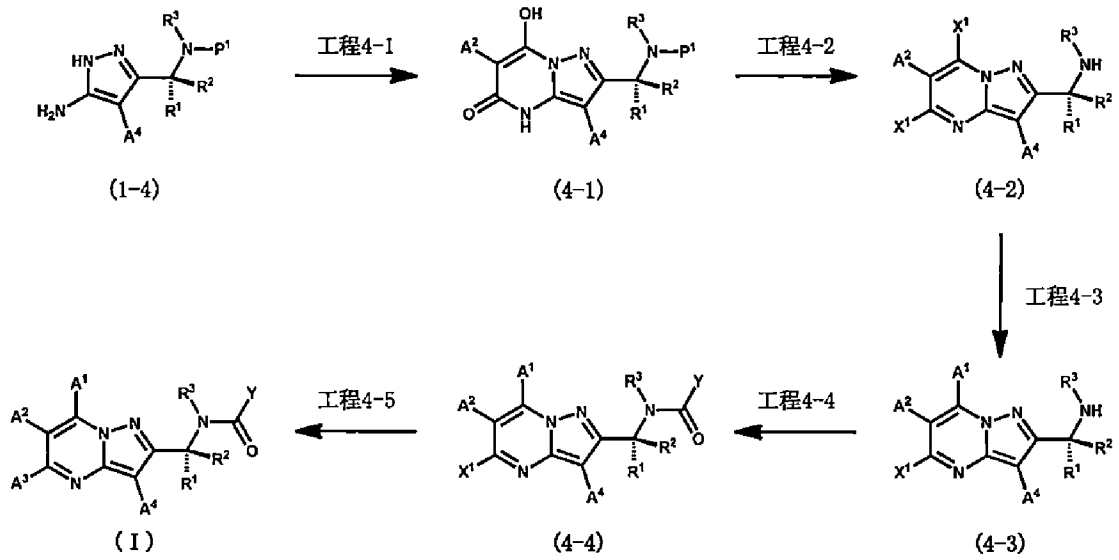
合物（３－５）に変換することができる。

工程３－５：前記の工程１－８と同様の手法により、化合物（３－５）を化合物（３－３）に変換することができる。

本発明化合物（Ｉ）は、スキーム４に示す方法によって製造することもできる。

[0080]（スキーム４）

[化15]



式中、X^1は、ハロゲン原子、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等の脱離基を示す。

工程４－１：不活性溶媒中、化合物（１－４）をナトリウムエトキシド等の塩基存在下又は非存在下、ジエチルマロネート等のマロン酸ジエステルと作用させることにより、化合物（４－１）を得ることができる。種々のマロン酸ジエステルは市販化合物、公知化合物として入手可能である。また、種々のマロン酸ジエステルは、当業者に公知である種々の有機合成手法を用いて市販化合物又は公知化合物より合成することが可能である。

工程４－２：前記の工程１－５及び１－６と同様の手法により、化合物（４－１）を化合物（４－２）に変換することができる。

工程４－３：前記の工程１－７と同様の手法により、化合物（４－２）を化

合物（４－３）に変換することができる。

工程４－４：前記の工程１－９と同様の手法により、化合物（４－３）を化合物（４－４）に変換することができる。

工程４－５：前記の工程１－７と同様の手法により、化合物（４－４）を本発明化合物（Ｉ）に変換することができる。

[0081] さらに、工程を実施する順番を変更する、ヒドロキシ基やアミノ基に保護基を施して反応を実施し後の工程で脱保護を実施する、それぞれの工程途中において新たな工程を追加することにより、R^1、R^2、R^3、A^1、A^2、A^3、A^4及びＹを本発明から逸脱しない範囲内で、当業者に公知である種々の有機合成手法を用いて官能基変換することでも本発明化合物（Ｉ）は製造できる。

[0082] アミノ基の保護基としては、例えば、ペプチド合成時に一般的に用いられるC_{1-6}アシル基（ホルミル、アセチル、プロピオニル等）、C_{2-12}アルコキシカルボニル基（メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、９－フルオレニルメチレノキシカルボニル等）、アリールカルボニル基（ベンゾイル等）、トリチル基、フタロイル基、Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノメチレン基、置換シリル基（トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル、ｔｅｒｔ－ブチルジエチルシリル等）、C_{2-6}アルケニル基（１－アリル等）が挙げられる。これらの基は、ハロゲン原子、C_{1-6}アルコキシ基（メトキシ、エトキシ、プロポキシ等）、及びニトロ基から選ばれる１つ以上の置換基で置換されていてもよい。

[0083] ヒドロキシ基の保護基としては、例えば、C_{1-6}アルキル基（メチル、エチル、ｔｅｒｔ－ブチル等）、C_{7-20}アラルキル基（ベンジル、トリチル等）、フェニル基、置換シリル基（トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル、ｔｅｒｔ－ブチルジエチルシリル等）、C_{2-6}アルケニル基（１－アリル等）、C_{1-6}アシル基（ホルミル、アセチル、プロピオニル等）、C_{2-12}アルコキシカルボニル基（メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル、ベンジ

ルオキシカルボニル、９－フルオレニルメチレノキシカルボニル等）、アリールカルボニル基（ベンゾイル等）、２－テトラヒドロピラニル基、２－テトラヒドロフラニル基が挙げられる。これらの基は、ハロゲン原子、C_{1-6}アルコキシ基（メトキシ、エトキシ、プロポキシ等）、ニトロ基から選ばれる１つ以上の置換基で置換されていてもよい。

[0084] 本発明化合物の一般的製造法の反応温度とは、－７８℃乃至２５０℃、好ましくは－７８℃乃至１２０℃である。反応時間は５分乃至３日間であり、好ましくは３０分間乃至１８時間である。本製造方法は常圧下、加圧下、マイクロウエーブ照射下等で実施することができる。

実施例

[0085] 以下、参考例、実施例及び試験例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、これらは本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

[0086] 参考例、実施例において、後処理の際の「Phase Separator」とはBiotage社のISOLUTE（商標登録）Phase Separatorである。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して精製した際には、メルク「シリカゲル60」、富士シリシア化学「シリカゲルPSQ60」、関東化学「シリカゲル60」、「シリカゲル60N」、富士シリシア化学「クロマトレックスNH」、もしくはパックドカラムBiotage社SNAP Cartridge KP-NH、Biotage社SNAP Cartridge KP-Sil、Biotage社SNAP Cartridge HP-Sil、GRACE社REVELERISTM (Amino, 40 μM) 及びGRACE社REVELERISTM (Silica, 40 μM) 等を使用した。特に断りがない限り、富士シリシア化学「シリカゲルPSQ60」、関東化学「シリカゲル60N」もしくはパックドカラムを使用した。分取薄層クロマトグラフィー（PTLC）を使用して精製した際にはメルク社シリカゲル$60F_{254}$、20 cm×20 cmを使用した。超臨界流体クロマトグラフィー（SFC）法による分取精製はWaters社のSFC30を用いた。精製の際の「逆相カラムクロマトグラフィー」（以下、逆相分取HPLCと記載する場合もある）には，Waters Sunfire prep C18 OBD, 5.0 μm, φ30×50 mmまたはYMC-Actus Triart C18, 5.0 μm, φ30×50 mm, Xbridge Pre

p C18 5.0 μm OBD, φ30×50 mm, Water XSlect CSH C18, 5.0 μm, φ30×50 mmを用いた（以下、逆相分取HPLCと記載する場合もある）。分取条件は下記3条件より適宜選択し、精製を行った。

分取装置：Agilent 1260 及び Agilent 6130

移動相A：0.1%ギ酸含有水，B：0.1%ギ酸含有アセトニトリル，

流速：50 mL/min

分取条件1：

0.0-0.5 min (A液/B液 = 90/10)

0.5-7.5 min (A液/B液 = 90/10～20/80)

7.5-7.9 5min (A液/B液 = 20/80)

7.95-8.0 min (A液/B液 = 20/80～5/95)

8.0-9.0 min (A液/B液 = 5/95)

分取条件2：

0.0-0.5 min (A液/B液 = 95/5)

0.5-7.5 min (A液/B液 = 95/5～50/50)

7.5-7.95 min (A液/B液 = 50/50)

7.95-8.0 min (A液/B液 = 50/50～5/95)

8.0-9.0 min (A液/B液 = 5/95)

分取条件3：

0.0-0.5 min (A液/B液 = 80/20)

0.5-7.0 min (A液/B液 = 80/20～5/95)

7.0-7.45 min (A液/B液 = 5/95)

7.45-7.5 min (A液/B液 = 5/95～1/99)

7.5-9.0 min (A液/B液 = 1/99)

[0087] 以下の参考例、実施例中記載の各機器データは以下の測定機器で測定した。

NMRスペクトル：日本電子社JNM-ECA600（600 MHz）、日本電子社JNM-ECA500（500 MHz）、Varian社UNITYNOVA300（300 MHz）、Varian社GEMINI2000/200

（200 MHz）

MSスペクトル：島津社LCMS-2010EVあるいはmicromass社 Platform LC

以下の参考例、実施例において、高速液体クロマトグラフィーマススペクトル（LCMS）は以下の条件により測定した。

分析条件1

測定機器：micromass社 Platform LC及びAgilent社 Agilent1100

カラム：Waters社 SunFire C18, 2.5 μm, φ4.6×50 mm

イオン化法：電子衝撃イオン化法Electron Spray Ionization：ESI

溶媒：A液；0.1%トリフルオロ酢酸含有水、B液；0.1%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル

検出法：254 nm, 流速：1 mL/min

グラジエント：0 min（A液/B液 = 90/10）、0.5 min（A液/B液 = 90/10）、5.5 min（A液/B液 = 20/80）、6.0 min（A液/B液 = 1/99）、6.3 min（A液/B液 = 1/99）

分析条件2（以下、mode H と記載する）

測定機械：Agilent 1290及びAgilent 6130

カラム：Waters Acquity CSH C18, 1.7 μm, φ2.1×50 mm

イオン化法：電子衝撃イオン化法Electron Spray Ionization：ESI

溶媒：A液；0.1%ギ酸含有水、B液；0.1%ギ酸含有アセトニトリル

検出法：254 nm

流速及びグラジエント：0.8 mL/min, 0min（A液/B液 = 80/20）→1.2 min（A液/B液 = 50/50），1.0 mL/min →1.38 min（A液/B液 = 3/97）.

分析条件3（以下、mode N と記載する）

測定機器、カラム、溶媒、イオン化法、検出法は分析条件2と同じ。

流速及びグラジエント：0.8 mL/min, 0 min（A液/B液 = 80/20）→1.2-1.4 min（A液/B液 =1/99）.

分析条件4（以下、mode L と記載する）

流速及びグラジエント：0 min（A液/B液 = 70/30）→0.8 min（A液/B液 = 5/

95）、1.5 mL/min →1.0-1.4 min（A液/B液 = 1/99）

[0088] 以下の参考例、実施例において、超臨界流体クロマトグラフィー（SFC）法による分析はWaters社のUPC2を用いた。

[0089] 以下の参考例、実施例において、化合物名はACD/Name（ACD/Labs 12.01, Advanced Chemistry Development Inc.）により命名した。

[0090] 本参考例、実施例中、以下の用語及び試薬は下記のように表記した。

AcCl（塩化アセチル）、AcOH（酢酸）、Boc（tert-ブトキシカルボニル）、Brine（飽和食塩水）、br s（広幅1重線）、Bu（ブチル）、$CDCl_3$（重水素化クロロホルム）、CD_3OD（重水素化メタノール）、$CHCl_3$（クロロホルム）、CMBP（シアノメチレントリブチルホスホラン）、CO_2（二酸化炭素）、cPr（シクロプロピル）、Cs_2CO_3（炭酸セシウム）、CuI（ヨウ化銅（Ｉ））、d（2重線）、dd（2重2重線）、DIPEA（N,N-ジイソプロピルエチルアミン）、DMAP（N,N-ジメチル-4-アミノピリジン）、DMF（N,N-ジメチルホルムアミド）、DMSO（ジメチル スルホキシド）、DMSO-d_6（重水素化ジメチルスルホキシド）、dt（2重3重線）、ee（エナンチオマー過剰率）、ESI（エレクトロスプレーイオン化）、Et（エチル）、EtI（ヨウ化エチル）、Et_3N（トリエチルアミン）、Et_2O（ジエチルエーテル）、EtOAc（酢酸エチル）、EtOH（エタノール）、H（プロトン）、HATU［O-(7-アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスファート］、HCl（塩化水素）、HMDS（1,1,1,3,3,3-ヘキサメチルジシラザン）、HPLC（高速液体クロマトグラフィー）、Hz（ヘルツ）、IPA（イソプロピルアルコール）、IPE（イソプロピルエーテル）、iPr（イソプロピル）、J（カップリング定数）、K_2CO_3（炭酸カリウム）、KOH（水酸化カリウム）、LCMS（高速液体クロマトグラフィーマススペクトル）、m（多重線）、M（mol/L）、Me（メチル）、MeCN（アセトニトリル）、MeI（ヨウ化メチル）、MeOH（メタノール）、MHz（メガヘルツ）、$MgSO_4$（無水硫酸マグネシウム）、min（分）、MS（質量分析）、MsCl（塩化メタンスルホニル）、m/z（質量電荷比）、$NaHCO_3$（炭酸水素ナトリウム）、NaHMDS（ヘキサメチルジシラザンナトリウム）、NaOH（水酸化

ナトリウム）、NaOMe（ナトリウムメトキシド）、NaOEt（ナトリウムエトキシド）、Na_2SO_4（無水硫酸ナトリウム）、NCS（N-クロロスクシンイミド）、NH_4Cl（塩化アンモニウム）、NH_4OH（25～28%アンモニア水）、NIS（N-ヨードスクシンイミド）、NMR（核磁気共鳴分光法）、$PdCl_2(PPh_3)_2$［ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム(II) 二塩化物］、$PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$｛[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン錯体(1:1)｝、$Pd_2(dba)_3$[トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)]、Ph（フェニル）、$POCl_3$（オキシ塩化リン）、PPh_3（トリフェニルホスフィン）、Pr（プロピル）、q（4重線）、s（1重線）、SFC（超臨界流体クロマトグラフィー）、t（3重線）、TBAF（テトラブチルアンモニウムフルオリド）、TBDPSCl（tert-ブチルジフェニルクロロシラン）、td（3重2重線）、TFA（トリフルオロ酢酸）、TFP［トリ(2-フリル)ホスフィン］、THF（テトラヒドロフラン）、t_R（保持時間）、v/v（容量／容量）、δ［テトラメチルシランからの低磁場の度合い（百万分率）］。

[0091] 参考例１：1-メチル-4-[(メチルスルホニル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-カルボン酸の合成

（１）メチル 4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシラート（100 mg）の$CHCl_3$(2.0 mL)溶液に、氷冷下、Et_3N（0.90 mL）及びMsCl（0.15 mL）を加え、0 ℃で10分間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、これにEtOH（2.0 mL）及び20% NaOEt/EtOH溶液（2.2 mL）を加え、室温で15分間攪拌した。反応溶液に1 M HCl水溶液、$CHCl_3$を加え、分液操作を行った。有機層をPhase Separatorにてろ過後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣を逆相分取HPLCで精製することにより、エチル 1-メチル-4-[(メチルスルホニル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(120 mg, 無色油状物）を得た。

（２）参考例（１）で得られた化合物（110 mg）のEtOH（2.0 mL）溶液に1 M 水酸化ナトリウム水溶液（0.9 mL）を加え、室温で18時間撹拌した。反応液に1 M 水酸化ナトリウム水溶液（0.9 mL）を加え、室温で4時間撹拌した。反応溶液に1 M HCl水溶液、$CHCl_3$を加え分液操作を行った。有機層をPhase Sepa

ratorにてろ過後、ろ液を減圧下濃縮することにより、表題化合物（86 mg, 白色結晶）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ): 2.99 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 7.48 (s, 1H), 8.69 (br s, 1H), 13.90 (br s, 1H).

LCMS (ESI) m/z 220 $[M+H]^+$, t_R = 0.73 min, mode H.

[0092] 参考例２：1-メチル-4-[(メチルスルホニル)アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

参考例１と同様の手法を用いて、メチル 4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシラート（100 mg）より表題化合物（45 mg, 白色結晶）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ): 2.98 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 7.78 (s, 1H), 8.61 (br s, 1H), 13.02 (br s, 1H).

LCMS (ESI) m/z 218 $[M-H]^-$, t_R = 0.55 min, mode H.

[0093] 参考例３：3-クロロ-5-メチル-2-[(メチルスルホニル)アミノ]安息香酸の合成

5-メチル-2-[(メチルスルホニル)アミノ]安息香酸（100 mg）のDMF(1.0 mL)溶液に、NCS（76 mg）を加え、室温で17時間攪拌した。反応液を逆相分取HPLCで精製し、表題化合物(34 mg, 白色結晶）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ): 2.33 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 7.53 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.43 (br s, 1H), 13.28 (br s, 1H).

LCMS (ESI) m/z 262 $[M-H]^-$, t_R = 0.70 min, mode N.

[0094] 参考例４：1-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボン酸の合成

（１）シアン化カリウム（4.93 g）、炭酸アンモニウム（36.3 g）の水（50 mL）溶液に1-インダノン（5.00 g）のMeOH（50 mL）溶液を滴下し、60 ℃にて24時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、反応液に水を加え、攪拌した。生じた固体をろ取して、減圧下乾燥し、2',3'-ジヒドロ-2H,5H-スピロ[イミダゾリジン-4,1'-インデン]-2,5-ジオン（6.47 g, 無色固体）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ): 2.12-2.18 (m, 1H), 2.50-2.56 (m, 1H), 2.95-3.05 (m, 2H), 7.15 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.23-7.27 (m, 1H), 7.29-7.33 (m, 2H), 8.41 (s, 1H), 10.74 (br s, 1H).

LCMS (ESI) m/z 201 $[M-H]^-$, t_R = 0.50 min, mode N.

（２）参考例４（１）で得られた化合物（6.47 g）を5 M NaOH水溶液（40 mL）に溶解し、加熱還流下、2日間攪拌した。反応液を室温に冷却後、NaOH（3.20 g）の水（20 mL）溶液を加え、加熱還流下、8時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、水（60 mL）、THF（120 mL）を加え、氷冷下、クロロギ酸 ベンジルエステル（9.00 mL）を滴下した。反応液を室温にて16時間攪拌後、氷冷下、クロロギ酸 ベンジルエステル（3.00 mL）を滴下し、室温にて4時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮して得た溶液をEtOAcにて3回抽出した。水層に氷冷下、濃塩酸を加えて酸性にした後、水層を$CHCl_3$にて3回抽出した。有機層をPhase Separatorにてろ過した。ろ液を減圧下濃縮し、表題化合物（6.20 g, 無色固体)を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ): 2.14-2.22 (m, 1H), 2.78-2.86 (m, 1H), 2.92-2.97 (m, 2H), 5.03 (s, 2H), 7.16-7.21 (m, 1H), 7.24-7.27 (m, 2H), 7.29-7.39 (m, 5H), 7.45 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 12.54 (br s, 1H).

LCMS (ESI) m/z 310 $[M-H]^-$, t_R = 0.95 min, mode N.

[0095] 参考例５：1-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-6-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボン酸の合成

参考例４と同様の手法を用いて、6-メチル-1-インダノン（200 mg）より表題化合物（165 mg, 淡黄色固体）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ): 2.16 (dt, J = 12.7, 7.3 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.80-2.86 (m, 1H), 2.87-2.91 (m, 2H), 5.00-5.07 (m, 2H), 7.07 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.25 (br s, 1H), 7.28-7.33 (m, 2H), 7.36 (d, J = 4.5 Hz, 4H), 7.96 (br s, 1H).

LCMS (ESI) m/z 324 $[M-H]^-$, t_R = 1.02 min, mode N.

[0096] 参考例６：2-(tert-ブトキシカルボニル)-1-[2-(エチルスルホニル)エチル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボン酸の合成

（１）2-tert-ブチル 1-メチル イソインドリン-1,2-ジカルボキシラート（100 mg）のTHF（1.5 mL）溶液に-78 ℃にて1.9 M NaHMDS/THF溶液(0.25 mL)を滴下し、同温にて10分間攪拌した。反応液に1-クロロ-2-(エチルスルホニル)エタン（92 μL）を滴下し、同温にて30分間攪拌後、室温に昇温して2時間攪拌した。反応液に水を加え、$CHCl_3$を加えて分液した。有機層を減圧下濃縮し、得られた残渣をOH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：ヘキサン/EtOAc = 90/10～0/100; v/v)にて精製し、2-tert-ブチル 1-メチル1-[2-(エチルスルホニル)エチル]-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-1,2-ジカルボキシラート(131 mg, 無色油状物)を得た。

LCMS (ESI) m/z 420 $[M+Na]^+$, t_R = 0.95 min, mode N.

（２）参考例６（１）で得られた化合物（115 mg）の1,4-ジオキサン/水混合溶液（4.0 mL, 3/1; v/v）に水酸化リチウム１水和物（48 mg）を加え、加熱還流下、3時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、1 M HCl水溶液を滴下し、pHを3-4にした後、反応液をEtOAcにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、表題化合物(54 mg, 淡黄色固体)を得た。

^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ)： 1.09 (q, J = 7.8 Hz, 3H), 1.42 (s, 6H), 1.46 (s, 3H), 2.20-2.30 (m, 1H), 2.56-2.63 (m, 1H), 2.70-2.79 (m, 1H), 2.88 (td, J = 13.5, 3.9 Hz, 0.6H), 2.96 (td, J = 13.5, 3.9 Hz, 0.4H), 3.01-3.07 (m, 2H), 4.61-4.71 (m, 2H), 5.11 (br s, 1H), 7.26 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.34-7.43 (m, 3H).

LCMS (ESI) m/z 406 $[M+Na]^+$, t_R = 0.80 min, mode N.

[0097] 参考例７：1-(2-シクロプロピル-2-オキソエチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボン酸の合成

参考例６と同様の手法を用いて、2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボン酸メチルエステル（50 mg）及び2-ブロモ-1-シクロプロピルエタン-1-オン（93

μL）より表題化合物（102 mg, 無色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 245 $[M+H]^+$, t_R = 0.88 min, mode N.

[0098] 参考例８：2-メチル-1-[2-(メチルスルホニル)エチル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボン酸の合成

（１）参考例６（１）と同様の手法を用いて、1-メチル 2-tert-ブチル イソインドリン-1,2-ジカルボキシラート（100 mg）、2-ブロモエチル-1-メチルスルホン（100 μL）より2-tert-ブチル 1-メチル 1-(2-(メチルスルホニル)エチル)イソインドリン-1,2-ジカルボキシラート（39.3 mg, 無色油状物）を得た。

LCMS (ESI) m/z 406 $[M+Na]^+$, t_R = 0.90 min, mode N.

（２）参考例８（１）で得られた化合物（36 mg）の 1,4-ジオキサン(1 mL)溶液に4 M HCl/1,4-ジオキサン溶液(1 mL）を滴下し、室温にて2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、メチル1-[2-(メチルスルホニル)エチル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキシラート　塩酸塩（39 mg, 淡黄色アモルファス）を得た。

（３）参考例８（２）で得られた化合物（30 mg）のDMF(1 mL)溶液にK_2CO_3（52 mg）、MeI（12 μL）を加え、室温にて3時間攪拌した。反応液にMeI（12 μL）を加え、室温にて16時間攪拌した。反応液に水を加え、攪拌した後、EtOAcで抽出した。有機層を減圧下濃縮して得られた残渣をOH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：ヘキサン/EtOAc = 90/10～0/100; v/v)にて精製し、メチル 1-[2-(メチルスルホニル)エチル]-2-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキシラート(6.0 mg, 黄色油状物)を得た。

（４）参考例６（２）と同様の手法を用いて、参考例８（３）で得られた化合物（6.0 mg）より表題化合物（2.5 mg, 淡黄色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 284 $[M+H]^+$, t_R = 0.26 min, mode N.

[0099] 参考例９：1-[(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドル-2-イル)メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボン酸の合成

参考例６と同様の手法を用いて、2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボン酸

メチルエステル（100 mg）及びN-(ブロモメチル)フタルイミド（204 mg）より表題化合物（110 mg，無色固体）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ)： 2.29 (m, 1H), 2.51-2.58 (m, 1H), 2.88-2.99 (m, 2H), 3.67 (dd, J = 13.4, 6.8 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 13.4, 6.8 Hz, 1H), 7.16-7.20 (m, 2H), 7.22 (td, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.47 (td, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.52 (td, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 8.29 (t, J = 6.2 Hz, 1H).

[0100] 参考例１０：1-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-カルボン酸の合成

1-アミノ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレンカルボン酸 塩酸塩（397 mg）の1 M 水酸化ナトリウム水溶液/THF混合溶液（20 mL，1/1; v/v）にクロロギ酸 ベンジルエステル（0.37 mL）を加え、室温にて16時間攪拌した。反応液に$CHCl_3$を加えて分液し、水層に１M HCl水溶液を滴下し、酸性にした後、EtOAcにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、表題化合物(157 mg，淡黄色アモルファス)を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ)： 1.70-1.78 (m, 1H), 1.81-1.90 (m, 1H), 2.23-2.29 (m, 1H), 2.32-2.40 (m, 1H), 2.60-2.62 (m, 0.2H), 2.71-2.76 (m, 1.8H), 4.49 (d, J = 5.8 Hz, 0.5H), 4.96-5.04 (m, 2H), 5.16 (t, J = 5.8 Hz, 0.5H), 7.07-7.20 (m, 3H), 7.21-7.32 (m, 2H), 7.33-7.37 (m, 3H), 7.48 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.63 (br s, 1H).

LCMS (ESI) m/z 348 $[M+Na]^+$, t_R = 1.04 min, mode N.

[0101] 参考例１１：1-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボン酸（単一エナンチオマー）の合成

参考例４で得られた化合物（859 mg）をキラルカラムにて分取精製を行い（分取条件：SFC法; カラム：CHIRALPAK AD-H/SFC（ダイセル社商標）、カラムサイズ：5 μm 20 mm×250 mm、移動相：MeOH/CO_2 = 30/70 (v/v)、流速：30 mL/min、カラム温度：40 ℃、検出波長：210 nM）、表題化合物（318 mg，無

色アモルファス）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ)： 2.15-2.22 (m, 1H), 2.77-2.85 (m, 1H), 2.90-2.99 (m, 2H), 5.03 (s, 2H), 7.15-7.21 (m, 1H), 7.23-7.27 (m, 2H), 7.28-7.38 (m, 5H), 7.44 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.00 (br s, 1H), 12.55 (br s, 1H).

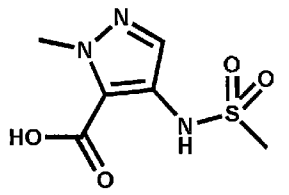
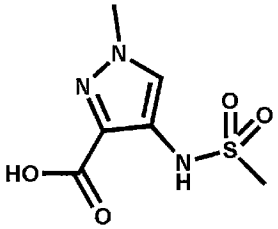
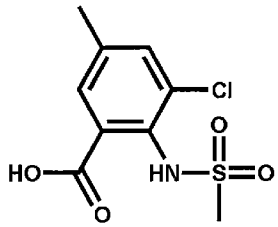
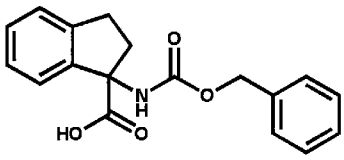
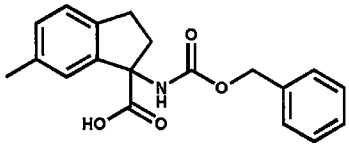
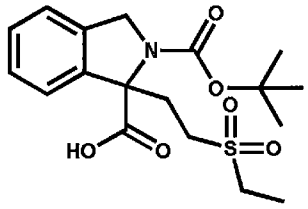
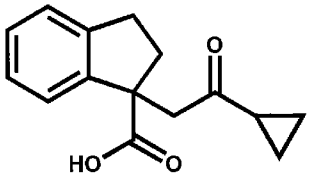
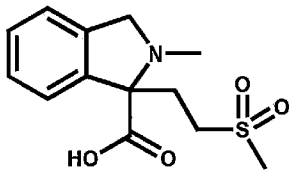
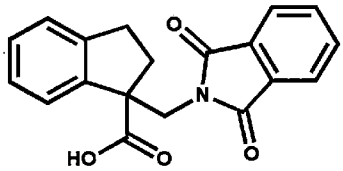
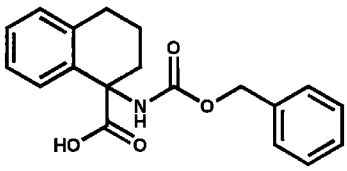
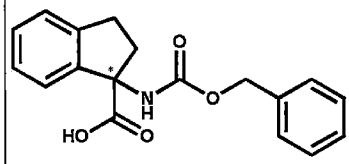
LCMS (ESI) m/z 310 $[M-H]^-$, t_R = 0.95 min, mode N.

t_R= 2.13 min, 分析条件：SFC法; 分析装置：waters社 UPC2; カラム：CHIRAL PAK AD-H/SFC（ダイセル社商標）、カラムサイズ：5 μm 4.6 mm×250 mm、移動相：MeOH/CO_2 = 40/60 (v/v)、流速：3 mL/min、カラム温度：40 ℃、検出波長：254 nm.

[0102] 参考例１～１１で得られた化合物の構造式を表１に記載する。

[0103]

[表1]

参考例1	参考例2	参考例3
		
参考例4	参考例5	参考例6
		
参考例7	参考例8	参考例9
		
参考例10	参考例11	
		

[0104] 実施例１－１：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-5-クロロ-N-メチル-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンズアミドの合成

工程１－１－１：N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチル-L-アラニン（25 g）の トルエン/MeOH 混合溶液(125 mL, 3/2; v/v)に、氷冷下、2 M トリメチルシリルジアゾメタン/Et_2O溶液（92 mL）を加え、室温にて1時間攪拌した。反応溶液が透明になるまで反応液に 酢酸を加えた。反応溶液を $CHCl_3$にて希

釈し、飽和$NaHCO_3$水溶液にて洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥ろ過後、ろ液を減圧下濃縮し、メチル N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチル-L-アラニナート（27.5 g，無色油状物）を得た。

工程１－１－２：アセトニトリル(20 mL)のTHF(250 mL)溶液に、-78 ℃にて、1.9 M NaHMDS/THF溶液(200 mL)を加え、-50～-45 ℃にて20分間攪拌した。再び、-78 ℃に冷却し、工程１－１－１で得られた化合物(27.5 g)の THF(150 mL)溶液を加え、-50～-45 ℃にて１時間攪拌した。再び、-78 ℃に冷却し、酢酸(22.5 mL)を加え、室温に昇温した。反応液を 飽和NH_4Cl水溶液 にあけ、EtOAcにて抽出を行った。その有機層をBrineで洗浄、$MgSO_4$ で乾燥ろ過後、溶媒を濃縮し、tert-ブチル [(2S)-4-シアノ-3-オキソブタン-2-イル](メチル)カルバマート（26.5 g，褐色油状物）を得た。

工程１－１－３：ヒドラジン1水和物(18.4 mL)及び酢酸(21.6 mL)のEtOH(160 mL)溶液に、氷冷下、工程１－１－２で得られた化合物(26.5 g)のEtOH(100 mL)溶液を加え、室温で2日間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣を$CHCl_3$で希釈し、飽和$NaHCO_3$水溶液、Brineにて洗浄、$MgSO_4$で乾燥ろ過後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をNH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー(移動相：$CHCl_3$/MeOH = 100/0～90/10; v/v)で精製した。得られた化合物をキラルカラムにて分取精製を行い（分取条件：カラム：CHIRALPAK OZ-3（ダイセル商標）、カラムサイズ：20 mm×250 mm、移動相：ヘキサン/IPA = 80/20 (v/v)、流速：14 mL/min）、tert-ブチル[(1S)-1-(5-アミノ-1H-ピラゾール-3-イル)エチル](メチル)カルバマート(18.5 g，褐色油状物)及び tert-ブチル [(1R)-1-(5-アミノ-1H-ピラゾール-3-イル)エチル](メチル)カルバマート（910 mg）を得た。

tert-ブチル [(1S)-1-(5-アミノ-1H-ピラゾール-3-イル)エチル](メチル)カルバマート：^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$, δ)： 1.44 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.48 (s, 9H), 2.65 (s, 3H), 5.36 (br s, 1H), 5.55 (br s, 1H).

LCMS (ESI) m/z 241 $[M+H]^+$, t_R = 0.46 min, mode N.

工程１－１－４：工程１－１－３で得られた化合物(1.65 g)のDMF (10 mL)溶

液に、エチル エチル (2E)-3-エトキシ-2-メチルプロパ-2-エノアート(1.63 g)、Cs_2CO_3(6.71 g)を加え、120 ℃にて8時間撹拌した。反応液を水にあけ、$CHCl_3$ にて抽出を行った。その有機層をBrineで洗浄、$MgSO_4$ で乾燥ろ過後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をOH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相：$CHCl_3$/MeOH = 100/0～90/10; v/v) で精製し、tert-ブチル メチル[(1S)-1-(6-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)エチル]カルバマート (1.35 g, 褐色アモルファス)を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$, δ)： 1.49 (s, 9H), 1.51 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.67 (br s, 3H), 5.28-5.62 (m, 1H), 5.78 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 10.85 (br s, 1H).

LCMS (ESI) m/z 307 $[M+H]^+$, t_R = 0.79 min, mode N.

工程１－１－５：工程１－１－４で得られた化合物(600 mg)の$CHCl_3$ (8 mL)溶液に、ピリジン(790 μL)を加えた後、氷冷下、トリフルオロメチルスルホン酸無水物(659 μL)を滴下し、そのまま10分間撹拌した後、室温まで昇温して2時間撹拌した。反応液に 飽和NH_4Cl水溶液を加え、$CHCl_3$ にて抽出した。有機層をPhase Separator にてろ過後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をOH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相：ヘキサン/EtOAc = 95/5～0/100; v/v)にて精製し、2-{(1S)-1-[(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]エチル}-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル トリフルオロメタンスルホナート (835 mg, 黄色固体)を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$, δ)： 1.46-1.61 (m, 12H), 2.33 (s, 3H), 2.69 (br s, 3H), 5.44-5.79 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 8.54 (s, 1H).

工程１－１－６：工程１－１－５で得られた化合物(707 mg)、(3S)-(-)-3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-ピロリジン(709 mg)のTHF(8.0 mL)溶液に、Et_3N(907 μL)を加え、80 ℃で30分撹拌した。反応液を室温まで冷却後、水を加えて分液、水層を$CHCl_3$にて抽出した。有機層をPhase Separatorにてろ過後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をOH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相：ヘキサン：EtOAc = 95：5～0：100; v/v)にて精製し、

ベンジル[(3S)-1-(2-{(1S)-1-[(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]エチル}-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル]カルバマート（693 mg，無色アモルファス）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$, δ)： 1.49 (s, 9H), 1.53 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.91-2.00 (m, 1H), 2.18-2.27 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.66 (br s, 3H), 3.58 (m, 1H), 3.67-3.75 (m, 1H), 3.76-3.83 (m, 1H), 3.88-3.97 (m, 1H), 4.32-4.40 (m, 1H), 4.92 (br s, 1H), 5.10 (br s, 2H), 5.38-5.71 (m, 1H), 5.98 (s, 1H), 7.29-7.41 (m, 5H), 8.07 (s, 1H).

LCMS (ESI) m/z 509 $[M+H]^+$, t_R = 1.13 min, mode N.

工程１－１－７：工程１－１－６で得られた化合物(690 mg)の1,4-ジオキサン(5.0 mL) 溶液に、4 M HCl/1,4-ジオキサン溶液(5.0 mL)を滴下して、室温にて2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、減圧下乾燥し、ベンジル [(3S)-1-{6-メチル-2-[(1S)-1-(メチルアミノ)エチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル}ピロリジン-3-イル]カルバマート(858 mg，無色アモルファス)を得た。

LCMS (ESI) m/z 409 $[M+H]^+$, t_R = 0.52 min, mode N.

工程１－１－８：工程１－１－７で得られた化合物(186 mg)、5-クロロ-2-メタンスルホンアミドベンゼンカルボン酸(116 mg)のDMF (2.0 mL) 溶液に HATU(220 mg)、Et_3N (0.325 mL) を加え、室温で30分間撹拌した。反応液を減圧下濃縮、トルエン共沸した。得られた残渣をOH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：ヘキサン/EtOAc = 90/10～0:100; v/v)にて精製し、ベンジル [(3S)-1-(2-{(1S)-1-[{5-クロロ-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンゾイル}(メチル)アミノ]エチル}-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル]カルバマート（186 mg，無色アモルファス)を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$, δ)： 1.60 (d, J = 7.0 Hz, 1.8H), 1.64 (d, J = 7.0 Hz, 1.2H), 1.92-2.00 (m, 1H), 2.20-2.29 (m, 1H), 2.35 (br s, 1.2H), 2.36 (br s, 1.8H), 2.62 (s, 1.2H), 2.80 (s, 1.8H), 2.95 (s, 1.2H), 3.04 (s, 1.8H), 3.55-3.62 (m, 1H), 3.70-3.77 (m, 1H), 3.77-3.85 (m,

1H), 3.92-3.99 (m, 1H), 4.32-4.40 (m, 1H), 4.88 (q, J = 7.0 Hz, 0.5H), 4.91-4.99 (m, 1H), 5.11 (br s, 2H), 6.00 (s, 0.6H), 6.01 (s, 0.4H), 6.22 (q, J = 7.0 Hz, 0.5H), 7.28-7.40 (m, 5.5H), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 0.6H), 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 0.4H), 8.36 (s, 0.5H), 8.39 (dd, J = 8.7, 1.2 Hz, 0.5H), 8.62-8.66 (m, 1H), 9.39 (br s, 0.5H).

LCMS (ESI) m/z 640 $[M+H]^+$, t_R = 1.15 min, mode N.

工程１－１－９：工程１－１－８で得られた化合物(21 mg)のMeOH(1.0 mL)溶液に 10% パラジウム-炭素(2 mg)を加え、水素ガス雰囲気下で6時間撹拌した。反応溶液をセライト（登録商標）でろ過、MeOHで洗浄して得られたろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をOH型カラムクロマトグラフィー（移動相：EtOAc～ヘキサン/MeOH = 9:1; v/v）にて精製し、表題化合物(7.0 mg, 無色固体)を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$, δ)： 1.59 (d, J = 7.0 Hz, 1.8H), 1.64 (d, J = 7.0 Hz, 1.2H), 1.76-1.86 (m, 1H), 2.11-2.22 (m, 1H), 2.37 (s, 1.2H), 2.38 (s, 1.8H), 2.62 (s, 1.2H), 2.81 (s, 1.8H), 2.95 (s, 1.2H), 3.03 (s, 1.8H), 3.46 (dd, J = 10.9, 4.3 Hz, 1H), 3.66-3.78 (m, 2H), 3.88 (dd, J = 10.3, 4.5 Hz, 2H), 4.88 (q, J = 6.6 Hz, 0.6H), 5.98 (s, 0.6H), 5.99 (s, 0.4H), 6.22 (d, J = 7.0 Hz, 0.4H), 7.22-7.32 (m, 1H), 7.32-7.40 (m, 1H), 7.61 (d, J = 8.7 Hz, 0.6H), 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 0.4H), 8.34 (s, 0.6H), 8.61 (s, 0.4H).

LCMS (ESI) m/z 506.2 $[M+H]^+$, t_R = 0.58 min, mode N.

[0105] 実施例１－２：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-5-クロロ-2-[(メチルスルホニル)アミノ]-N-プロピルベンズアミド　塩酸塩の合成

工程１－２－１：工程１－１－２及び工程１－１－３と同様の手法を用いて、メチル N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-アラニナート（25.0 g）より、tert-ブチル[(1S)-1-(5-アミノ-1H-ピラゾール-3-イル)エチル]カルバマート（21.9 g, 淡黄色アモルファス）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$, δ): 1.43-1.49 (m, 12H), 4.71-4.81 (m, 1H), 4.85 (br s, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.64 (br s, 1H).

LCMS (ESI) m/z 227 $[M+H]^+$, t_R = 0.28 min, mode N.

工程１－２－２：工程１－２－１で得られた化合物(21.9 g)のEtOH(320 mL)にエチル (2E)-3-エトキシ-2-メチルプロパ-2-エノアート(23 mL), 2.94 M NaOEt/EtOH溶液(115 mL) を加え、加熱還流下、30時間攪拌した。反応溶液にEtOAcを加え、飽和$NaHCO_3$水溶液で分液操作を行った。水層をBrine及び$MgSO_4$を用いて分離した後、有機層を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：$CHCl_3$:MeOH = 100:0～95:5; v/v）で精製し、tert-ブチル [(1S)-1-(6-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)エチル]カルバマート（6.2 g, 淡黄色固体）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$, δ): 1.45 (s, 9H), 1.50 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 2.09 (s, 3H), 4.88 (br s, 1H), 5.06 (br s, 1H), 5.81 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 10.23 (br s, 1H).

LCMS (ESI) m/z 293 $[M+H]^+$, t_R = 0.68 min, mode N.

工程１－２－３：工程１－２－２で得られた化合物(6.2 g)の1,4-ジオキサン(26 mL)溶液 に、4 M HCl/1,4-ジオキサン溶液(26 mL)を滴下して、室温にて2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮、減圧乾燥し、2-[(1S)-1-アミノエチル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5(4H)-オン 塩酸塩を粗精製物（褐色固体）として得た。

LCMS (ESI) m/z 193 $[M+H]^+$, t_R = 0.18 min, mode N.

工程１－２－４：工程１－２－３で得られた化合物に$POCl_3$(40 mL)を加え、100 ℃で1.5時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、(1S)-1-(5-クロロ-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)エタンアミン 塩酸塩を粗精製物（褐色アモルファス）として得た。

LCMS (ESI) m/z 211 $[M+H]^+$, t_R = 0.56 min, mode N.

工程１－２－５：工程１－２－４で得られた化合物の MeOH(90 mL)溶液に、(3S)-(-)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジン(19.6 g)、Et_3N(23.6

mL)を加え、80 ℃にて1時間攪拌した、反応液を水にあけ、$CHCl_3$にて抽出を行った。その有機層をPhase Separator にてろ過後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（$CHCl_3$/MeOH = 95/5～85/15; v/v）及びシリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：ヘキサン/EtOAc = 5/95～0/100～$CHCl_3$/MeOH = 95/5)で精製し、tert-ブチル [(3S)-1-{2-[(1S)-1-アミノエチル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル}ピロリジン-3-イル]カルバマート(3.7 g, 淡黄色固体)を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$, δ)： 1.41-1.50 (m, 12H), 1.89-1.95 (m, 1H), 2.18-2.24 (m, 1H), 2.33 (m, 3H), 3.53 (dd, J = 11.4, 3.9 Hz, 1H), 3.68-3.74 (m, 1H), 3.77-3.83 (m, 1H), 3.88-3.95 (m, 1H), 4.20 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.30 (br s, 1H), 4.69 (br s, 1H), 6.02 (s, 1H), 8.02 (s, 1H).

LCMS (ESI) m/z 361 $[M+H]^+$, t_R = 0.85 min, mode H.

工程１－２－６：工程１－２－５で得られた化合物（30 mg）のDMF（1 mL）溶液に、1-ヨードプロパン（16 μL）及び K_2CO_3（29 mg）を加え、80 ℃で１時間攪拌した。反応液を逆相分取HPLCにて精製し、tert-ブチル [(3S)-1-{6-メチル-2-[(1S)-1-(プロピルアミノ)エチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル}ピロリジン-3-イル]カルバマート(13 mg, 無色固体)を得た。

工程１－２－７：プロピル体（13 mg)のDMF(1.0 mL)溶液に、5-クロロ-2-メタンスルホンアミドベンゼンカルボン酸(9.5 mg)、HATU(16 mg)とEt_3N(22 μL)を加え、室温で3日間撹拌した。反応液を逆相分取HPLCにて精製し、tert-ブチル[(3S)-1-(2-{(1S)-1-[{5-クロロ-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンゾイル}(プロピル)アミノ]エチル}-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル]カルバマート（13 mg, 無色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 634 $[M+H]^+$, t_R = 1.26 min, mode N.

工程１－２－８：工程１－２－７で得られた化合物(21 mg)の1,4-ジオキサン(1.0 mL）溶液に4 M HCl/1,4-ジオキサン溶液(1 mL)を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、表題化合物（15 mg, 無色固体）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ): 0.53 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 0.77 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.21-1.54 (m, 4H), 1.57 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.66 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 2.00-2.10 (m, 1H), 2.20-2.30 (m, 1H), 2.34-2.38 (m, 3H), 2.85-2.98 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 3.81-3.96 (m, 5H), 4.74-4.82 (m, 0.7H), 5.73 (br s, 0.3H), 6.13 (s, 1H), 7.43-7.58 (m, 3H), 8.18 (br s, 3H), 8.52 (s, 0.5H), 9.34 (s, 0.5H).

LCMS (ESI) m/z 534 $[M+H]^+$, t_R = 0.62 min, mode N.

[0106] 実施例１－３：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-5-クロロ-N-メチル-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンズアミド　塩酸塩の合成

工程１－３－１：工程１－１－１～工程１－１－３と同様の手法を用いて、(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ブタン酸（25.0 g）より、tert-ブチル [(1S)-1-(5-アミノ-1H-ピラゾール-3-イル)プロピル]カルバマート（17.5 g, 黄色アモルファス）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$, δ): 0.95-1.06 (m, 3H), 1.43-1.46 (m, 9H), 1.63-1.77 (m, 1H), 1.83-1.98 (m, 1H), 4.35-4.58 (m, 1H), 4.61-4.90 (m, 1H), 5.49 (s, 1H).

LCMS (ESI) m/z 241 $[M+H]^+$, t_R = 0.33 min, mode N.

同様の手法により合成したtert-ブチル [(1S)-1-(5-アミノ-1H-ピラゾール-3-イル)プロピル]カルバマートの別ロットの分析データを以下に示す。

t_R= 6.62 min (98.8%ee), 分析条件：カラム：CHIRALPAK IC3（ダイセル社商標）、カラムサイズ：5 μm 4.6 mm×250 mm、移動相：ヘキサン/EtOH = 80/20 (v/v)、流速：1 mL/min、カラム温度：40 ℃、検出波長：210 nm.

同様の手法により合成したtert-ブチル [(1R)-1-(5-アミノ-1H-ピラゾール-3-イル)プロピル]カルバマートの分析データを以下に示す。

t_R= 5.13 min, 分析条件：カラム：CHIRALPAK IC3（ダイセル社商標）、カラムサイズ：5 μm 4.6 mm×250 mm、移動相：ヘキサン/EtOH = 80/20 (v/v)、流速：1 mL/min、カラム温度：40 ℃、検出波長：210 nm.

工程１－３－２：工程１－２－２と同様の手法を用いて、工程１－３－１で得られた化合物（16.5 g）より、tert-ブチル[(1S)-1-(6-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)プロピル]カルバマート(5.80 g，黄色アモルファス）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$, δ)： 0.88-0.97 (m, 3H), 1.39-1.51 (m, 9H), 1.78 (dt, J = 13.8, 7.1 Hz, 1H), 1.90 (dd, J = 13.6, 7.0 Hz, 1H), 2.07-2.14 (m, 3H), 4.72 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 7.98 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 10.81 (br s, 1H).

LCMS (ESI) m/z 307 $[M+H]^+$, t_R = 0.74 min, mode N.

工程１－３－３：工程１－２－３と同様の手法を用いて、工程１－３－２で得られた化合物（5.4 g）より、2-[(1S)-1-アミノプロピル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5(4H)-オン 塩酸塩（4.7 g，黄色固体）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ)： 0.78-0.89 (m, 3H), 1.77-2.01 (m, 5H), 4.07-4.25 (m, 1H), 5.97-6.10 (m, 1H), 8.38-8.48 (m, 1H), 8.57 (br s, 3H), 12.29 (br s, 1H).

工程１－３－４：工程１－２－４と同様の手法を用いて、工程１－３－３で得られた化合物 （4.7 g）より、(1S)-1-(5-クロロ-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)プロパン-1-アミン 塩酸塩（5.0 g，褐色アモルファス）を得た。

工程１－３－５：工程１－２－５と同様の手法を用いて、工程１－３－４で得られた化合物 （16.5 g）より、tert-ブチル [(3S)-1-{2-[(1S)-1-アミノプロピル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル}ピロリジン-3-イル]カルバマート（4.5 g，黄色アモルファス）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$, δ)： 0.88-0.99 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.72-1.97 (m, 3H), 2.16-2.25 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 3.53 (dd, J = 10.7, 3.7 Hz, 1H), 3.71 (ddd, J = 10.7, 7.8, 5.8 Hz, 1H), 3.80 (dt, J = 10.7, 7.4 Hz, 1H), 3.88-3.97 (m, 2H), 4.30 (br s, 1H), 4.71 (br s, 1H), 5.91-6.09 (m, 1H), 8.02 (s, 1H).

LCMS (ESI) m/z 375 $[M+H]^+$, t_R = 0.48 min, mode N.

工程１－３－６：工程１－２－６及び工程１－２－７と同様の手法を用いて、工程１－３－５で得られた化合物（3.60 g）及びMeI（300 μL）より、tert-ブチル[(3S)-1-(2-{(1S)-1-[{5-クロロ-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンゾイル}(メチル)アミノ]プロピル}-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル]カルバマート（758 mg, 淡黄色固体）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$, δ): 1.06 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.86-1.95(m, 1H), 2.01-2.06 (m, 1H), 2.15-2.27 (m, 1H), 2.36 (s, 1H), 2.37 (s, 2H), 2.58 (s, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.95 (s, 1H), 3.03 (s, 2H), 3.54 (dd, J = 11.4, 4.3 Hz, 1H), 3.69-3.76 (m, 1H), 3.77-3.83 (m, 1H), 3.94 (br s, 1H), 4.30 (br s, 1H), 4.57-4.64 (m, 1H), 4.67 (br s, 1H), 5.99 (s, 0.7H), 6.02 (s, 0.3H), 7.24-7.28 (m, 0.7H), 7.29 (d, J = 2.5 Hz, 0.3H), 7.35 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 0.7H), 7.38 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 0.3H), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 0.7H), 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 0.3H), 8.38 (s, 0.7H), 8.63 (s, 0.3H), 9.37-9.48 (m, 0.3H), 11.26 (br s, 0.7H).

LCMS (ESI) m/z 620$[M+H]^+$, t_R = 1.21 min, mode N.

工程１－３－７：工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－３－６で得られた化合物 （637 mg）より、表題化合物（623 mg, 無色固体）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ): 0.91 (br s, 1.5H), 1.03 (t, J = 7.4 Hz, 1.5H), 1.82-2.11 (m, 3H), 2.12-2.30 (m, 2H), 2.35 (s, 1.5H), 2.37 (s, 1.5H), 2.58 (s, 1.5H), 2.72 (br s, 1.5H), 2.97-3.06 (m, 3H), 3.71-3.82 (m, 2H), 3.82-3.90 (m, 2H), 3.90-3.98 (m, 1H), 4.54 (dd, J = 9.9, 5.0 Hz, 0.5H), 5.73 (dd, J = 10.3, 5.4 Hz, 0.5H), 6.13 (s, 1H), 7.36-7.57 (m, 3H), 8.34 (br s, 3H), 8.51 (s, 0.5H), 9.21 (s, 0.5H).

LCMS (ESI) m/z 520 $[M+H]^+$, t_R = 1.07 min, mode H.

[0107] 実施例１－４：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-N,5-ジメチル-2-[(メチルス

ルホニル)アミノ]ベンズアミド　塩酸塩の合成

工程１－４－１：工程１－３－５で得られた化合物(4.3 g)のMeOH(48 mL)溶液に、エチル　トリフルオロアセテート（2.1 g）及びEt_3N(2.5 mL）を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、tert-ブチル [(3S)-1-(6-メチル-2-{(1S)-1-[(トリフルオロアセチル)アミノ]プロピル}ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル]カルバマート(6.5 g，淡黄色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 471 $[M+H]^+$, t_R = 0.98 min, mode N.

工程１－４－２：工程１－４－１で得られた化合物(5.4 g)のDMF(50 mL)溶液に、MeI(2.2 mL)、 Cs_2CO_3(15 g)を加え、65 ℃で2時間攪拌した。反応液を水にあけ、EtOAcにて抽出を行った。有機層をBrineで洗浄、$MgSO_4$で乾燥ろ過後、ろ液を減圧下濃縮し、tert-ブチル [(3S)-1-(6-メチル-2-{(1S)-1-[メチル(トリフルオロアセチル)アミノ]プロピル}ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル]カルバマート(5.6 g，淡黄色油状物)を得た。

LCMS (ESI) m/z 485 $[M+H]^+$, t_R = 1.10 min, mode N.

工程１－４－３：工程１－４－２で得られた化合物(5.5 g)のTHF/MeOH混合溶液(80 mL，1/1; v/v)に、1 M NaOH水溶液(40 mL)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を水にあけ、$CHCl_3$ にて抽出を行った。有機層をBrineで洗浄、$MgSO_4$で乾燥ろ過後、ろ液を減圧下濃縮し、tert-ブチル [(3S)-1-{6-メチル-2-[(1S)-1-(メチルアミノ)プロピル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル}ピロリジン-3-イル]カルバマート(4.3 g，褐色アモルファス)を得た。

^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$, δ)： 0.88 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.68-1.98 (m, 3H), 2.14-2.25 (m, 1H), 2.28-2.42 (m, 6H), 3.48-3.63 (m, 2H), 3.66-3.85 (m, 2H), 3.87-3.98 (m, 1H), 4.30 (br s, 1H), 4.59-4.78 (m, 1H), 5.91-6.07 (m, 1H), 7.96-8.10 (m, 1H).

LCMS (ESI) m/z 389 $[M+H]^+$, t_R = 0.50 min, mode N.

工程１－４－４：工程１－２－７及び工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得られた化合物（30 mg）及び5-メチル-2-[(メチルスル

ホニル)アミノ]安息香酸（26 mg）より、表題化合物(30 mg, 無色固体）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ)： 0.91 (br s, 1.5H), 1.02 (t, J = 7.2 Hz, 1.5H), 1.84-2.29 (m, 4H), 2.30-2.38 (m, 6H), 2.55-2.58 (m, 1.5H), 2.72 (br s, 1.5H), 2.97 (s, 3H), 3.70-3.98 (m, 5H), 4.49-4.59 (m, 0.5H), 5.74-5.80(m, 0.5H), 6.11 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.22-7.30 (m, 1H), 7.30-7.38 (m, 1H), 8.30-8.39 (m, 3H), 8.51 (s, 0.5H), 8.97 (s, 0.5H).

LCMS (ESI) m/z 500 $[M+H]^+$, t_R = 0.54 min, mode N.

[0108] 実施例１－５：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-N-エチル-5-メチル-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンズアミド　塩酸塩の合成

工程１－２－６～工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－３－５で得られた化合物（1.50 g）、5-メチル-2-[(メチルスルホニル)アミノ]安息香酸（1.10 g）及び EtI(320 μL)より、表題化合物(907 mg, 無色固体）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ)： 0.80 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 0.86-1.00 (m, 4H), 1.07 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 1.93-2.10 (m, 3H), 2.21-2.29 (m, 2H), 2.32-2.38 (m, 6H), 2.91-3.05 (m, 4H), 3.25-3.33 (m, 1H), 3.72-3.82 (m, 2H), 3.82-3.90 (m, 2H), 3.90-3.97 (m, 1H), 4.51 (br s, 0.5H), 5.56 (br s, 0.5H), 6.12-6.23 (m, 1H), 7.09-7.40 (m, 3H), 8.30 (br s, 3H), 8.52 (s, 0.5H), 8.97 (s, 0.5H).

LCMS (ESI) m/z 514 $[M+H]^+$, t_R = 1.08 min, mode H.

[0109] 実施例１－６：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}ブチル]-N,5-ジメチル-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンズアミド　塩酸塩の合成

工程１－６－１：工程１－１－２及び工程１－１－３と同様の手法を用いて、メチル　N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-ノルバリナート（5800 mg）より

、tert-ブチル[(1S)-1-(5-アミノ-1H-ピラゾール-3-イル)ブチル]カルバマート（4600 mg）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$, δ)： 0.89-0.98 (m, 3H), 1.31-1.48 (m, 1H), 1.63-1.85 (m, 2H), 4.55-4.67 (m, 1H), 4.85 (br s, 1H), 5.49 (s, 1H).

LCMS (ESI) m/z 255 $[M+H]^+$, t_R = 0.51 min, mode N.

工程１－６－２：工程１－２－２と同様の手法を用いて、工程１－６－１で得られた化合物（4600 mg）より、tert-ブチル[(1S)-1-(6-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)ブチル]カルバマート（2000 mg）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$, δ)： 0.90-0.96 (m, 3H), 1.30-1.47 (m, 11H), 1.68-1.89 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 4.73-4.83 (m, 1H), 4.97- 5.09 (m, 1H), 5.83 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 11.04 (br s, 1H).

LCMS (ESI) m/z 321 $[M+H]^+$, t_R = 0.86 min, mode N.

工程１－６－３：工程１－２－３と同様の手法を用いて、工程１－６－２で得られた化合物（500 mg）より、2-[(1S)-1-アミノブチル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5(4H)-オン　塩酸塩（460 mg）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ)： 0.87 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.19-1.30 (m, 2H), 1.79-1.90 (m, 2H), 1.93- 1.96 (m, 3H), 4.23-4.29 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.50 (br s, 3), 12.27 (br s, 1H).

LCMS (ESI) m/z 221 $[M+H]^+$, t_R = 0.54 min, mode H.

工程１－６－４：工程１－２－４と同様の手法を用いて、工程１－６－３で得られた化合物（400 mg）より、(1S)-1-(5-クロロ-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)ブタン-1-アミン　塩酸塩を粗精製物として得た。

LCMS (ESI) m/z 239 $[M+H]^+$, t_R = 0.78 min, mode H.

工程１－６－５：工程１－２－５と同様の手法を用いて、工程１－６－４で得られた化合物（430 mg）より、tert-ブチル[(3S)-1-{2-[(1S)-1-アミノブチル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル}ピロリジン-3-イル]カルバマート（400 mg）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$, δ): 0.90-0.95 (m, 3H), 1.30-1.51 (m, 11H), 1.68-1.82 (m, 2H), 1.88-1.97 (m, 1H), 2.16-2.25 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 3.49-3.56 (m, 1H), 3.67-3.74 (m, 1H), 3.76-3.83 (m, 1H), 3.88-3.95 (m, 1H), 4.02 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 4.30 (br s, 1H), 4.70 (br s, 1H), 6.02 (s, 1H), 8.02 (s, 1H).

LCMS (ESI) m/z 389 $[M+H]^+$, t_R = 1.01 min, mode H.

工程１－６－６：工程１－２－６及び工程１－２－７と同様の手法を用いて、工程１－６－５で得られた化合物（0.27 g）、5-メチル-2-[(メチルスルホニル)アミノ]安息香酸（96 mg）及び MeI（0.11 mL)より、tert-ブチル [(3S)-1-{6-メチル-2-[(1S)-1-(メチル{5-メチル-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンゾイル}アミノ)ブチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル}ピロリジン-3-イル]カルバマート（49 mg）を得た。

LCMS (ESI) m/z 614 $[M+H]^+$, t_R =1.26 min, mode N.

工程１－６－７：工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－６－６で得られた化合物 （45 mg）より、表題化合物（42 mg, 無色固体）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ): 0.86 (br s, 1.5H), 1.00 (t, J = 7.4 Hz, 1.5H), 1.20-1.57 (m, 2H), 1.83-1.98 (m, 1H), 2.01-2.14 (m, 1H), 2.21-2.37 (m, 8H), 2.56 (s, 1.5H), 2.72 (br s, 1.5H), 2.96 (s, 3H), 3.64-3.95 (m, 5H), 4.57-4.69 (m, 0.5H), 5.84-5.92 (m, 0.5H), 6.07-6.14 (m, 1H), 7.09-7.39 (m, 3H), 8.13-8.37 (m, 3H), 8.51 (s, 0.5H), 8.96 (s, 0.5H).

LCMS (ESI) m/z 514 $[M+H]^+$, t_R = 0.63 min, mode N.

[0110] 実施例１－７：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}ブチル]-N-エチル-5-メチル-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンズアミド　塩酸塩の合成

工程１－２－６～工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－６－５で得られた化合物（0.13 g）、5-メチル-2-[(メチルスルホニル)アミノ]安息香酸（46 mg）及び EtI（54 μL)より、表題化合物（2.5 mg, 無色アモルファ

ス）を得た。

LCMS (ESI) m/z 528 $[M+H]^+$, t_R = 0.67 min, mode N.

[0111] 実施例１－８：N-({5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}メチル)-5-クロロ-N-メチル-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンズアミド　塩酸塩の合成

工程１－８－１：工程１－１－１～工程１－１－３と同様の手法を用いて、N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチルグリシン（4.00 g）より、tert-ブチル[(5-アミノ-1H-ピラゾール-3-イル)メチル](メチル)カルバマート（1.35 g，黄色アモルファス）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$, δ)：1.41-1.57 (m, 9H), 2.75-3.01 (m, 3H), 4.26 (br s, 2H), 5.59 (s, 1H).

LCMS (ESI) m/z 227 $[M+H]^+$, t_R = 0.37 min, mode N.

工程１－８－２：工程１－１－４と同様の手法を用いて、工程１－８－１で得られた化合物（1.35 g）より、tert-ブチル メチル[(6-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]カルバマート(0.41 g，黄色アモルファス）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$, δ)：1.39-1.54 (m, 9H), 2.09 (s, 3H), 2.78-2.95 (m, 3H), 4.31-4.51 (m, 2H), 5.72-5.90 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 10.77 (br s, 1H).

LCMS (ESI) m/z 291 $[M-H]^-$, t_R = 0.74 min, mode N.

工程１－８－３：工程１－１－５と同様の手法を用いて、工程１－８－２で得られた化合物　(410 mg) より、2-{[(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]メチル}-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル トリフルオロメタンスルホナート（590 mg，黄色アモルファス）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$, δ)：1.49 (s, 9H), 2.34 (s, 3H), 2.90 (d, J = 15.7 Hz, 3H), 4.53-4.69 (m, 2H), 6.54 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 8.47-8.58 (m, 1H).

工程１－８－４：工程１－２－３と同様の手法を用いて、工程１－８－３で

得られた化合物 (590 mg) より、6-メチル-2-[(メチルアミノ)メチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル トリフルオロメタンスルホナート (500 mg, 黄色油状物) を得た。

工程１－８－５：工程１－１－８と同様の手法を用いて、工程１－８－４で得られた化合物 (500 mg) より、2-{[{5-クロロ-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンゾイル}(メチル)アミノ]メチル}-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル トリフルオロメタンスルホナート (590 mg, 黄色アモルファス) を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$, δ): 2.36-2.42 (m, 3H), 2.83-3.14 (m, 6H), 4.58 (br s, 0.6H), 5.02 (br s, 1.4H), 6.37-6.51 (m, 1H), 7.15-7.78 (m, 3H), 8.72-8.87 (m, 1H), 9.08 (s, 0.7H), 10.09 (s, 0.3H).

工程１－８－６：工程１－２－５と同様の手法を用いて、工程１－８－５で得られた化合物 (60 mg) より、tert-ブチル[(3S)-1-(2-{[{5-クロロ-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンゾイル}(メチル)アミノ]メチル}-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル]カルバマート (55 mg, 黄色アモルファス) を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$, δ): 1.39-1.48 (m, 9H), 1.92 (dd, J = 12.6, 6.4 Hz, 1H), 2.17-2.26 (m, 1H), 2.36 (d, J = 9.5 Hz, 3H), 2.82-3.11 (m, 6H), 3.55 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.68-3.86 (m, 2H), 3.93 (br s, 1H), 4.29 (br s, 1H), 4.44 (br s, 1H), 4.66 (br s, 1H), 4.92 (br s, 1H), 5.88-6.05 (m, 1H), 7.27-7.45 (m, 2H), 7.56-7.63 (m, 0.5H), 7.66-7.77 (m, 0.5H), 8.35 (s, 0.5H), 8.62 (s, 0.5H), 9.26 (s, 0.5H), 10.89 (s, 0.5H).

LCMS (ESI) m/z 592$[M+H]^+$, t_R = 1.30 min, mode N.

工程１－８－７：工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－８－６で得られた化合物 (55 mg) より、表題化合物(45 mg, 無色固体) を得た。

LCMS (ESI) m/z 492 $[M+H]^+$, t_R = 0.46 min, mode N.

[0112] 実施例１－９：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチル

ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}-2-メチルプロピル]-5-クロロ-N-メチル-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンズアミドの合成

工程１－１－１～工程１－１－９と同様の手法にて、N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチル-L-バリン（5.0 g）より、表題化合物（15 mg，無色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 534 $[M+H]^+$, t_R = 0.66 min, mode N.

[0113] 実施例１－１０：N-(1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}シクロプロピル)-5-クロロ-N-メチル-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンズアミドの合成

工程１－１０－１：工程１－１－１～工程１－１－３と同様の手法を用いて、1-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロプロパンカルボン酸（4.0 g）より、tert-ブチル [1-(5-アミノ-1H-ピラゾール-3-イル)シクロプロピル]カルバマート（4.7 g、黄色アモルファス）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$, δ)： 1.14 (s, 4H), 1.44 (s, 9H), 5.26 (br s, 1H), 5.35 (br s, 1H).

工程１－１０－２：工程１－１０－１で得られた化合物（2.5 g）のEtOH（110 mL）にエチル (2E)-3-エトキシ-2-メチルプロパ-2-エノアート（3.7 mL）及び28% NaOEt/EtOH溶液（7.3 mL）を加え、90 ℃で30時間撹拌した。反応溶液にEtOAcを加え、飽和$NaHCO_3$水溶液で分液操作を行った。水層をBrineにて洗浄後、有機層を$MgSO_4$にて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をOH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：$CHCl_3$/MeOH = 100:0～95/5; v/v）で精製し、tert-ブチル [1-(6-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)シクロプロピル]カルバマート（2.0 g，褐色固体）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$, δ)： 1.09-1.54 (m, 13H), 2.06 (s, 3H), 4.06-4.29 (m, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.76 (br s, 1H), 7.89 (s, 1H), 10.71 (br s, 1H).

LCMS (ESI) m/z 305 $[M+H]^+$, t_R = 0.66 min, mode N.

工程１－１０－３：工程１－１－５と同様の手法を用いて、工程１－１０－２で得た化合物 (1.9 g) より、2-{1-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロプロピル}-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル トリフルオロメタンスルホナート(0.69 g, 黄色固体) を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$, δ): 1.28-1.54 (m, 13H), 2.30 (s, 3H), 5.39 (br s, 1H), 6.49 (s, 1H), 8.43 (s, 1H).

工程１－１０－４：工程１－１－６と同様の手法を用いて、工程１－１０－３で得た化合物 (100 mg) より、ベンジル [(3S)-1-(2-{1-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロプロピル}-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル]カルバマート(120 mg, 淡黄色固体) を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$, δ): 1.17-1.51 (m, 13H), 1.89-2.00 (m, 1H), 2.17-2.35 (m, 4H), 3.51-3.60 (m, 1H), 3.65-3.73 (m, 1H), 3.74-3.82 (m, 1H), 3.86-3.96 (m, 1H), 4.30-4.40 (m, 1H), 4.88-4.98 (m, 1H), 5.11 (br s, 2H), 5.36 (br s, 1H), 5.99 (s, 1H), 7.29-7.41 (m, 5H), 7.96 (s, 1H).

工程１－１０－５：工程１－１－７と同様の手法を用いて、工程１－１０－４で得た化合物 (120 mg) より、ベンジル {(3S)-1-[2-(1-アミノシクロプロピル)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル]ピロリジン-3-イル}カルバマート 塩酸塩(110 mg, 淡黄色固体) を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ): 1.22-1.28 (m, 2H), 1.41-1.46 (m, 2H), 1.83-1.90 (m, 1H), 2.04-2.13 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 3.47-3.89 (m, 4H), 4.06-4.17 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 5.96 (s, 1H), 7.30-7.40 (m, 4H), 7.60-7.67 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.87 (br s, 3H).

LCMS (ESI) m/z 407 $[M+H]^+$, t_R = 0.52 min, mode N.

工程１－１０－６：工程１－２－６及び工程１－２－７と同様の手法を用いて、工程１－１０－５で得た化合物 (88 mg) 、5-クロロ-2-[(メチルスルホニル)アミノ]安息香酸 (28 mg) 及び MeI (12 μL)より、ベンジル[(3S)-1-(2-{1-[{5-クロロ-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンゾイル}(メチル)アミノ

]シクロプロピル}-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル]カルバマート(27 mg, 淡黄色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 652[M+H]$^+$, t_R = 1.15 min, mode N.

工程１－１０－７：工程１－１－９と同様の手法を用いて、工程１－１０－６で得られた化合物（27 mg）より、表題化合物（8.0 mg, 白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 518 [M+H]$^+$, t_R = 0.55 min, mode N.

[0114] 実施例１－１１：N-[(S)-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}(シクロプロピル)メチル]-5-クロロ-N-エチル-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンズアミド　塩酸塩の合成

工程１－１１－１：工程１－１－１～工程１－１－３と同様の手法を用いて、(2S)-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ](シクロプロピル)酢酸（2.0 g）より、tert-ブチル [(S)-(5-アミノ-1H-ピラゾール-3-イル)(シクロプロピル)メチル]カルバマート（1.65 g, 黄色アモルファス）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$, δ)： 0.30-0.76 (m, 4H), 1.16 (dt, J = 8.4, 4.3 Hz, 1H), 1.37-1.52 (m, 9H), 3.94 (dd, J = 9.1, 7.4 Hz, 1H), 5.00 (br s, 1H), 5.63 (s, 1H).

LCMS (ESI) m/z 253 [M+H]$^+$, t_R = 0.369 min, mode N.

工程１－１１－２：工程１－２－２と同様の手法を用いて、工程１－１１－１で得られた化合物（1.65 g）より、tert-ブチル[(S)-シクロプロピル(6-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]カルバマート(0.31 g, 黄色アモルファス）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$, δ)： 0.36-0.59 (m, 4H), 1.13-1.21 (m, 1H), 1.43-1.46 (m, 9H), 2.10 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 4.27 (br s, 1H), 5.22 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 10.57-11.23 (m, 1H).

LCMS (ESI) m/z 319 [M+H]$^+$, t_R = 0.75 min, mode N.

工程１－１１－３：工程１－２－３と同様の手法を用いて、工程１－１１－２で得られた化合物(310 mg) より、2-[(S)-アミノ(シクロプロピル)メチル]

-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5(4H)-オン 塩酸塩(250 mg, 黄色固体）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ)： 0.38-0.72 (m, 4H), 1.22-1.36 (m, 1H), 1.86-1.97 (m, 3H), 3.63-3.75 (m, 1H), 6.02 (s, 1H), 8.38-8.48 (m, 1H), 8.57 (br s, 3H), 12.28 (br s, 1H).

LCMS (ESI) m/z 202 [M-NH_2]$^+$, t_R= 0.34 min, mode N.

工程１－１１－４：工程１－２－４と同様の手法を用いて、工程１－１１－３で得られた化合物（250 mg）より、(S)-1-(5-クロロ-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)-1-シクロプロピルメタンアミン 塩酸塩(260 mg, 褐色アモルファス）を得た。

LCMS (ESI) m/z 221 [M-NH_2]$^+$, t_R= 0.659 min, mode H.

工程１－１１－５：工程１－２－５と同様の手法を用いて、工程１－１１－４で得られた化合物（260 mg）より、tert-ブチル[(3S)-1-{2-[(S)-アミノ(シクロプロピル)メチル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル}ピロリジン-3-イル]カルバマート(235 mg, 無色アモルファス）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$, δ)： 0.30-0.41 (m, 2H), 0.48-0.63 (m, 2H), 1.15-1.22 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.89-1.96 (m, 1H), 2.17-2.25 (m, 1H), 2.33 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 3.38 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.53 (dd, J = 11.1, 3.7 Hz, 1H), 3.66-3.74 (m, 1H), 3.80 (dt, J = 10.7, 7.4 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 10.3, 5.8 Hz, 1H), 4.30 (br s, 1H), 4.71 (br s, 1H), 6.12 (s, 1H), 8.04 (s, 1H).

LCMS (ESI) m/z 370 [M-NH_2]$^+$, t_R= 0.49 min, mode N.

工程１－１１－６：工程１－２－６及び工程１－２－７と同様の手法を用いて、工程１－１１－５で得られた化合物（235 mg）、5-クロロ-2-[(メチルスルホニル)アミノ]安息香酸（99 mg）及び EtI (48 μL)より、tert-ブチル [(3S)-1-{2-[(S)-[{5-クロロ-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンゾイル}(エチル)アミノ](シクロプロピル)メチル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル}ピロリジン-3-イル]カルバマート(100 mg, 淡黄色固体）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$, δ): 0.21-1.36 (m, 8H), 1.45 (s, 9H), 1.92 (dd, J = 12.2, 6.0 Hz, 1H), 2.15-2.27 (m, 1H), 2.37 (d, J = 8.3 Hz, 3H), 2.87-3.13 (m, 5H), 3.49-3.59 (m, 1H), 3.65-3.84 (m, 3H), 3.94 (br s, 1H), 4.30 (br s, 1H), 4.67 (br s, 1H), 6.15-6.37 (m, 1H), 6.98-7.74 (m, 3H), 8.37 (s, 0.5H), 8.66 (s, 0.5H), 9.61 (br s, 0.5H), 11.20 (br s, 0.5H).

工程１－１１－７：工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－１１－６で得られた化合物（100 mg）より、表題化合物(70 mg, 無色固体）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ): 0.26 (br s, 1H), 0.48-0.83 (m, 3H), 0.91-1.17 (m, 3H), 1.44-1.62 (m, 1H), 2.03-2.12 (m, 1H), 2.20-2.31 (m, 1H), 2.32-2.40 (m, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.05-3.19 (m, 2H), 3.69-4.01 (m, 5H), 4.87 (br s, 1H), 6.21-6.32 (m, 1H), 7.33-7.58 (m, 3H), 8.36-8.45 (m, 3H), 8.53 (s, 0.5H), 9.24 (s, 0.5H).

LCMS (ESI) m/z 546 $[M+H]^+$, t_R = 0.64 min, mode N.

[0115] 実施例１－１２：N-[(1R)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}-2-ヒドロキシエチル]-5-クロロ-N-メチル-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンズアミド　塩酸塩の合成

工程１－１２－１：工程１－１－１と同様の手法を用いて、N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチル-L-セリン（5.0 g）より、メチルN-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチル-L-セリナート（5.6 g, 無色油状物）を得た。

工程１－１２－２：工程１－１２－１で得られた化合物(5.50 g)のDMF(50 mL)溶液に、TBDPSCl(7.58 g), イミダゾール(3.42 g)を加え、室温にて一晩攪拌した。反応液を水にあけ、EtOAc にて抽出を行った。有機層をBrineで洗浄、$MgSO_4$で乾燥ろ過後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をOH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相： ヘキサン/EtOAc = 80/20～0/100; v/v）で精製し、メチル N-(tert-ブトキシカルボニル)-O-[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]-N-メチル-L-セリナート(12.2 g, 無色油状物)を得た。

工程１－１２－３：工程１－１－２及び工程１－１－３と同様の手法を用いて、工程１－１２－２で得られた化合物（12 g）より、tert-ブチル[(1R)-1-(5-アミノ-1H-ピラゾール-3-イル)-2-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}エチル](メチル)カルバマート(8.5 g, 淡黄色アモルファス）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$, δ)： 1.06 (br s, 9H), 1.42-1.53 (m, 9H), 2.73 (s, 3H), 3.88-4.06 (m, 2H), 5.17-5.32 (m, 1H), 5.44 (s, 1H), 7.34-7.46 (m, 6H), 7.60-7.68 (m, 4H).

LCMS (ESI) m/z 495 $[M+H]^+$, t_R = 1.22 min, mode N.

工程１－１２－４：工程１－１－４と同様の手法を用いて、工程１－１２－３で得られた化合物（3.85 g）より、tert-ブチル[(1R)-2-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}-1-(6-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)エチル](メチル)カルバマート(150 mg, 黄色アモルファス）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$, δ)： 1.01-1.09 (m, 9H), 1.45-1.54 (m, 9H), 2.01-2.12 (m, 3H), 2.75 (d, J = 14.0 Hz, 3H), 3.96-4.24 (m, 2H), 5.36-5.83 (m, 2H), 7.33-7.48 (m, 6H), 7.68 (d, J = 6.2 Hz, 4H), 7.90 (s, 1H), 10.28 (br s, 1H).

工程１－１２－５：工程１－１－５と同様の手法を用いて、工程１－１２－４で得られた化合物（145 mg）より、6-メチル-2-[(6R)-2,2,7,10,10-ペンタメチル-8-オキソ-3,3-ジフェニル-4,9-ジオキサ-7-アザ-3-シラウンデカン-6-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル トリフルオロメタンスルホナート(150 mg, 黄色アモルファス）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$, δ)： 1.06 (br s, 9H), 1.46-1.53 (m, 9H), 2.30 (br s, 3H), 2.77 (d, J = 16.9 Hz, 3H), 4.06-4.26 (m, 2H), 5.48-5.86 (m, 1H), 6.42-6.51 (m, 1H), 7.35-7.45 (m, 6H), 7.68 (d, J = 6.6 Hz, 4H), 8.44 (br s, 1H).

工程１－１２－６：工程１－２－３と同様の手法を用いて、工程１－１２－５で得られた化合物（150 mg）より、2-[(1R)-2-{[tert-ブチル(ジフェニル)

シリル]オキシ}-1-(メチルアミノ)エチル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル トリフルオロメタンスルホナート 塩酸塩(150 mg, 黄色油状物）を得た。

工程１－１２－７：工程１－１－８と同様の手法を用いて、工程１－１２－６で得られた化合物（150 mg）より、2-{(1R)-2-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}-1-[{5-クロロ-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンゾイル}(メチル)アミノ]エチル}-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル トリフルオロメタンスルホナート(100 mg, 黄色アモルファス）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$, δ)： 1.05-1.18 (m, 9H), 2.25-2.49 (m, 3H), 2.67-2.85 (m, 3H), 2.88-3.14 (m, 3H), 3.98-4.41 (m, 2H), 5.07 (dd, J = 8.9, 5.6 Hz, 0.5H), 6.21-6.38 (m, 1.5H), 7.32-7.78 (m, 13H), 8.71-8.86 (m, 1H), 9.03 (s, 0.5H), 10.21 (br s, 0.5H).

工程１－１２－８：工程１－２－５と同様の手法を用いて、工程１－１２－７で得られた化合物（100 mg）より、tert-ブチル[(3S)-1-(2-{(1R)-2-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}-1-[{5-クロロ-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンゾイル}(メチル)アミノ]エチル}-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル]カルバマート（100 mg, 黄色アモルファス）を得た。

工程１－１２－９：工程１－１２－８で得られた化合物(100 mg)のTHF(3 mL)溶液に、1M TBAF/THF溶液(0.24 mL）を加え、65 ℃にて4時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(移動相：ヘキサン/EtOAc = 50/50～0/100; v/v)で精製し、tert-ブチル [(3S)-1-(2-{(1R)-1-[{5-クロロ-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンゾイル}(メチル)アミノ]-2-ヒドロキシエチル}-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル]カルバマート(75 mg, 無色アモルファス)を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$, δ)： 1.46 (s, 9H), 1.92 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 2.22 (br s, 1H), 2.37 (d, J = 5.8 Hz, 3H), 2.78-3.04 (m, 6H), 3.50-3.59 (m, 1H), 3.55 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.68-3.85 (m, 2H), 3.94 (br s,

1H), 4.07-4.21 (m, 2H), 4.25-4.35 (m, 1H), 4.68 (br s, 1H), 4.94 (t, J = 7.2 Hz, 0.5H), 5.88-6.04 (m, 1H), 6.08 (br s, 0.5H), 7.30-7.72 (m, 3H), 8.32 (br s, 0.5H), 8.50 (s, 0.5H).

LCMS (ESI) m/z 622 $[M+H]^+$, t_R = 0.96 min, mode N.

工程１－１２－１０：工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－１２－９で得られた化合物(73 mg）より、表題化合物（50 mg，白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 522 $[M+H]^+$, t_R = 0.42 min, mode N.

実施例２－１：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-N-メチル-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンズアミドの合成

工程１－１－８及び工程１－１－９と同様の手法を用いて、工程１－１－７で得た化合物（30 mg)及び2-[(メチルスルホニル)アミノ]安息香酸（16 mg）より、表題化合物(6.9 mg，無色アモルファス)を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$, δ)： 1.65-1.75 (m, 3H), 2.36-2.44 (m, 3H), 2.66 (s, 2H), 2.81 (s, 1H), 2.96 (s, 2H), 3.05 (s, 1H), 4.97-5.03 (m, 0.5H), 6.31 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 6.43-6.47 (m, 1H), 7.28-7.48 (m, 3H), 7.59-7.75 (m, 1H), 8.76-9.13 (m, 1H).

LCMS (ESI) m/z 472 $[M+H]^+$, t_R = 0.40 min, mode N.

[0116] 実施例２－２：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-3-クロロ-N-メチルベンズアミド の合成

工程１－１－８及び工程１－１－９と同様の手法を用いて、工程１－１－７で得た化合物（30mg）及び3-クロロ安息香酸（12 mg）より、表題化合物(0.9 mg，無色アモルファス)を得た。

LCMS (ESI) m/z 413 $[M+H]^+$, t_R = 0.48 min, mode N.

[0117] 実施例２－３：2-アミノ-N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-5-クロロ-N-メチルベ

ンズアミドの合成

工程１－１－８及び工程１－１－９と同様の手法を用いて、工程１－１－７で得た化合物（60 mg）及び2-アミノ-5-クロロ安息香酸（26 mg）より、表題化合物(3.9 mg, 無色アモルファス)を得た。

LCMS (ESI) m/z 428 $[M+H]^+$, t_R = 0.46 min, mode N.

[0118] 実施例２－４：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-N-メチルベンズアミドの合成

工程１－１－８及び工程１－１－９と同様の手法を用いて、工程１－１－７で得た化合物（40 mg）及び安息香酸（12 mg）より、表題化合物（8.0 mg）を得た。

LCMS (ESI) m/z 379 $[M+H]^+$, t_R = 0.34 min, mode N.

[0119] 実施例２－５：2-アミノ-N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-5-メトキシ-N-メチルベンズアミドの合成

工程１－１－８及び工程１－１－９と同様の手法を用いて、工程１－１－７で得た化合物（40 mg）及び2-アミノ-5-メトキシ安息香酸（17 mg）より、表題化合物(6.6 mg)を得た。

LCMS (ESI) m/z 424 $[M+H]^+$, t_R = 0.25 min, mode N.

[0120] 実施例２－６：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-N,5-ジメチル-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンズアミドの合成

工程１－１－８及び工程１－１－９と同様の手法を用いて、工程１－１－７で得た化合物（40 mg）及び5-メチル-2-[(メチルスルホニル)アミノ]安息香酸（22 mg）より、表題化合物(3.1 mg）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$, δ)： 1.73-1.80 (m, 1H), 2.11-2.19 (m, 1H), 2.33-2.37 (m, 6H), 2.37-2.41 (m, 1.8H), 2.59-2.66 (m, 1.2H), 2.78-3.03 (m, 6H), 3.30-4.05 (m, 5H), 4.88-4.96 (m, 0.6H), 5.96-6.05 (m, 1H), 6.16-6.25 (m, 0.4H), 7.07-7.29 (m, 2H), 7.48-7.63 (m, 1H), 8.36 (br s,

0.6H), 8.64 (br s, 0.4H).

LCMS (ESI) m/z 486 $[M+H]^+$, t_R = 0.49 min, mode N.

[0121] 実施例２－７：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-2-(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)-N-メチルベンズアミド の合成

工程１－１－８及び工程１－１－９と同様の手法を用いて、工程１－１－７で得た化合物（40 mg）及び2-(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)安息香酸（25 mg）より、表題化合物(13 mg)を得た。

LCMS (ESI) m/z 512 $[M+H]^+$, t_R = 0.36 min, mode N.

[0122] 実施例２－８：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-2-クロロ-N-メチルベンズアミド の合成

工程１－１－８及び工程１－１－９と同様の手法を用いて、工程１－１－７で得た化合物（40 mg）及び2-クロロ安息香酸（15 mg）より、表題化合物(4.6 mg)を得た。

LCMS (ESI) m/z 413 $[M+H]^+$, t_R = 0.45 min, mode N.

[0123] 実施例２－９：N-[(1R)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-5-クロロ-N-メチル-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンズアミド　塩酸塩の合成

工程２－９－１：工程１－１－７と同様の手法を用いて、工程１－１－５で得られた化合物(861 mg)より、6-メチル-2-[(1S)-1-(メチルアミノ)エチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル トリフルオロメタンスルホナート 塩酸塩（1.07 g）を得た。

LCMS (ESI) m/z 339 $[M+H]^+$, t_R = 0.52 min, mode N.

工程２－９－２：工程１－２－７と同様の手法を用いて、工程２－９－１で得られた化合物（1.07 g)より、2-{(1S)-1-[{5-クロロ-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンゾイル}(メチル)アミノ]エチル}-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル トリフルオロメタンスルホナート（709 mg）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$, δ): 1.68 (d, J = 7.4 Hz, 1.4H), 1.72 (d, J = 7.4 Hz, 1.6H), 2.39 (s, 1.8H), 2.40 (s, 1.2H), 2.66 (s, 1.6H), 2.80 (s, 1.4H), 2.96 (s, 1.8H), 3.05 (s, 1.2H), 5.00 (q, J = 7.4 Hz, 0.5H), 6.31 (q, J = 7.4 Hz, 0.5H), 6.45 (s, 0.5H), 6.46 (s, 0.5H), 7.28-7.34 (m, 1H), 7.35-7.42 (m, 1H), 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 0.5H), 7.71 (d, J = 8.7 Hz, 0.5H), 8.79 (s, 1H), 8.93 (s, 0.5H), 9.10 (s, 0.5H).

工程２－９－３：工程１－１－６と同様の手法を用いて、工程２－９－２で得られた化合物(702 mg)及び(3S)-(-)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジン（459 mg）より、tert-ブチル [(3S)-1-(2-{(1S)-1-[{5-クロロ-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンゾイル}(メチル)アミノ]エチル}-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル]カルバマート（732 mg）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$, δ): 1.45 (s, 9H), 1.60 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.64 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 1.86-1.97 (m, 1H), 2.16-2.27 (m, 1H), 2.35-2.39 (m, 3H), 2.63 (s, 1H), 2.81 (s, 2H), 2.95 (s, 1H), 3.03 (s, 2H), 3.50-3.58 (m, 1H), 3.69-3.76 (m, 1H), 3.77-3.85 (m, 1H), 3.90-3.97 (m, 1H), 4.24-4.34 (m, 1H), 4.67 (br s, 1H), 4.88 (q, J = 7.0 Hz, 0.5H), 5.97-6.04 (m, 1H), 6.23 (q, J = 7.0 Hz, 0.5H), 7.27-7.31 (m, 1H), 7.33-7.40 (m, 1H), 7.61 (d, J = 8.7 Hz, 0.6H), 7.69 (d, J = 8.7 Hz, 0.4H), 8.36 (s, 1H), 8.64 (s, 0.5H), 9.40 (s, 0.5H).

LCMS (ESI) m/z 606 $[M+H]^+$, t_R = 1.15 min, mode N.

工程２－９－４：工程２－９－３で得られた化合物(730 mg)をキラルカラムにて分取精製を行い（分取条件：カラム：CHIRALPAK AD-H（ダイセル商標）、カラムサイズ：20 mm×250 mm、移動相：ヘキサン/EtOH = 20/80 (v/v)、流速：10 mL/min）、保持時間20.0分～27.0分で溶出した画分を減圧下濃縮することで、tert-ブチル [(3S)-1-(2-{(1R)-1-[{5-クロロ-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンゾイル}(メチル)アミノ]エチル}-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル]カルバマート（70.4 mg）及び保持時

間10.5分～16.0分で溶出した画分を減圧下濃縮することで、tert-ブチル [(3S)-1-(2-{(1S)-1-[{5-クロロ-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンゾイル}(メチル)アミノ]エチル}-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル]カルバマート（685 mg）を得た。

tert-ブチル [(3S)-1-(2-{(1R)-1-[{5-クロロ-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンゾイル}(メチル)アミノ]エチル}-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル]カルバマート：LCMS (ESI) m/z 606 $[M+H]^+$, t_R = 1.147 min, mode N.

工程２－９－５：工程１－１－７と同様の手法を用いて、工程２－９－４で得たtert-ブチル [(3S)-1-(2-{(1R)-1-[{5-クロロ-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンゾイル}(メチル)アミノ]エチル}-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル]カルバマート（63.0 mg）より、表題化合物（69.5 mg, 無色アモルファス）を得た。

LCMS (ESI) m/z 506 $[M+H]^+$, t_R = 0.54 min, mode N.

[0124] 実施例２－１０：4-アミノ-N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-N-メチルピリジン-3-カルボキサミド　塩酸塩の合成

工程１－２－７及び工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物（50 mg）及び4-アミノピリジン-3-カルボン酸（21 mg）より、表題化合物(16 mg, 無色固体)を得た。

LCMS (ESI) m/z 409 $[M+H]^+$, t_R = 0.35 min, mode N.

[0125] 実施例２－１１：3-アミノ-N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド　塩酸塩の合成

工程１－２－７及び工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物（50 mg）及び3-アミノピリジン-2-カルボン酸（21 mg）より、表題化合物(12 mg, 無色固体)を得た。

LCMS (ESI) m/z 409 $[M+H]^+$, t_R = 0.65 min, mode H.

[0126] 実施例２－１２：5-アミノ-N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-2-クロロ-N-メチルピリジン-4-カルボキサミド　塩酸塩の合成

工程１－２－７及び工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物（50 mg）及び5-アミノ-2-クロロピリジン-4-カルボン酸（26 mg）より、表題化合物(14 mg, 無色固体)を得た。

LCMS (ESI) m/z 443 $[M+H]^+$, t_R = 0.79 min, mode H.

[0127] 実施例２－１３：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-N-メチル-3-[(メチルスルホニル)アミノ]チオフェン-2-カルボキサミド　塩酸塩の合成

工程１－２－７及び工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物（30 mg）及び3-[(メチルスルホニル)アミノ]チオフェン-2-カルボン酸（20 mg）より、表題化合物(17 mg, 無色固体)を得た。

LCMS (ESI) m/z 492 $[M+H]^+$, t_R = 0.87 min, mode H.

[0128] 実施例２－１４：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-N-メチル-2-[(メチルスルホニル)アミノ]チオフェン-3-カルボキサミド　塩酸塩の合成

工程１－２－７及び工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物（30 mg）及び2-[(メチルスルホニル)アミノ]チオフェン-3-カルボン酸（20 mg）より、表題化合物(20 mg, 無色固体)を得た。

LCMS (ESI) m/z 492 $[M+H]^+$, t_R = 0.86 min, mode H.

[0129] 実施例２－１５：2-アミノ-N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-5-クロロ-N-メチルベンズアミド　塩酸塩の合成

工程１－２－７及び工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物（50 mg）及び2-アミノ-5-クロロ安息香酸（26 mg）より、表題化合物(9.5 mg, 無色固体)を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ)： 0.76-1.03 (m, 3H), 1.83-1.93 (m, 1H),

2.00-2.29 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.58-2.79 (m, 3H), 3.69-3.95 (m, 5H), 5.74 (br s, 1H), 6.07 (s, 1H), 6.77 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.98-7.25 (m, 2H), 8.28 (br s, 3H), 8.44-8.59 (m, 1H).

LCMS (ESI) m/z 442 $[M+H]^+$, t_R = 0.93 min, mode H.

[0130] 実施例２－１６： N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-N-メチル-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンズアミド　塩酸塩　　の合成

工程１－２－７及び工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物（30 mg）及び2-[(メチルスルホニル)アミノ]安息香酸（24 mg）より、表題化合物(21 mg, 無色固体)を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ)： 0.85-1.06 (m, 3H), 1.86-2.30 (m, 4H), 2.33-2.40 (m, 3H), 2.57 (s, 1.5H), 2.73 (br s, 1.5H), 3.02 (s, 3H), 3.76 (br s, 2H), 3.82-3.89 (m, 2H), 3.90-3.99 (m, 1H), 4.55 (br s, 0.5H), 5.77 (dd, J = 9.7, 5.6 Hz, 0.5H), 6.12 (s, 1H), 7.26-7.39 (m, 2H), 7.41-7.52 (m, 2H), 8.39 (br s, 3H), 8.51 (s, 0.5H), 9.08 (s, 0.5H).

LCMS (ESI) m/z 486 $[M+H]^+$, t_R = 0.49 min, mode N.

[0131] 実施例２－１７： N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-N-メチルベンズアミド　塩酸塩の合成

工程１－２－７及び工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物（30 mg）及び安息香酸（14 mg）より、表題化合物(18 mg, 無色固体)を得た。

LCMS (ESI) m/z 393 $[M+H]^+$, t_R = 0.43 min, mode N.

[0132] 実施例２－１８：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-N-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-7-カルボキサミド　塩酸塩の合成

工程１－２－７及び工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物（30 mg)及び2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-7-カルボ

ン酸（20 mg）より、表題化合物(26 mg，無色固体)を得た。

LCMS (ESI) m/z 448 $[M+H]^+$, t_R = 0.38 min, mode N.

[0133] 実施例２－１９：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-N-メチル-1H-インダゾール-7-カルボキサミド　塩酸塩の合成

工程１－２－７及び工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物（30 mg）及び1H-インダゾール-7-カルボン酸（18 mg）より、表題化合物(31 mg，無色固体)を得た。

LCMS (ESI) m/z 433 $[M+H]^+$, t_R = 0.43 in, mode N.

[0134] 実施例２－２０： N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-N-メチル-2-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンズアミド塩酸塩の合成

工程１－２－７及び工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物（30 mg）及び2-(1H-ピラゾール-1-イル)安息香酸（21 mg）より、表題化合物(26 mg，無色固体)を得た。

LCMS (ESI) m/z 459 $[M+H]^+$, t_R = 0.85 in, mode H.

[0135] 実施例２－２１：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-N-メチルビフェニル-2-カルボキサミド　塩酸塩の合成

工程１－２－７及び工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物（30 mg）及びビフェニル-2-カルボン酸（22 mg）より、表題化合物(25 mg，無色固体)を得た。

LCMS (ESI) m/z 469 $[M+H]^+$, t_R = 0.60 min, mode N.

[0136] 実施例２－２２： N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-N-メチル-2-(1H-テトラゾール-1-イル)ベンズアミド　塩酸塩の合成

工程１－２－７及び工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物（30 mg）及び2-(1H-テトラゾール-1-イル)安息香酸（22 mg）

より、表題化合物(25 mg, 無色固体)を得た。

LCMS (ESI) m/z 461 $[M+H]^+$, t_R = 0.340 min, mode N.

[0137] 実施例２－２３： N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-3-クロロ-N-メチル-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンズアミド　塩酸塩の合成

工程１－２－７及び工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物（10 mg）及び3-クロロ-2-[(メチルスルホニル)アミノ]安息香酸（6.4 mg）より、表題化合物(10 mg, 無色固体)を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ)： 0.79-1.05 (m, 3H), 1.84-2.30 (m, 4H), 2.33-2.42 (m, 3H), 2.43-2.59 (m, 3H), 2.98-3.17 (m, 3H), 3.68-4.01 (m, 5H), 4.37 (br s, 0.5H), 5.75 (br s, 0.5H), 6.06-6.25 (m, 1H), 7.23-7.67 (m, 3H), 8.17-8.27 (m, 3H), 8.51 (s, 0.5H), 9.43 (br s, 0.5H).

LCMS (ESI) m/z 520 $[M+H]^+$, t_R = 0.46 min, mode N.

[0138] 実施例２－２４： N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-3,5-ジクロロ-N-メチル-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンズアミド　塩酸塩の合成

工程１－２－７及び工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物（30 mg）及び3,5-ジクロロ-2-[(メチルスルホニル)アミノ]安息香酸（24 mg）より、表題化合物(34 mg, 無色固体)を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ)： 0.80-1.06 (m, 3H), 1.83-2.30 (m, 4H), 2.31-2.41 (m, 3H), 2.46-2.61 (m, 3H), 2.89-3.16 (m, 3H), 3.70-3.81 (m, 2H), 3.81-3.90 (m, 2H), 3.90-3.98 (m, 1H), 5.72 (br s, 1H), 6.15 (br s, 1H), 7.31-7.47 (m, 1H), 7.78-7.86 (m, 1H), 8.30-8.57 (m, 3H), 9.48 (br s, 1H).

LCMS (ESI) m/z 554 $[M+H]^+$, t_R = 0.58 min, mode N.

[0139] 実施例２－２５： N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-N-メチル-2-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]アミノ}ベンズアミド　塩酸塩の合成

工程１－２－７及び工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物（30 mg）及び2-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]アミノ}安息香酸（25 mg）より、表題化合物(7.2 mg, 無色固体)を得た。

LCMS (ESI) m/z 540 $[M+H]^+$, t_R = 0.61 min, mode N.

[0140] 実施例２－２６： N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-5-クロロ-N-メチル-2-[(フェニルスルホニル)アミノ]ベンズアミド　塩酸塩の合成

工程１－２－７及び工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物（30 mg）及び5-クロロ-2-[(フェニルスルホニル)アミノ]安息香酸（29 mg）より、表題化合物(29 mg, 無色固体)を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ)： 0.83 (br s, 1H), 1.01 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.84-2.30 (m, 4H), 2.34-2.38 (m, 3H), 2.54-2.74 (m, 3H), 3.69-3.99 (m, 5H), 4.51 (dd, J = 9.5, 5.8 Hz, 0.5H), 5.69 (dd, J = 9.5, 5.8 Hz, 0.5H), 6.13 (s, 1H), 7.04-7.82 (m, 8H), 8.22 (br s, 3H), 8.58 (s, 0.5H), 9.61 (s, 0.5H).

LCMS (ESI) m/z 582 $[M+H]^+$, t_R = 0.67 min, mode N.

[0141] 実施例２－２７：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-N-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-8-カルボキサミド　塩酸塩の合成

工程１－２－７及び工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物（35 mg）及び3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-8-カルボン酸（16 mg）より、表題化合物(30 mg, 無色固体)を得た。

LCMS (ESI) m/z 464 $[M+H]^+$, t_R = 0.73 min, mode N.

[0142] 実施例２－２８：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-N,1-ジメチル-4-[(メチルスルホニル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド　塩酸塩の合成

工程１－２－７及び工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物（30 mg）及び1-メチル-4-[(メチルスルホニル)アミノ]-1H-ピ

ラゾール-5-カルボン酸（19 mg）より、表題化合物(23 mg, 無色固体)を得た。

LCMS (ESI) m/z 490 $[M+H]^+$, t_R = 0.71 min, mode H.

[0143] 実施例２－２９： N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-3-クロロ-N,5-ジメチル-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンズアミド　塩酸塩の合成

工程１－２－７及び工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物（30 mg）及び3-クロロ-5-メチル-2-[(メチルスルホニル)アミノ]安息香酸（22 mg）より、表題化合物(37 mg, 無色固体)を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ)： 0.75-1.04 (m, 3H), 1.84-2.29 (m, 4H), 2.31-2.41 (m, 6H), 2.53-2.72 (m, 3H), 2.88-3.13 (m, 3H), 3.69-3.98 (m, 5H), 5.74 (br s, 1H), 6.11 (br s, 1H), 7.00-7.15 (m, 1H), 7.42-7.50 (m, 1H), 8.24-8.33 (m, 3H), 8.46-8.55 (m, 0.5H), 9.29 (br s, 0.5H).

LCMS (ESI) m/z 534 $[M+H]^+$, t_R = 0.97 min, mode H.

[0144] 実施例２－３０： N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-N,1-ジメチル-4-[(メチルスルホニル)アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド　塩酸塩の合成

工程１－２－７及び工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物（30 mg）及び1-メチル-4-[(メチルスルホニル)アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸（18 mg）より、表題化合物(29 mg, 無色固体)を得た。

LCMS (ESI) m/z 490 $[M+H]^+$, t_R = 0.73 min, mode H.

[0145] 実施例２－３１： N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-5-クロロ-2-[(エチルスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミド の合成

工程２－３１－１：工程１－１－８と同様の手法を用いて、工程１－１－７で得られた化合物（100 mg）及び2-アミノ-5-クロロ安息香酸（43 mg）より、ベンジル [(3S)-1-(2-{(1S)-1-[(2-アミノ-5-クロロベンゾイル)(メチル)

アミノ]エチル}-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル]カルバマート(63 mg)を得た。

LCMS (ESI) m/z 562 $[M+H]^+$, t_R = 1.06 min, mode N.

工程２－３１－２：工程２－３１－１で得られた化合物(28 mg)をTHF(1.0 mL)に溶解し、Et_3N(42μL) とエタンスルホニルクロリド (28 μL) を加え、室温で4時間攪拌した。反応液を水にあけ、$CHCl_3$にて抽出した。有機層をPhase Separatorにてろ過後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をOH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相：ヘキサン/EtOAc = 95/5～0/100; v/v) NH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相：$CHCl_3$/MeOH = 95/5; v/v)にて精製し、ベンジル [(3S)-1-(2-{(1S)-1-[{5-クロロ-2-[(エチルスルホニル)アミノ]ベンゾイル}(メチル)アミノ]エチル}-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル]カルバマート(12 mg, 無色アモルファス)を得た。

LCMS (ESI) m/z 654 $[M+H]^+$, t_R = 1.19 min, mode N.

工程２－３１－３：工程１－１－９と同様の手法を用いて、工程２－３１－２で得られた化合物(11.8 mg)より、表題化合物(1.62 mg, 無色アモルファス)を得た。

LCMS (ESI) m/z 520 $[M+H]^+$, t_R = 0.55 min, mode N.

[0146] 実施例２－３２： 2-(アセチルアミノ)-N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-5-クロロ-N-メチルベンズアミド の合成

工程２－３２－１：工程１－１－８と同様の手法を用いて、工程１－１－７で得られた化合物(60 mg) 及び2-アミノ-5-クロロ安息香酸 (26 mg) より、ベンジル [(3S)-1-(2-{(1S)-1-[(2-アミノ-5-クロロベンゾイル)(メチル)アミノ]エチル}-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル]カルバマート(46 mg)を得た。

LCMS (ESI) m/z 562 $[M+H]^+$, t_R = 1.05 min, mode N.

工程２－３２－２：工程２－３２－１で得られた化合物(28 mg)の$CHCl_3$(1.0 m

L)溶液に、氷冷下 、Et_3N (42 μL)、AcCl(10 μL)を加えて、室温で2時間攪拌した。反応液を水にあけ、$CHCl_3$にて抽出した。有機層をPhase Separatorにてろ過後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をOH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：ヘキサン/EtOAc = 95/5～0/100; v/v)にて精製し、ベンジル [(3S)-1-{2-[(1S)-1-{[2-(アセチルアミノ)-5-クロロベンゾイル](メチル)アミノ}エチル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル}ピロリジン-3-イル]カルバマート(24 mg, 無色アモルファス)を得た。

LCMS (ESI) m/z 604 $[M+H]^+$, t_R = 1.00 min, mode N.

工程２－３２－３：工程１－１－９と同様の手法を用いて、工程２－３２－２で得られた化合物(24mg)より、表題化合物(4.6 mg, 無色固体)を得た。

LCMS (ESI) m/z 470 $[M+H]^+$, t_R = 0.39 min, mode N.

[0147] 実施例２－３３： N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-5-エチル-N-メチル-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンズアミド　塩酸塩の合成

工程１－１－８、工程２－３１－２及び工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得られた化合物(64 mg) 、2-アミノ-5-エチル安息香酸 (38 mg) 及びMsCl (36 μL) より、表題化合物(30 mg, 無色固体)を得た。

^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ)： 0.85-0.96 (m, 1.5H), 1.03 (t, J = 7.2 Hz, 1.5H), 1.14-1.22 (m, 3H), 1.82-2.32 (m, 4H), 2.33-2.38 (m, 3H), 2.57 (s, 1.5H), 2.59-2.68 (m, 2H), 2.72 (br s, 1.5H), 2.97 (s, 3H), 3.69-4.05 (m, 5H), 4.50-4.57 (m, 0.5H), 5.75-5.80 (m, 0.5H), 6.12 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.26-7.33 (m, 1H), 7.33-7.40 (m, 1H), 8.30-8.39 (m, 3H), 8.51 (s, 0.5H), 8.98 (s, 0.5H).

LCMS (ESI) m/z 514 $[M+H]^+$, t_R = 0.59 min, mode N.

[0148] 実施例２－３４：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-N,4-ジメチル-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンズアミド　塩酸塩の合成

工程１－１－８、工程２－３１－２及び工程１－２－８と同様の手法を用い

て、工程１－４－３で得られた化合物(45 mg)、2-アミノ-4-メチル安息香酸（21 mg）及びMsCl（36 μL）より、表題化合物(25 mg, 無色固体)を得た。

LCMS (ESI) m/z 500 $[M+H]^+$, t_R = 0.54 min, mode N.

[0149] 実施例２－３５： N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-5-メトキシ-N-メチル-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンズアミド　塩酸塩の合成

工程１－１－８、工程２－３１－２及び工程１－２－８と同様の手法を持ち知恵、工程１－４－３で得られた化合物(45 mg)、2-アミノ-5-メトキシ安息香酸（23 mg）及びMsCl（36 μL）より、表題化合物(19 mg, 無色固体)を得た。

LCMS (ESI) m/z 516 $[M+H]^+$, t_R = 0.50 min, mode N.

[0150] 実施例２－３６： N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-N-メチル-3-[(メチルスルホニル)アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド　塩酸塩の合成

工程２－３６－１：工程１－１－８と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得られた化合物(50 mg) 及び3-アミノピリジン-2-カルボン酸（21 mg）より、tert-ブチル[(3S)-1-{2-[(1S)-1-{[(3-アミノピリジン-2-イル)カルボニル](メチル)アミノ}プロピル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル}ピロリジン-3-イル]カルバマート(33 mg)を得た。

工程２－３６－２：工程２－３６－１で得られた化合物(20 mg)の$CHCl_3$（1.0 mL)溶液に、Et_3N（57 μL)、MsCl（9.5 μL)を加えて、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣を EtOH（1 mL）に溶解し、2.94 M NaOEt/EtOH溶液(50 μL)を加え、室温で30分間攪拌した。反応液を水にあけ、$CHCl_3$にて抽出した。有機層をPhase Separatorにてろ過後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣を逆相分取HPLCにて精製し、tert-ブチル [(3S)-1-(6-メチル-2-{(1S)-1-[メチル({3-[(メチルスルホニル)アミノ]ピリジン-2-イル}カルボニル)アミノ]プロピル}ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル]カルバマート(16 mg, 無色アモルファス)を得た。

工程２－３６－３：工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程２－３６－２で得られた化合物(16 mg)より、表題化合物(15 mg, 無色固体)を得た。

LCMS (ESI) m/z 487 $[M+H]^+$, t_R = 0.77 min, mode H.

[0151] 実施例２－３７： N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-N-メチル-3-[(メチルスルホニル)アミノ]ピリジン-4-カルボキサミド　塩酸塩の合成

工程１－１－８、工程２－３６－２及び工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得られた化合物(50 mg) 及び3-アミノピリジン-4-カルボン酸 (21 mg) より、表題化合物(19 mg, 無色固体)を得た。

LCMS (ESI) m/z 487 $[M+H]^+$, t_R = 0.72 min, mode H.

[0152] 実施例２－３８： N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-2-クロロ-N-メチル-5-[(メチルスルホニル)アミノ]ピリジン-4-カルボキサミド　塩酸塩の合成

工程１－１－８、工程２－３６－２及び工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得られた化合物(50 mg) 及び5-アミノ-2-クロロピリジン-4-カルボン酸 (21 mg) より、表題化合物(19 mg, 無色固体)を得た。

LCMS (ESI) m/z 521 $[M+H]^+$, t_R = 0.92 min, mode H.

[0153] 実施例２－３９： N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-N-メチル-4-[(メチルスルホニル)アミノ]-1,2-チアゾール-3-カルボキサミド　塩酸塩の合成

工程１－１－８、工程２－３６－２及び工程１－２－８と同様の手法を利用し、工程１－４－３で得られた化合物 (50 mg) 及び4-アミノ-1,2-チアゾール-3-カルボン酸 (28 mg) より、表題化合物(16 mg, 無色固体)を得た。

LCMS (ESI) m/z 493 $[M+H]^+$, t_R = 0.82 min, mode H.

[0154] 実施例２－４０： N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-6-クロロ-N-メチル-3-[(メチルスルホニル)アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド　塩酸塩の合成

工程１－１－８、工程２－３６－２及び工程１－２－８と同様の手法を利用

し、工程１－４－３で得られた化合物(50 mg) 及び3-アミノ-6-クロロピリジン-2-カルボン酸 (27 mg) より、表題化合物(27 mg, 無色固体)を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ): 0.89-1.03 (m, 3H), 1.88-2.30 (m, 4H), 2.33-2.38 (m, 3H), 2.62 (s, 1.5H), 2.74 (s, 1.5H), 3.07-3.14 (m, 3H), 3.69-4.08 (m, 5H), 4.60 (dd, J = 9.7, 5.6 Hz, 0.5H), 5.72 (dd, J = 9.3, 6.0 Hz, 0.5H), 6.10-6.17 (m, 1H), 7.63 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.28 (br s, 3H), 8.52 (s, 0.5H), 9.56 (s, 0.5H).

LCMS (ESI) m/z 521 $[M+H]^+$, t_R = 0.95 min, mode H.

[0155] 実施例２－４１： N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-4-クロロ-N-メチル-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンズアミド　塩酸塩の合成

工程１－１－８、工程２－３６－２及び工程１－２－８と同様の手法を利用し、工程１－４－３で得られた化合物(50 mg)及び2-アミノ-4-クロロ安息香酸 (26 mg) より、表題化合物(35 mg, 無色固体)を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ): 0.86-0.92 (m, 1.5H), 1.02 (t, J = 7.2 Hz, 1.5H), 1.86-2.30 (m, 4H), 2.33-2.38 (m, 3H), 2.58 (s, 1.5H), 2.73 (br s, 1.5H), 3.01-3.12 (m, 3H), 3.68-4.15 (m, 5H), 4.56 (dd, J = 9.9, 4.5 Hz, 0.5H), 5.73 (dd, J = 10.1, 5.6 Hz, 0.5H), 6.11 (s, 1H), 7.39 (s, 2H), 7.49 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 8.23 (br s, 3H), 8.51 (s, 0.5H), 9.28 (s, 0.5H).

LCMS (ESI) m/z 520 $[M+H]^+$, t_R = 1.04 min, mode H.

[0156] 実施例２－４２： N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-2-フルオロ-N-メチル-6-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンズアミド　塩酸塩の合成

工程１－１－８、工程２－３６－２及び工程１－２－８と同様の手法を利用し、工程１－４－３で得られた化合物(45 mg) 及び2-アミノ-6-フルオロ安息香酸 (21 mg) より、表題化合物(25 mg, 無色固体)を得た。

LCMS (ESI) m/z 504 $[M+H]^+$, t_R = 0.52 min, mode N.

[0157] 実施例２－４３： N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-5-クロロ-N-メチル-2-{[(メチルスルホニル)アセチル]アミノ}ベンズアミド　塩酸塩の合成

工程２－４３－１：工程１－４－３で得られた化合物(50 mg)と5-クロロ-アントラニル酸 (26 mg)のDMF(1 mL) 溶液にHATU(63 mg)、Et_3N(89 μL)を 加え、室温で30分間撹拌した。反応液を逆相分取HPLCにて精製し、tert-ブチル [(3S)-1-(2-{(1S)-1-[(2-アミノ-5-クロロベンゾイル)(メチル)アミノ]プロピル}-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル]カルバマート(37 mg, 無色固体)を得た。

工程２－４３－２：工程２－４３－１で得られた化合物 (25 mg)とメタンスルホニル酢酸(7 mg)のDMF(1 mL)溶液にHATU(22 mg)、Et_3N(31 μL)を加え、室温で30分間撹拌した。反応液を逆相分取HPLCにて精製し、tert-ブチル[(3S)-1-(2-{(1S)-1-[(5-クロロ-2-{[(メチルスルホニル)アセチル]アミノ}ベンゾイル)(メチル)アミノ]プロピル}-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル]カルバマート(16 mg, 無色固体)を得た。

工程２－４３－３：工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程２－４３－２で得られた化合物(17 mg)より、表題化合物(15 mg, 無色固体)を得た。

^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ)： 0.71-0.89 (m, 1.5H), 0.98 (t, J = 7.2 Hz, 1.5H), 1.82-2.30 (m, 4H), 2.31 -2.37 (m, 3H), 2.53-2.54 (m, 1.5H), 2.82 (br s, 1.5H), 3.15 (s, 3H), 3.81-3.95 (m, 5H), 4.23-4.35 (m, 1.5H), 4.47 (br s, 1H), 5.65-5.73 (m, 0.5H), 6.02-6.17 (m, 1H), 7.34-7.57 (m, 3H), 8.22 (br s, 3H), 8.52 (s, 0.5H), 10.21 (s, 0.5H).

LCMS (ESI) m/z 562 $[M+H]^+$, t_R = 0.91 min, mode H.

[0158] 実施例２－４４： N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-5-クロロ-N-エチル-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンズアミドの合成

工程２－４４－１：工程１－１－５～工程１－１－７と同様の手法を用いて、工程１－２－２で得られた化合物 (540 mg) より、ベンジル ((3S)-1-(2-(

(1S)-1-アミノエチル)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル)カルバマート（296 mg）を得た。

工程２－４４－２：工程１－２－６、工程１－２－７及び工程１－１－９と同様の手法を用いて、工程２－４４－１で得られた化合物（0.10 g）及びEtI（46 μL）より、表題化合物（25 mg, 無色アモルファス）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ): 0.83 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 1.00 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.52-1.68 (m, 3H), 1.77 (br s, 1H), 2.01-2.10 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.79-2.94 (m, 3H), 2.94-3.17 (m, 2H), 3.45 (dd, J = 11.1, 4.1 Hz, 1H), 3.57-3.73 (m, 2H), 3.74-3.85 (m, 2H), 4.73-4.83 (m, 0.7H), 5.78 (br s, 0.3H), 6.16 (s, 1H), 7.21-7.49 (m, 3H), 8.31 (s, 0.5H), 8.46 (s, 0.5H).

LCMS (ESI) m/z 520 $[M+H]^+$, t_R = 0.57 min, mode N.

[0159] 実施例２－４５： N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-3-クロロ-N-(プロパン-2-イル)ベンズアミドの合成

工程２－４５－１：工程２－４４－１で得られた化合物（100 mg）のTHF（2 mL）溶液に、アセトン（20 μL）、AcOH（39 μL）、Et3N（64 μL）及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（123 mg）を加え、室温で5時間攪拌した。反応液を飽和$NaHCO_3$水溶液にあけ、$CHCl_3$にて抽出した。有機層をPhase Separatorにてろ過後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をOH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：$CHCl_3$/MeOH = 95/5～80/20; v/v)にて精製し、ベンジル[(3S)-1-{6-メチル-2-[(1S)-1-(プロパン-2-イルアミノ)エチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル}ピロリジン-3-イル]カルバマート（73 mg, 淡黄色固体）を得た。

工程２－４５－２：工程２－４５－１で得られた化合物（62 mg）の$CHCl_3$（2 mL）溶液に、 3-クロロベンゾイルクロリド（22 μL）及びEt_3N（99 μL）を加え、室温で18時間攪拌した。反応溶液にEtOAcを加え、飽和$NaHCO_3$水溶液で分液操作を行った。水層をBrineにて洗浄後、有機層を$MgSO_4$にて乾燥し、ろ過

後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をOH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：ヘキサン/EtOAc = 70/30～30/70; v/v）で精製し、ベンジル [(3S)-1-(2-{(1S)-1-[(3-クロロベンゾイル)(プロパン-2-イル)アミノ]エチル}-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル]カルバマート（35 mg, 無色固体）を得た。

工程２－４５－３：工程１－１－９と同様の手法を用いて、工程２－４５－２で得た化合物（34 mg)より、表題化合物(10 mg, 無色アモルファス)を得た。

LCMS (ESI) m/z 441 $[M+H]^+$, t_R = 0.56 min, mode N.

[0160] 実施例２－４６： N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-N-ブチル-5-クロロ-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンズアミド　塩酸塩の合成

工程１－２－６～工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－２－５で得た化合物（30 mg)及び1-ヨードブタン（19 μL）より、表題化合物(15 mg, 無色固体)を得た。

^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ)： 0.55 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 0.81 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 0.84-1.52 (m, 6H), 1.57 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.66 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 2.00-2.10 (m, 1H), 2.22-2.29 (m, 1H), 2.33-2.38 (m, 3H), 2.85-3.08 (m, 5H), 3.69-3.95 (m, 5H), 4.74-4.82 (m, 0.7H), 5.74 (br s, 0.3H), 6.13 (s, 1H), 7.42-7.57 (m, 3H), 8.17 (br s, 3H), 8.52 (s, 0.5H), 9.34 (s, 0.5H).

LCMS (ESI) m/z 548 $[M+H]^+$, t_R = 0.67 min, mode N.

[0161] 実施例２－４７： N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-5-クロロ-N-(2-メチルブチル)-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンズアミド　塩酸塩の合成

工程１－２－６～工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－２－５で得た化合物（30 mg）及び1-ヨード-2-メチルブタン（21 μL）より、表題化合物(12 mg, 無色固体)を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ): 0.55-1.07 (m, 8H), 1.08-1.77 (m, 6H), 2.01-2.11 (m, 1H), 2.21-2.31 (m, 1H), 2.33-2.38 (m, 3H), 2.76-3.36 (m, 5H), 3.69-3.95 (m, 5H), 4.80-4.89 (m, 1H), 6.04-6.16 (m, 1H), 7.31-7.58 (m, 3H), 8.16 (br s, 3H), 8.30 (br s, 0.5H), 8.51 (s, 0.5H).

LCMS (ESI) m/z 562 $[M+H]^+$, t_R = 0.72 min, mode N.

[0162] 実施例２－４８： N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-5-クロロ-2-[(メチルスルホニル)アミノ]-N-ペンチルベンズアミド　塩酸塩の合成

工程１－２－６～工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－２－５で得た化合物（30 mg）及び1-ヨードペンタン（22 μL）より、表題化合物(12 mg, 無色固体)を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ): 0.62 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 0.77 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 0.80-1.48 (m, 6H), 1.53 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.62 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 1.97-2.05 (m, 1H), 2.17-2.25 (m, 1H), 2.27-2.34 (m, 3H), 2.82-3.05 (m, 3H), 3.24-3.60 (m, 4H), 3.78-3.92 (m, 3H), 4.68-4.78 (m, 0.7H), 5.70 (s, 0.3H), 6.09 (s, 1H), 7.36-7.55 (m, 3H), 8.13 (br s, 3H), 8.48 (s, 0.5H), 9.30 (s, 0.5H).

LCMS (ESI) m/z 562 $[M+H]^+$, t_R = 1.27 min, mode H.

[0163] 実施例２－４９： N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-5-クロロ-N-(2-フルオロエチル)-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンズアミド　塩酸塩の合成

工程１－２－６～工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－２－５で得た化合物（30 mg）及び1-ヨード-2-フルオロエタン（13 μL）より、表題化合物(14 mg, 無色固体)を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ): 1.50-1.73 (m, 3H), 2.00-2.10 (m, 1H), 2.20-2.30 (m, 1H), 2.32-2.40 (m, 3H), 2.99-3.13 (m, 3H), 3.43-3.96 (m, 8H), 4.19-4.87 (m, 2H), 6.07-6.17 (m, 1H), 7.38-7.61 (m, 3H), 8.19 (br s, 3H), 8.52 (s, 0.5H), 9.37 (s, 0.5H).

LCMS (ESI) m/z 538 $[M+H]^+$, t_R = 0.57 min, mode N.

[0164] 実施例２－５０： N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-5-クロロ-N-(3-フルオロプロピル)-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンズアミド　塩酸塩の合成

工程１－２－６～工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－２－５で得た化合物(30 mg) 及び1-ヨード-3-フルオロプロパン (17 μL) より、表題化合物(11 mg, 無色固体)を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ): 1.52-1.97 (m, 5H), 2.00-2.10 (m, 1H), 2.20-2.30 (m, 1H), 2.32-2.40 (m, 3H), 2.97-3.17 (m, 5H), 3.42-3.96 (m, 5H), 4.10-4.56 (m, 2.5H), 4.77-4.83 (m, 1H), 6.05-6.18 (m, 1H), 7.44-7.75 (m, 3H), 8.15 (br s, 3H), 8.52 (s, 0.5H), 9.34 (s, 1H).

LCMS (ESI) m/z 552 $[M+H]^+$, t_R = 0.59 min, mode N.

[0165] 実施例２－５１： N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-5-クロロ-2-[(メチルスルホニル)アミノ]-N-(2-フェニルエチル)ベンズアミド　塩酸塩の合成

工程１－２－６～工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－２－５で得た化合物(30 mg) 及び(2-ブロモエチル)ベンゼン (22 μL) より、表題化合物(12 mg, 無色固体)を得た。

LCMS (ESI) m/z 596 $[M+H]^+$, t_R = 1.26 min, mode H.

[0166] 実施例２－５２： N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-5-クロロ-2-[(メチルスルホニル)アミノ]-N-(3-フェニルプロピル)ベンズアミド　塩酸塩の合成

工程１－２－６～工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－２－５で得た化合物(30 mg) 及び(3-ブロモプロピル)ベンゼン (25 μL) より、表題化合物(18 mg, 無色固体)を得た。

LCMS (ESI) m/z 610 $[M+H]^+$, t_R = 1.29 min, mode H.

[0167] 実施例２－５３： N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-5-クロロ-N-(2-メトキシエチ

ル)-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンズアミド　塩酸塩の合成

工程１－２－６～工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－２－５で得た化合物(30 mg) 及び2-ブロモエチル メチル エーテル (16 μL) より、表題化合物(10 mg, 無色固体)を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ): 1.52-1.72 (m, 3H), 2.00-2.07 (m, 1H), 2.20-2.32 (m, 1H), 2.32-2.38 (m, 3H), 2.97-3.10 (m, 5H), 3.12-3.35 (m, 5H), 3.65-3.95 (m, 7H), 4.74-4.82 (m, 0.5H), 5.61 (br s, 0.5H), 6.12 (br s, 1H), 7.41-7.58 (m, 3H), 8.06-8.22 (m, 3H), 8.52 (s, 0.5H), 9.22 (s, 0.5H).

LCMS (ESI) m/z 550 $[M+H]^+$, t_R = 0.56 min, mode N.

[0168] 実施例２－５４： N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-5-クロロ-N-(3-メトキシプロピル)-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンズアミド　塩酸塩の合成

工程１－２－６～工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－２－５で得た化合物(30 mg) 及び1-ブロモ-3-メトキシプロパン (18 μL) より、表題化合物(13 mg, 無色固体)を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ): 1.45-1.78 (m, 5H), 2.00-2.09 (m, 1H), 2.20-2.32 (m, 1H), 2.32-2.40 (m, 3H), 2.95-3.18 (m, 6H), 3.21-3.52 (m, 4H), 3.65-3.95 (m, 5H), 4.78 (q, J = 6.9 Hz, 0.5H), 5.74 (br s, 0.5H), 6.06-6.16 (s, 1H), 7.43-7.60 (m, 3H), 8.14 (br s, 3H), 8.52 (s, 0.5H), 9.33 (s, 0.5H).

LCMS (ESI) m/z 564 $[M+H]^+$, t_R = 0.58 min, mode N.

[0169] 実施例２－５５： N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-5-クロロ-2-[(メチルスルホニル)アミノ]-N-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル]ベンズアミド　塩酸塩の合成

工程１－２－６～工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－２－５で得た化合物(30 mg) 及び2-(2-ブロモエトキシ)-1,1,1-トリフルオロエタン (

35 mg）より、表題化合物(11 mg，無色固体)を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ)： 1.52-1.73 (m, 3H), 1.99-2.09 (m, 1H), 2.20-2.32 (m, 1H), 2.33-2.38 (m, 3H), 2.98-3.13 (m, 5H), 3.41-4.10 (m, 9H), 4.76-4.84 (m, 1H), 6.05-6.18(m, 1H), 7.39-7.59 (m, 3H), 8.14 (br s, 3H), 8.51 (s, 0.5H), 9.36 (s, 0.5H).

LCMS (ESI) m/z 618 $[M+H]^+$, t_R = 0.67 min, mode N.

[0170] 実施例２－５６： N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-5-クロロ-2-[(メチルスルホニル)アミノ]-N-(2-フェノキシエチル)ベンズアミド 塩酸塩の合成

工程１－２－６～工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－２－５で得た化合物(30 mg）及び(2-ブロモエトキシ)ベンゼン（33 mg）より、表題化合物(15 mg，無色固体)を得た。

LCMS (ESI) m/z 612 $[M+H]^+$, t_R = 0.70 min, mode N.

[0171] 実施例２－５７： N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-5-クロロ-2-[(メチルスルホニル)アミノ]-N-[2-(1H-ピラゾール-1-イル)エチル]ベンズアミド 塩酸塩の合成

工程１－２－６～工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－２－５で得た化合物(30 mg）及び1-(2-ブロモエチル)-1H-ピラゾール（18 μL）より、表題化合物(4.1 mg，無色固体)を得た。

LCMS (ESI) m/z 586 $[M+H]^+$, t_R = 0.57 min, mode N.

[0172] 実施例２－５８： N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-5-クロロ-2-[(メチルスルホニル)アミノ]-N-[3-(メチルスルホニル)プロピル]ベンズアミド 塩酸塩の合成

工程１－２－６～工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－２－５で得た化合物(30 mg）及び1-ブロモ-3-(メチルスルホニル)プロパン（35 mg）より、表題化合物(17 mg，無色固体)を得た。

LCMS (ESI) m/z 612 $[M+H]^+$, t_R = 0.95 min, mode H.

[0173] 実施例２－５９： N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-5-クロロ-N-(2-ヒドロキシエチル)-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンズアミドの合成

工程１－２－６～工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－２－５で得た化合物(30 mg) 及び2-ブロモエタノール (12 μL) より、表題化合物(13 mg, 無色アモルファス)を得た。

LCMS (ESI) m/z 536 $[M+H]^+$, t_R = 0.90 min, mode H.

[0174] 実施例２－６０： N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-5-クロロ-N-[(2S)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンズアミド　塩酸塩の合成

工程１－２－６～工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－２－５で得た化合物(30 mg) 及び(2R)-3-ブロモ-2-メチルプロパン-1-オール (17 μL) より、表題化合物(2.7 mg, 無色固体)を得た。

LCMS (ESI) m/z 564 $[M+H]^+$, t_R = 0.52 min, mode N.

[0175] 実施例２－６１： N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-5-クロロ-N-[(2R)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンズアミド　塩酸塩の合成

工程１－２－６～工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－２－５で得た化合物(30 mg) 及び(2S)-3-ブロモ-2-メチルプロパン-1-オール (17 μL) より、表題化合物(2.2 mg, 無色固体)を得た。

LCMS (ESI) m/z 564 $[M+H]^+$, t_R = 0.53 min, mode N.

[0176] 実施例２－６２： N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-5-クロロ-N-(3-ヒドロキシプロピル)-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンズアミド　塩酸塩の合成

工程１－２－６～工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－２－５で

得た化合物(30 mg) 及び2-(3-ブロモプロポキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン (28 μL) より、表題化合物(18 mg, 無色固体)を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ): 1.53-1.71 (m, 5H), 2.00-2.10 (m, 1H), 2.20-2.29 (m, 1H), 2.32-2.38 (m, 3H), 2.92-3.18 (m, 5H), 3.28-3.52 (m, 2H), 3.64-3.96 (m, 5H), 4.75-4.82 (m, 0.5H), 5.76 (br s, 0.5H), 6.06-6.17 (m, 1H), 7.42-7.58 (m, 3H), 8.23 (br s, 3H), 8.52 (s, 0.5H), 9.32 (s, 0.5H).

LCMS (ESI) m/z 550 $[M+H]^+$, t_R = 0.93 min, mode H.

[0177] 実施例２－６３： N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-5-クロロ-N-(4-ヒドロキシブチル)-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンズアミド　塩酸塩の合成

工程２－６３－１：工程１－２－６及び工程１－２－７と同様の手法を用いて、工程１－２－５で得られた化合物 (30 mg) 及び4-ブロモブチル アセタート (24 μL) より、4-([(1S)-1-(5-{(3S)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピロリジン-1-イル}-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)エチル]{5-クロロ-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンゾイル}アミノ)ブチル アセタート(18 mg, 無色固体)を得た。

LCMS (ESI) m/z 706 $[M+H]^+$, t_R = 1.19 min, mode N.

工程２－６３－２：工程２－６３－１で得られた化合物 (17 mg) のMeOH (2.0 mL) 溶液にK_2CO_3 (8.0 mg) を加え、室温で4時間撹拌した。反応溶液に$CHCl_3$、水を加え抽出を行った。水層をPhase Separatorを用いて分離した後、有機層を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相：ヘキサン/EtOAc = 30/70～1/99; v/v) で精製し、tert-ブチル [(3S)-1-(2-{(1S)-1-[{5-クロロ-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンゾイル}(4-ヒドロキシブチル)アミノ]エチル}-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル]カルバマート (16 mg, 無色固体) を得た。

LCMS (ESI) m/z 664 $[M+H]^+$, t_R = 1.07 min, mode N.

工程２－６３－３：工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程２－６３－

２で得た化合物(15 mg)より、表題化合物(16 mg, 無色固体)を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ): 1.00-1.55 (m, 4H), 1.55-1.71 (m, 3H), 2.01-2.10 (m, 1H), 2.20-2.30 (m, 1H), 2.34-2.38 (m, 3H), 2.92-3.13 (m, 5H), 3.29-3.96 (m, 7H), 4.74-4.82 (m, 0.5H), 5.71 (br s, 0.5H), 6.07-6.16 (m, 1H), 7.43-7.58 (m, 3H), 8.24 (br s, 3H), 8.52 (s, 0.5H), 9.34 (s, 0.5H).

LCMS (ESI) m/z 564 $[M+H]^+$, t_R = 0.54 min, mode N.

[0178] 実施例２－６４： N-(3-アミノプロピル)-N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-5-クロロ-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンズアミド　塩酸塩の合成

工程１－２－６～工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－２－５で得た化合物(30 mg)及びtert-ブチル(3-ブロモプロピル)カルバマート (39 mg) より、表題化合物(23 mg, 無色固体)を得た。

LCMS (ESI) m/z 549 $[M+H]^+$, t_R = 0.69 min, mode H.

[0179] 実施例２－６５： N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-5-クロロ-2-[(メチルスルホニル)アミノ]-N-{3-[(メチルスルホニル)アミノ]プロピル}ベンズアミド　塩酸塩の合成

工程１－２－６～工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－２－５で得た化合物(30 mg) 及びN-(3-ブロモプロピル)メタンスルホンアミド (36 mg) より、表題化合物(12 mg, 無色固体)を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ): 1.52-1.74 (m, 5H), 2.00-2.10 (m, 1H), 2.20-2.29 (m, 1H), 2.33-2.38 (m, 3H), 2.71-2.96 (m, 5H), 3.00-3.07 (m, 3H), 3.35-3.97 (m, 7H), 4.11-4.15 (m, 0.5H), 4.75-4.82 (m, 0.5H), 6.06-6.17 (m, 1H), 6.92-6.98 (m, 1H), 7.43-7.62 (m, 3H), 8.16 (br s, 3H), 8.52 (s, 0.5H), 9.32 (s, 0.5H).

LCMS (ESI) m/z 627 $[M+H]^+$, t_R = 0.52 min, mode N.

[0180] 実施例２－６６： N-(3-アミノプロピル)-5-クロロ-N-{(1S)-1-[6-メチル-5-

(ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル]プロピル}-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンズアミド　塩酸塩の合成

工程２－６６－１：工程１－２－５と同様の手法を用いて、工程１－３－４で得られた化合物（930 mg）及びピロリジン（2.50 mL）より、(1S)-1-[6-メチル-5-(ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル]プロパン-1-アミン(380 mg, 褐色油状物）を得た。

LCMS (ESI) m/z 260 $[M+H]^+$, t_R = 0.67 min, mode H.

工程２－６６－２：工程１－２－６及び工程１－２－７と同様の手法を用いて、工程２－６６－１で得られた化合物（30 mg）及びtert-ブチル (3-ブロモプロピル)カルバマート（55 mg）より、tert-ブチル [3-({5-クロロ-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンゾイル}{(1S)-1-[6-メチル-5-(ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル]プロピル}アミノ)プロピル]カルバマート(10 mg, 白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 648 $[M+H]^+$, t_R = 1.32 min, mode N.

工程２－６６－３：工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程２－６６－２で得た化合物(10 mg)より、表題化合物(11 mg, 無色固体)を得た。

LCMS (ESI) m/z 548 $[M+H]^+$, t_R = 0.71 min, mode N.

[0181] 実施例２－６７： N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-5-クロロ-N-[4-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ブチル]-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンズアミド　塩酸塩の合成

工程２－６７－１：工程１－２－６及び工程１－２－７と同様の手法を用いて、工程１－２－５で得られた化合物（150 mg）及び2-(4-ブロモブチル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン（234 mg）より、tert-ブチル [(3S)-1-{2-[(1S)-1-({5-クロロ-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンゾイル}[4-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ブチル]アミノ)エチル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル}ピロリジン-3-イル]カルバマート（138 mg, 無色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 793 $[M+H]^+$, t_R = 1.25 min, mode N.

工程２－６７－２：工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程２－６７－１で得た化合物(15 mg)より、表題化合物(15 mg, 無色固体)を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ): 1.20-1.68 (m, 7H), 2.01-2.10 (m, 1H), 2.21-2.30 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.91-3.06 (m, 5H), 3.28-3.75 (m, 7H), 4.72-4.80 (m, 1H), 6.02-6.10 (m, 1H), 7.40-7.58 (m, 3H), 7.80-7.86 (m, 4H), 8.23 (br s, 3H), 8.48 (s, 0.5H), 9.32 (s, 0.5H).

LCMS (ESI) m/z 693 $[M+H]^+$, t_R = 0.67 min, mode N.

[0182] 実施例２－６８： N-(4-アミノブチル)-N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-5-クロロ-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンズアミド　塩酸塩の合成

工程２－６８－１：工程２－６７－１で得られた化合物（0.12 g）のEtOH（2.0 mL）溶液にヒドラジン１水和物（37 μL）を加え、60 ℃で4時間撹拌した。反応溶液に飽和NH_4Cl水溶液を加え、$CHCl_3$で抽出した。水層をPhase Separatorを用いて分離し、有機層を減圧下濃縮した。残渣をNH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：$CHCl_3$/MeOH = 97/3～90/10; v/v）で精製し、tert-ブチル [(3S)-1-(2-{(1S)-1-[(4-アミノブチル){5-クロロ-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンゾイル}アミノ]エチル}-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル]カルバマート（71 mg, 無色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 663 $[M+H]^+$, t_R = 0.72 min, mode N.

工程２－６８－２：工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程２－６８－１で得た化合物(15 mg)より、表題化合物(18 mg, 無色固体)を得た。

LCMS (ESI) m/z 563 $[M+H]^+$, t_R = 0.74 min, mode H.

[0183] 実施例２－６９： N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-5-クロロ-2-[(メチルスルホニル)アミノ]-N-{4-[(メチルスルホニル)アミノ]ブチル}ベンズアミド　塩酸塩の合成

工程２－６９－１：工程２－６８－１で得られた化合物（53 mg）の$CHCl_3$（2.0 mL）溶液に氷冷下、Et_3N（33 μL）、MsCl（7.4 μL）を加え、室温で30分間撹拌した。反応溶液に飽和$NaHCO_3$水溶液を加え、$CHCl_3$で抽出した。水層をPhase Separatorを用いて分離し、有機層を減圧下濃縮した。OH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：$CHCl_3$/MeOH = 100/0～97/3; v/v）で精製し、tert-ブチル [(3S)-1-{2-[(1S)-1-({5-クロロ-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンゾイル}{4-[(メチルスルホニル)アミノ]ブチル}アミノ)エチル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル}ピロリジン-3-イル]カルバマート(56 mg, 無色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 741 $[M+H]^+$, t_R = 1.09 min, mode N.

工程２－６９－２：工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程２－６９－１で得た化合物(54 mg)より、表題化合物(54 mg, 無色固体)を得た。

^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ)： 1.06-1.56 (m, 4H), 1.56-1.71 (m, 3H), 2.02-2.12 (m, 1H), 2.20-2.30 (m, 1H), 2.32-2.38 (m, 3H), 2.60-2.67 (m, 1H), 2.75-2.89 (m, 4H), 2.92-3.09 (m, 4H), 3.33-3.52 (m, 1H), 3.70-3.98 (m, 5H), 4.78 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 6.06-6.17 (m, 1H), 6.80-6.97 (m, 1H), 7.42-7.57 (m, 3H), 8.31 (br s, 3H), 8.51 (s, 0.5H), 9.36 (s, 0.5H).

LCMS (ESI) m/z 641 $[M+H]^+$, t_R = 0.99 min, mode H.

[0184] 実施例２－７０： 2-(アセチルアミノ)-N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-5-クロロ-N-メチルベンズアミド の合成

工程２－７０－１：工程１－１－８と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得られた化合物(50 mg) 及び2-アミノ-5-クロロ安息香酸（26 mg）より、tert-ブチル[(3S)-1-(2-{(1S)-1-[(2-アミノ-5-クロロベンゾイル)(メチル)アミノ]プロピル}-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル]カルバマート（41 mg)を得た。

工程２－７０－２：工程２－７０－１で得られた化合物(41 mg)の$CHCl_3$(1.0 m

L)溶液に、氷冷下、 ピリジン (32 μL)、無水酢酸(21 μL)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を水にあけ、$CHCl_3$にて抽出した。有機層をPhase Separatorにてろ過後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣を逆相分取HPLCにて精製し、tert-ブチル [(3S)-1-{2-[(1S)-1-{[2-(アセチルアミノ)-5-クロロベンゾイル](メチル)アミノ}プロピル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル}ピロリジン-3-イル]カルバマート (34 mg, 無色固体) を得た。

工程２－７０－３：工程２－７０－２で得られた化合物(34 mg)の$CHCl_3$(1 mL)溶液に、TFA (1 mL) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液を 飽和$NaHCO_3$水溶液 にあけ、$CHCl_3$にて抽出した。有機層をPhase Separatorにてろ過後、ろ液を減圧下濃縮し、表題化合物(34 mg, 無色アモルファス)を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$, δ): 0.80-1.13 (m, 3H), 1.74-1.82 (m, 1H), 1.90-2.09 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 4H), 2.34-2.43 (m, 3H), 2.73 (br s, 1H), 2.86-2.96 (m, 2H), 3.43 (dd, J = 10.5, 4.3 Hz, 1H), 3.66-3.79 (m, 2H), 3.89 (br s, 2H), 4.83 (br s, 0.5H), 5.89-6.08 (m, 1.5H), 7.17-7.40 (m, 1H), 7.94-8.23 (m, 2H), 8.62-9.04 (m, 1H).

LCMS (ESI) m/z 484 $[M+H]^+$, t_R = 0.46 min, mode N.

[0185] 実施例２－７１： 2-(アセチルアミノ)-N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-N,5-ジメチルベンズアミドの合成

工程１－１－８、工程２－７０－２及び工程２－７０－３と同様の手法にて、工程１－４－３で得られた化合物(50 mg) 及び2-アミノ-5-メチル安息香酸 (23 mg) より、表題化合物(21 mg, 無色アモルファス)を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$, δ): 0.77-1.13 (m, 3H), 1.75-2.24 (m, 7H), 2.25-2.34 (m, 3H), 2.38 (br s, 3H), 2.67-2.97 (m, 3H), 3.44 (dd, J = 10.9, 4.3 Hz, 1H), 3.66-3.78 (m, 2H), 3.89 (br s, 2H), 4.90 (br s, 0.5H), 5.88-6.18 (m, 1.5H), 7.00-7.23 (m, 1.5H), 8.01 (br s, 1.5H), 8.55 (br s, 0.5H), 8.83 (br s, 0.5H).LCMS (ESI) m/z 464 $[M+H]^+$, t_R = 0.38 min, mode N.

[0186] 実施例２－７２： N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-5-クロロ-2-[(メチルスルホニル)アミノ]-N-(4,4,4-トリフルオロブチル)ベンズアミド　塩酸塩の合成

工程１－２－６～工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－２－５で得た化合物(80 mg) 及び4-ブロモ-1,1,1-トリフルオロブタン (42 mg) より、表題化合物(30 mg, 無色固体)を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ): 1.43-1.97 (m, 5H), 2.02-2.12 (m, 1H), 2.17-2.32 (m, 3H), 2.32-2.40 (m, 3H), 2.98-3.11 (m, 3H), 3.41-4.00 (m, 7H), 4.79 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 6.04-6.18 (m, 1H), 7.43-7.65 (m, 3H), 8.35 (br s, 3H), 8.49-8.55 (m, 0.5H), 9.33 (s, 0.5H).LCMS (ESI) m/z 602 $[M+H]^+$, t_R = 0.67 min, mode N.

[0187] 実施例２－７３： N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-N-メチル-2-(メチルスルホニル)ベンズアミド 塩酸塩の合成

工程１－２－７及び工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物(30 mg) 及び2-(メチルスルホニル)安息香酸 (17 mg) より、表題化合物(28 mg)を得た。

LCMS (ESI) m/z 471 $[M+H]^+$, t_R = 0.80 min, mode H.

[0188] 実施例２－７４：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-5-クロロ-3-フルオロ-N-メチル-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンズアミド　塩酸塩の合成

工程１－２－７及び工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物 (40 mg) 及び5-クロロ-3-フルオロ-2-[(メチルスルホニル)アミノ]安息香酸 (33 mg) より、表題化合物 (40 mg, 無色固体) を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ): 0.87 (br s, 1H), 1.01 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.83-2.30 (m, 4H), 2.33-2.40 (m, 3H), 2.56 (s, 1.5H), 2.66-2.74 (m, 0.5H), 2.98-3.07 (m, 3H), 3.67-3.99 (m, 5H), 4.46 (br s, 0.3H), 5.73 (dd, J = 9.5, 6.2 Hz, 0.7H), 6.14 (s, 0.7H), 6.21 (br s, 0.3H), 7.

24-7.34 (m, 1H), 7.63-7.69 (m, 1H), 8.22-8.42 (m, 3H), 8.50 (s, 0.7H), 9.46 (br s, 0.3H)

LCMS (ESI) m/z 538 $[M+H]^+$, t_R = 0.54 min, mode N.

[0189] 実施例２－７５：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-5-クロロ-N-エチル-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンズアミド　塩酸塩の合成

工程１－２－６～工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－３－５で得た化合物（50 mg）及びEtI（10 μL）より、表題化合物（15 mg，無色固体）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ): 0.80-1.10 (m, 6H), 1.94-2.31 (m, 4H), 2.34-2.38 (m, 3H), 2.96-3.05 (m, 4H), 3.25-3.33 (m, 1H), 3.69-4.00 (m, 5H), 4.51 (br s, 0.7H), 5.51 (s, 0.3H), 6.15-6.22 (m, 1H), 7.45-7.55 (m, 3H), 8.21 (br s, 3H), 8.52 (s, 0.5H), 9.20 (s, 0.5H)

LCMS (ESI) m/z 534 $[M+H]^+$, t_R = 1.11 min, mode H.

[0190] 実施例２－７６：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-5-クロロ-N-(3-フルオロプロピル)-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンズアミド　塩酸塩の合成

工程１－２－６～工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－３－５で得た化合物（50 mg）及び1-ヨード-3-フルオロプロパン（27 μL）より、表題化合物（11 mg，無色固体）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ): 0.87-1.10 (m, 3H), 1.64-2.30 (m, 6H), 2.34-2.38 (m, 3H), 2.97-3.12 (m, 4H), 3.30-3.37 (m, 1H), 4.29-4.49 (m, 2H), 4.51-4.57 (m, 1H), 6.17 (s, 1H), 7.44-7.57 (m, 3H), 8.19 (br s, 3H), 8.53 (s, 0.5H), 9.25 (s, 0.5H)

LCMS (ESI) m/z 566 $[M+H]^+$, t_R = 1.13 min, mode H.

[0191] 実施例２－７７：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-5-クロロ-N-(4-ヒドロキシブチル)-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンズアミド　塩酸塩の合成

工程１－２－６、工程１－２－７、工程２－６３－２及び工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－３－５で得た化合物（50 mg）及び4-ブロモブチル　アセタート（38 μL）より、表題化合物（13 mg, 無色固体）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ): 0.87-1.53 (m, 7H), 1.94-2.30 (m, 4H), 2.34-2.38 (m, 3H), 2.87-3.09 (m, 5H), 3.22-3.32 (m, 2H), 3.63-3.97 (m, 5H), 4.51 (br s, 1H), 6.15 (s, 1H), 7.45-7.56 (m, 3H), 8.20 (br s, 3H), 8.52 (s, 0.5H), 9.23 (s, 0.5H)

LCMS (ESI) m/z 578 $[M+H]^+$, t_R = 1.03 min, mode H.

[0192] 実施例２－７８：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-5-クロロ-N-(5-ヒドロキシペンチル)-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンズアミド　塩酸塩の合成

工程１－２－６、工程１－２－７、工程２－６３－２及び工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－３－５で得た化合物（50 mg）及び5-ブロモペンチル アセタート（42 μL）より、表題化合物（13 mg, 無色固体）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ): 0.78-1.49 (m, 9H), 1.93-2.30 (m, 4H), 2.33-2.38 (m, 3H), 2.84-3.33 (m, 7H), 3.61-3.96 (m, 5H), 4.52 (br s, 1H), 6.16 (s, 1H), 7.44-7.55 (m, 3H), 8.20 (br s, 3H), 8.52 (s, 0.5H), 9.24 (s, 0.5H)

LCMS (ESI) m/z 592 $[M+H]^+$, t_R = 1.07 min, mode H.

[0193] 実施例２－７９：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチル-1-ベンゾチオフェン-3-カルボキサミド　塩酸塩の合成

工程１－１－８及び工程１－１－７と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物（30 mg）及び 2-(メチルスルホンアミド)ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボン酸（31 mg）より、表題化合物（4 mg, 淡黄色アモルファス)を得た。

LCMS (ESI) m/z 542 $[M+H]^+$, t_R= 0.60 min, mode N.

[0194] 実施例２－８０：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-カルボキサミド 塩酸塩の合成

工程１－１－８及び工程１－１－７と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物（30 mg）及び 2-(メチルスルホンアミド)-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボン酸（32 mg）より、表題化合物（18 mg, 薄茶色アモルファス）を得た。

LCMS (ESI) m/z 546 $[M+H]^+$, t_R= 0.65 min, mode N.

[0195] 実施例２－８１：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-3-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチル-1-ベンゾチオフェン-2-カルボキサミド　塩酸塩の合成

工程１－１－８及び工程１－１－７と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物（30 mg）及び 2-(メチルスルホンアミド)ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボン酸（31 mg）より、表題化合物(12 mg, 薄黄色アモルファス)を得た。

LCMS (ESI) m/z 542 $[M+H]^+$, t_R= 0.61 min, mode N.

[0196] 実施例２－８２：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-5-シクロプロピル-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミド　塩酸塩の合成

工程１－２－７及び工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物（40 mg）及び5-シクロプロピル-2-[(メタンスルホニル)アミノ]安息香酸（32 mg）より、表題化合物(35 mg, 白色固体)を得た。

LCMS (ESI) m/z 526 $[M+H]^+$, t_R= 0.60 min, mode N.

[0197] 実施例２－８３：5-エチル-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチル-N-{(1S)-1-[6-メチル-5-(ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル]プロピル}ベンズアミドの合成

工程１－２－５、工程１－４－１、工程１－４－２、工程１－４－３及び工

程１－２－７と同様の手法を用いて、工程１－３－４で得た化合物（800 mg）及びピロリジン（2.42 mL）及び5-エチル-2-[(メタンスルホニル)アミノ]安息香酸（57 mg）より、表題化合物（75 mg，白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 499 $[M+H]^+$, t_R= 1.27 min, mode N.

[0198] 実施例２－８４：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチル-5-プロピルベンズアミド 塩酸塩の合成

工程１－２－７及び工程１－１－７と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物（30 mg）及び2-(メチルスルホンアミド)-5-プロピル安息香酸（24 mg）より、表題化合物（26 mg，白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 528 $[M+H]^+$, t_R= 0.67 min, mode N.

[0199] 実施例２－８５：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-4-クロロ-5-フルオロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミド塩酸塩の合成

工程１－２－７及び工程１－１－７と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物（20 mg）及び4-クロロ-5-フルオロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]安息香酸（17 mg）より表題化合物（10.6 mg，白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 538 $[M+H]^+$, t_R= 0.62 min, mode N.

[0200] 実施例２－８６：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-4-クロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N,5-ジメチルベンズアミド 塩酸塩の合成

工程１－２－７及び工程１－１－７と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物（20 mg）及び4-クロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-5-メチル安息香酸（16 mg）より表題化合物（11 mg，白色固体）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ)：0.87 (br s, 1.5H), 0.98 (t, J = 7.2 Hz, 1.5H), 1.81-1.99 (m, 1.5H), 2.00-2.07 (m, 1H), 2.10-2.17 (m, 0.5H), 2.17-2.25 (m, 1H), 2.32 (d, J = 10.3 Hz, 3H), 2.55 (s, 1.5H), 2.68 (br s, 1.5H), 3.01 (s, 3H), 3.66-3.94 (m, 5H), 3.83 (s, 3H), 4.53 (dd,

J = 9.7, 5.2 Hz, 0.5H), 5.68 (dd, J = 9.7, 5.2 Hz, 0.5H), 6.10 (s, 1H), 7.46 (br d, J = 9.5 Hz, 0.5H), 7.48 (d, J = 9.5 Hz, 0.5H), 7.55 (br d, J = 6.2 Hz, 0.5H), 7.58 (d, J = 6.2 Hz, 0.5H), 8.32 (br s, 3H), 8.46 (s, 0.5H), 9.29 (s, 0.5H).

LCMS (ESI) m/z 534 $[M+H]^+$, t_R= 0.65 min, mode N.

[0201] 実施例２－８７：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチル-5-(プロパン-2-イル)ベンズアミド 塩酸塩の合成

工程１－２－７及び工程１－１－７と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物（30 mg）及び 5-イソプロピル-2-(メチルスルホンアミド)安息香酸（30 mg）より、表題化合物(34 mg, 薄桃色アモルファス)を得た。

LCMS (ESI) m/z 528 $[M+H]^+$, t_R= 0.66 min, mode N.

[0202] 実施例２－８８：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチル-5-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド塩酸塩の合成

工程１－２－７及び工程１－１－７と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物（30 mg）及び 2-(メチルスルホンアミド)-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸（35 mg）より、表題化合物（34 mg, 薄桃色アモルファス）を得た。

LCMS (ESI) m/z 570 $[M+H]^+$, t_R= 0.66 min, mode N.

[0203] 実施例２－８９：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-4-フルオロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N,5-ジメチルベンズアミド 塩酸塩の合成

工程１－２－７及び工程１－１－７と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物（30 mg）及び 4-フルオロ-5-メチル-2-(メチルスルホンアミド)安息香酸（29 mg）より、表題化合物（27 mg, 薄桃色アモルファス）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ)：0.84-0.96 (m, 1.5H), 0.96-1.09 (m, 1.5H

), 1.83-2.21 (m, 4H), 2.21-2.27 (m, 3H), 2.33 - 2.36 (m, 3H), 2.56-2.67 (m, 1.5H), 2.72 (br s, 1.5H), 2.99-3.07 (m, 3H), 3.68-3.95 (m, 5H), 4.55-4.61 (m, 0.5H), 5.72-5.77 (m, 0.5H), 6.11 (s, 1H), 7.16-7.32 (m, 2H), 8.21 (br s, 3H), 8.50 (s, 0.5H), 9.14 (s, 0.5H).

LCMS (ESI) m/z 518 $[M+H]^+$, t_R= 0.59 min, mode N.

[0204] 実施例２－９０：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-4,5-ジクロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミド 塩酸塩の合成

工程１－２－７及び工程１－１－７と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物（40 mg）及び 4,5-ジクロロ-2-(メチルスルホンアミド)安息香酸（35 mg）より、表題化合物（21 mg, 無色アモルファス）を得た。

LCMS (ESI) m/z 554 $[M+H]^+$, t_R= 0.68 min, mode N.

[0205] 実施例２－９１：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-3,5-ジフルオロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミド 塩酸塩の合成

工程１－１－８及び工程１－１－７と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物（40 mg）及び 3,5-ジフルオロ-2-(メチルスルホンアミド)安息香酸（31 mg）より、表題化合物（71 mg, 無色アモルファス）を得た。

LCMS (ESI) m/z 522 $[M+H]^+$, t_R= 0.49 min, mode N.

[0206] 実施例２－９２：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-2,3-ジクロロ-6-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミド 塩酸塩の合成

工程１－１－８及び工程２－３６－２及び工程１－１－７と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物（40 mg）及び 6-アミノ-2,3-ジクロロ安息香酸（23 mg）より、表題化合物（14 mg, 無色アモルファス）を得た。

LCMS (ESI) m/z 554 $[M+H]^+$, t_R= 0.69 min, mode N.

[0207] 実施例２－９３：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-3,4-ジフルオロ-2-[(メタ

ンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミド 塩酸塩の合成

工程１－２－７及び工程２－３６－２及び工程１－１－７と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物（30 mg）及び2-アミノ-3,4-ジフルオロ安息香酸（16 mg）より、表題化合物（13 mg, 無色アモルファス）を得た。

LCMS (ESI) m/z 522 $[M+H]^+$, t_R= 0.50 min, mode N

[0208] 実施例２－９４：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-4,5-ジフルオロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミド 塩酸塩の合成

工程１－２－７、工程２－６９－１及び工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物（65 mg）及び2-アミノ-4,5-ジフルオロ安息香酸（50 mg）より、表題化合物（30 mg, 白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 522 $[M+H]^+$, t_R= 0.58 min, mode N.

[0209] 実施例２－９５：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-3-クロロ-5-エチル-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミド塩酸塩の合成

工程１－２－７及び工程１－１－７と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物（25 mg）及び3-クロロ-5-エチル-2-[(メタンスルホニル)アミノ]安息香酸（20 mg）より表題化合物（25 mg, 白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 548 $[M+H]^+$, t_R= 0.60 min, mode N.

[0210] 実施例２－９６：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-5-エトキシ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミド 塩酸塩の合成

工程１－２－７及び工程１－１－７と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物（25 mg）及び5-エトキシ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]安息香酸（20 mg）より表題化合物（20 mg, 白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 530 $[M+H]^+$, t_R= 0.57 min, mode N.

[0211] 実施例２－９７：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-3-クロロ-2-[(メタンスル

ホニル)アミノ]-5-メトキシ-N-メチルベンズアミド塩酸塩の合成

工程１－２－７及び工程１－１－７と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物（25 mg）及び3-クロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-5-メトキシ安息香酸（20 mg）より表題化合物（20 mg，白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 550 $[M+H]^+$, t_R= 0.52, 0.54 min, mode N.

[0212] 実施例２－９８：2-アミノ-N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-5-エチル-N-メチルベンズアミド　塩酸塩の合成

工程１－２－７及び工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物(26 mg）及び 2-アミノ-5-エチル安息香酸（21 mg）より、表題化合物（15 mg，白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 436 $[M+H]^+$, t_R= 0.52 min, mode N.

[0213] 実施例２－９９：2-アミノ-N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-4-クロロ-N,5-ジメチルベンズアミド塩酸塩の合成

工程１－２－７及び工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物(30 mg）及び2-アミノ-4-クロロ-5-メチル安息香酸（30 mg）より、表題化合物（30 mg，白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 456 $[M+H]^+$, t_R= 0.58 min, mode N.

[0214] 実施例２－１００：2-アセトアミド-N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-5-エチル-N-メチルベンズアミドの合成

工程１－２－７、工程２－７０－２及び工程２－７０－３と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物（65 mg）及び 2-アミノ-5-エチル安息香酸（42 mg）より、表題化合物（20 mg，白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 478 $[M+H]^+$, t_R= 0.51 min, mode N.

[0215] 実施例２－１０１：2-アセトアミド-N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジ

ン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-4-クロロ-N,5-ジメチルベンズアミドの合成

工程１－２－７、工程２－７０－２及び工程２－７０－３と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物（50 mg）及び 2-アミノ-4-クロロ-5-メチル安息香酸（50 mg）より、表題化合物（35 mg，白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 498 $[M+H]^+$, t_R= 0.55 min, mode N.

[0216] 実施例２－１０２：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-2-クロロ-N,5-ジメチルベンズアミド塩酸塩の合成

工程１－２－７及び工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物（70 mg）及び2-クロロ-5-メチル安息香酸（36 mg）より、表題化合物（50 mg，白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 441 $[M+H]^+$, t_R= 0.56 min, mode N.

[0217] 実施例２－１０３：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-3-エチル-N-メチルベンズアミド塩酸塩の合成

工程１－２－７及び工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物（50 mg）及び3-エチル安息香酸（23 mg）より、表題化合物（30 mg，白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 421 $[M+H]^+$, t_R= 0.57 min, mode N.

[0218] 実施例２－１０４：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-2-クロロ-N-メチルベンズアミド塩酸塩の合成

工程１－２－７及び工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物（50 mg）及び2-クロロ安息香酸（24 mg）より、表題化合物（30 mg，白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 427 $[M+H]^+$, t_R= 0.51 min, mode N.

[0219] 実施例２－１０５：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メ

チルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N,3-ジメチルベンズアミド 塩酸塩の合成

工程１－２－７及び工程１－１－７と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物（30 mg）及び 3-メチル-2-(メチルスルホンアミド)安息香酸（27 mg）より、表題化合物（28 mg，無色アモルファス）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ)：0.84 (t, J = 7.22 Hz, 1.5H), 1.00 (t, J = 7.22 Hz, 1.5H), 1.83-2.29 (m, 4H), 2.31-2.41 (m, 6H), 2.48-2.51 (m, 3H), 2.93-3.01 (m, 3H), 3.69-4.04 (m, 5H), 4.31-4.40 (m, 0.5H), 5.75-5.84 (m, 0.5H), 6.04-6.23 (m, 1H), 7.07-7.19 (m, 1H), 7.27-7.39 (m, 2H), 8.32 (br s, 3H), 8.49 (s, 0.5H), 8.98 (br s, 0.5H).

LCMS (ESI) m/z 500 $[M+H]^+$, t_R= 0.52 min, mode N.

[0220] 実施例２－１０６：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-5-フルオロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミド 塩酸塩の合成

工程１－２－７及び工程１－１－７と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物（30 mg）及び5-フルオロ-2-(メチルスルホンアミド)安息香酸（22 mg）より、表題化合物（15 mg，無色アモルファス）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ)：0.91 (br s, 1.5H), 0.98-1.08 (m, 1.5H), 1.81-2.30 (m, 4H), 2.32-2.40 (m, 3H), 2.54-2.78 (m, 3H), 2.93-3.05 (m, 3H), 3.54-3.98 (m, 5H), 4.49-4.56 (m, 0.5H), 5.72-5.77 (m, 0.5H), 6.09-6.16 (m, 1H), 7.21-7.28 (m, 1H), 7.28-7.35 (m, 1H), 7.42-7.52 (m, 1H), 8.23 (br s, 3H), 8.50 (s, 0.5H), 9.13 (s, 0.5H).

LCMS (ESI) m/z 504 $[M+H]^+$, t_R= 0.53 min, mode N.

[0221] 実施例２－１０７：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-5-ブロモ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミド 塩酸塩の合成

工程１－２－７及び工程１－１－７と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物（30 mg）及び5-ブロモ-2-(メチルスルホンアミド)安息香酸（3

4 mg）より、表題化合物（22 mg，無色アモルファス）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ)：0.82-1.00 (m, 1.5H), 1.00-1.05 (m, 1.5H), 1.84-2.29 (m, 4H), 2.31-2.40 (m, 3H), 2.56-2.63 (m, 1.5H), 2.72 (br s, 1.5H), 3.03 (s, 3H), 3.70-3.81 (m, 2H), 3.82-3.89 (m, 2H), 3.89-3.97 (m, 1H), 4.51-4.57 (m, 0.5H), 5.70-5.76 (m, 0.5H), 6.13 (s, 1H), 7.39-7.46 (m, 1H), 7.49-7.58 (m, 1H), 7.62-7.68 (m, 1H), 8.33 (br s, 3H), 8.50 (s, 0.5H), 9.19 (s, 0.5H).

LCMS (ESI) m/z 564 $[M+H]^+$, t_R= 0.61 min, mode N.

[0222] 実施例２－１０８：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-5-クロロ-4-フルオロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミド塩酸塩の合成

工程１－２－７及び工程１－１－７と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物（30 mg）及び5-クロロ-4-フルオロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]安息香酸（25 mg）より表題化合物（23 mg，白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 538 $[M+H]^+$, t_R= 0.63 min, mode N.

[0223] 実施例２－１０９：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-4-フルオロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-5-メトキシ-N-メチルベンズアミド塩酸塩の合成

工程１－１－８及び工程２－３６－２及び工程１－１－７と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物（33 mg）及び2-アミノ-4-フルオロ-5-メトキシ安息香酸（30 mg）より表題化合物（1.5 mg，薄ピンク固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 534 $[M+H]^+$, t_R= 0.54 min, mode N.

[0224] 実施例２－１１０：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-2-(ジフルオロメトキシ)-N-メチルベンズアミド塩酸塩の合成

工程１－２－７及び工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物（40 mg）及び2-(ジフルオロメトキシ)安息香酸（23 mg）より、表題化合物（30 mg，白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 459 $[M+H]^+$, t_R= 0.52 min, mode N.

[0225] 実施例２－１１１：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-3,5-ジクロロ-2-(ジフルオロメトキシ)-N-メチルベンズアミド 塩酸塩の合成

工程１－２－７及び工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物（40 mg）及び3,5-ジクロロ-2-(ジフルオロメトキシ)安息香酸（31 mg）より、表題化合物（30 mg, 白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 527 $[M+H]^+$, t_R= 0.66 min, mode N.

[0226] 実施例２－１１２：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-2-メトキシ-N,5-ジメチルベンズアミド塩酸塩の合成

工程１－２－７及び工程１－１－７と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物（30 mg）及び2-メトキシ-5-メチル安息香酸（15 mg）より表題化合物（28 mg, 無色アモルファス）を得た。

LCMS (ESI) m/z 437 $[M+H]^+$, t_R= 0.53 min, mode N.

[0227] 実施例２－１１３：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-2-フルオロ-N,5-ジメチルベンズアミド塩酸塩の合成

工程１－２－７及び工程１－１－７と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物（30 mg）及び2-フルオロ-5-メチル安息香酸（14 mg）より表題化合物（28 mg, 無色アモルファス）を得た。

LCMS (ESI) m/z 425 $[M+H]^+$, t_R= 0.53 min, mode N.

[0228] 実施例２－１１４：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-N,5-ジメチル-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド 塩酸塩の合成

工程１－２－７及び工程１－１－７と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物（30 mg）及び5-メチル-2-(トリフルオロメチル)安息香酸（19 mg）より表題化合物（22 mg, 白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 475 $[M+H]^+$, t_R= 0.60 min, mode N.

[0229] 実施例２－１１５：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-5-クロロ-2-[(ジメチルカルバモイル)アミノ]-N-メチルベンズアミドの合成

工程２－１１５－１：工程１－２－４及び工程１－４－１と同様の手法を用いて、工程１－３－３で得た化合物（2.5 g）より、N-[(1S)-1-(5-クロロ-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)プロピル]-2,2,2-トリフルオロアセトアミド（1.5ｇ、黄色固体）を得た。

工程２－１１５－２：工程１－４－２と同様の手法を用いて、工程２－１１５－１で得た化合物（313 mg）より、N-[(1S)-1-(5-クロロ-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)プロピル]-2,2,2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド（309 mg、白色固体）を得た。

工程２－１１５－３：工程１－２－５と同様の手法を用いて、工程２－１１５－２で得た化合物（302 mg）及び(S)-ベンジル ピロリジン-3-イルカーバメート（278 mg）より、ベンジル [(3S)-1-(6-メチル-2-{(1S)-1-[メチル(トリフルオロアセチル)アミノ]プロピル}ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル]カルバマート（357 mg、無色アモルファス）を得た。

工程２－１１５－４：工程１－４－３と同様の手法を用いて、工程２－１１５－３で得た化合物（354 mg）より、ベンジル[(3S)-1-{6-メチル-2-[(1S)-1-(メチルアミノ)プロピル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル}ピロリジン-3-イル]カルバマート（292 mg、白色固体）を得た。

工程２－１１５－５：工程１－１－８と同様の手法を用いて、工程２－１１５－４で得た化合物（150 mg）及び２－アミノ－５－クロロ安息香酸（73.1 mg）より、ベンジル[(3S)-1-(2-{(1S)-1-[(2-アミノ-5-クロロベンゾイル)(メチル)アミノ]プロピル}-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル]カルバマート（214 mg、無色アモルファス）を得た。

工程２－１１５－６：工程２－３１－２及び工程１－１－９と同様の手法を用いて、工程２－１１５－５（50 mg）及びジメチルカルバモイルクロライド

（190 mg）より表題化合物（6.7 mg，無色アモルファス）を得た。

LCMS (ESI) m/z 513 $[M+H]^+$, t_R= 0.49 min, mode N.

[0230] 実施例２－１１６：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N,6-ジメチルベンズアミド 塩酸塩の合成

工程１－１－８及び工程１－１－７と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物（30 mg）及び2-メチル-6-(メチルスルホンアミド)安息香酸（27 mg）より、表題化合物（7 mg，無色固体）を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ)：0.87-1.09 (m, 3H), 1.74-2.17 (m, 4H), 2.21-2.30 (m, 3H), 2.31-2.40 (m, 3H), 2.43-2.58 (m, 3H), 2.91-3.09 (m, 3H), 3.66-3.99 (m, 5H), 5.83-5.91 (m, 1H), 6.10-6.20 (m, 1H), 7.11-7.45 (m, 3H), 8.16 (br s, 3H), 8.48-8.57 (m, 0.5H), 8.94-9.05 (m, 0.5H).

LCMS (ESI) m/z 500 $[M+H]^+$, t_R= 0.58 min, mode N.

[0231] 実施例２－１１７：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N,3,4-トリメチルベンズアミド 塩酸塩の合成

工程１－２－７及び工程１－１－７と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物（30 mg）及び3,4-ジメチル-2-(メチルスルホンアミド)安息香酸（38 mg）より、表題化合物（24 mg，無色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 514 $[M+H]^+$, t_R= 0.57 min, mode N.

[0232] 実施例２－１１８：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-N-メチルイソキノリン-1-カルボキサミド塩酸塩の合成

工程１－２－７及び工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物（40 mg）及びイソキノリン-1-カルボン酸（21 mg）より、表題化合物（30 mg，白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 444 $[M+H]^+$, t_R= 0.47 min, mode N.

[0233] 実施例２－１１９：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-N-メチルキノリン-8-カルボキサミド塩酸塩の合成

工程１－２－７及び工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物（40 mg）及びキノリン-8-カルボン酸（21 mg）より、表題化合物（30 mg, 白色固体）を得た。LCMS (ESI) m/z 444 $[M+H]^+$, t_R = 0.42 min, mode N.

[0234] 実施例２－１２０：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-N-メチルナフタレン-2-カルボキサミド塩酸塩の合成

工程１－２－７及び工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物（40 mg）及びナフタレン-2-カルボン酸（30 mg）より、表題化合物（30 mg, 白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 443 $[M+H]^+$, t_R= 0.58 min, mode N.

[0235] 実施例２－１２１：5-クロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチル-N-{(1S)-1-[6-メチル-5-(ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル]プロピル}ベンズアミドの合成

工程１－２－７及び工程１－２－５と同様の手法を用いて、(1S)-1-(5-クロロ-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)-N-メチルプロパン-1-アミン塩酸塩（30 mg）及びピロリジン（31 mL）より、表題化合物（15 mg, 白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 505 $[M+H]^+$, t_R= 1.21 min, mode N.

[0236] 実施例２－１２２：メチル(2-{[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル](メチル)カルバモイル}-4-クロロフェニル)カルバマートの合成

工程２－１２２－１：工程２－１１５－５で得た化合物（60 mg）のピリジン（1.0 mL）溶液にクロロギ酸メチル（200 mg）を加えて室温で2時間撹拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をOH型シリカゲルカラムクロマトグラ

フィー（移動相：ヘキサン/EtOAc = 90/10～0/100; v/v)および逆相分取HPLCにて精製し、ベンジル [(3S)-1-(2-{(1S)-1-[{5-クロロ-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]ベンゾイル}(メチル)アミノ]プロピル}-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル]カルバマート（26 mg、無色アモルファス）を得た。

工程２－１２２－２：工程１－１－９と同様の手法を用いて、工程２－１２２－１で得た化合物（26mg）より、表題化合物（18.7 mg, 無色アモルファス）を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ)：0.74-1.16 (m, 3H), 1.84-2.28 (m, 4H), 2.33 (br s, 3H), 2.70 (br s, 1.5H), 2.81 (br s, 1.5H), 3.52 - 3.69 (m, 1H), 3.76 (br s, 3H), 3.81-4.07 (m, 4H), 4.74 (br s, 0.5H), 5.80 (br s, 0.5H), 5.99 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.15-7.39 (m, 1.5H), 7.79-8.25 (m, 2H), 8.50-8.70 (m, 0.5H).

LCMS (ESI) m/z 500 $[M+H]^+$, t_R= 0.58 min, mode N.

[0237] 実施例２－１２３：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-3-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルナフタレン-2-カルボキサミド 塩酸塩の合成

工程１－２－７及び工程１－１－７と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物（30 mg）及び3-(メチルスルホンアミド)-2-ナフトタレンカルボン酸（25 mg）より、表題化合物（19 mg, 白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 536 $[M+H]^+$, t_R= 0.62 min, mode N.

[0238] 実施例２－１２４：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-N-メチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-カルボキサミドの合成

工程１－２－７及び工程１－１－７と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物（30 mg）及び2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルボン酸（15 mg）より、表題化合物（28 mg, 白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 435 $[M+H]^+$, t_R= 0.90 min, mode N.

[0239] 実施例２－１２５：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-5-クロロ-2-[(シクロブタンカルボニル)アミノ]-N-メチルベンズアミドの合成

工程２－１２５－１：工程２－１１５－５と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物（150 mg）及び２－アミノ－５－クロロ安息香酸（79.5 mg）より、tert-ブチル [(3S)-1-(2-{(1S)-1-[(2-アミノ-5-クロロベンゾイル)(メチル)アミノ]プロピル}-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル]カルバマート（176 mg、白色固体）を得た。

工程２－１２５－２：工程１－１－８及び工程２－７０－３と同様の手法を用いて、工程Dで得た化合物（40 mg）及びシクロブタンカルボン酸（11.1 mg）より表題化合物（18.7mg, 無色アモルファス）を得た。

LCMS (ESI) m/z 524 $[M+H]^+$, t_R= 0.58 min, mode N.

[0240] 実施例２－１２６：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-5-クロロ-2-(2,2-ジメチルプロパンアミド)-N-メチルベンズアミドの合成

工程２－３１－２及び工程２－７０－３と同様の手法を用いて、工程２－１２５－１で得た化合物（45 mg）及びピバリン酸無水物（23 mg）、ピリジン（19.7 mg）より表題化合物（13.8 mg, 無色アモルファス）を得た。

LCMS (ESI) m/z 526 $[M+H]^+$, t_R= 0.62 min, mode N.

[0241] 実施例２－１２７：2-クロロ-N,5-ジメチル-N-{(1S)-1-[6-メチル-5-(ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル]プロピル}ベンズアミドの合成

工程１－２－５及び工程１－２－７と同様の手法を用いて、(1S)-1-(5-クロロ-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)-N-メチルプロパン-1-アミン塩酸塩（39 mg）及び2-クロロ-5-メチル安息香酸（49 mg）より、表題化合物（36 mg, 無色アモルファス）を得た。

LCMS (ESI) m/z 426 $[M+H]^+$, t_R= 1.10 min, mode N.

[0242] 実施例２－１２８：2-アセトアミド-5-クロロ-N-メチル-N-{(1S)-1-[6-メチ

ル-5-(ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル]プロピル}ベンズアミドの合成

工程１－２－５、工程１－２－７及び工程２－７０－２と同様の手法を用いて、(1S)-1-(5-クロロ-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)-N-メチルプロパン-1-アミン塩酸塩（39 mg）及び2-アミノ-5-クロロ安息香酸（49 mg）より、表題化合物（29 mg，無色アモルファス）を得た。

LCMS (ESI) m/z 469 $[M+H]^+$, t_R= 0.98 min, mode N.

[0243] 実施例２－１２９：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-3-エチル-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミド 塩酸塩の合成

工程１－２－７及び工程１－１－７と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物（192 mg）及び3-エチル-2-[(メタンスルホニル)アミノ]安息香酸（100 mg）より表題化合物（78 mg，白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 514 $[M+H]^+$, t_R= 0.57, 0.58 min, mode N.

[0244] 実施例２－１３０：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-5-クロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N,3-ジメチルベンズアミド 塩酸塩の合成

工程１－１－８及び工程２－３６－２及び工程１－１－７と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物（100 mg）及び2-アミノ-5-クロロ-3-メチル安息香酸（57.3 mg）より表題化合物（50 mg，白色固体）を得た。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6, δ)：0.85 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 1.00 (br t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.84-2.00 (m, 1H), 2.02-2.18 (m, 2H), 2.20 - 2.30 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.39 (s, 1.5H), 2.54 (s, 1.5H), 2.97 (br s, 3H), 3.77 (br s, 3H), 3.78-3.99 (m, 5H), 4.27-4.40 (m, 0.5H), 5.70-5.79 (m, 0.5H), 6.13 (s, 0.7H), 6.21 (s, 0.3H), 7.13-7.24 (m, 1H), 7.41-7.51 (m, 1H), 8.38 (br s, 3H), 8.48 (s, 0.5H), 9.07 (br s, 0.5H).

LCMS (ESI) m/z 534 $[M+H]^+$, t_R= 0.62, 0.63 min, mode N.

[0245] 実施例２－１３１：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メ

チルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-3-ブロモ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N,5-ジメチルベンズアミド　　塩酸塩の合成

工程１－１－８及び１－１－７と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物（27 mg）及び 3-ブロモ-5-メチル-2-(メチルスルホンアミド)安息香酸（24mg）より、表題化合物（40 mg，淡黄色固体）を得た。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6, δ)：0.72-1.07 (m, 3H), 1.80-2.20 (m, 4H), 2.21-2.43 (m, 6H), 2.56 (s, 2H), 2.65-2.76 (m, 1H), 2.87-3.16 (m, 3H), 3.60-4.28 (m, 5H), 4.28-4.49 (m, 0.5H), 5.74 (br s, 0.5H), 6.03-6.26 (m, 1H), 7.01-7.21 (m, 1H), 7.56-7.68 (m, 1H), 8.24 (br s, 3H), 8.50 (br s, 0.9H), 9.05 (s, 0.1H), 9.26 (br s, 0.8H), 10.42 (s, 0.2H).

LCMS (ESI) m/z 578 $[M+H]^+$, t_R= 1.01 min, mode H.

[0246] 実施例２－１３２：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチル-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド塩酸塩の合成

工程１－１－８及び工程２－３６－２及び工程１－１－７と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物（100 mg）及び2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸（63.4 mg）より表題化合物（45 mg，白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 554 $[M+H]^+$, t_R= 0.64 min, mode N.

[0247] 実施例２－１３３：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-2-シアノ-N-メチルベンズアミドの合成

工程１－２－７及び工程２－７０－３と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物（50 mg）及び2-シアノ安息香酸（22.7 mg）より表題化合物（31 mg，無色アモルファス）を得た。

LCMS (ESI) m/z 418 $[M+H]^+$, t_R= 0.39 min, mode N.

[0248] 実施例２－１３４：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-N-メチル-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-5-カルボキサミドの合成

工程１－２－７及び工程２－７０－３と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物（50 mg）及び2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-5-カルボン酸（28 mg）より表題化合物（37 mg，無色アモルファス）を得た。

LCMS (ESI) m/z 451 $[M+H]^+$, t_R= 0.46 min, mode N.

[0249] 実施例２－１３５：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-2-{[(メタンスルホニル)アミノ]メチル}-N-メチルベンズアミドの合成

工程１－２－７及び工程２－７０－３と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物（40 mg）及び2-{[(メタンスルホニル)アミノ]メチル}安息香酸（36 mg）より表題化合物（32 mg，白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 500 $[M+H]^+$, t_R= 0.41 min, mode N.

[0250] 実施例２－１３６：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-2-ヒドロキシ-N-メチルベンズアミド塩酸塩の合成

工程１－２－７及び工程１－１－７と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物（30 mg）及び2-ヒドロキシ安息香酸（13 mg）より、表題化合物（8 mg，無色アモルファス）を得た。

LCMS (ESI) m/z 409 $[M+H]^+$, t_R= 0.81 min, mode H.

[0251] 実施例２－１３７：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-5-ヒドロキシ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミド　　塩酸塩の合成

工程１－１－８及び工程１－１－７と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物（30 mg）及び5-ヒドロキシ-2-(メチルスルホンアミド)安息香酸（36 mg）より、表題化合物（8 mg，無色アモルファス）を得た。

LCMS (ESI) m/z 502 $[M+H]^+$, t_R= 0.78 min, mode H.

[0252] 実施例２－１３８：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-2-[(メタンスルホニル)メチル]-N-メチルベンズアミド 塩酸塩の合成

工程１－２－７及び工程１－１－７と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物（50 mg）及び2-[(メタンスルホニル)メチル]安息香酸（30.3 mg）より表題化合物（49 mg，白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 485 $[M+H]^+$, t_R= 0.37 min, mode N.

[0253] 実施例２－１３９：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-6-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチル-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-5-カルボキサミドの合成

工程１－２－７及び工程２－３６－２、工程１－１－７と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物（50 mg）及び6-アミノ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-5-カルボン酸（27.6 mg）より表題化合物（9.5 mg，無色アモルファス）を得た。

LCMS (ESI) m/z 544 $[M+H]^+$, t_R= 0.51 min, mode N.

[0254] 実施例２－１４０：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-5-(ヒドロキシメチル)-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミド 塩酸塩の合成

工程１－２－７及び１－１－７と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物（93 mg）及び5-(ヒドロキシメチル)-2-(メチルスルホンアミド)安息香酸（29 mg）より、表題化合物（12 mg，白色固体）を得た。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6, δ)：0.86-1.08 (m, 3H), 1.84-2.31 (m, 4H), 2.32 - 2.39 (m, 3H), 2.58 (s, 1.5H), 2.65-2.78 (m, 1.5H), 2.99 (br s, 3H), 3.36-4.06 (m, 5H), 4.46-4.63 (m, 2.5H), 5.74 - 5.82 (m, 0.5H), 6.10 (s, 1H), 7.23-7.47 (m, 3H), 8.12-8.36 (m, 3H), 8.51 (s, 0.5H), 9.00 (s, 0.5H).

LCMS (ESI) m/z 516 $[M+H]^+$, t_R= 0.77 min, mode H.

[0255] 実施例２－１４１：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-5-フルオロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N,3-ジメチルベンズアミド 塩酸塩の合成

工程１－２－７及び工程２－３６－２、工程１－１－７と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物（50 mg）及び2-アミノ-5-フルオロ-3-メチル安息香酸（24 mg）より表題化合物（21 mg, 白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 518 $[M+H]^+$, t_R= 0.56, 0.57 min, mode N.

[0256] 実施例２－１４２：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-3-クロロ-2-フルオロ-6-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミド塩酸塩の合成

工程１－２－７及び工程２－３６－２、工程１－１－７と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物（50 mg）及び6-アミノ-3-クロロ-2-フルオロ安息香酸（26.8 mg）より表題化合物（30 mg, 白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 538 $[M+H]^+$, t_R= 0.64 min, mode N.

[0257] 実施例２－１４３：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-5-クロロ-N-メチル-2-[(メチルスルファモイル)アミノ]ベンズアミドの合成

工程２－１４３－１：クロロスルホニルイソシアネート（32.7 mg）のクロロホルム（1.0 mL）溶液に2-クロロエタノール（37.2 mg）を加えて室温で1時間撹拌した。その後トリエチルアミン（23.4 mg）及び工程２－１１５－５で得た化合物（66.5 mg）を加えて室温で6時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をクロロホルム（1.0 mL）に溶解し、トリエチルアミン（35.0 mg）と2Mメチルアミン THF溶液（0.46 mL）を加えてマイクロウェーブを用い120℃で30分反応させた。反応液に水を加え撹拌した後、クロロホルムで抽出した。Phase Separatorを用いて、水層を分離し、有機層を減圧濃縮、乾燥して得られた残渣をOH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：ヘキサン/EtOAc = 90/10～0/100; v/v)にて精製し、ベンジル [(3S)-1-(2-{(1S)-1-[{5-クロロ-2-[(メチルスルファモイル)アミノ]ベンゾイル}(メチル)アミノ]プロピル}-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル]カルバマート（23.1 mg、無色アモルファス状物質）を得た。

工程２－１４３－２：工程１－１－９と同様の手法を用いて、工程２－１４

３－１で得た化合物（22 mg）より表題化合物（16 mg，無色アモルファス）を得た。

LCMS (ESI) m/z 535 $[M+H]^+$, t_R= 0.58 min, mode N.

[0258] 実施例２－１４４：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-5-シアノ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミドの合成

工程１－２－７及び工程１－１－７と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得た化合物（60 mg）及び5-シアノ-2-(メチルスルホンアミド)安息香酸（48 mg）より、表題化合物（5 mg，無色アモルファス）を得た。

LCMS (ESI) m/z 511 $[M+H]^+$, t_R= 0.51 min, mode N.

[0259] 実施例２－１４５：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-5-クロロ-N-(4-フルオロブチル)-2-[(メタンスルホニル)アミノ]ベンズアミド 塩酸塩の合成

工程１－２－６、工程１－２－７及び工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－３－５で得た化合物(50 mg)、１－ブロモ－４－フルオロブタン（29 mL）及び5-クロロ-2-(メチルスルホンアミド)安息香酸（40 mg）より、表題化合物（10 mg，白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 580 $[M+H]^+$, t_R= 0.66 min, mode N.

[0260] 実施例２－１４６：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-5-クロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-{4-[(メタンスルホニル)アミノ]ブチル}ベンズアミド 塩酸塩の合成

工程１－２－６、工程１－２－７、工程２－６８－１、工程２－３６－２および工程１－１－７と同様の手法を用いて、工程１－３－５で得た化合物（200 mg）、2-(4-ブロモブチル)イソインドリン-1,3-ジオン（300 mg）、5-クロロ-2-(メチルスルホンアミド)安息香酸（160mg）より、表題化合物（77 mg，白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 655 $[M+H]^+$, t_R= 0.59 min, mode N.

[0261] 実施例２－１４７：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-{4-[(メタンスルホニル)アミノ]ブチル}ベンズアミド 塩酸塩の合成

工程１－２－６、工程１－２－７、工程２－６８－１、工程２－３６－２および工程１－１－７と同様の手法を用いて、工程１－３－５で得た化合物（250 mg）、2-(4-ブロモブチル)イソインドリン-1,3-ジオン（370 mg）、2-(メチルスルホンアミド)安息香酸（160mg）より、表題化合物（21 mg，白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 621 $[M+H]^+$, t_R= 0.52 min, mode N.

[0262] 実施例２－１４８：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-{4-[(メタンスルホニル)アミノ]ブチル}-5-メチルベンズアミド 塩酸塩の合成

工程１－２－６、工程１－２－７、工程２－６８－１、工程２－３６－２および工程１－１－７と同様の手法を用いて、工程１－３－５で得た化合物（200 mg）、2-(4-ブロモブチル)イソインドリン-1,3-ジオン（300 mg）、5-メチル-2-(メチルスルホンアミド)安息香酸（160 mg）より、表題化合物（22 mg，白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 635 $[M+H]^+$, t_R= 0.57 min, mode N.

[0263] 実施例２－１４９：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-N-エチル-2-[(メタンスルホニル)アミノ]ベンズアミド 塩酸塩の合成

工程１－４－２、工程１－４－３、工程１－２－７及び工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－４－１で得た化合物（630 mg）、ヨードエタン（430 mL） 及び2-(メチルスルホンアミド)安息香酸（19 mg）より、表題化合物（24 mg，無色アモルファス）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ)：0.75-1.11 (m, 6H), 1.90-2.30 (m, 4H), 2

.33-2.40 (m, 3H), 2.92-3.08 (m, 3H), 3.65-4.04 (m, 7H), 4.52 (br s, 0.5H), 5.55 (br s, 0.5H), 6.16 (br s, 1H), 7.25-7.41 (m, 2H), 7.42-7.53 (m, 2H), 8.24 (br s, 3H), 8.53 (br s, 0.5H), 9.04 (br s, 0.5H).

LCMS (ESI) m/z 500 $[M+H]^+$, t_R= 0.55 min, mode N.

[0264] 実施例２－１５０：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-N,5-ジエチル-2-[(メタンスルホニル)アミノ]ベンズアミド 塩酸塩の合成

工程１－４－２、工程１－４－３、工程１－２－７及び工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－４－1で得た化合物（630 mg）、ヨードエタン（430 mL）及び5-エチル-2-(メチルスルホンアミド)安息香酸（22 mg）より、表題化合物（25 mg, 無色アモルファス）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ)：0.77-1.11 (m, 6H), 1.18 (t, J = 7.43 Hz, 3H), 1.94-2.11 (m, 3H), 2.19-2.31 (m, 1H), 2.33-2.40 (m, 3H), 2.60-2.67 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 3.68-3.97 (m, 7H), 4.50 (br s, 0.8H), 5.57 (br s, 0.2H), 6.13-6.19 (m, 1H), 7.12-7.25 (m, 1H), 7.25-7.32 (m, 1H), 7.33-7.41 (m, 1H), 8.25 (br s, 3H), 8.52 (s, 0.5H), 8.97 (br s, 0.5H).

LCMS (ESI) m/z 528 $[M+H]^+$, t_R= 0.65 min, mode N.

[0265] 実施例２－１５１：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-N-エチル-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-5-メトキシベンズアミド 塩酸塩の合成

工程１－４－２、工程１－４－３、工程１－２－７及び工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－４－1で得た化合物（630 mg）、ヨードエタン（430 mL）及び5-メトキシ-2-(メチルスルホンアミド)安息香酸（22 mg）より、表題化合物（13 mg, 無色アモルファス）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ)：0.76-1.13 (m, 6H), 1.94-2.11 (m, 3H), 2.19-2.29 (m, 1H), 2.32-2.41 (m, 3H), 2.91 (s, 3H), 3.60-4.01 (m, 10H), 4.43-4.56 (m, 0.8H), 5.55-5.64 (m, 0.2H), 6.13-6.27 (m, 1H), 6.80-6

.94 (m, 1H), 6.99-7.05 (m, 1H), 7.32-7.40 (m, 1H), 8.25 (br s, 3H), 8.49-8.53 (m, 0.5H), 8.93-9.01 (m, 0.5H).

LCMS (ESI) m/z 530 $[M+H]^+$, t_R= 0.56 min, mode N.

[0266] 実施例２－１５２：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-3-クロロ-N-エチル-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-5-メチルベンズアミド塩酸塩の合成

工程１－４－２、工程１－４－３、工程１－２－７及び工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－４－1で得た化合物（200 mg）、ヨードエタン（68 mL）及び3-クロロ-5-メチル-2-[(メタンスルホニル)アミノ]安息香酸（39 mg）より、表題化合物（24 mg, 無色アモルファス）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ)：0.73 (br t, J = 6.9 Hz, 1H), 0.84 (br t, J = 6.9 Hz, 2H), 0.90 (br t, J = 6.9 Hz, 1.5H), 0.96-1.07 (m, 1.5H), 1.92-2.14 (m, 3H), 2.17-2.29 (m, 1H), 2.30-2.43 (m, 6H), 3.02 (br d, J = 10.6 Hz, 3H), 3.17-4.13 (m, 7H), 4.28-4.36 (m, 0.5H), 5.54 (br s, 0.5H), 6.17 (s, 0.5H), 6.28 (s, 0.5H), 7.13 (s, 1H), 7.40-7.51 (m, 1H), 8.43 (br s, 3H), 8.50 (s, 0.5H), 9.19 (s, 0.5H).

LCMS (ESI) m/z 548 $[M+H]^+$, t_R= 0.59 min, mode N.

[0267] 実施例２－１５３：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-3-クロロ-N-(3-フルオロプロピル)-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-5-メチルベンズアミド塩酸塩の合成

工程１－４－２、工程１－４－３、工程１－２－７及び工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－４－1で得た化合物（500 mg）、１－ヨード－３－フルオロプロパン（217μL）及び3-クロロ-5-メチル-2-[(メタンスルホニル)アミノ]安息香酸（36 mg）より、表題化合物（13 mg, 白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 580 $[M+H]^+$, t_R= 0.60 min, mode N.

[0268] 実施例２－１５４：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メ

チルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}ブチル]-5-エチル-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミド 塩酸塩の合成

工程１－４－1、工程１－４－２、工程１－４－３、工程１－２－７及び工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－６－５で得た化合物（300 mg）及び5-エチル-2-(メチルスルホンアミド)安息香酸（21 mg）より、表題化合物（35 mg, 白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 528 $[M+H]^+$, t_R= 0.68 min, mode N.

[0269] 実施例２－１５５：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}ブチル]-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミド 塩酸塩の合成

工程１－４－1、工程１－４－２、工程１－４－３、工程１－２－７及び工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－６－５で得た化合物（300 mg）及び2-(メチルスルホンアミド)安息香酸（19 mg）より、表題化合物（23 mg, 白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 500 $[M+H]^+$, t_R= 0.56 min, mode N.

[0270] 実施例２－１５６：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}ブチル]-4-クロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N,5-ジメチルベンズアミド 塩酸塩の合成

工程１－４－1、工程１－４－２、工程１－４－３、工程１－２－７及び工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－６－５で得た化合物（300 mg）及び4-クロロ-5-メチル-2-(メチルスルホンアミド)安息香酸（24 mg）より、表題化合物（17 mg, 白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 548 $[M+H]^+$, t_R= 0.70 min, mode N.

[0271] 実施例２－１５７：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}ブチル]-N,5-ジエチル-2-[(メタンスルホニル)アミノ]ベンズアミド 塩酸塩の合成

工程１－４－1、工程１－４－２、工程１－４－３、工程１－２－７及び工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－６－５で得た化合物（300 mg）

、ヨードエタン（99 mL）及び5-エチル-2-(メチルスルホンアミド)安息香酸（21 mg）より、表題化合物（47 mg，白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 542 $[M+H]^+$, t_R= 0.70 min, mode N.

[0272] 実施例２－１５８：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}ブチル]-4-フルオロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N,5-ジメチルベンズアミド　　塩酸塩の合成

工程１－４－1、工程１－４－２、工程１－４－３、工程１－２－７及び工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－６－５で得た化合物（34 mg）及び 4-フルオロ-5-メチル-2-(メチルスルホンアミド)安息香酸（25 mg）より、表題化合物（28 mg，白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 532 $[M+H]^+$, t_R= 0.65 min, mode N.

[0273] 実施例２－１５９：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}ブチル]-5-エチル-N-(3-フルオロプロピル)-2-[(メタンスルホニル)アミノ]ベンズアミド 塩酸塩の合成

工程１－４－1、工程１－４－２、工程１－４－３、工程１－２－７及び工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－６－５で得た化合物（300 mg)、１－クロロ－４－フルオロブタン（126 mL）及び5-エチル-2-(メチルスルホンアミド)安息香酸（20 mg）より、表題化合物（16 mg，白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 574 $[M+H]^+$, t_R= 0.71 min, mode N.

[0274] 実施例２－１６０：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-5-エチル-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミド 塩酸塩の合成

工程１－４－1、工程１－４－２、工程１－４－３、工程１－２－７及び工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－２－５で得た化合物（50 mg）及び5-エチル-2-(メチルスルホンアミド)安息香酸（45 mg）より、表題化合物（40 mg，無色アモルファス）を得た。

LCMS (ESI) m/z 500 $[M+H]^+$, t_R= 0.56 min, mode N.

[0275] 実施例２－１６１：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メ

チルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-5-クロロ-N-(4-フルオロブチル)-2-[(メタンスルホニル)アミノ]ベンズアミド 塩酸塩の合成

工程１－２－６、工程１－２－７及び工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－２－５で得た化合物(50 mg)、１－ブロモ－４－フルオロブタン（30 mL）及び5-クロロ-2-(メチルスルホンアミド)安息香酸（42 mg）より、表題化合物（25 mg，白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 566 $[M+H]^+$, t_R= 0.61 min, mode N.

[0276] 実施例３－１：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-N-メチル-1-[(メチルスルホニル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボキサミド　塩酸塩の合成

工程３－１－１：工程１－１－４で得られた化合物(4.73 g)の1,4-ジオキサン(30 mL)溶液に4M HCl/1,4-ジオキサン溶液(30 mL)を滴下し、室温にて3日間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、6-メチル-2-[(1S)-1-(メチルアミノ)エチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5(4H)-オン 塩酸塩（3.81 g，無色固体）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ): 1.55 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.95 (br s, 3H), 2.46 (t, J = 5.4 Hz, 3H), 4.34-4.42 (m, 1H), 6.04 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 9.11-9.38 (m, 1H), 12.28 (s, 1H).

LCMS (ESI) m/z 207 $[M+H]^+$, t_R = 0.22 min, mode H.

工程３－１－２：工程３－１－１で得られた化合物（3.81 g）を$POCl_3$（29 mL）に懸濁し、加熱還流下、2.5時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、(1S)-1-(5-クロロ-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)-N-メチルエタンアミン塩酸塩（4.62 g，褐色固体）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ): 1.64 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 2.34 (s, 3H), 4.59 (br s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.95-7.62 (m, 3H), 9.19 (s, 1H), 9.26-9.53 (m, 1H).

LCMS (ESI) m/z 225 $[M+H]^+$, t_R = 0.56 min, mode H.

工程３－１－３：工程３－１－２で得られた化合物（4.50 g）のMeOH (60 mL

) 溶液に(3S)-(-)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジン(14.4 g), Et_3N (17.2 mL) を加え、加熱還流下、2時間攪拌後、室温にて14時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をEtOAc、飽和$NaHCO_3$水溶液にて分液した。有機層を飽和$NaHCO_3$水溶液にて洗浄後、$MgSO_4$で乾燥してろ過した後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をOH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相：$CHCl_3$/MeOH/NH_4OH= 100/0/0～80/20/2; v/v/v)にて精製し、tert-ブチル[(3S)-1-{6-メチル-2-[(1S)-1-(メチルアミノ)エチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル}ピロリジン-3-イル]カルバマート (6.16 g, 淡黄色アモルファス)を得た。

^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$, δ)： 1.42-1.48 (m, 12H), 1.88-1.95 (m, 1H), 2.17-2.24 (m, 1H), 2.33 (br s, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.53 (dd, J = 10.9, 3.9 Hz, 1H), 3.68-3.74 (m, 1H), 3.76-3.82 (m, 1H), 3.80 (dt, J = 10.7, 7.4 Hz, 1H), 3.84 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.88-3.95 (m, 1H), 4.30 (br s, 1H), 4.69 (br s, 1H), 6.04 (s, 1H), 8.02 (s, 1H).

LCMS (ESI) m/z 375 $[M+H]^+$, t_R = 0.46 min, mode N.

工程３－１－４：工程３－１－３で得られた化合物 (606 mg)、参考例４で得られた化合物 (705 mg) のDMF (20 mL) 溶液にHATU (1.66 g)、Et_3N(1.35 mL) を加え、室温にて4日間攪拌した。反応液をEtOAc、飽和$NaHCO_3$水溶液にて分液した。有機層をBrineにて洗浄後、$MgSO_4$で乾燥してろ過した後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をOH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相：ヘキサン/EtOAc = 95/5～0/100; v/v)にて精製し、ベンジル (1-{[(1S)-1-(5-{(3S)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピロリジン-1-イル}-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)エチル](メチル)カルバモイル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)カルバマート(1.10 g, 淡褐色アモルファス)を得た。

^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$, δ)： 0.79-0.89 (m, 1H), 1.37-1.62 (m, 13H), 1.86-1.96 (m, 1H), 2.10-2.25 (m, 1H), 2.32 (br s, 3H), 2.57-3.11 (m, 5H), 3.49-3.55 (m, 1H), 3.66-3.73 (m, 1H), 3.74-3.83 (m, 1H), 3.87-3.9

6 (m, 1H), 4.23-4.34 (m, 1H), 4.61-4.71 (m, 1H), 4.85-4.96 (m, 1H), 4.97-5.05 (m, 1H), 5.90-5.97 (m, 0.5H), 6.11-6.18 (m, 0.5H), 7.12-8.01 (m, 10H).

LCMS (ESI) m/z 668 $[M+H]^+$, t_R = 1.17 min, mode N.

工程３－１－５：工程３－１－４で得られた化合物（856 mg）のMeOH（20 mL）溶液に10%パラジウム-炭素（428 mg）を加え、水素雰囲気下、室温にて1時間攪拌した。反応液をセライト（登録商標）ろ過後、ろ液を減圧下濃縮し、tert-ブチル [(3S)-1-{2-[(1S)-1-{[(1-アミノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)カルボニル](メチル)アミノ}エチル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル}ピロリジン-3-イル]カルバマート（681 mg, 無色アモルファス）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD, δ): 0.96-1.04 (m, 1H), 1.40-1.58 (m, 10H), 1.87-1.98 (m, 1H), 2.12-2.21 (m, 1H), 2.22-2.33 (m, 2H), 2.38 (br s, 3H), 2.66-2.83 (m, 6H), 3.49-3.57 (m, 1H), 3.71-3.78 (m, 1H), 3.79-3.86 (m, 1H), 3.87-3.96 (m, 1H), 4.11-4.19 (m, 1H), 4.55-4.66 (m, 0.5H), 5.82-5.96 (m, 1H), 6.04-6.11 (m, 0.5H), 7.17-7.46 (m, 4H), 8.08-8.15 (m, 1H).

LCMS (ESI) m/z 534 $[M+H]^+$, t_R = 0.62 min, mode N.

工程３－１－６：工程３－１－５で得られた化合物（31 mg）の$CHCl_3$（1 mL）溶液に氷冷下、Et_3N(24 μL)、MsCl (6.0 μL) を加え、室温にて30分間攪拌した。反応液を$CHCl_3$、飽和$NaHCO_3$水溶液にて分液し、水層を$CHCl_3$にて抽出した。有機層をPhase Separatorにてろ過した。ろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣をOH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：ヘキサン/EtOAc = 95/5～0/100; v/v)にて精製し、tert-ブチル [(3S)-1-(6-メチル-2-{(1S)-1-[メチル({1-[(メチルスルホニル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル}カルボニル)アミノ]エチル}ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル]カルバマート（27 mg, 無色油状物)を得た。

LCMS (ESI) m/z 612 $[M+H]^+$, t_R = 0.97, 0.99 min, mode N.

工程３－１－７：工程３－１－１と同様の手法を用いて、工程３－１－６で得られた化合物（26.0 mg）より表題化合物（22.4 mg，無色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 512 $[M+H]^+$, t_R = 0.84 min, mode H.

[0277] 実施例３－２：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-1-[(エチルスルホニル)アミノ]-N-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボキサミド　塩酸塩の合成

工程３－１－６及び工程３－１－１と同様の手法を用いて、工程３－１－５で得られた化合物（30 mg）、エタンスルホニルクロリド(16 μL)より表題化合物（6.8 mg，無色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 526 $[M+H]^+$, t_R = 0.50 min, mode N.

[0278] 実施例３－３：ベンジル（1-{[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル](メチル)カルバモイル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)カルバマート　塩酸塩の合成

工程３－１－１と同様の手法を用いて、工程３－１－４で得られた化合物（10 mg）より表題化合物（8.7 mg，無色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 568 $[M+H]^+$, t_R = 1.09 min, mode H.

[0279] 実施例３－４：tert-ブチル（1-{[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル](メチル)カルバモイル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)カルバマートの合成

工程３－１－４及び工程３－１－５と同様の手法を用いて、工程１－１－７で得られた化合物（65 mg）、N-tert-ブトキシカルボニル-1-アミノインダン-1-カルボン酸（0.11 g）より表題化合物（2.9 mg，無色アモルファス）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$, δ)： 0.78-0.90 (m, 1H), 1.32 (br s, 3H), 1.49-1.67 (br s, 9H), 1.70-1.80 (m, 1H), 2.08-2.16 (m, 1H), 2.17-3.05 (m, 6H), 2.32 (br s, 3H), 3.40 (dd, J = 10.5, 4.3 Hz, 1H), 3.61-3.75 (m, 2H), 3.77-3.91 (m, 2H), 4.62-4.73 (m, 0.5H), 5.78-6.25 (m, 1.5H), 7.11-7.30 (m, 4H), 7.98 (s, 1H).

LCMS (ESI) m/z 534 $[M+H]^+$, t_R = 0.59 min, mode H.

[0280] 実施例３－５：1-アミノ-N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-N-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボキサミド 塩酸塩の合成

工程３－１－１と同様の手法を用いて、実施例３－４で得られた化合物（1.5 mg）より表題化合物（1.6 mg, 無色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 434 $[M+H]^+$, t_R = 0.54 min, mode H.

[0281] 実施例３－６：1-(アセチルアミノ)-N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-N-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボキサミド塩酸塩の合成

工程３－６－１：工程３－１－５で得られた化合物（20 mg）の$CHCl_3$（1 mL）溶液に氷冷下、Et_3N(16 μL)、AcCl（3.5 μL）を加え、同温にて1時間攪拌した。反応液を$CHCl_3$、飽和$NaHCO_3$水溶液にて分液し、水層を$CHCl_3$にて抽出した。有機層をPhase Separatorにてろ過した。ろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣をOH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：ヘキサン/EtOAc = 95/5～0/100; v/v)にて精製し、tert-ブチル [(3S)-1-(2-{(1S)-1-[{[1-(アセチルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]カルボニル}(メチル)アミノ]エチル}-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル]カルバマート(14 mg, 無色アモルファス)を得た。

LCMS (ESI) m/z 576 $[M+H]^+$, t_R = 0.90 min, mode N.

工程３－６－２：工程３－１－１と同様の手法を用いて、工程３－６－１で得られた化合物（13.5 mg）より表題化合物（13.3 mg, 無色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 476 $[M+H]^+$, t_R = 0.76 min, mode H.

[0282] 実施例３－７：メチル (1-{[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル](メチル)カルバモイル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)カルバマート　塩酸塩の合成

工程３－６－１及び工程３－１－１と同様の手法を用いて、工程３－１－５で得られた化合物（20 mg）及びクロロギ酸 メチルエステル(4.0 μL)より表

題化合物（7.3 mg，無色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 492 $[M+H]^+$, t_R = 0.85 min, mode H.

[0283] 実施例３－８：プロパン-2-イル（1-{[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル](メチル)カルバモイル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)カルバマートの合成

工程３－８－１：工程３－６－１と同様の手法を用いて、工程３－１－５で得られた化合物（30 mg）及びクロロギ酸 イソプロピルエステル(19 μL)より、プロパン-2-イル（1-{[(1S)-1-(5-{(3S)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピロリジン-1-イル}-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)エチル](メチル)カルバモイル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)カルバマート（6.9 mg，淡黄色アモルファス）を得た。

LCMS (ESI) m/z 620 $[M+H]^+$, t_R = 1.11, 1.13 min, mode N.

工程３－８－２：工程３－８－１で得られた化合物(6.9 mg)の1,4-ジオキサン(1 mL)溶液に4 M HCl/1,4-ジオキサン溶液(1 mL)を滴下して、室温にて2時間攪拌した。反応液を$CHCl_3$、飽和$NaHCO_3$水溶液にて分液し、水層を$CHCl_3$にて抽出した。有機層を減圧下濃縮し、表題化合物（6.3 mg，無色アモルファス）を得た。

LCMS (ESI) m/z 520 $[M+H]^+$, t_R = 0.57 min, mode N.

[0284] 実施例３－９：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-N-メチル-1-[(2-メチルプロパノイル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボキサミドの合成

工程３－６－１及び工程３－８－２と同様の手法を用いて、工程３－１－５で得られた化合物（30 mg）及びイソブチリルクロリド(18 μL)より表題化合物（2.6 mg，無色アモルファス）を得た。

LCMS (ESI) m/z 504 $[M+H]^+$, t_R = 0.49 min, mode N.

[0285] 実施例３－１０：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-N-メチル-1-[(フェニルアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボキサミドの合成

工程３－６－１及び工程３－８－２と同様の手法を用いて、工程３－１－５で得られた化合物（25 mg）及びフェニルアセチルクロリド(12 μL)より表題化合物（9.2 mg，無色アモルファス）を得た。

LCMS (ESI) m/z 552 $[M+H]^+$, t_R = 1.00 min, mode H.

[0286] 実施例３－１１：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-N-メチル-1-{[2-(メチルスルホニル)エチル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボキサミド　塩酸塩の合成

工程３－１１－１：工程３－１－５で得られた化合物（20 mg）のMeOH（1 mL）溶液にメチルビニルスルホン(7.0 μL)を加え、室温にて6時間攪拌した。反応液にメチルビニルスルホン(14 μL)を加え、室温にて3日間攪拌した。反応液にメチルビニルスルホン(14 μL)を加え、50 ℃で8時間、室温にて3日間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をNH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー(移動相：ヘキサン/EtOAc = 95/5～0/100～EtOAc/MeOH = 100/0～90/10; v/v)にて精製し、tert-ブチル [(3S)-1-{6-メチル-2-[(1S)-1-{メチル[(1-{[2-(メチルスルホニル)エチル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)カルボニル]アミノ}エチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル}ピロリジン-3-イル]カルバマート（5.5 mg，無色アモルファス)を得た。

LCMS (ESI) m/z 640 $[M+H]^+$, t_R = 0.65 min, mode N.

工程３－１１－２：工程３－１－１と同様の手法を用いて、工程３－１１－１で得られた化合物（5.3 mg）より表題化合物（8.0 mg，無色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 540 $[M+H]^+$, t_R = 0.58 min, mode H.

[0287] 実施例３－１２：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-N-メチル-1-{[(メチルスルホニル)アセチル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボキサミド　塩酸塩の合成

工程３－１２－１：工程３－１－５で得られた化合物（20 mg）、メタンスル

ホニル酢酸（10 mg）のDMF（1 mL）溶液にHATU（28 mg）、Et_3N(31 μL）を加え、室温にて16時間攪拌した。反応液をEtOAc、飽和$NaHCO_3$水溶液にて分液した。有機層をBrineにて洗浄後、$MgSO_4$で乾燥してろ過した後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をOH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：ヘキサン/EtOAc = 95/5～0/100～EtOAc/MeOH = 100/0～95/5; v/v)にて精製し、tert-ブチル [(3S)-1-{6-メチル-2-[(1S)-1-{メチル[(1-{[(メチルスルホニル)アセチル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)カルボニル]アミノ}エチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル}ピロリジン-3-イル]カルバマート(9.1 mg, 無色アモルファス)を得た。

LCMS (ESI) m/z 654 $[M+H]^+$, t_R = 0.92, 0.93 min, mode N.

工程３－１２－２：工程３－１２－１で得られた化合物(8.8 mg)の1,4-ジオキサン(0.5 mL)溶液に4 M HCl/1,4-ジオキサン溶液(1.0 mL)を滴下し、室温にて2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、表題化合物（9.0 mg, 無色固体）を得た。

^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ)： 1.39 (br s, 3H), 1.98-2.09 (m, 1H), 2.19-2.29 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.40-3.19 (m, 10H), 3.44-3.52 (m, 1H), 3.58-3.93 (m, 4H), 4.00-4.24 (m, 2H), 5.79-5.96 (m, 2H), 7.14-7.21 (m, 1H), 7.25 (br s, 2H), 7.44-7.51 (m, 1H), 8.18 (br s, 3H), 8.50 (br s, 0.5H), 9.17 (br s, 0.5H).

LCMS (ESI) m/z 554 $[M+H]^+$, t_R = 0.78 min, mode H.

[0288] 実施例３－１３：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-1-{[N-(エチルスルホニル)グリシル]アミノ}-N-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボキサミド　塩酸塩の合成

実施例３－１２と同様の手法を用いて、工程３－１－５で得られた化合物（20 mg）及び[(エチルスルホニル)アミノ]酢酸（13 mg）より表題化合物（13 mg, 無色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 583 $[M+H]^+$, t_R = 0.82 min, mode H.

[0289] 実施例３－１４：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-1-{[(エチルスルホニル)アセチル]アミノ}-N-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボキサミド　塩酸塩の合成

実施例３－１２と同様の手法を用いて、工程３－１－５で得られた化合物（25 mg）及び2-(エタンスルホニル)酢酸（9 mg）より表題化合物（13 mg，無色固体）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ): 1.19 (br s, 3H), 1.41 (br s, 3H), 2.01-2.10 (m, 1H), 2.18-2.28 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.41-3.30 (m, 9H), 3.69-3.95 (m, 5H), 3.96-4.33 (m, 2H), 5.81-5.94 (m, 2H), 7.12-7.20 (m, 1H), 7.24 (br s, 2H), 7.43-7.52 (m, 1H), 8.33 (br s, 3H), 8.51 (br s, 0.5H), 9.25 (m, 0.5H).

LCMS (ESI) m/z 568 $[M+H]^+$, t_R = 0.42 min, mode N.

[0290] 実施例３－１５：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-N-メチル-1-({[(2-メチルプロピル)スルホニル]アセチル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボキサミド　塩酸塩の合成

実施例３－１２と同様の手法を用いて、工程３－１－５で得られた化合物（25 mg）及び2-(2-メチルプロピルスルホニル)酢酸（10 mg）より表題化合物（15 mg，無色固体）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ): 0.93-1.06 (m, 6H), 1.41 (br s, 3H), 2.00-2.09 (m, 1H), 2.18-2.28 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.40-3.26 (m, 9H), 3.68-4.18 (m, 7H), 5.79-5.93 (m, 2H), 7.13-7.28 (m, 3H), 7.42-7.51 (m, 1H), 8.28 (br s, 3H), 8.50 (br s, 0.5H), 9.16-9.24 (m, 0.5H).

LCMS (ESI) m/z 596 $[M+H]^+$, t_R = 0.55 min, mode N.

[0291] 実施例３－１６：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-1-[(3,3-ジメチルブタノイル)アミノ]-N-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボキサミド　塩酸塩の

合成

実施例３－１２と同様の手法を用いて、工程３－１－５で得られた化合物（25 mg）及びtert-ブチル酢酸（7 mg）より表題化合物（2 mg, 無色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 532 $[M+H]^+$, t_R = 0.60 min, mode N.

[0292] 実施例３－１７：1-[(N-アセチルグリシル)アミノ]-N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-N-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボキサミド　塩酸塩の合成

実施例３－１２と同様の手法を用いて、工程３－１－５で得られた化合物（25 mg）及びN-アセチルグリシン（11 mg）より表題化合物（13 mg, 無色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 533 $[M+H]^+$, t_R = 0.72 min, mode H.

[0293] 実施例３－１８：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-1-[(N,N-ジメチルグリシル)アミノ]-N-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボキサミド　塩酸塩の合成

実施例３－１２と同様の手法を用いて、工程３－１－５で得られた化合物（25 mg）及びN,N-ジメチルグリシン 塩酸塩（13 mg）より表題化合物（12 mg, 無色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 519 $[M+H]^+$, t_R = 0.58 min, mode H.

[0294] 実施例３－１９：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-1-[(メトキシアセチル)アミノ]-N-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボキサミド　塩酸塩の合成

実施例３－１２と同様の手法を用いて、工程３－１－５で得られた化合物（25 mg）及びメトキシ酢酸（8 mg）より表題化合物（14 mg, 淡褐色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 506 $[M+H]^+$, t_R = 0.84 min, mode H.

[0295] 実施例３－２０：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-N-メチル-1-[(スルファモイルアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボキサミド　塩酸塩の合成

実施例３－１２と同様の手法を用いて、工程３－１－５で得られた化合物（22 mg）及び2-スルファモイル酢酸（11 mg）より表題化合物（19 mg，無色固体）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ)： 1.32-1.52 (m, 3H), 2.00-2.08 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.30-2.36 (m, 3H), 2.37-3.16 (m, 7H), 3.40-3.99 (m, 7H), 5.76-5.96 (m, 2H), 6.79-7.54 (m, 4H), 8.21 (br s, 3H), 8.51 (br s, 0.5H), 8.87-9.09 (m, 0.5H).

LCMS (ESI) m/z 555 $[M+H]^+$, t_R = 0.79 min, mode H.

[0296] 実施例３－２１：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-N-メチル-1-{[(フェニルスルホニル)アセチル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボキサミド　塩酸塩の合成

実施例３－１２と同様の手法を用いて、工程３－１－５で得られた化合物（22 mg）及びフェニルスルホニル酢酸（17 mg）より表題化合物（23 mg，無色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 616 $[M+H]^+$, t_R = 0.99 min, mode H.

[0297] 実施例３－２２：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-N-メチル-1-[(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボキサミド　塩酸塩の合成

実施例３－１２と同様の手法を用いて、工程３－１－５で得られた化合物（22 mg）及び1,2,4-トリアゾール-1-酢酸（10 mg）より表題化合物（20 mg，無色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 543 $[M+H]^+$, t_R = 0.79 min, mode H.

[0298] 実施例３－２３：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-N-メチル-1-{[3-(メチルスルホニル)プロパノイル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボキサミド　塩酸塩の合成

実施例３－１２と同様の手法を用いて、工程３－１－５で得られた化合物（21 mg）及び3-(メチルスルホニル)プロパン酸（10 mg）より表題化合物（24 mg，無色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 568 $[M+H]^+$, t_R = 0.77 min, mode H.

[0299] 実施例３－２４：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-N-メチル-1-{[2-メチル-2-(メチルスルホニル)プロパノイル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボキサミド　塩酸塩の合成

実施例３－１２と同様の手法を用いて、工程３－１－５で得られた化合物（20 mg）及び2-メタンスルホニル-2-メチルプロパン酸（7 mg）より表題化合物（5 mg，淡黄色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 582 $[M+H]^+$, t_R = 0.69 min, mode N.

[0300] 実施例３－２５：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-1-{[(ジメチルスルファモイル)アセチル]アミノ}-N-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボキサミド　塩酸塩の合成

実施例３－１２と同様の手法を用いて、工程３－１－５で得られた化合物（20 mg）及び2-(ジメチルスルファモイル)酢酸（8 mg）より表題化合物（21 mg，無色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 583 $[M+H]^+$, t_R = 0.66 min, mode N.

[0301] 実施例３－２６：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-1-[(シクロプロピルアセチル)アミノ]-N-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボキサミドの合成

工程３－１２－１及び工程３－８－２と同様の手法を用いて、工程３－１－

５で得られた化合物（22 mg）、シクロプロピル酢酸(8 mg)より表題化合物（9 mg，無色アモルファス）を得た。

LCMS (ESI) m/z 516 $[M+H]^+$, t_R = 0.91 min, mode H.

[0302] 実施例３－２７：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-1-(グリシルアミノ)-N-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボキサミド　塩酸塩の合成

工程３－２７－１：工程３－１２－１及び工程３－１－５と同様の手法を用いて、工程３－１－５で得られた化合物（75 mg）、ベンジルオキシカルボニルグリシン(44 mg)よりtert-ブチル [(3S)-1-(2-{(1S)-1-[{[1-(グリシルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]カルボニル}(メチル)アミノ]エチル}-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル]カルバマート（34 mg，無色アモルファス）を得た。

LCMS (ESI) m/z 591 $[M+H]^+$, t_R = 0.61 min, mode N.

工程３－２７－２：工程３－１－１と同様の手法を用いて、工程３－２７－１で得られた化合物（5.7 mg）より表題化合物（7.2 mg，無色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 491 $[M+H]^+$, t_R = 0.56 min, mode H.

[0303] 実施例３－２８：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-N-メチル-1-{[N-(メチルスルホニル)グリシル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボキサミド　塩酸塩の合成

工程３－１－６及び工程３－１－１と同様の手法を用いて、工程３－２７－１で得られた化合物（27 mg）より表題化合物（4.8 mg，無色アモルファス）を得た。

LCMS (ESI) m/z 569 $[M+H]^+$, t_R = 0.78 min, mode H.

[0304] 実施例３－２９：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-N,6-ジメチル-1-[(メチルスルホニル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボキサミド　塩酸塩の

合成

工程３－２９－１：工程３－１－３で得られた化合物（69 mg）と参考例５で得られた化合物（50 mg）のDMF（1 mL）溶液にHATU（117 mg）、Et_3N(130 μL）を加え、50 ℃で6時間攪拌した。反応液に水を加え攪拌した後、EtOAcで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、得られた残渣をOH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー(移動相：ヘキサン/EtOAc = 90/10～0/100; v/v)にて精製し、ベンジル（1-{[(1S)-1-(5-{(3S)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピロリジン-1-イル}-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)エチル](メチル)カルバモイル}-6-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)カルバマート(57 mg, 無色アモルファス)を得た。

LCMS (ESI) m/z 682 $[M+H]^+$, t_R = 1.22, 1.23 min, mode N.

工程３－２９－２：工程３－１－５と同様の手法を用いて、工程３－２９－１で得られた化合物（37 mg）よりtert-ブチル [(3S)-1-{2-[(1S)-1-{[(1-アミノ-6-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)カルボニル](メチル)アミノ}エチル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル}ピロリジン-3-イル]カルバマート（30 mg, 無色アモルファス）を得た。

LCMS (ESI) m/z 548 $[M+H]^+$, t_R = 0.66, 0.68 min, mode N.

工程３－２９－３：工程３－１－６及び工程３－１－１と同様の手法を用いて、工程３－２９－２で得られた化合物（20 mg）より表題化合物（15 mg, 無色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 526 $[M+H]^+$, t_R = 0.51 min, mode N.

[0305] 実施例３－３０：ベンジル（1-{[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル](メチル)カルバモイル}-6-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)カルバマート　塩酸塩の合成

工程３－１－１と同様の手法を用いて、工程３－２９－１で得られた化合物（14.7 mg）より表題化合物（15.9 mg, 無色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 582 $[M+H]^+$, t_R = 0.68 min, mode N.

[0306] 実施例３－３１：1-アミノ-N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-N,6-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボキサミド　塩酸塩の合成

工程３－１－１と同様の手法を用いて、工程３－２９－２で得られた化合物（8.2 mg）より表題化合物（8.8 mg，無色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 448 $[M+H]^+$, t_R = 0.18 min, mode N.

[0307] 実施例３－３２：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-1-[2-(エチルスルホニル)エチル]-N-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド　塩酸塩の合成

工程３－２９－１及び工程３－１－１と同様の手法を用いて、工程３－１－３で得られた化合物（59 mg）及び参考例６で得られた化合物（50 mg）より表題化合物（27 mg，無色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 540 $[M+H]^+$, t_R = 0.20 min, mode N.

[0308] 実施例３－３３：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-1-(2-シクロプロピル-2-オキソエチル)-N-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボキサミドの合成

工程３－３３－１：工程３－２９－１と同様の手法を用いて、工程３－１－３で得られた化合物（90 mg）及び参考例７で得られた化合物（69 mg）よりtert-ブチル [(3S)-1-(2-{(1S)-1-[{[1-(2-シクロプロピル-2-オキソエチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]カルボニル}(メチル)アミノ]エチル}-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル]カルバマート（40 mg，無色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 601 $[M+H]^+$, t_R = 1.16 min, mode N.

工程３－３３－２：工程３－３３－１で得られた化合物(18 mg)の$CHCl_3$(0.5 mL)溶液にTFA(0.5 mL)を滴下して、室温にて2時間攪拌した。反応液を$CHCl_3$、飽和$NaHCO_3$水溶液にて分液した。有機層を減圧下濃縮し、表題化合物（15 mg，無色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 501 $[M+H]^+$, t_R = 0.61 min, mode N.

[0309] 実施例３－３４：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-N,2-ジメチル-1-[2-(メチルスルホニル)エチル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミドの合成

工程３－２９－１及び工程３－３３－２と同様の手法を用いて、工程３－１－３で得られた化合物（4.0 mg）及び参考例８で得られた化合物（2.5 mg）より表題化合物（1.9 mg, 橙色アモルファス）を得た。

LCMS (ESI) m/z 540 $[M+H]^+$, t_R = 0.49 min, mode N.

[0310] 実施例３－３５：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-N-メチル-1-{[(メチルスルホニル)アミノ]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボキサミド　塩酸塩の合成

工程３－３５－１：工程３－２９－１と同様の手法を用いて、工程３－１－３で得られた化合物（137 mg）及び参考例９で得られた化合物(107 mg)よりtert-ブチル [(3S)-1-(2-{(1S)-1-[({1-[(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドル-2-イル)メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル}カルボニル)(メチル)アミノ]エチル}-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル]カルバマート（31 mg, 淡黄色アモルファス）を得た。

LCMS (ESI) m/z 678 $[M+H]^+$, t_R = 1.18 min, mode N.

工程３－３５－２：工程３－３５－１で得られた化合物（31 mg）のEtOH（1.0 mL）溶液にヒドラジン１水和物（15 mg）を加え、60 ℃で3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣に$CHCl_3$を加え、固体を析出させた。固体をろ別し、$CHCl_3$洗浄して得られたろ液を減圧下濃縮し、tert-ブチル [(3S)-1-(2-{(1S)-1-[{[1-(アミノメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]カルボニル}(メチル)アミノ]エチル}-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル]カルバマート(26 mg, 無色アモルファス)を得た。

LCMS (ESI) m/z 548 $[M+H]^+$, t_R = 0.68 min, mode N.

工程３－３５－３：工程３－１－６及び工程３－１－１と同様の手法を用いて、工程３－３５－２で得られた化合物（26 mg）より表題化合物（3.2 mg，無色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 526 $[M+H]^+$, t_R = 0.51 min, mode N.

[0311] 実施例３－３６：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-N,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボキサミド　塩酸塩の合成

工程３－２９－１及び工程３－１－１と同様の手法を用いて、工程３－１－３で得られた化合物（78 mg）及び1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボン酸（31 mg）より表題化合物（83 mg，淡緑色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 433 $[M+H]^+$, t_R = 0.58 min, mode N.

[0312] 実施例３－３７：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-1-[2-(エチルスルホニル)エチル]-N-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボキサミド　塩酸塩の合成

工程３－２９－１及び工程３－１－１と同様の手法を用いて、工程３－１－３で得られた化合物（64 mg）及び1-[2-(エタンスルホニル)エチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボン酸（40 mg）より表題化合物（83 mg，淡緑色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 539 $[M+H]^+$, t_R = 0.53 min, mode N.

[0313] 実施例３－３８：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-N-メチル-1-[3-(メチルスルホニル)プロピル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボキサミド　塩酸塩の合成

工程３－２９－１及び工程３－１－１と同様の手法を用いて、工程３－１－３で得られた化合物（28 mg）及び1-[3-(メタンスルホニル)プロピル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボン酸（20 mg）より表題化合物（5.3 mg，緑色アモルファス）を得た。

LCMS (ESI) m/z 539 $[M+H]^+$, t_R = 0.52 min, mode N.

[0314] 実施例３－３９：1-アミノ-N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-N-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボキサミド塩酸塩（単一ジアステレオマー）の合成

工程３－３９－１：工程３－１－４で得られた化合物（210 mg）をキラルカラムにて分取精製を行い（分取条件：カラム：CHIRALPAK IB（ダイセル商標）、カラムサイズ：20 mm×250 mm、移動相：ヘキサン/EtOH = 80/20 (v/v)、流速：10 mL/min、カラム温度：25℃、検出波長：254 nm）、ベンジル（1-{[(1S)-1-(5-{(3S)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピロリジン-1-イル}-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)エチル](メチル)カルバモイル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)カルバマートのジアステレオマーA（87.5 mg）及びジアステレオマーB（76.7mg）を得た。

ジアステレオマーA：^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD, δ): 1.36-1.53 (m, 12H), 1.84-1.97 (m, 1H), 2.10-2.22 (m, 1H), 2.25-2.44 (m, 3H), 2.46-3.38 (m, 7H), 3.45-3.96 (m, 4H), 4.08-4.22 (m, 1H), 4.91-5.15 (m, 2H), 5.45-5.60 (m, 0.5H), 5.82-6.07 (m, 1.5H), 7.02-7.40 (m, 7H), 7.49-7.65 (m, 1H), 7.86-7.93 (m, 1H), 8.12 (br s, 1H).

LCMS (ESI) m/z 668 $[M+H]^+$, t_R = 1.18 min, mode N.

ジアステレオマーB：LCMS (ESI) m/z 668 $[M+H]^+$, t_R = 1.17 min, mode N.

工程３－３９－２：工程３－３９－１で得られたベンジル(1-{[(1S)-1-(5-{(3S)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピロリジン-1-イル}-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)エチル](メチル)カルバモイル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)カルバマートのジアステレオマーA（78 mg）のMeOH（2 mL）溶液に10%パラジウム-炭素（39 mg）を加え、水素雰囲気下、室温にて3時間攪拌した。反応液をセライト（登録商標）ろ過後、ろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣をNH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：ヘキサン/EtOAc = 80/20～0/100～$CHCl_3$/MeOH = 100/0～70/30; v/v)にて精製し、tert-ブチル [(3S)-1-{2-[(1S)-1-{[(1-アミノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデ

ン-1-イル)カルボニル](メチル)アミノ}エチル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル}ピロリジン-3-イル]カルバマート（単一ジアステレオマー）（48 mg，無色アモルファス)を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD, δ)：(br s, 1.5H), 1.38-1.57 (m, 10.5H), 1.90-1.97 (m, 1H), 2.13-2.22 (m, 2H), 2.29 (br s, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.56-3.16 (m, 4H), 3.24-3.39 (m, 3H), 3.55 (dd, J = 10.7, 4.5 Hz, 1H), 3.72-3.79 (m, 1H), 3.80-3.87 (m, 1H), 3.89-3.95 (m, 1H), 4.13-4.19 (m, 1H), 4.55-4.76 (m, 0.5H), 5.83-5.94 (m, 1H), 6.05-6.12 (m, 0.5H), 7.21-7.38 (m, 4H), 8.13 (s, 1H).

LCMS (ESI) m/z 534 $[M+H]^+$, t_R = 0.67 min, mode N.

工程３－３９－３：工程３－１－１と同様の手法を用いて、工程３－３９－２で得られた化合物（23.8 mg）より表題化合物（27.3 mg，無色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 434 $[M+H]^+$, t_R = 0.54 min, mode H.

[0315] 実施例３－４０：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-N-メチル-1-[(メチルスルホニル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボキサミド　塩酸塩（単一ジアステレオマー）の合成

工程３－１－６及び工程３－１－１と同様の手法を用いて、工程３－３９－２で得られた化合物（23.6 mg）より表題化合物（23.1 mg，無色固体）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ)： 1.20-1.48 (m, 3H), 2.00-2.08 (m, 1H), 2.19-2.26 (m, 1H), 2.28-3.23 (m, 10H), 2.34 (s, 3H), 3.44-4.04 (m, 5H), 5.81-6.16 (m, 2H), 7.19-7.56 (m, 4H), 7.93 (br s, 0.5H), 8.22 (br s, 3H), 8.51 (br s, 0.5H).

LCMS (ESI) m/z 512 $[M+H]^+$, t_R = 0.84 min, mode H.

[0316] 実施例３－４１：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-N-メチル-1-[(メチルスルホ

ニル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボキサミド　塩酸塩（単一ジアステレオマー）の合成

工程３－４１－１：工程３－３９－２と同様の手法を用いて、工程３－３９－１で得られたベンジル(1-{[(1S)-1-(5-{(3S)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピロリジン-1-イル}-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)エチル](メチル)カルバモイル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)カルバマートのジアステレオマーB（68 mg）よりtert-ブチル [(3S)-1-{2-[(1S)-1-{[(1-アミノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)カルボニル](メチル)アミノ}エチル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル}ピロリジン-3-イル]カルバマート（単一ジアステレオマー）（48 mg, 無色アモルファス)を得た。

LCMS (ESI) m/z 534 $[M+H]^+$, t_R = 0.61 min, mode N.

工程３－４１－２：工程３－１－６及び工程３－１－１と同様の手法を用いて、工程３－４１－１で得られた化合物（24.1 mg）より表題化合物（18.5 mg, 無色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 512 $[M+H]^+$, t_R = 0.84 min, mode H.

[0317] 実施例３－４２：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-N-メチル-1-{[(メチルスルホニル)アセチル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボキサミド　塩酸塩（単一ジアステレオマー）の合成

工程３－４２－１：工程３－１－５で得られた化合物（70 mg）、メタンスルホニル酢酸（36 mg）のDMF（1 mL）溶液にHATU（100 mg）、Et_3N(110 μL）を加え、室温にて16時間攪拌した。反応液をEtOAc、飽和$NaHCO_3$水溶液にて分液した。有機層をBrineにて洗浄後、$MgSO_4$で乾燥してろ過した後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をOH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：ヘキサン/EtOAc = 95/5～0/100～EtOAc/MeOH = 100/0～90/10; v/v)にて精製し、tert-ブチル [(3S)-1-{6-メチル-2-[(1S)-1-{メチル[(1-{[(メチルスルホニル)アセチル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)カルボニル]アミノ}エチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル}ピロリジン-3-イル]

カルバマートのジアステレオマーA(24 mg, 無色アモルファス)及びジアステレオマーB (20 mg, 無色アモルファス) を得た。

ジアステレオマーA : ^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD, δ) : 1.38-1.61 (m, 12H), 1.88-1.96 (m, 1H), 2.11-2.23 (m, 1H), 2.38 (br s, 3H), 2.51-3.12 (m, 10H), 3.50-3.57 (m, 2H), 3.71-3.78 (m, 1H), 3.79-3.86 (m, 1H), 3.88-3.94 (m, 1H), 3.96-4.03 (m, 1H), 4.12-4.20 (m, 1H), 4.95-5.07 (m, 0.5H), 5.92 (br s, 1H), 5.99-6.10 (m, 0.5H), 7.14-7.57 (m, 4H), 8.10-8.19 (m, 1H).

LCMS (ESI) m/z 654 $[M+H]^+$, t_R = 0.93 min, mode N.

ジアステレオマーB : LCMS (ESI) m/z 654 $[M+H]^+$, t_R = 0.91 min, mode N.

工程３－４２－２ : 工程３－４２－１で得られたtert-ブチル [(3S)-1-{6-メチル-2-[(1S)-1-{メチル[(1-{[(メチルスルホニル)アセチル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)カルボニル]アミノ}エチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル}ピロリジン-3-イル]カルバマートのジアステレオマーA (23.2 mg)の1,4-ジオキサン(0.5 mL)溶液に4M HCl/1,4-ジオキサン溶液(1.0 mL)を滴下し、室温にて2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、表題化合物 (23.6 mg, 無色固体) を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ) : 0.97-1.51 (m, 3H), 1.98-2.10 (m, 1H), 2.17-2.28 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.37-3.17 (m, 10H), 3.40-3.94 (m, 5H), 3.99-4.23 (m, 2H), 5.78-5.95 (m, 2H), 7.10-7.53 (m, 4H), 8.16 (br s, 3H), 8.50 (br s, 0.5H), 9.01-9.23 (m, 0.5H).

LCMS (ESI) m/z 554 $[M+H]^+$, t_R = 0.78 min, mode H.

[0318] 実施例３－４３ : N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-N-メチル-1-{[(メチルスルホニル)アセチル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボキサミド　塩酸塩 (単一ジアステレオマー) の合成

工程３－１－１と同様の手法を用いて、３－４２－１で得られたtert-ブチル [(3S)-1-{6-メチル-2-[(1S)-1-{メチル[(1-{[(メチルスルホニル)アセチル]

アミノ}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)カルボニル]アミノ}エチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル}ピロリジン-3-イル]カルバマートのジアステレオマーB（19 mg）より表題化合物（18 mg，無色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 554 $[M+H]^+$, t_R = 0.78 min, mode H.

[0319] 実施例３－４４：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-N-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボキサミド　塩酸塩の合成

工程３－１－４及び工程３－１－１と同様の手法を用いて、工程３－１－３で得られた化合物（20 mg）及び2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボン酸（10 mg）より表題化合物（27 mg，無色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 419 $[M+H]^+$, t_R = 0.92 min, mode H.

[0320] 実施例３－４５：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-N-メチル-1-フェニルシクロプロパンカルボキサミド　塩酸塩の合成

工程３－１－４及び工程３－１－１と同様の手法を用いて、工程３－１－３で得られた化合物（25 mg）及び1-フェニル-1-シクロプロパンカルボン酸（13 mg）より表題化合物（34 mg，無色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 419 $[M+H]^+$, t_R = 0.93 min, mode H.

[0321] 実施例３－４６：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-N,2-ジメチル-2-フェニルプロパンアミド　塩酸塩の合成

工程３－１－４及び工程３－１－１と同様の手法を用いて、工程３－１－３で得られた化合物（20 mg）及び2-フェニルイソ酪酸（12 mg）より表題化合物（24 mg，無色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 421 $[M+H]^+$, t_R = 0.96 min, mode H.

[0322] 実施例３－４７：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-N-メチル-1-(3-メチルフェニル)シクロプロパンカルボキサミド　塩酸塩の合成

工程３－１－４及び工程３－１－１と同様の手法を用いて、工程３－１－３で得られた化合物（25 mg）及び1-(3-メチルフェニル)シクロプロパン-1-カルボン酸（18 mg）より表題化合物（17 mg，無色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 433 $[M+H]^+$, t_R = 0.98 min, mode H.

[0323] 実施例３－４８：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-1-(3-フルオロフェニル)-N-メチルシクロプロパンカルボキサミド　塩酸塩の合成

工程３－１－４及び工程３－１－１と同様の手法を用いて、工程３－１－３で得られた化合物（25 mg）及び1-(3-フルオロフェニル)シクロプロパン-1-カルボン酸（18 mg）より表題化合物（11 mg，無色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 437 $[M+H]^+$, t_R = 0.93 min, mode H.

[0324] 実施例３－４９：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボキサミド　塩酸塩の合成

工程３－１－４及び工程３－１－１と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得られた化合物（30 mg）及び5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボン酸（29 mg）より表題化合物（25 mg，無色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 437 $[M+H]^+$, t_R = 0.49 min, mode H.

[0325] 実施例３－５０：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-1-(エチルスルホニル)-N-メチル-4-フェニルピペリジン-4-カルボキサミド　塩酸塩の合成

工程３－２９－１及び工程３－１－１と同様の手法を用いて、工程３－１－３で得られた化合物（40 mg）及び1-(エタンスルホニル)-4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸（64 mg）より表題化合物（48 mg，無色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 554 $[M+H]^+$, t_R = 1.00 min, mode H.

[0326] 実施例３－５１：1-アセチル-N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-N-メチル-4-フェニルピペリジン-4-カルボキサミド　塩酸塩の合成

工程３－２９－１及び工程３－１－１と同様の手法を用いて、工程３－１－３で得られた化合物（42 mg）及び1-アセチル-4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸（55 mg）より表題化合物（66 mg，褐色アモルファス）を得た。

LCMS (ESI) m/z 504 $[M+H]^+$, t_R = 0.47 min, mode N.

[0327] 実施例３－５２：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-1-(3-クロロフェニル)-N-メチルシクロプロパンカルボキサミド　塩酸塩の合成

工程３－２９－１及び工程３－１－１と同様の手法を用いて、工程３－１－３で得られた化合物（30 mg）及び1-(3-クロロフェニル)シクロプロパン-1-カルボン酸（32 mg）より表題化合物（51 mg，桃色アモルファス）を得た。

LCMS (ESI) m/z 453 $[M+H]^+$, t_R = 0.57 min, mode N.

[0328] 実施例３－５３：tert-ブチル4-{[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル](メチル)カルバモイル}-4-フェニルピペリジン-1-カルボキシラートの合成

工程３－２９－１及び工程３－１－５と同様の手法を用いて、工程１－１－７で得られた化合物（50 mg）及び1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸（0.13 g）より表題化合物（9.8 mg，無色油状物）を得た。

LCMS (ESI) m/z 562 $[M+H]^+$, t_R = 0.67 min, mode H.

[0329] 実施例３－５４：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-N-メチル-1-(メチルスルホニル)-4-フェニルピペリジン-4-カルボキサミド　塩酸塩の合成

工程３－５４－１：工程３－２９－１及び工程３－１－５と同様の手法を用いて、工程３－１－３で得られた化合物（240 mg）及び1-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸（435 mg）よりtert-ブチル [(3S)-1-{6-メチル-2-[(1S)-1-{メチル[(4-フェニルピペリジン-4-イル)カルボニル]アミノ}エチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル}ピロリジン-3-イル]カルバマート(155 mg，無色アモルファス)を得た。

LCMS (ESI) m/z 562 $[M+H]^+$, t_R = 0.63 min, mode N.

工程３－５４－２：工程３－１－６及び工程３－１－１と同様の手法を用いて、工程３－５４－１で得られた化合物（20 mg）より表題化合物(31 mg, 無色アモルファス)を得た。

LCMS (ESI) m/z 540 $[M+H]^+$, t_R = 0.54 min, mode N.

[0330] 実施例３－５５：N4-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-N4-メチル-4-フェニルピペリジン-1,4-ジカルボキサミドの合成

工程３－５５－１：工程３－５４－１で得られた化合物（20 mg）の$CHCl_3$（1 mL）溶液にトリメチルシリルイソシアネート（9.0 μL）を加え、室温で2日間攪拌した。反応液を$CHCl_3$、水にて分液した。有機層をPhase Separatorにてろ過した。ろ液を減圧下濃縮し、tert-ブチル [(3S)-1-{2-[(1S)-1-{[(1-カルバモイル-4-フェニルピペリジン-4-イル)カルボニル](メチル)アミノ}エチル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル}ピロリジン-3-イル]カルバマート(22 mg, 無色アモルファス)を得た。

LCMS (ESI) m/z 605 $[M+H]^+$, t_R = 0.91 min, mode N.

工程３－５５－２：工程３－５５－１で得られた化合物（22 mg）の1,4-ジオキサン（1 mL）溶液に4 M HCl/1,4-ジオキサン溶液(1 mL)を滴下して、室温にて24時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮して得られた残渣を、NH型カラムクロマトグラフィー（移動相：$CHCl_3$/MeOH = 100/0～80/20; v/v)にて精製し、表題化合物（8.8 mg, 無色アモルファス）を得た。

LCMS (ESI) m/z 505 $[M+H]^+$, t_R = 0.41 min, mode N.

[0331] 実施例３－５６：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-1-カルバムイミドイル-N-メチル-4-フェニルピペリジン-4-カルボキサミドの合成

工程３－５６－１：工程３－５４－１で得られた化合物（20 mg）のEtOH（1 mL）溶液にシアナミド（7 mg）を加え、80 ℃にて2時間攪拌した。反応液にシアナミド（20 mg）を加え、80 ℃にて16時間攪拌した。反応液をろ過し、

ろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣をNH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：$CHCl_3$/MeOH = 95/5; v/v)にて精製し、tert-ブチル [(3S)-1-{2-[(1S)-1-{[(1-カルバムイミドイル-4-フェニルピペリジン-4-イル)カルボニル](メチル)アミノ}エチル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル}ピロリジン-3-イル]カルバマート(7.4 mg, 無色アモルファス)を得た。

LCMS (ESI) m/z 604 $[M+H]^+$, t_R = 0.69 min, mode N.

工程３－５６－２：工程３－５５－２と同様の手法を用いて、工程３－５６－１で得られた化合物（7.4 mg）より表題化合物（5.1 mg, 無色アモルファス）を得た。

LCMS (ESI) m/z 504 $[M+H]^+$, t_R = 0.17 min, mode N.

[0332] 実施例３－５７：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-N-メチル-1-[(メチルスルホニル)アセチル]-3-フェニルピロリジン-3-カルボキサミド　塩酸塩の合成

工程３－５７－１：工程３－１－４と同様の手法を用いて、工程３－１－３で得られた化合物（100 mg）及び文献（Tetrahedron Letters, 2005年, 46巻, 8463ページ）に記載の方法にて得られた1-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-3-フェニルピロリジン-3-カルボン酸（130 mg）よりベンジル 3-{[(1S)-1-(5-{(3S)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピロリジン-1-イル}-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)エチル](メチル)カルバモイル}-3-フェニルピロリジン-1-カルボキシラート(160 mg, 淡褐色アモルファス)を得た。

LCMS (ESI) m/z 682 $[M+H]^+$, t_R = 1.20 min, mode N.

工程３－５７－２：工程３－１－５と同様の手法を用いて、工程３－５７－１で得られた化合物（150 mg）よりtert-ブチル [(3S)-1-{6-メチル-2-[(1S)-1-{メチル[(3-フェニルピロリジン-3-イル)カルボニル]アミノ}エチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル}ピロリジン-3-イル]カルバマート(92.1 mg, 無色アモルファス)を得た。

LCMS (ESI) m/z 548 $[M+H]^+$, t_R = 0.63 min, mode N.

工程３－５７－３：実施例３－１２と同様の手法を用いて、工程３－５７－

２で得られた化合物（23 mg）より表題化合物（22 mg，無色固体）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ)： 0.76-1.42 (m, 3H), 1.98-2.07 (m, 1H), 2.16-3.18 (m, 9H), 2.32 (s, 3H), 3.29-3.91 (m, 9H), 4.25-4.47 (m, 2H), 5.49-5.98 (m, 2H), 7.23-7.48 (m, 5H), 8.16 (br s, 2H), 8.48 (s, 1H).

LCMS (ESI) m/z 568 $[M+H]^+$, t_R = 0.83 min, mode H.

[0333] 実施例３－５８：ベンジル 3-{[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル](メチル)カルバモイル}-3-フェニルピロリジン-1-カルボキシラート　塩酸塩の合成

工程３－１－１と同様の手法を用いて、工程３－５７－１で得られた化合物（13.7 mg）より表題化合物（13.0 mg，無色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 582 $[M+H]^+$, t_R = 1.16, 1.18 min, mode H.

[0334] 実施例３－５９：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-N-メチル-1-(メチルスルホニル)-3-フェニルピロリジン-3-カルボキサミド　塩酸塩の合成

工程３－５９－１：工程３－５７－２で得られた化合物（20 mg）の$CHCl_3$（1 mL）溶液に氷冷下、Et_3N(20 μL)、メタンスルホン酸無水物（8.0 mg）を加え、同温にて1時間攪拌した。反応液を$CHCl_3$、飽和$NaHCO_3$水溶液にて分液し、水層を$CHCl_3$にて抽出した。有機層をPhase Separatorにてろ過した。ろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣をOH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：ヘキサン/EtOAc = 95/5～0/100～EtOAc/MeOH = 100/0～90/10; v/v)にて精製し、tert-ブチル [(3S)-1-{6-メチル-2-[(1S)-1-(メチル{[1-(メチルスルホニル)-3-フェニルピロリジン-3-イル]カルボニル}アミノ)エチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル}ピロリジン-3-イル]カルバマート(23 mg，無色アモルファス)を得た。

LCMS (ESI) m/z 626 $[M+H]^+$, t_R = 1.02 min, mode N.

工程３－５９－２：工程３－１－１と同様の手法を用いて、工程３－５９－１で得られた化合物（22.5 mg）より表題化合物（22.4 mg，無色固体）を得

た。

LCMS (ESI) m/z 526 $[M+H]^+$, t_R = 0.90 min, mode H.

[0335] 実施例３－６０：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-1-(エチルスルホニル)-N-メチル-3-フェニルピロリジン-3-カルボキサミド　塩酸塩の合成

工程３－１－６及び工程３－１－１と同様の手法を用いて、工程３－５７－２で得られた化合物（20 mg）及びエタンスルホニルクロリド（4.5 μL）より表題化合物（20 mg, 無色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 540 $[M+H]^+$, t_R = 0.94 min, mode H.

[0336] 実施例３－６１：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-N-メチル-4-オキソ-1-フェニルシクロヘキサンカルボキサミドの合成

工程３－６１－１：工程３－２９－１と同様の手法を用いて、工程３－１－３で得られた化合物（100 mg）及び4-オキソ-1-フェニルシクロヘキサンカルボン酸（117 mg）よりtert-ブチル [(3S)-1-{6-メチル-2-[(1S)-1-{メチル[(4-オキソ-1-フェニルシクロヘキシル)カルボニル]アミノ}エチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル}ピロリジン-3-イル]カルバマート(94.0 mg, 淡黄色アモルファス)を得た。

LCMS (ESI) m/z 575 $[M+H]^+$, t_R = 1.07 min, mode N.

工程３－６１－２：工程３－３３－２と同様の手法を用いて、工程３－６１－１で得られた化合物（18 mg）より表題化合物（14 mg, 淡黄色アモルファス）を得た。

LCMS (ESI) m/z 475 $[M+H]^+$, t_R = 0.52 min, mode N.

[0337] 実施例３－６２：trans-N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-4-ヒドロキシ-N-メチル-1-フェニルシクロヘキサンカルボキサミド　塩酸塩の合成

工程３－６２－１：工程３－６１－１で得られた化合物（300 mg）のMeOH（5 mL）溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（30 mg）を加え、室温にて3時間攪拌

した。反応液に氷冷下、水を加え、$CHCl_3$を加えて分液した。有機層をPhase Separatorにてろ過した。ろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣をNH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：ヘキサン/EtOAc = 50/50～30/70; v/v)にて精製し、tert-ブチル [(3S)-1-{2-[(1S)-1-{[(trans-4-ヒドロキシ-1-フェニルシクロヘキシル)カルボニル](メチル)アミノ}エチル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル}ピロリジン-3-イル]カルバマート(24.6 mg, 無色アモルファス)及びtert-ブチル[(3S)-1-{2-[(1S)-1-{[(cis-4-ヒドロキシ-1-フェニルシクロヘキシル)カルボニル](メチル)アミノ}エチル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル}ピロリジン-3-イル]カルバマート(174 mg, 無色アモルファス)を得た。

tert-ブチル [(3S)-1-{2-[(1S)-1-{[(trans-4-ヒドロキシ-1-フェニルシクロヘキシル)カルボニル](メチル)アミノ}エチル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル}ピロリジン-3-イル]カルバマート：LCMS (ESI) m/z 577 $[M+H]^+$, t_R = 0.94 min, mode N.

tert-ブチル [(3S)-1-{2-[(1S)-1-{[(cis-4-ヒドロキシ-1-フェニルシクロヘキシル)カルボニル](メチル)アミノ}エチル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル}ピロリジン-3-イル]カルバマート：LCMS (ESI) m/z 577 $[M+H]^+$, t_R = 1.01 min, mode N.

工程３－６２－２：工程３－１－１と同様の手法を用いて、工程３－６２－１で得られたtert-ブチル [(3S)-1-{2-[(1S)-1-{[(trans-4-ヒドロキシ-1-フェニルシクロヘキシル)カルボニル](メチル)アミノ}エチル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル}ピロリジン-3-イル]カルバマート (6.0 mg) より表題化合物 (2.4 mg, 無色固体) を得た。

LCMS (ESI) m/z 477 $[M+H]^+$, t_R = 0.44 min, mode N.

[0338] 実施例３－６３：cis-N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-4-ヒドロキシ-N-メチル-1-フェニルシクロヘキサンカルボキサミド　塩酸塩の合成

工程３－１－１と同様の手法を用いて、工程３－６２－１で得られたtert-ブ

チル [(3S)-1-{2-[(1S)-1-{[(cis-4-ヒドロキシ-1-フェニルシクロヘキシル)カルボニル](メチル)アミノ}エチル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル}ピロリジン-3-イル]カルバマート（15.0 mg）より表題化合物（10.9 mg，無色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 477 $[M+H]^+$, t_R = 0.51 min, mode N.

[0339] 実施例３－６４：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-N-メチル-4-[(メチルスルホニル)アミノ]-1-フェニルシクロヘキサンカルボキサミド　塩酸塩の合成

工程３－６４－１：工程３－６１－１で得られた化合物（100 mg）のMeOH/$CHCl_3$混合溶液（2 mL, 1/1; v/v）に、酢酸アンモニウム（268 mg）を加え、室温にて30分間攪拌した。反応液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム（17 mg）を加え、室温にて16時間攪拌した。反応液に、飽和$NaHCO_3$水溶液を加え、$CHCl_3$を加えて分液した。有機層を減圧下濃縮し、得られた残渣をNH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー(移動相：ヘキサン/EtOAc = 80/20～0/100; v/v)にて精製し、tert-ブチル [(3S)-1-{2-[(1S)-1-{[(4-アミノ-1-フェニルシクロヘキシル)カルボニル](メチル)アミノ}エチル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル}ピロリジン-3-イル]カルバマート(71 mg，無色アモルファス)を得た。

LCMS (ESI) m/z 576 $[M+H]^+$, t_R = 0.65, 0.69 min, mode N.

工程３－６４－２：工程３－１－６及び工程３－１－１と同様の手法を用いて、工程３－６４－１で得られた化合物（35 mg）より表題化合物（14 mg，無色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 554 $[M+H]^+$, t_R = 0.50, 0.56 min, mode N.

[0340] 実施例３－６５：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-N-メチル-4- {[(メチルスルホニル)アセチル] アミノ} -1-フェニルシクロヘキサンカルボキサミド　塩酸塩（単一ジアステレオマー）の合成

工程３－６５－１：工程３－６４－１で得られた化合物（15 mg）とメタンス

ルホニル酢酸（5 mg）のDMF（1 mL）溶液にHATU（20 mg）、Et_3N(22 μL）を加え、60 ℃にて2時間攪拌した。反応液に水を加え、攪拌後、EtOAcにて抽出した。有機層を減圧下濃縮して、得られた残渣をOH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：ヘキサン/EtOAc = 90/10～0/100; v/v)にて精製し、tert-ブチル [(3S)-1-{6-メチル-2-[(1S)-1-{メチル[(4-{[(メチルスルホニル)アセチル]アミノ}-1-フェニルシクロヘキシル)カルボニル]アミノ}エチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル}ピロリジン-3-イル]カルバマートのジアステレオマーA(15 mg, 無色アモルファス)及びジアステレオマーB（2.7 mg, 無色アモルファス）を得た。

ジアステレオマーA：LCMS (ESI) m/z 696 $[M+H]^+$, t_R = 1.18 min, mode N.

ジアステレオマーB：LCMS (ESI) m/z 696 $[M+H]^+$, t_R = 1.13 min, mode N.

工程３－６５－２：工程３－１－１と同様の手法を用いて、工程３－６５－１で得られたtert-ブチル [(3S)-1-{6-メチル-2-[(1S)-1-{メチル[(4-{[(メチルスルホニル)アセチル]アミノ}-1-フェニルシクロヘキシル)カルボニル]アミノ}エチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル}ピロリジン-3-イル]カルバマートのジアステレオマーA（15 mg）より表題化合物（5.7 mg, 無色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 596 $[M+H]^+$, t_R = 0.50 min, mode N.

[0341] 実施例３－６６：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-N-メチル-4-{[(メチルスルホニル)アセチル]アミノ}-1-フェニルシクロヘキサンカルボキサミド　塩酸塩（単一ジアステレオマー）の合成

工程３－１－１と同様の手法を用いて、工程３－６５－１で得られたtert-ブチル [(3S)-1-{6-メチル-2-[(1S)-1-{メチル[(4-{[(メチルスルホニル)アセチル]アミノ}-1-フェニルシクロヘキシル)カルボニル]アミノ}エチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル}ピロリジン-3-イル]カルバマートのジアステレオマーB（3 mg）より表題化合物（0.6 mg, 無色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 596 $[M+H]^+$, t_R = 0.45 min, mode N.

[0342] 実施例３－６７：ベンジル 3-{[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル](メチル)カルバモイル}-3-フェニルアゼチジン-1-カルボキシラートの合成

工程３－１－４及び工程３－３３－２と同様の手法を用いて、工程３－１－３（17 mg）で得られた化合物及び1-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-3-フェニルアゼチジン-3-カルボン酸（14 mg）より表題化合物（4.4 mg，無色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 568 $[M+H]^+$, t_R = 1.18 min, mode N.

[0343] 実施例３－６８：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-N-メチル-3-オキソ-1-フェニルシクロブタンカルボキサミドの合成

工程３－６８－１：工程３－２９－１と同様の手法を用いて、工程３－１－３で得られた化合物（0.10 g）及び3-オキソ-1-フェニルシクロブタン-1-カルボン酸（61 mg）よりtert-ブチル [(3S)-1-{6-メチル-2-[(1S)-1-{メチル[(3-オキソ-1-フェニルシクロブチル)カルボニル]アミノ}エチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル}ピロリジン-3-イル]カルバマート(0.15 g，淡黄色アモルファス)を得た。

LCMS (ESI) m/z 547 $[M+H]^+$, t_R = 1.04 min, mode N.

工程３－６８－２：工程３－３３－２と同様の手法を用いて、工程３－６８－１で得られた化合物（20.6 mg）より表題化合物(14.9 mg，無色固体)を得た。

LCMS (ESI) m/z 447 $[M+H]^+$, t_R = 0.48 min, mode N.

[0344] 実施例３－６９：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-3-ヒドロキシ-N-メチル-1-フェニルシクロブタンカルボキサミド　塩酸塩の合成

工程３－６４－１及び工程３－１－１と同様の手法を用いて、工程３－６８－１で得られた化合物（130 mg）より表題化合物(12.5 mg，無色固体)を得た。

LCMS (ESI) m/z 449 $[M+H]^+$, t_R = 0.39 min, mode N.

[0345] 実施例３－７０：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-N-メチル-1-{[(メチルスルホニル)アセチル]アミノ}-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-カルボキサミド塩酸塩の合成

工程３－７０－１：工程３－１－３で得られた化合物（81 mg）と参考例１０で得られた化合物（59 mg）のDMF（1 mL）溶液にHATU（137 mg）、Et_3N(0.15 mL）を加え、60 ℃にて6時間攪拌した。反応液に水を加え、攪拌後、EtOAcにて抽出した。有機層を減圧下濃縮して、得られた残渣をOH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：ヘキサン/EtOAc = 90/10～0/100; v/v)にて精製し、ベンジル(1-{[(1S)-1-(5-{(3S)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピロリジン-1-イル}-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)エチル](メチル)カルバモイル}-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)カルバマート(24 mg, 淡黄色アモルファス)を得た。

LCMS (ESI) m/z 682 $[M+H]^+$, t_R = 1.27 min, mode N.

工程３－７０－２：工程３－７０－１で得られた化合物（24 mg）のMeOH（1 mL）溶液に10%パラジウム-炭素（12 mg）を加え、水素雰囲気下、室温にて2時間攪拌した。反応液をセライト（登録商標）ろ過後、ろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣をNH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：ヘキサン/EtOAc = 80/20～0/100; v/v)にて精製し、tert-ブチル [(3S)-1-{2-[(1S)-1-{[(1-アミノ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)カルボニル](メチル)アミノ}エチル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル}ピロリジン-3-イル]カルバマート(8.8 mg, 無色アモルファス)を得た。

LCMS (ESI) m/z 548 $[M+H]^+$, t_R = 0.66 min, mode N.

工程３－７０－３：工程３－７０－２で得られた化合物（8.8 mg）とメタンスルホニル酢酸（4.0 mg）のDMF（1 mL）溶液にHATU（12 mg）、Et_3N(14 μL）を加え、60 ℃にて1.5時間攪拌した。反応液に水を加え、攪拌後、EtOAcにて抽出した。有機層を減圧下濃縮して、得られた残渣をOH型シリカゲルカラ

ムクロマトグラフィー（移動相：ヘキサン/EtOAc = 90/10～0/100; v/v)にて精製し、tert-ブチル [(3S)-1-{6-メチル-2-[(1S)-1-{メチル[(1-{[(メチルスルホニル)アセチル]アミノ}-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)カルボニル]アミノ}エチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル}ピロリジン-3-イル]カルバマート(9.7 mg, 無色アモルファス)を得た。

LCMS (ESI) m/z 668 $[M+H]^+$, t_R = 1.00 min, mode N.

工程３－７０－４：工程３－７０－３で得られた化合物(9.7 mg)の1,4-ジオキサン(1 mL)溶液に4 M HCl/1,4-ジオキサン溶液(1 mL)を滴下し、室温にて2時間攪拌した。反応液をろ過し、濾取した固体を減圧下乾燥し、表題化合物（6.6 mg, 無色固体）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ)： 1.33-1.49 (m, 3H), 1.71-1.82 (m, 1H), 1.89-2.01 (m, 1H), 2.02-2.09 (m, 1H), 2.19-2.29 (m, 1H), 2.31-3.13 (m, 13H), 3.65-3.94 (m, 5H), 4.18 (s, 2H), 4.62-4.76 (m, 0.5H), 5.78-5.99 (m, 1.5H), 7.06-7.33 (m, 4H), 8.22 (br s, 3H), 8.38-8.54 (m, 1H).

LCMS (ESI) m/z 568 $[M+H]^+$, t_R = 0.47 min, mode N.

[0346] 実施例３－７１：1-アミノ-N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-N-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-カルボキサミド　塩酸塩の合成

工程３－７０－４と同様の手法を用いて、工程３－７０－２で得られた化合物（7.9 mg）より表題化合物(8.5 mg, 無色固体)を得た。

LCMS (ESI) m/z 448 $[M+H]^+$, t_R = 0.59 min, mode H.

[0347] 実施例３－７２：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-N-メチル-1-{[(メチルスルホニル)アセチル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボキサミド　塩酸塩（単一ジアステレオマー）の合成

工程３－７２－１：工程１－４－３で得られた化合物（60 mg）と参考例１１で得られた化合物（63 mg）のDMF（2 mL）溶液にHATU（88 mg）、Et_3N(0.13 mL）を加え、室温にて3日間攪拌した。反応液をEtOAc、飽和$NaHCO_3$水溶液にて

分液した。有機層をBrineにて洗浄後、$MgSO_4$で乾燥してろ過した後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をOH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：ヘキサン/EtOAc = 95/5～0/100; v/v)にて精製し、ベンジル（1-{[(1S)-1-(5-{(3S)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピロリジン-1-イル}-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)プロピル](メチル)カルバモイル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)カルバマート（単一ジアステレオマー）(89 mg, 無色アモルファス)を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD, δ)： 0.66-0.97 (m, 3H), 1.44 (br s, 9H), 1.75-1.96 (m, 2H), 2.01-2.20 (m, 2H), 2.31 (br s, 1H), 2.38 (br s, 2H), 2.42-3.21 (m, 7H), 3.45-3.57 (m, 1H), 3.71-3.78 (m, 1H), 3.78-3.86 (m, 1H), 3.87-3.94 (m, 1H), 4.07-4.19 (m, 1H), 4.98-5.10 (m, 2H), 5.10-5.14 (m, 0.5H), 5.76-5.83 (m, 0.5H), 5.86-6.02 (m, 1H), 7.02-7.38 (m, 8H), 7.51-7.60 (m, 1H), 8.05-8.15 (m, 1H).

LCMS (ESI) m/z 682 $[M+H]^+$, t_R = 1.23 min, mode N.

工程３－７２－２：工程３－７２－１で得られた化合物（85 mg）のMeOH（2 mL）溶液に10%パラジウム-炭素（43 mg）を加え、水素雰囲気下、室温にて1.5時間攪拌した。反応液をセライト（登録商標）ろ過後、ろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣をNH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：$CHCl_3$/MeOH = 100/0～80/20; v/v)にて精製し、tert-ブチル[(3S)-1-{2-[(1S)-1-{[(1-アミノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)カルボニル](メチル)アミノ}プロピル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル}ピロリジン-3-イル]カルバマート（単一ジアステレオマー）(52 mg, 無色アモルファス)を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD, δ)： 0.91-1.01 (m, 2H), 1.24-1.34 (m, 1H), 1.45 (br s, 9H), 1.84-1.97 (m, 2H), 2.05-2.23 (m, 2H), 2.28 (br s, 1H), 2.38 (br s, 2H), 2.62-2.73 (m, 1H), 2.88 (br s, 1H), 3.07-3.16 (m, 1H), 3.16-3.39 (m, 4H), 3.49-3.59 (m, 1H), 3.70-3.79 (m, 1H), 3.79-3.87 (m, 1H), 3.87-3.96 (m, 1H), 4.11-4.21 (m, 1H), 5.91 (br s, 2H), 7.15-7.42 (m, 4H), 8.09-8.19 (m, 1H).

LCMS (ESI) m/z 548 $[M+H]^+$, t_R = 0.65 min, mode N.

工程３－７２－３：工程３－７２－２で得られた化合物（19 mg）、メタンスルホニル酢酸（7.7 mg）のDMF（1 mL）溶液にHATU（21 mg）、Et_3N(29 μL)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液をEtOAc、飽和$NaHCO_3$水溶液にて分液した。有機層をBrineにて洗浄後、$MgSO_4$で乾燥してろ過した後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をOH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：ヘキサン/EtOAc = 95/5～0/100; v/v)にて精製し、tert-ブチル [(3S)-1-{6-メチル-2-[(1S)-1-{メチル[(1-{[(メチルスルホニル)アセチル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)カルボニル]アミノ}プロピル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル}ピロリジン-3-イル]カルバマート（単一ジアステレオマー）(20 mg, 無色アモルファス)を得た。

^1H NMR (600 MHz, CD_3OD, δ)： 0.94-1.03 (m, 3H), 1.45 (br s, 9H), 1.88-1.97 (m, 2H), 2.09-2.22 (m, 2H), 2.39 (br s, 3H), 2.51-2.76 (m, 2H), 2.77-2.94 (m, 4H), 2.97-3.11 (m, 4H), 3.24-3.41 (m, 2H), 3.52-3.58 (m, 1H), 3.71-3.79 (m, 1H), 3.80-3.88 (m, 1H), 3.88-3.95 (m, 1H), 4.12-4.21 (m, 1H), 5.81-6.01 (m, 2H), 7.16-7.40 (m, 3H), 7.50-7.56 (m, 0.7H), 7.98 (br s, 0.3H), 8.13 (br s, 0.7H), 8.18-8.23 (m, 0.3H).

LCMS (ESI) m/z 668 $[M+H]^+$, t_R = 0.98 min, mode N.

工程３－７２－４：工程３－７２－３で得られた化合物(19.0 mg)の1,4-ジオキサン(0.5 mL)溶液に4M HCl/1,4-ジオキサン溶液(1 mL)を滴下し、室温にて2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、表題化合物（18.5 mg, 無色固体）を得た。

^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ)： 0.88 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.70-1.80 (m, 1H), 1.98-2.10 (m, 2H), 2.18-2.28 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.36-3.13 (m, 10H), 3.43-4.02 (m, 5H), 4.03-4.22 (m, 2H), 5.65-6.06 (m, 2H), 7.12-7.55 (m, 4H), 8.23 (br s, 3H), 8.48 (s, 0.5H), 9.20 (s, 0.5H).

LCMS (ESI) m/z 568 $[M+H]^+$, t_R = 0.85 min, mode H.

[0348] 実施例３－７３：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチ

ルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-1-{[(エチルスルホニル)アセチル]アミノ}-N-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボキサミド　塩酸塩（単一ジアステレオマー）の合成

工程３－７３－１：工程３－７２－２で得られた化合物（16 mg）、2-(エタンスルホニル)酢酸（7.1 mg）のDMF（1 mL）溶液にHATU（18 mg）、Et_3N(24 μL）を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液をEtOAc、飽和$NaHCO_3$水溶液にて分液した。有機層をBrineにて洗浄後、$MgSO_4$で乾燥してろ過した後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をOH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー(移動相：ヘキサン/EtOAc = 95/5～0/100; v/v)にて精製し、tert-ブチル [(3S)-1-{2-[(1S)-1-{[(1-{[(エチルスルホニル)アセチル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)カルボニル](メチル)アミノ}プロピル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル}ピロリジン-3-イル]カルバマート（単一ジアステレオマー）(16 mg, 無色アモルファス)を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD, δ)： 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.24 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 1.26-1.36 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.86-1.97 (m, 2H), 2.09-2.21 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.49-3.39 (m, 11H), 3.50-3.58 (m, 1H), 3.70-3.79 (m, 1H), 3.79-3.87 (m, 1H), 3.88-3.94 (m, 1H), 4.12-4.18 (m, 1H), 5.79-6.01 (m, 2H), 7.15-7.38 (m, 3H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.98 (s, 0.5H), 8.13 (br s, 0.5H).

LCMS (ESI) m/z 682 $[M+H]^+$, t_R = 1.01 min, mode N.

工程３－７３－２：工程３－７３－１で得られた化合物(14.8 ｍｇ)の1,4-ジオキサン(0.5 mL)溶液に4 M HCl/1,4-ジオキサン溶液(1 mL)を滴下し、室温にて2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、表題化合物（14.8 mg, 無色固体）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ)： 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.22 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.71-1.80 (m, 1H), 1.99-2.10 (m, 2H), 2.19-2.28 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.36-3.27 (m, 9H), 3.44-3.95 (m, 5H), 4.01-4.18 (m, 2H), 5.65-5.83 (m, 2H), 7.13-7.52 (m, 4H), 8.19 (br s, 3H), 8.48 (s, 0

.5H), 9.20 (s, 0.5H).

LCMS (ESI) m/z 582 $[M+H]^+$, t_R = 0.89 min, mode H.

[0349] 実施例３－７４：1-アミノ-N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-N-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-カルボキサミド　塩酸塩の合成

工程３－７４－１：工程１－４－３で得られた化合物（100 mg）と参考例１Ｏで得られた化合物（167 mg）のDMF（2 mL）溶液にHATU（196 mg）、DMAP（63 mg）、DIPEA(269 μL）を加え、80 ℃にて20時間攪拌した。反応液をEtOAc、飽和$NaHCO_3$水溶液にて分液した。有機層をBrineにて洗浄後、$MgSO_4$で乾燥してろ過した後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をOH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：ヘキサン/EtOAc = 95/5～0/100; v/v)にて精製し、ベンジル（1-{[(1S)-1-(5-{(3S)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピロリジン-1-イル}-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)プロピル](メチル)カルバモイル}-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)カルバマート(55 mg, 淡黄色アモルファス)を得た。

^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$, δ)： 0.90-0.99 (m, 3H), 1.45 (br s, 9H), 1.72-3.06 (m, 13H), 2.29-2.34 (m, 3H), 3.47-4.34 (m, 5H), 4.56-4.70 (m, 1H), 4.90-5.01 (m, 2H), 5.89-6.02 (m, 1H), 7.05-7.36 (m, 9H), 7.98-8.04 (m, 1H).

LCMS (ESI) m/z 696 $[M+H]^+$, t_R = 1.42 min, mode N.

工程３－７４－２：工程３－７４－１で得られた化合物（50 mg）のMeOH（1 mL）溶液に10%パラジウム-炭素（20 mg）を加え、水素雰囲気下、室温にて2時間攪拌した。反応液をセライト（登録商標）ろ過後、ろ液を減圧下濃縮し、tert-ブチル [(3S)-1-{2-[(1S)-1-{[(1-アミノ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)カルボニル](メチル)アミノ}プロピル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル}ピロリジン-3-イル]カルバマート(39 mg, 無色アモルファス)を得た。

^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$, δ)： 0.94-1.00 (m, 3H), 1.45 (br s, 9H), 1.72

-2.26 (m, 9H), 2.30-2.34 (m, 3H), 2.48-3.02 (m, 4H), 3.48-3.55 (m, 1H), 3.67-3.73 (m, 1H), 3.75-3.83 (m, 1H), 3.87-3.97 (m, 1H), 4.23-4.36 (m, 1H), 4.64-4.74 (m, 1H), 5.90-6.08 (m, 1H), 7.05-7.20 (m, 4H), 7.97-8.05 (m, 1H).

LCMS (ESI) m/z 562 $[M+H]^+$, t_R = 0.90 min, mode N.

工程３－７４－３：工程３－７４－２で得られた化合物(18.6 ｍｇ)の1,4-ジオキサン(1 mL)溶液に4M HCl/1,4-ジオキサン溶液(1 mL)を滴下し、室温にて2時間攪拌した。反応液をろ取し、ろ物を減圧下乾燥し、表題化合物（19.9 mg，無色固体）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$, δ)： 0.94-1.00 (m, 3H), 1.45 (br s, 9H), 1.72-2.26 (m, 9H), 2.30-2.34 (m, 3H), 2.48-3.02 (m, 4H), 3.48-3.55 (m, 1H), 3.67-3.73 (m, 1H), 3.75-3.83 (m, 1H), 3.87-3.97 (m, 1H), 4.23-4.36 (m, 1H), 4.64-4.74 (m, 1H), 5.90-6.08 (m, 1H), 7.05-7.20 (m, 4H), 7.97-8.05 (m, 1H).

LCMS (ESI) m/z 462 $[M+H]^+$, t_R = 0.62 min, mode H.

[0350] 実施例３－７５：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-N-メチル-1-{[(メチルスルホニル)アセチル]アミノ}-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-カルボキサミド　塩酸塩の合成

工程３－７５－１：工程３－７４－２で得られた化合物（32.0 mg）とメタンスルホニル酢酸（15 mg）のDMF（1 mL）溶液にHATU（42 mg）、Et_3N(46 μL)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液をEtOAc、飽和$NaHCO_3$水溶液にて分液した。有機層をBrineにて洗浄後、$MgSO_4$で乾燥してろ過した後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をOH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：ヘキサン/EtOAc = 95/5～0/100; v/v)にて精製し、tert-ブチル [(3S)-1-{6-メチル-2-[(1S)-1-{メチル[(1-{[(メチルスルホニル)アセチル]アミノ}-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)カルボニル]アミノ}プロピル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル}ピロリジン-3-イル]カルバマート(27 mg，無

色アモルファス)を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD, δ): 0.90-1.04 (m, 3H), 1.45 (br s, 9H), 1.82-2.28 (m, 9H), 2.32-2.40 (m, 3H), 2.72-3.44 (m, 9H), 3.50-3.58 (m, 1H), 3.72-3.78 (m, 1H), 3.80-3.87 (m, 1H), 3.89-3.95 (m, 1H), 4.03-4.10 (m, 1H), 4.13-4.20 (m, 1H), 4.57-4.95 (m, 1H), 5.81-6.01 (m, 1H), 7.09-7.32 (m, 4H), 7.94-8.16 (m, 1H).

LCMS (ESI) m/z 682 $[M+H]^+$, t_R = 1.05 min, mode N.

工程３－７５－２：工程３－７５－１で得られた化合物(11.6 mg)の1,4-ジオキサン(0.5 mL)溶液に4 M HCl/1,4-ジオキサン溶液(1 mL)を滴下し、室温にて1.5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、表題化合物（10.5 mg，無色固体）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ): 0.79-0.95 (m, 3H), 1.68-2.29 (m, 6H), 2.31-2.35 (m, 3H), 2.36-3.11 (m, 10H), 3.42-3.94 (m, 5H), 4.13-4.21 (m, 2H), 5.69-6.04 (m, 2H), 7.08-7.30 (m, 2H), 8.11-8.26 (m, 2H), 8.35-8.50 (m, 1H).

LCMS (ESI) m/z 582 $[M+H]^+$, t_R = 0.93 min, mode H.

[0351] 実施例３－７６：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-N-メチル-1-{[(メチルスルホニル)アセチル]アミノ}-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-カルボキサミド　塩酸塩（単一ジアステレオマー）の合成

工程３－７６－１：工程３－７５－１で得られた化合物（12 mg）をキラルカラムを用いて分取精製を行い（分取条件：カラム：CHIRALPAK IC（ダイセル商標）、カラムサイズ：20 mm×250 mm、移動相：ヘキサン/EtOH = 10/90 (v/v)、流速：10 mL/mL）、保持時間16分～18分で溶出した画分を減圧下濃縮することで、tert-ブチル [(3S)-1-{6-メチル-2-[(1S)-1-{メチル[(1-{[(メチルスルホニル)アセチル]アミノ}-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)カルボニル]アミノ}プロピル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル}ピロリジン-3-イル]カルバマートのジアステレオマーA（6.5 mg）、保持時間32分～37

分で溶出した画分を減圧下濃縮することで、tert-ブチル [(3S)-1-{6-メチル-2-[(1S)-1-{メチル[(1-{[(メチルスルホニル)アセチル]アミノ}-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)カルボニル]アミノ}プロピル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル}ピロリジン-3-イル]カルバマートのジアステレオマーB（3.1mg）を得た。

ジアステレオマーA： ^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD, δ)： 0.92-1.03 (m, 3H), 1.45 (br s, 9H), 1.80-2.29 (m, 9H), 2.33-2.41 (m, 3H), 2.81-3.46 (m, 9H), 3.50-3.59 (m, 1H), 3.70-3.79 (m, 1H), 3.79-3.87 (m, 1H), 3.88-3.96 (m, 1H), 4.11-4.23 (m, 1H), 4.58-4.71 (m, 1H), 5.72-6.06 (m, 1H), 7.05-7.33 (m, 4H), 8.01-8.23 (m, 1H).

LCMS (ESI) m/z 682 $[M+H]^+$, t_R = 1.05 min, mode N.

ジアステレオマーB：LCMS (ESI) m/z 682 $[M+H]^+$, t_R = 1.05 min, mode N.

工程３－７６－２：工程３－７６－１で得られたtert-ブチル [(3S)-1-{6-メチル-2-[(1S)-1-{メチル[(1-{[(メチルスルホニル)アセチル]アミノ}-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)カルボニル]アミノ}プロピル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル}ピロリジン-3-イル]カルバマートのジアステレオマーA(5.8 mg)の1,4-ジオキサン(0.5 mL)溶液に4 M HCl/1,4-ジオキサン溶液(1 mL)を滴下し、室温にて1.5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、表題化合物（6.9 mg，無色固体）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ)： 0.81-0.95 (m, 3H), 1.68-2.28 (m, 6H), 2.30-2.36 (m, 3H), 2.38-3.14 (m, 10H), 3.52-3.94 (m, 5H), 4.11-4.22 (m, 2H), 5.67-6.05 (m, 2H), 7.06-7.32 (m, 2H), 8.22-8.34 (m, 2H), 8.37-8.56 (m, 1H).

LCMS (ESI) m/z 582 $[M+H]^+$, t_R = 0.93 min, mode H.

[0352] 実施例３－７７：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-N-メチル-5-{[(メチルスルホニル)アセチル]アミノ}-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[7]アンヌレン-5-カルボキサミド　塩酸塩の合成

工程３－１－４、工程３－１２－１及び工程３－１－１と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得られた化合物（30 mg）及び5-アミノ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[7]アンヌレン-5-カルボン酸 塩酸塩（21 mg）より表題化合物(5.5 mg, 無色固体)を得た。

LCMS (ESI) m/z 596 $[M+H]^+$, t_R = 0.88, 0.98 min, mode H.

[0353] 実施例３－７８：2-アミノ-N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-N-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキサミド　塩酸塩の合成

工程３－２９－１及び工程３－１－１と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得られた化合物（11 mg）及び2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸（7.9 mg）より表題化合物(2.1 mg, 淡黄色固体)を得た。

LCMS (ESI) m/z 462 $[M+H]^+$, t_R = 0.50 min, mode N.

[0354] 実施例３－７９：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-1-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-カルボキサミドの合成

工程３－１－６及び工程３－１－１と同様の手法を用いて、工程３－７４－２で得た化合物（16 mg）より、表題化合物（1.6 mg, 白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 540 $[M+H]^+$, t_R= 0.54 min, mode N.

[0355] 実施例３－８０：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-1-[2-(エタンスルホニル)アセトアミド]-N-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-カルボキサミド塩酸塩の合成

工程１－２－７及び工程３－１－１と同様の手法を用いて、工程３－７４－２で得た化合物（20 mg）及び(エタンスルホニル)酢酸（6.5 mg）より、表題化合物（10 mg, 白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 596 $[M+H]^+$, t_R= 0.55 min, mode N.

[0356] 実施例３－８１：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチ

ルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-1-[2-(ジメチルスルファモイル)アセトアミド]-N-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-カルボキサミド塩酸塩の合成

工程１－２－７及び工程３－１－１と同様の手法を用いて、工程３－７４－２で得た化合物（20 mg）及び(ジメチルスルファモイル)酢酸（7.1 mg）より、表題化合物（14.6 mg，白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 611 $[M+H]^+$, t_R= 0.57 min, mode N.

[0357] 実施例３－８２：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-N-メチル-1-[2-(2-メチルプロパン-1-スルホニル)アセトアミド]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-カルボキサミド塩酸塩の合成

工程１－２－７及び工程３－１－１と同様の手法を用いて、工程３－７４－２で得た化合物（20 mg）及び(2-メチルプロパン-1-スルホニル)酢酸（7.7 mg）より、表題化合物（15.9 mg，無色アモルファス）を得た。

LCMS (ESI) m/z 624 $[M+H]^+$, t_R= 0.64 min, mode N.

[0358] 実施例３－８３：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-N-メチル-1-[(4-オキソペンタノイル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボキサミドの合成

工程３－１－４及び工程３－１－１と同様の手法を用いて、工程３－１－５で得た化合物（50 mg）及び４－オキソペンタン酸（13 mg）より、表題化合物（1.3 mg，無色アモルファス）を得た。

LCMS (ESI) m/z 532 $[M+H]^+$, t_R= 0.35 min, mode N.

[0359] 実施例３－８４：N-(1-{[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル](メチル)カルバモイル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ピリジン-2-カルボキサミド　塩酸塩の合成

工程３－１－４及び工程３－１－１と同様の手法を用いて、工程３－１－５で得た化合物（20 mg）及びピリジン-2-カルボン酸（6 mg）より、表題化合

物（18.2 mg，白色固体）を得た。

LCMS（ESI）m/z 539 $[M+H]^+$，t_R= 0.54，0.56 min，mode N.

[0360] 実施例３－８５：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-N-メチル-1-(4,4,4-トリフルオロブタンアミド)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボキサミドの合成

工程３－１－４及び工程３－１－１と同様の手法を用いて、工程３－１－５で得た化合物（20 mg）及び4,4,4-トリフルオロブタン酸（8 mg）より、表題化合物（9.3 mg，無色アモルファス）を得た。

LCMS（ESI）m/z 558 $[M+H]^+$，t_R= 0.55 min，mode N.

[0361] 実施例３－８６：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-1-(3-ヒドロキシ-3-メチルブタンアミド)-N-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボキサミドの合成

工程３－１－４及び工程３－１－１と同様の手法を用いて、工程３－１－５で得た化合物（20 mg）及び３－ヒドロキシ－３－メチルブタン酸（7 mg）より、表題化合物（6.3 mg，無色アモルファス）を得た。

LCMS（ESI）m/z 534 $[M+H]^+$，t_R= 0.39 min，mode N.

[0362] 実施例３－８７：N-(1-{[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル](メチル)カルバモイル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド 塩酸塩の合成

工程１－２－７及び工程３－１－１と同様の手法を用いて、工程３－１－５で得た化合物（20 mg）及び１Ｈ－イミダゾール－２－カルボン酸（6.3 mg）より、表題化合物（13.0 mg，白色固体）を得た。

LCMS（ESI）m/z 528 $[M+H]^+$，t_R= 0.35，0.37 min，mode N.

[0363] 実施例３－８８：N-(1-{[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル](メチル)カルバモイル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩の合成

工程１－２－７及び工程３－１－１と同様の手法を用いて、工程３－１－５で得た化合物（20 mg）及び1,3-オキサゾール-4-カルボン酸（6.4 mg）より、表題化合物（15.9 mg，白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 529 $[M+H]^+$, t_R= 0.46 min, mode N.

[0364] 実施例３－８９：N-(1-{[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル](メチル)カルバモイル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-1,3-オキサゾール-5-カルボキサミド 塩酸塩の合成

工程１－２－７及び工程３－１－１と同様の手法を用いて、工程３－１－５で得た化合物（20 mg）及び1,3-オキサゾール-5-カルボン酸（6.4 mg）より、表題化合物（17.7 mg，白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 529 $[M+H]^+$, t_R= 0.38, 0.40 min, mode N.

[0365] 実施例３－９０：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-1-[(メタンスルホニル)アセチル]-N-メチル-4-フェニルピペリジン-4-カルボキサミド塩酸塩の合成

工程３－１－４及び工程３－１－１と同様の手法を用いて、工程３－５４－１で得た化合物（43 mg）及び(メタンスルホニル)酢酸（13 mg）より、表題化合物（21.8 mg，白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 582 $[M+H]^+$, t_R= 0.47 min, mode N.

[0366] 実施例３－９１：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-2-{[2-(メタンスルホニル)アセトアミド]メチル}-N-メチル-1-フェニルシクロプロパン-1-カルボキサミド 塩酸塩の合成

工程１－１－８、工程２－６８－１、工程１－２－７、工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－４－３で得られた化合物（200 mg）、[(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドル-2-イル)メチル]-1-フェニルシクロプロパン-1-カルボン酸（215 mg）及び2-(メチルスルホニル)酢酸（12 mg）より、表題化合物（7.5 mg、無色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 582 $[M+H]^+$, t_R= 0.88 min, mode H.

[0367] 実施例４－１：N-{(1S)-1-[5-(2-アミノエトキシ)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル]エチル}-5-クロロ-N-メチル-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンズアミドの合成

工程４－１－１：工程１－１－４で得られた化合物（70 mg）及びベンジル（2-ヒドロキシエチル)カルバマート（67 mg）のTHF懸濁液（1 mL）にCMBP（0.18 mL）を加え、80 ℃にて2.5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をOH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：ヘキサン/EtOAc）にて精製し、ベンジル {2-[(2-{(1S)-1-[(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]エチル}-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)オキシ]エチル}カルバマート（39 mg, 淡褐色油状物）を得た。

LCMS (ESI) m/z 484 $[M+H]^+$.

工程４－１－２：工程１－２－８、工程１－１－８及び工程１－１－９と同様の手法を用いて、工程４－１－１で得られた化合物（37 mg）より表題化合物(15 mg, 無色アモルファス)を得た。

LCMS (ESI) m/z 481 $[M+H]^+$, t_R = 0.55 min, mode N.

[0368] 実施例４－２：N-{(1S)-1-[5-(アゼチジン-3-イルオキシ)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル]エチル}-5-クロロ-N-メチル-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンズアミドの合成

工程４－１－１、工程２－７０－３、工程１－１－８及び工程１－１－９と同様の手法を用いて、工程１－１－４で得られた化合物（70 mg）及びベンジル（3-ヒドロキシアゼチジン)-1-カルボキシラート（71 mg）より表題化合物(17 mg, 無色アモルファス)を得た。

LCMS (ESI) m/z 493 $[M+H]^+$, t_R = 0.56 min, mode N.

[0369] 実施例４－３：N-{(1S)-1-[5-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル]エチル}-5-クロロ-N-メチル-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンズアミドの合成

工程４－３－１：工程１－１－６と同様の手法を用いて、工程２－９－２で

得られた化合物(20 mg)及びtert-ブチル アゼチジン-3-イルカルバマート メタンスルホン酸塩（47 mg）よりtert-ブチル [1-(2-{(1S)-1-[{5-クロロ-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンゾイル}(メチル)アミノ]エチル}-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)アゼチジン-3-イル]カルバマート（17 mg）を得た。

LCMS (ESI) m/z 592 $[M+H]^+$, t_R = 1.10 min, mode N.

工程４－３－２：工程２－７０－３と同様の手法を用いて、工程４－３－１で得られ化合物(17 mg)より表題化合物（14 mg, 無色アモルファス）を得た。

LCMS (ESI) m/z 492 $[M+H]^+$, t_R = 0.53 min, mode N.

[0370] 実施例４－４：N-[(1S)-1-(5-{[(1-アミノシクロブチル)メチル]アミノ}-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)エチル]-5-クロロ-N-メチル-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンズアミドの合成

工程４－４－１：工程１－１－６と同様の手法を用いて、工程２－９－２で得られた化合物(20 mg)及びtert-ブチル(1-[(アミノメチル)シクロブチル]カルバマート（35 mg）よりtert-ブチル(1-{[(2-{(1S)-1-[{5-クロロ-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンゾイル}(メチル)アミノ]エチル}-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)アミノ]メチル}シクロブチル)カルバマート（11 mg）を得た。

LCMS (ESI) m/z 620 $[M+H]^+$, t_R = 1.26 min, mode N.

工程４－４－２：工程２－７０－３と同様の手法を用いて、工程４－４－１で得られ化合物(10 mg)より表題化合物（8.0 mg）を得た。

LCMS (ESI) m/z 520 $[M+H]^+$, t_R = 0.58 min, mode N.

[0371] 実施例４－５：5-クロロ-N-メチル-N-{(1S)-1-[6-メチル-5-(ピペラジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル]エチル}-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンズアミド　塩酸塩の合成

工程１－１－６及び工程１－１－７と同様の手法を用いて、工程２－９－２で得られた化合物（20 mg）及び1-tert-ブトキシカルボニルピペラジン（33

mg）より表題化合物（17 mg，無色アモルファス）を得た。

LCMS (ESI) m/z 506 $[M+H]^+$, t_R = 0.55 min, mode N.

[0372] 実施例４－６：N-[(1S)-1-{5-[(2-アミノエチル)アミノ]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-5-クロロ-N-メチル-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンズアミド　塩酸塩の合成

工程１－１－６及び工程１－１－７と同様の手法を用いて、工程２－９－２で得られた化合物（22 mg）及びtert-ブチル（2-アミノエチル)カルバマート（12 mg）より表題化合物（7 mg，淡黄色固体）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ)： 1.51-1.63 (m, 3H), 2.11 (s, 1.5H), 2.11 (s, 1.5H), 2.60 (s, 1.5H), 2.92- 3.11 (m, 3H), 3.05 (s, 1.5H), 3.43-3.72 (m, 4H), 4.74-4.83 (m, 0.5H), 5.89-5.96 (m, 0.5H), 5.98-6.11 (m, 1H), 7.35-7.57 (m, 3H), 7.89 (br s, 1H), 7.98 (br s, 3H), 8.46 (s, 0.5H), 9.25 (s, 0.5H).

LCMS (ESI) m/z 480 $[M+H]^+$, t_R = 0.52 min, mode N.

[0373] 実施例４－７：N-[(1S)-1-{5-[(trans-3-アミノシクロブチル)アミノ]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-5-クロロ-N-メチル-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンズアミド　塩酸塩の合成

工程１－１－６及び工程１－１－７と同様の手法を用いて、工程２－９－２で得られた化合物（20 mg）及びtrans-tert-ブチル(-3-アミノシクロブチル)カルバマート（33 mg）より表題化合物（19 mg，無色アモルファス）を得た。

LCMS (ESI) m/z 506 $[M+H]^+$, t_R = 0.55 min, mode N.

[0374] 実施例４－８：N-[(1S)-1-{5-[(3-アミノプロピル)アミノ]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-5-クロロ-N-メチル-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンズアミド　塩酸塩の合成

工程１－１－６及び工程１－１－７と同様の手法を用いて、工程２－９－２で得られた化合物（20 mg）及びtert-ブチル（3-アミノプロピル)カルバマート（31 mg）より表題化合物（21 mg，無色アモルファス）を得た。

LCMS (ESI) m/z 494 $[M+H]^+$, t_R = 0.54 min, mode N.

[0375] 実施例４－９：N-[(1S)-1-{5-[(3R)-3-(アミノメチル)ピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-5-クロロ-N-メチル-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンズアミド　塩酸塩の合成

工程１－１－６及び工程１－１－７と同様の手法を用いて、工程２－９－２で得られた化合物（20 mg）及び(S)-tert-ブチル（ピロリジン-3-イルメチル)カルバマート（35 mg）より表題化合物（19 mg, 無色アモルファス）を得た。

LCMS (ESI) m/z 520 $[M+H]^+$, t_R = 0.56 min, mode N.

[0376] 実施例４－１０：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-(アミノメチル)ピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-5-クロロ-N-メチル-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンズアミド　塩酸塩の合成

工程１－１－６及び工程１－１－７と同様の手法を用いて、工程２－９－２で得られた化合物（20 mg）及び(R)-tert-ブチル（ピロリジン-3-イルメチル)カルバマート（35 mg）より表題化合物（20 mg, 無色アモルファス）を得た。

LCMS (ESI) m/z 520 $[M+H]^+$, t_R = 0.56 min, mode N.

[0377] 実施例４－１１：5-クロロ-N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-N-メチル-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンズアミドの合成

工程１－１－６と同様の手法を用いて、工程２－９－２で得られた化合物（20 mg）及び(S)-3-ピロリジノール（15 mg）より表題化合物（22 mg）を得た。

LCMS (ESI) m/z 507 $[M+H]^+$, t_R = 0.85 min, mode N.

[0378] 実施例４－１２：5-クロロ-N-{(1S)-1-[5-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル]エチル}-N-メチル-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンズアミドの合成

工程１－１－６と同様の手法を用いて、工程２－９－２で得られた化合物（2

0 mg）及び3,3-ジフルオロピロリジン（25 mg）より表題化合物（16 mg，無色アモルファス）を得た。

LCMS (ESI) m/z 527 $[M+H]^+$, t_R = 1.17 min, mode N.

[0379] 実施例４－１３：5-クロロ-N-{(1S)-1-[5-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル]エチル}-N-メチル-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンズアミドの合成

工程１－１－６と同様の手法を用いて、工程２－９－２で得られた化合物（20 mg）及び3,3-ジフルオロアゼチジン（23 mg）より表題化合物（18 mg，無色アモルファス）を得た。

LCMS (ESI) m/z 513 $[M+H]^+$, t_R = 1.13 min, mode N.

[0380] 実施例４－１４：N-{(1S)-1-[5-(3-アミノ-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル]エチル}-5-クロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミド塩酸塩の合成

工程１－１－６、工程１－１－７と同様の手法を用いて、工程２－９－２で得た化合物（20 mg）及びtert-ブチル（cis-4-ヒドロキシピロリジン-3-イル)カーバメート（14.2 mg）より、表題化合物（21mg、無色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 522 $[M+H]^+$, t_R= 0.91 min, mode H.

[0381] 実施例４－１５：5-クロロ-N-[(1S)-1-{5-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミドの合成

工程１－１－６と同様の手法を用いて、工程２－９－２で得た化合物（30 mg）及び 2-アミノエタノール（16 mL）より、表題化合物（7 mg，無色アモルファス）を得た。

LCMS (ESI) m/z 481 $[M+H]^+$, t_R= 0.81 min, mode N.

[0382] 実施例４－１６：N-{(1S)-1-[5-(4-アミノ-1H-ピラゾル-1-イル)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル]エチル}-5-クロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミドの合成

工程４－１６－１：工程２－９－２で得た化合物(50 mg）及び4-ニトロ-1H-

ピラゾール（30 mg）及びトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)（40 mg）及び2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2′-(N,N-ジメチルアミノ)ビフェニル（17 mg）及びリン酸三カリウム（28 mg）にトルエン（2 mL）を加え、窒素雰囲気下で100℃で５時間攪拌した。反応液を室温に戻し、セライトろ過し、ろ液を濃縮し、NH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：ヘキサン/EtOAc = 50/50, $CHCl_3$/MeOH = 100:0～90/10; v/v）を行い、(S)-5-クロロ-N-メチル-N-(1-(6-メチル-5-(4-ニトロ-1H-ピラゾル-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)エチル)-2-(メチルスルホンアミド)ベンズアミド（50 mg, 淡黄色オイル)を得た。

工程４－１６－２：鉄（26 mg）及び塩化アンモニウム（3 mg）のエタノール/水（10/1）溶液（2 mL）に工程４－１６－１で得た化合物（50 mg）を加えて、80℃で５時間攪拌した。反応液を室温に戻し、セライトろ過し、ろ液を濃縮しNH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：ヘキサン/EtOAc = 50/50, $CHCl_3$/MeOH = 100:0～90/10; v/v）を行い、表題化合物（9 mg, 無色アモルファス）を得た。

LCMS (ESI) m/z 503 $[M+H]^+$, t_R= 0.74 min, mode N.

[0383] 実施例４－１７：N-[(1S)-1-{5-[(3R,4R)-3-アミノ-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-5-クロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミド及びN-[(1S)-1-{5-[(3S,4S)-3-アミノ-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-5-クロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミド（ジアステレオマー混合物）　塩酸塩の合成

工程１－１－６、工程１－１－７と同様の手法を用いて、工程２－９－２で得た化合物（50mg）及びtert-ブチル（trans-4-ヒドロキシピロリジン-3-イル)カーバメート（89 mg）より、表題化合物（21 mg、無色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 522 $[M+H]^+$, t_R= 0.51 min, mode N.

[0384] 実施例４－１８：5-クロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチル-N-{(1S)-1-[6-メチル-5-(1H-ピラゾル-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル]

エチル}ベンズアミドの合成

工程２－９－２で得た化合物（30 mg）および4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール（20 mg）の1,4-ジオキサン（0.3 mL）および水（0.1 mL）溶液に炭酸カリウム（22 mg）を加え、窒素雰囲気下、トリス{トリス[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ホスフィン}パラジウム(0)（5.6 mg）加え、100℃で8時間撹拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液およびクロロホルムを加え、分液操作を行なった。水層をPhase Separatorを用いて分離した後、有機層を減圧濃縮した。逆相分取HPLCで精製することにより、表題化合物（6.5 mg, 白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 488 $[M+H]^+$, t_R= 0.87 min, mode N.

[0385] 実施例４－１９：5-クロロ-N-[(1S)-1-{5-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミドの合成

工程４－１９－１：工程１－１－８と同様の手法を用いて、(1S)-1-(5-クロロ-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)-N-メチルプロパン-1-アミン塩酸塩（1.4 ｇ）より、5-クロロ-N-[(1S)-1-(5-クロロ-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)プロピル]-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミド（880 mg、淡黄色アモルファス）を得た。

工程４－１９－２：工程１－１－６と同様の手法を用いて、工程４－１９－１で得た化合物(30 mg）のDMF（1 mL）溶液に、 2-アミノエタノール（23 mL）及び Et_3N（23 mL）を加え、マイクロウェーブ反応装置を用い、１５０℃にて２０分間攪拌した。反応液を水にあけ、EtOAc にて抽出を行った。その有機層を $MgSO_4$ で乾燥ろ過後、濃縮した。残渣を逆相分取HPLCにて精製し、表題化合物（20 mg, 白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 495 $[M+H]^+$, t_R= 0.89 min, mode N.

[0386] 実施例４－２０：N-[(1S)-1-{5-[(トランス-3-アミノシクロブチル)アミノ]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-5-クロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミド塩酸塩の合成

工程４－１９－２、工程１－１－７と同様の手法を用いて、工程４－１９－１で得た化合物（30 mg）及び tert-ブチル ((1R,3R)-3-アミノシクロブチル)カーバメート（71 mg）より、表題化合物（20 mg, 白色固体）を得た。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6, δ)：0.80-0.96 (m, 1.5H), 1.02 (br t, J = 7.3 Hz, 1.5H), 1.80-2.06 (m, 2H), 2.08-2.70 (m, 4H), 2.11 (s, 1.5H), 2.12 (s, 1.5H), 2.58 (s, 2H), 2.72 (s, 1H), 3.01 (s, 1H), 3.02 (s, 2H), 3.45-4.20 (m, 2H), 4.52 (br dd, J = 9.8, 5.1 Hz, 1H), 5.72 (dd, J = 10.2, 5.4 Hz, 1H), 6.04 (s, 0.5H), 6.05 (s, 0.5H), 7.03-7.61 (m, 3H), 8.19-8.41 (m, 4H), 8.44 (s, 0.5H), 9.19 (s, 0.5H).

LCMS (ESI) m/z 520 $[M+H]^+$, t_R= 0.59 min, mode N.

[0387] 実施例４－２１：5-クロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチル-N-[(1S)-1-(6-メチル-5-{[2-(メチルアミノ)エチル]アミノ}ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)プロピル]ベンズアミド 塩酸塩の合成

工程４－１９－２、工程１－１－７と同様の手法を用いて、工程４－１９－１で得た化合物（30 mg）及び tert-ブチル (2-アミノエチル)(メチル)カーバメート（68 mL）より、表題化合物（20 mg, 白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 508 $[M+H]^+$, t_R= 0.59 min, mode N.

[0388] 実施例４－２２：N-[(1S)-1-{5-[(3R,4S)-3-アミノ-4-フルオロピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-5-クロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミド及びN-[(1S)-1-{5-[(3S,4R)-3-アミノ-4-フルオロピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-5-クロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミド（ジアステレオマー混合物）の合成

工程１－１－６と同様の手法を用いて、工程４－１９－１で得た化合物（30 mg）及び cis-4-フルオロピロリジン-3-アミン（16 mL）より、表題化合物（25 mg, 淡褐色油状物）を得た。

LCMS (ESI) m/z 538 $[M+H]^+$, t_R= 0.63 min, mode N.

[0389] 実施例４－２３：N-[(1S)-1-{5-[(3R,4R)-3-アミノ-4-ヒドロキシピロリジン

-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-5-クロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミド塩酸塩及びN-[(1S)-1-{5-[(3S,4S)-3-アミノ-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-5-クロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミド（単一ジアステレオマー）塩酸塩の合成

工程１－２－５（分取条件：カラム：CHIRALPAK IC（株式会社ダイセル商標）、カラムサイズ：20 mm×250 mm、移動相：n-ヘキサン/EtOH = 10/90（v/v)、流速：10mL/min）及び１－１－７と同様の手法を用いて、工程４－１９－１で得た化合物（90 mg）及びtert-ブチル（trans-4-ヒドロキシピロリジン-3イルl)カーバメート（232 mg）より、表題化合物のジアステレオマーＡ（18 mg, 白色固体）及びジアステレオマーＢ（10 mg, 白色固体）を得た。

ジアステレオマーＡ：LCMS (ESI) m/z 536 $[M+H]^+$, t_R = 0.57 min, mode N.

ジアステレオマーＢ：LCMS (ESI) m/z 536 $[M+H]^+$, t_R = 1.01 min, mode H.

[0390] 実施例４－２４：N-[(1S)-1-{5-[3-(アミノメチル)アゼチジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-5-クロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミドの合成

工程１－２－５及び１－１－９と同様の手法を用いて、工程４－１９－１で得た化合物(40 mg）及びベンジル（アゼチジン-3-イルメチル)カーバメートトリフルオロ酢酸塩（103 mg）より、表題化合物（13 mg, 白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 520 $[M+H]^+$, t_R= 0.59 min, mode N.

[0391] 実施例４－２５：N-{(1S)-1-[5-({2-[(2-アミノエチル)アミノ]エチル}アミノ)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル]プロピル}-5-クロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミドの合成

工程１－２－５と同様の手法を用いて、工程４－１９－１で得た化合物（50 mg）及びN1-(2-アミノエチル)エタン-1,2-ジアミン（69 mL）より、表題化合物（34 mg, 白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 537 $[M+H]^+$, t_R= 0.82 min, mode H.

[0392] 実施例４－２６：N-[(1S)-1-{5-[(4S)-4-アミノ-2-オキソピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-5-クロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミド塩酸塩の合成

工程４－２６－１：工程４－１９－１で得た化合物（80 mg）及び(S)-tert-ブチル（5-オキソピロリジン-3-イル)カーバメート（204 mg）のトルエン溶液を、$Pd_2(dba)_3$（156 mg），K_3PO_4（108 mg），2'-(ジシクロヘキシルフォスフィノ)-N,N-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-2-アミン（67 mg）を加え、１００℃で３時間攪拌した。反応液をセライトろ過後、濃縮した。残渣をOH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：$CHCl_3$/MeOH = 100:0～90/10; v/v）で生成し、tert-ブチル[(3S)-1-(2-{(1S)-1-[{5-クロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]ベンゾイル}(メチル)アミノ]プロピル}-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-5-オキソピロリジン-3-イル]カルバマート（40 mg、白色固体）を得た。

工程４－２６－２：工程１－１－７と同様の手法を用いて、工程４－２６－１で得た化合物（40mg）より、表題化合物（30 mg，白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 534 $[M+H]^+$, t_R= 0.55 min, mode N.

[0393] 実施例４－２７：(3S)-1-(2-{(1S)-1-[{5-クロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]ベンゾイル}(メチル)アミノ]プロピル}-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-カルボン酸の合成

工程１－２－５と同様の手法を用いて、工程４－１９－１で得た化合物（40 mg）及び(S)-ピロリジン-3-カルボン酸（59 mg）より、表題化合物（36 mg，白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 549 $[M+H]^+$, t_R= 1.02 min, mode N.

[0394] 実施例４－２８：N-[(1S)-1-{5-[(2-アミノ-2-メチルプロピル)アミノ]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-5-クロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミド塩酸塩の合成

工程４－１９－２及び１－１－７と同様の手法を用いて、工程４－１９－１で得た化合物（30 mg）及びtert-ブチル（1-アミノ-2-メチルプロパン-2-イ

ル)カーバメート（61 mL）より、表題化合物（20 mg，白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 522 $[M+H]^+$, t_R= 0.61 min, mode N.

[0395] 実施例４－２９：5-クロロ-N-{(1S)-1-[5-(3-シアノアゼチジン-1-イル)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル]プロピル}-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミドの合成

工程１－１－６と同様の手法を用いて、工程４－１９－１で得た化合物（20 mg）及び アゼチジン-3-カルボニトリル（17 mg）より、表題化合物（7 mg，無色アモルファス）を得た。

LCMS (ESI) m/z 516 $[M+H]^+$, t_R= 1.04 min, mode N.

[0396] 実施例４－３０：N-[(1S)-1-(5-{[(2S)-2-アミノプロピル]アミノ}-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)プロピル]-5-クロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミド 塩酸塩の合成

工程４－１９－２及び１－１－７と同様の手法を用いて、工程４－１９－１で得た化合物（30 mg）及び(S)-tert-ブチル（1-アミノプロパン-2-イル)カーバメート塩酸塩（80 mg）より、表題化合物（17 mg，白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 508 $[M+H]^+$, t_R= 0.60 min, mode N.

[0397] 実施例４－３１：5-クロロ-N-{(1S)-1-[5-(4-シアノピペリジン-1-イル)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル]プロピル}-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミドの合成

工程１－１－６と同様の手法を用いて、工程４－１９－１で得た化合物（30 mg）及びピペリジン-4-カルボニトリル（35 mg）より、表題化合物（3 mg，無色アモルファス）を得た。

LCMS (ESI) m/z 544 $[M+H]^+$, t_R= 1.15 min, mode N.

[0398] 実施例４－３２：5-クロロ-N-[(1S)-1-{5-[(2-シアノエチル)アミノ]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミドの合成

工程４－１９－２と同様の手法を用いて、工程４－１９－１で得た化合物（28 mg）及び 3-アミノプロパンニトリル（21 mg）より、表題化合物（4 mg，

無色アモルファス）を得た。

LCMS (ESI) m/z 504 $[M+H]^+$, t_R= 1.02 min, mode N.

[0399] 実施例４－３３：5-クロロ-N-{(1S)-1-[5-(3-シアノピロリジン-1-イル)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル]プロピル}-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミドの合成

工程４－１９－２と同様の手法を用いて、工程４－１９－１で得た化合物（28 mg）及びピロリジン-3-カルボニトリル（29 mg）より、表題化合物（16 mg, 無色アモルファス）を得た。

LCMS (ESI) m/z 530 $[M+H]^+$, t_R= 1.09 min, mode N.

[0400] 実施例４－３４：5-クロロ-N-{(1S)-1-[5-(3-シアノ-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル]プロピル}-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミドの合成

工程４－１９－２と同様の手法を用いて、工程４－１９－１で得た化合物（28 mg）及び4-ヒドロキシピロリジン-3-カルボニトリル（33 mg）より、表題化合物（8 mg, 無色アモルファス）を得た。

LCMS (ESI) m/z 546 $[M+H]^+$, t_R= 0.96 min, mode N.

[0401] 実施例４－３５：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-5-クロロ-N-メチル-2-[(メチルカルバモイル)アミノ]ベンズアミドの合成

工程４－３５－１：工程２－１１５－５で得られた化合物得た化合物（50mg）のクロロホルム（1.0 mL）溶液にピリジン（27.5 mg）及び４-ニトロフェニルクロロホルメート（19.2 mg）を加えて室温で1時間撹拌した後、メチルアミンの9.8Mメタノール溶液（71μl）を加えて室温で2時間攪拌した。反応液に水を加え攪拌した後、クロロホルムで抽出した。Phase Separatorをもちいて水層を分離し、有機層を減圧濃縮、乾燥して得られた残渣をOH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：ヘキサン/EtOAc = 90/10～0/100; v/v）にて精製することでベンジル [(3S)-1-(2-{(1S)-1-[{5-クロロ-2-[(メチルカルバモイル)アミノ]ベンゾイル}(メチル)アミノ]プロピル}-6-メチル

ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル]カルバマート（44.4 mg、無色アモルファス）を得た。

工程４－３５－２：工程１－１－９と同様の手法を用いることで、工程４－３５－１で得られた化合物（44.4 mg）より、表題化合物（29.8 mg、無色アモルファス）を得た。

LCMS (ESI) m/z 499 $[M+H]^+$, t_R= 0.46 min, mode N.

[0402] 実施例４－３６：N-[(1S)-1-(5-{[(2R)-2-アミノプロピル]アミノ}-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)プロピル]-5-クロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミド 塩酸塩の合成

工程４－１９－２及び１－１－７と同様の手法を用いて、2-{(1S)-1-[{5-クロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]ベンゾイル}(メチル)アミノ]プロピル}-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル トリフルオロメタンスルホナート（実施例４－４０）（30 mg） 及び(R)-tert-ブチル（1-アミノプロパン-2-イル)カーバメート塩酸塩（65 mg）より、表題化合物（4 mg, 白色固体）を得た。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6, δ)：0.85-0.95 (m, 1H), 1.03 (t, J = 7.34 Hz, 2H), 1.24 (br s, 3H), 1.81-2.35 (m, 2H), 2.12 (s, 1.5H), 2.13 (s, 1.5H), 2.58 (s, 2H), 2.72 (s, 1H), 2.91-3.15 (m, 4H), 3.44-3.63 (m, 2H), 4.53 (dd, J = 9.7, 5.4 Hz, 0.5H), 5.72 (dd, J = 10.3, 5.3 Hz, 0.5H), 6.04 (s, 1H), 7.00-7.61 (m, 3H), 7.99 (br s, 4H), 8.45 (s, 0.5H), 9.19 (s, 0.5H).

LCMS (ESI) m/z 508 $[M+H]^+$, t_R= 0.60 min, mode N.

[0403] 実施例４－３７：5-クロロ-N-[(1S)-1-{5-[(3R,4S)-3,4-ジアミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミド及び5-クロロ-N-[(1S)-1-{5-[(3S,4R)-3,4-ジアミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミド（ジアステレオマー混合物）塩酸塩の合成

工程１－２－５及び１－１－７と同様の手法を用いて、2-{(1S)-1-[{5-クロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]ベンゾイル}(メチル)アミノ]プロピル}-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル トリフルオロメタンスルホナート（実施例４－４０）（30 mg）及びtert-ブチル（cis-4-アミノピロリジン-3-イル)カーバメート（78 mg）より、表題化合物（15 mg，白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 535 $[M+H]^+$, t_R= 0.47 min, mode N.

[0404] 実施例４－３８：N-[(1S)-1-(5-カルバミミダミド-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)プロピル]-5-クロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミドの合成

工程４－１９－２と同様の手法を用いて、2-{(1S)-1-[{5-クロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]ベンゾイル}(メチル)アミノ]プロピル}-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル トリフルオロメタンスルホナート（実施例４－４０）（31 mg）及びグアニジン ヘミカーボネート（71 mg）より、表題化合物(11 mg，白色固体)を得た。

LCMS (ESI) m/z 493 $[M+H]^+$, t_R= 0.60 min, mode N.

[0405] 実施例４－３９：5-クロロ-N-[(1S)-1-{5-[(3R,4R)-3,4-ジアミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミドもしくは、5-クロロ-N-[(1S)-1-{5-[(3S,4S)-3,4-ジアミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミド（単一ジアステレオマー）の合成

工程１－２－５（分取条件：カラム：CHIRALPAK IC（株式会社ダイセル商標）、カラムサイズ：20 mm×250 mm、移動相：n-ヘキサン/EtOH = 10/90（v/v)、流速：10mL/min）及び１－１－７と同様の手法を用いて、2-{(1S)-1-[{5-クロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]ベンゾイル}(メチル)アミノ]プロピル}-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル トリフルオロメタンスルホナート（実施例４－４０）（31 mg）及びtert-ブチル（trans-4-アミノピロリジン-3-イル)カーバメート（79 mg）より、表題化合物の片方のジアステレオ

マー（5 mg，白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 535 $[M+H]^+$, t_R= 0.78 min, mode H.

[0406] 実施例４－４０：2-{(1S)-1-[{5-クロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]ベンゾイル}(メチル)アミノ]プロピル}-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル トリフルオロメタンスルホナートの合成

工程１－１－５、工程１－１－８、工程１－１－７と同様の手法を用いて、tert-ブチル メチル[(1S)-1-(6-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)プロピル]カルバマート（3.7 ｇ）より、表題化合物（600 mg，白色アモルファス）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ)： 1.06-1.22 (m, 3H), 1.85-2.33 (m, 2H), 2.39 (s, 1.5H), 2.40 (s, 1.5H), 2.61 (s, 1.5H), 2.78 (s, 1.5H), 2.96 (s, 1.5H), 3.04 (s, 1.5H), 4.74 (dd, J = 10.8, 5.0 Hz, 0.5H), 6.08 (dd, J = 11.5, 4.5 Hz, 0.5H), 6.45 (s, 0.5H), 6.47 (s, 0.5H), 7.27-7.73 (m, 3H), 8.81 (s, 0.5H), 8.92 (s, 0.5H), 9.09 (s, 1H).

[0407] 実施例４－４１：N-[(1S)-1-{5-[(3R,4S)-3-アミノ-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-5-クロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミド塩酸塩及びN-[(1S)-1-{5-[(3S,4R)-3-アミノ-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-5-クロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミド（単一ジアステレオマー）塩酸塩の合成

工程１－２－５（分取条件：カラム：CHIRALPAK IC（株式会社ダイセル商標）、カラムサイズ：20 mm×250 mm、移動相：n-ヘキサン/EtOH = 40/60 (v/v)、流速：10mL/min）及び１－１－７と同様の手法を用いて、実施例４－４０で得た化合物（80 mg）及びtert-ブチル（cis-4-ヒドロキシピロリジン-3-イル)カーバメート（206 mg）より、表題化合物のジアステレオマーＡ（10 mg，白色固体）及びジアステレオマーＢ（9 mg，白色固体）を得た。

ジアステレオマーＡ：LCMS (ESI) m/z 536 $[M+H]^+$, t_R = 1.02 min, mode H.

ジアステレオマーＢ：LCMS (ESI) m/z 536 $[M+H]^+$, t_R = 1.02 min, mode H.

[0408] 実施例４－４２：5-クロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチル-N-[(1S)-1-(6-メチル-5-{[(3R)-ピロリジン-3-イル]アミノ}ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)プロピル]ベンズアミド 塩酸塩の合成

工程４－１９－２及び１－１－７と同様の手法を用いて、実施例４－４０で得た化合物で得た化合物（30 mg）及び(R)-tert-ブチル 3-アミノピロリジン-1-カルボキシレート（72μL）より、表題化合物（10 mg, 白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 520 $[M+H]^+$, t_R= 0.61 min, mode N.

[0409] 実施例４－４３：N-[(1S)-1-{5-[(3R,4S)-3-アミノ-4-メトキシピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-5-クロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミド及びN-[(1S)-1-{5-[(3S,4R)-3-アミノ-4-メトキシピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-5-クロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミド（ジアステレオマー混合物）の合成

工程１－１－６と同様の手法を用いて、実施例４－４０で得た化合物（30mg）より、表題化合物（25mg、淡褐色アモルファス）を得た。

LCMS (ESI) m/z 550 $[M+H]^+$, t_R= 0.62 min, mode N.

[0410] 実施例４－４４：N-[(1S)-1-{5-[(3S,4R)-3-アミノ-4-シアノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-5-クロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミド及びN-[(1S)-1-{5-[(3R,4S)-3-アミノ-4-シアノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-5-クロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミド（ジアステレオマー混合物）の合成

工程４－４４－１：工程１－２－５と同様の手法を用いて、実施例４－４０で得た化合物（80 mg）及びtert-ブチル（cis-4-ヒドロキシピロリジン-3-イル)カーバメート（206 mg）より、tert-ブチル[(3R,4S)-1-(2-{(1S)-1-[{5-クロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]ベンゾイル}(メチル)アミノ]プロピル}-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-ヒドロキシピロリジン-3-

イル]カルバマート（68 mg、無色アモルファス）を得た。

工程４－４４－２：工程２－６９－１と同様の手法を用いて、工程４－４４－１で得た化合物（10 mg）より、(3S,4R)-4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-1-(2-{(1S)-1-[{5-クロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]ベンゾイル}(メチル)アミノ]プロピル}-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル メタンスルホナート（13 mg）を得た。

工程４－４４－３：工程４－４４－２で得た化合物（11.2 mg）のDMF（1 mL）溶液に、TMSCN（10 mL)及びCsF（12 mg）を加え、５０℃で８時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液にあけ、$CHCl_3$ にて抽出を行った。その有機層を $MgSO_4$ で乾燥ろ過後、濃縮した。残渣をOH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：$CHCl_3$/MeOH = 100:0～90/10; v/v）で精製し、(3S,4R)-4-アミノ-1-(2-{(1S)-1-[{5-クロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]ベンゾイル}(メチル)アミノ]プロピル}-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル メタンスルホナート（8 mg）を得た。

工程４－４４－４：工程４－４４－３で得た化合物（8 mg）のDMF（1 mL）溶液に、NaCN（9 mg）を加え、９０℃で１４時間攪拌した。反応液を濃縮後、逆相分取HPLCにて精製し、表題化合物（10 mg, 白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 545 $[M+H]^+$, t_R= 0.94 min, mode N.

[0411] 実施例４－４５：N-[(1S)-1-(5-{[(2S)-1-アミノプロパン-2-イル]アミノ}-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)プロピル]-5-クロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミド塩酸塩の合成

工程４－１９－２及び１－１－７と同様の手法を用いて、実施例４－４０で得た化合物（30 mg）及び(S)-tert-ブチル（2-アミノプロピル)カーバメート（54 mg）より、表題化合物（9 mg, 白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 508 $[M+H]^+$, t_R= 0.63 min, mode N.

[0412] 実施例４－４６：N-[(1S)-1-(5-{[(2R)-1-アミノプロパン-2-イル]アミノ}-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)プロピル]-5-クロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミドの合成

工程４－１９－２及び１－１－７と同様の手法を用いて、実施例４－４０で得た化合物（30 mg）及び(R)-tert-ブチル（2-アミノプロピル)カーバメート（54 mg）より、表題化合物（6 mg，白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 508 $[M+H]^+$, t_R= 0.61 min, mode N.

[0413] 実施例４－４７：N-{(1S)-1-[5-(3-カルバムイミドイルピロリジン-1-イル)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル]プロピル}-5-クロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミドの合成

実施例４－３３で得た化合物（20 mg）の EtOH（1 mL）溶液に、塩酸ガスを吹き込み、室温で４時間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣のMeOH（1 mL）溶液に、7M アンモニア メタノール溶液（1 mL）を加え、室温で１時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣を分取HPLCにて精製し、表題化合物（15 mg、白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 547 $[M+H]^+$, t_R= 0.64 min, mode N.

[0414] 実施例４－４８：N-[(1S)-1-{5-[(2-アミノエチル)アミノ]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-5-クロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミド 塩酸塩の合成

工程１－２－７及び１－１－７と同様の手法を用いて、(S)-tert-ブチル（2-((6-メチル-2-(1-(メチルアミノ)プロピル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)アミノ)エチル)カルバマート（工程４－５３－３）（30 mg）及びtert-ブチル（2-アミノエチル)カーバメート（61 mL）より、表題化合物（13 mg，白色固体）を得た。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6, δ)：0.91 (br. s., J = 7.4 Hz, 1H), 1.03 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.80-2.25 (m, 2H), 2.11 (s, 1.5H), 2.13 (s, 1.5H), 2.58 (s, 2H), 2.72 (s, 1H), 3.00 (s, 3H), 3.02-3.11 (m, 2H), 3.45-3.75 (m, 2H), 4.53 (dd, J = 9.8, 5.4 Hz, 0.5H), 5.73 (dd, J = 10.4, 5.6 Hz, 0.5H), 6.05 (s, 0.5H), 6.06 (s, 0.5H), 7.08-7.60 (m, 3H), 7.88-8.36 (m, 4H), 8.45 (s, 0.5H), 9.18 (s, 0.5H).

LCMS (ESI) m/z 494 $[M+H]^+$, t_R= 0.58 min, mode N.

[0415] 実施例４－４９：N-[(1S)-1-{5-[(2-アミノエチル)アミノ]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-4-フルオロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N,5-ジメチルベンズアミド 塩酸塩の合成

工程１－２－７及び工程１－１－７と同様の手法を用いて、(S)-tert-ブチル(2-((6-メチル-2-(1-(メチルアミノ)プロピル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)アミノ)エチル)カルバマート（工程４－５３－３）（30 mg）及び4-フルオロ-5-メチル-2-(メチルスルホンアミド)安息香酸（23 mg）より、表題化合物（33 mg，無色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 492 $[M+H]^+$, t_R= 0.58 min, mode N.

[0416] 実施例４－５０：N-[(1S)-1-{5-[(2-アミノエチル)アミノ]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-3-クロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N,5-ジメチルベンズアミド 塩酸塩の合成

工程１－２－７及び工程１－１－７と同様の手法を用いて、(S)-tert-ブチル(2-((6-メチル-2-(1-(メチルアミノ)プロピル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)アミノ)エチル)カルバマート（工程４－５３－３）（30 mg）及び3-クロロ-5-メチル-2-(メチルスルホンアミド)安息香酸（24 mg）より、表題化合物（38 mg，無色固体）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ)：0.95-1.05 (m, 3H), 1.87-2.03 (m, 1H), 2.06-2.19 (m, 4H), 2.30-2.36 (m, 3H), 2.53-2.75 (m, 3H), 2.99 (s, 5H), 3.60-3.66 (m, 2H), 5.67-5.80 (m, 0.5H), 5.95-6.12 (m, 0.5H), 7.00-7.05 (m, 2H), 7.39-7.55 (m, 1H), 7.97 (br s, 3H), 8.44 (br s, 1H).

LCMS (ESI) m/z 508 $[M+H]^+$, t_R= 0.53 min, mode N.

[0417] 実施例４－５１：N-[(1S)-1-{5-[(2-アミノエチル)アミノ]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-2-クロロ-N,5-ジメチルベンズアミドの合成

工程１－２－７及び工程１－１－７と同様の手法を用いて、(S)-tert-ブチル(2-((6-メチル-2-(1-(メチルアミノ)プロピル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)アミノ)エチル)カルバマート（工程４－５３－３）（21 mg）及び2-

クロロ-5-メチル安息香酸（20 mg）より、表題化合物（12 mg, 無色アモルファス）を得た。

LCMS (ESI) m/z 415 $[M+H]^+$, t_R= 0.99 min, mode H.

[0418] 実施例４－５２：2-アセトアミド-N-[(1S)-1-{5-[(2-アミノエチル)アミノ]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-5-クロロ-N-メチルベンズアミドの合成

工程１－２－７及び工程２－７０－２と同様の手法を用いて、(S)-tert-ブチル（2-((6-メチル-2-(1-(メチルアミノ)プロピル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)アミノ)エチル)カルバマート（工程４－５３－３）（21 mg）及び2-アミノ-5-クロロ安息香酸（20 mg）より、表題化合物（10 mg, 無色アモルファス）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$, δ)：1.20-1.33 (m, 3H), 1.87-2.08 (m, 2H), 2.10-2.19 (m, 3H), 2.70-2.85 (m, 1H), 2.85-2.99 (m, 2H), 2.99-3.05 (m, 2H), 3.52-3.61 (m, 2H), 4.78-6.10 (m, 2H), 7.32 - 7.38 (m, 1H), 7.93-8.08 (m, 1H), 8.09-8.95 (m, 2H).

LCMS (ESI) m/z 458 $[M+H]^+$, t_R= 0.85 min, mode H.

[0419] 実施例４－５３：N-[(1S)-1-{5-[(2-アミノエチル)アミノ]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-5-エチル-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミド 塩酸塩の合成

工程４－５３－１：工程１－４－１と同様の手法を用いて、工程１－３－４で得た化合物（0.53 g）より、(S)-N-(1-(5-クロロ-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)プロピル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド（0.33 g、無色固体）を得た。

工程４－５３－２：工程１－４－２と同様の手法を用いて、工程４－５３－１で得た化合物（0.33 g）より、(S)-N-(1-(5-クロロ-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)プロピル)-2,2,2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド（0.33 g、無色アモルファス）を得た。

工程４－５３－３：工程４－５３－２で得た化合物（50 mg）のメタノール溶

液(2.0 mL)にtert-ブチル（2-アミノエチル)カルバマート(0.19 mL)およびトリエチルアミン（0.33 mL）を加え、８０℃で１日間撹拌した。これに２M水酸化ナトリウム水溶液（1.0 mL）およびTHF（1.0 mL）を加え、室温で1時間撹拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液、クロロホルムを加え、分液操作を行なった。水層をPhase Separatorを用いて分離し、有機層を減圧濃縮することにより、(S)-tert-ブチル（2-((6-メチル-2-(1-(メチルアミノ)プロピル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)アミノ)エチル)カルバマート（37 mg、白色アモルファス）を得た。

工程４－５３－４：工程１－２－７及び工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程４－５３－３で得た化合物（37 mg）及び5-エチル-2-(メチルスルホンアミド)安息香酸（30 mg）より、表題化合物（28 mg, 白色固体）を得た。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6, δ)：0.82-1.08 (m, 3H), 1.11-1.25 (m, 3H), 1.81-2.22 (m, 5H), 2.55-2.76 (m, 5H), 2.97 (s, 3H), 3.02 - 3.13 (m, 2H), 3.60-3.68 (m, 2H), 4.48 - 4.56 (m, 0.5H), 5.72 - 5.81 (m, 0.5H), 6.04 (s, 1H), 7.02-7.42 (m, 4H), 7.97 (br s, 2.5H), 8.27 (br s, 0.5H), 8.45 (s, 0.5H), 8.95 (s, 0.5H).

LCMS (ESI) m/z 488 $[M+H]^+$, t_R= 0.58 min, mode N.

[0420] 実施例４－５４：N-[(1S)-1-{5-[(2-アミノエチル)アミノ]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-N,5-ジエチル-2-[(メタンスルホニル)アミノ]ベンズアミドの合成

工程４－５４－１：工程１－４－２と同様の手法を用いて、工程４－５３－１で得た化合物（0.3 g）およびヨウ化エチル（0.15 mL）より、(S)-N-(1-(5-クロロ-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)プロピル)-N-エチル-2,2,2-トリフルオロアセトアミド（0.24 g、淡黄色油状物質）を得た。

工程４－５４－２：工程４－５４－１で得た化合物（30 mg）のDMF溶液（1.0 mL）にtert-ブチル（2-アミノエチル)カルバマート（0.11 mL）およびトリエチルアミン（0.19 mL）を加え、マイクロウェーブで１０分間撹拌した。残渣を逆相分取HPLCで精製することにより、(S)-tert-ブチル（2-((2-(1-(N-エ

チル-2,2,2-トリフルオロアセトアミド)プロピル)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)アミノ)エチル)カルバマート（29 mg、無色油状物）を得た。

工程４－５４－３：工程１－４－３、工程１－２－７および工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程４－５４－２で得た化合物（29 mg）及び5-エチル-2-(メチルスルホンアミド)安息香酸（18 mg）より、表題化合物（6.0 mg, 白色固体）を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ)：0.74-1.37 (m, 11H), 1.90-2.07 (m, 2H), 2.13 (br s, 3H), 2.57-2.74 (m, 2H), 2.87-3.18 (m, 5H), 3.32 - 3.48 (m, 1H), 3.50-3.70 (m, 2H), 4.57 - 4.70 (m, 1H), 5.30-5.54 (m, 1H), 5.96-6.10 (m, 1H), 7.06-7.31 (m, 2H), 7.49-7.65 (m, 1H), 8.37 (br s, 0.8H), 8.64 (br s, 0.2H).

LCMS (ESI) m/z 502 $[M+H]^+$, t_R= 0.63 min, mode N.

[0421] 実施例４－５５：N-[(1S)-1-{5-[(2-アミノエチル)アミノ]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-5-エチル-N-(3-フルオロプロピル)-2-[(メタンスルホニル)アミノ]ベンズアミド　　塩酸塩の合成

工程１－４－２、工程４－５４－２、工程１－４－３、工程１－２－７および工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程４－５３－１で得た化合物（0.3 g）、1-ヨード-3-フルオロプロパン（0.19 mL）、tert-ブチル（2-アミノエチル)カルバマート（98 mL）および5-エチル-2-(メチルスルホンアミド)安息香酸（16 mg）より、表題化合物（6.0 mg, 白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 534 $[M+H]^+$, t_R= 0.64 min, mode N.

[0422] 実施例４－５６：N-[(1S)-1-{5-[(2-アミノ-2-メチルプロピル)アミノ]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-5-エチル-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミド塩酸塩の合成

工程４－５６－１：工程１－１－６と同様の手法を用いて、工程４－５３－２で得られた化合物（100 mg）及び2-メチルプロパン-1,2-ジアミン（29 mg）より、N-[(1S)-1-{5-[(2-アミノ-2-メチルプロピル)アミノ]-6-メチルピラ

ゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-2,2,2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド（131 mg，無色油状物）を得た。

工程４－５６－２：工程４－５６－１で得られた化合物（115 mg）の DMF（3 mL）溶液にBoc_2O（78 mg）、$NaHCO_3$（75 mg）を加え、室温で１時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで２回抽出、0.5M塩酸水溶液で３回、Brine で１回洗浄、$MgSO_4$で乾燥、ろ過濃縮した。OH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：ヘキサン/EtOAc = 70/30～50/50; v/v）を行い、tert-ブチル {2-メチル-1-[(6-メチル-2-{(1S)-1-[メチル(トリフルオロアセチル)アミノ]プロピル}ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)アミノ]プロパン-2-イル}カルバマート（157 mg，無色アモルファス）を得た。

工程４－５６－３：工程１－４－３と同様の手法を用いて、工程４－５６－２で得られた化合物（145 mg）より、tert-ブチル [2-メチル-1-({6-メチル-2-[(1S)-1-(メチルアミノ)プロピル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル}アミノ)プロパン-2-イル]カルバマート（153 mg、無色アモルファス）を得た。

工程４－５６－４：工程１－２－７及び工程１－１－７と同様の手法を用いて、工程４－５６－３で得た化合物（35 mg）及び5-エチル-2-(メチルスルホンアミド)安息香酸（24 mg）より、表題化合物（30 mg，無色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 516 $[M+H]^+$, t_R= 0.64 min, mode N.

[0423] 実施例４－５７：N-[(1S)-1-{5-[(2-アミノ-2-メチルプロピル)アミノ]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-4-フルオロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N,5-ジメチルベンズアミド塩酸塩の合成

工程１－２－７及び工程１－１－７と同様の手法を用いて、工程４－５６－３で得た化合物（35 mg）及び4-フルオロ-5-メチル-2-(メチルスルホンアミド)安息香酸（24 mg）より、表題化合物（35 mg，無色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 520 $[M+H]^+$, t_R= 0.62 min, mode N.

[0424] 実施例４－５８：N-[(1S)-1-{5-[(2-アミノ-2-メチルプロピル)アミノ]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-3-クロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N,5-ジメチルベンズアミド塩酸塩の合成

工程１－２－７及び工程１－１－７と同様の手法を用いて、工程４－５６－３で得た化合物（35 mg）及び3-クロロ-5-メチル-2-(メチルスルホンアミド)安息香酸（26 mg）より、表題化合物（39 mg，無色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 536 $[M+H]^+$, t_R= 0.58 min, mode N.

[0425] 実施例４－５９：N-{(1S)-1-[5-(アゼチジン-1-イル)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル]プロピル}-5-エチル-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミドの合成

工程１－２－５、工程１－４－３および工程１－２－７と同様の手法を用いて、工程４－５３－２で得た化合物（37 mg）、アゼチジン塩酸塩（83 mg）および5-エチル-2-(メチルスルホンアミド)安息香酸（23 mg）より、表題化合物（21 mg，白色アモルファス）を得た。

LCMS (ESI) m/z 485 $[M+H]^+$, t_R= 1.12 min, mode N.

[0426] 実施例４－６０：N-{(1S)-1-[5-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル]プロピル}-5-エチル-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミドの合成

工程４－５３－３、工程１－２－７および工程２－７０－３と同様の手法を用いて、工程４－５３－２で得た化合物（50 mg）、tert-ブチル アゼチジン-3-イルカルバマート メタンスルホナート（320 mg）および5-エチル-2-(メチルスルホンアミド)安息香酸（27 mg）より、表題化合物（30 mg，白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 500 $[M+H]^+$, t_R= 0.59 min, mode N.

[0427] 実施例４－６１：N-{(1S)-1-[5-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル]プロピル}-N,5-ジエチル-2-[(メタンスルホニル)アミノ]ベンズアミドの合成

工程１－２－５、工程１－４－３、工程１－２－７および工程２－７０－３と同様の手法を用いて、工程４－５４－１で得た化合物（30 mg）、tert-ブチル アゼチジン-3-イルカルバマート メタンスルホナート（180 mg）および5-エチル-2-(メチルスルホンアミド)安息香酸（16 mg）より、表題化合物（1

8 mg, 淡黄色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 514 $[M+H]^+$, t_R= 0.63 min, mode N.

[0428] 実施例５－１：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-3-クロロ-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-5-クロロ-N-メチル-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンズアミド　塩酸塩の合成

工程５－１－１：工程１－１－４で得られた化合物(170 mg)のDMF(5 mL)溶液に、NCS(78 mg) を加え、室温にて4時間攪拌した。反応液を水にあけ、EtOAcにて抽出を行った。その有機層をBrineで洗浄、$MgSO_4$で乾燥ろ過後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(移動相：ヘキサン/EtOAc = 80/20～0/100; v/v) で精製し、tert-ブチル [(1S)-1-(3-クロロ-6-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)エチル](メチル)カルバマート(90 mg, 無色アモルファス)を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$, δ)： 1.45-1.55 (m, 12H), 2.02-2.21 (m, 3H), 2.64 (br s, 3H), 7.93 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.95 (br s, 1H).

LCMS (ESI) m/z 341 $[M+H]^+$.

工程５－１－２：工程１－１－５と同様の手法を用いて、工程５－１－１で得られた化合物(90 mg)より、2-{(1S)-1-[(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]エチル}-3-クロロ-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル トリフルオロメタンスルホナート(115 mg)を得た。

LCMS (ESI) m/z 373 [M+H-Boc]+, t_R = 1.30 min, mode N.

工程５－１－３：工程１－１－６と同様の手法を用いて、工程５－１－２で得られた化合物(0.11 g)より、3-クロロ-6-メチル-2-[(1S)-1-(メチルアミノ)エチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル トリフルオロメタンスルホナート(90 mg)を得た。

LCMS (ESI) m/z 373 $[M+H]^+$, t_R = 0.59 min, mode N.

工程５－１－４：工程１－１－７と同様の手法を用いて、工程５－１－３で得られた化合物(90 mg)より、3-クロロ-2-{(1S)-1-[{5-クロロ-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンゾイル}(メチル)アミノ]エチル}-6-メチルピラゾロ[1,

5-a]ピリミジン-5-イル トリフルオロメタンスルホナート(70 mg) を得た。

工程５－１－５：工程１－１－８と同様の手法を用いて、工程５－１－４で得られた化合物(70 mg)より、tert-ブチル[(3S)-1-(3-クロロ-2-{(1S)-1-[{5-クロロ-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンゾイル}(メチル)アミノ]エチル}-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル]カルバマート(61 mg)を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$, δ)： 1.46 (s, 9H), 1.78 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 1.90-1.98 (m, 1H), 2.22 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.78-3.06 (m, 6H), 3.62 (dd, J = 11.1, 4.1 Hz, 1H), 3.77-3.92 (m, 1H), 4.00 (dd, J = 10.7, 5.4 Hz, 1H), 4.31 (br s, 1H), 4.67 (br s, 1H), 5.03 (br s, 1H), 6.15 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.28-7.76 (m, 3H), 8.36 (s, 1H), 8.77 (br s, 1H).

LCMS (ESI) m/z 640 $[M+H]^+$, t_R = 1.19 min, mode N.

工程５－１－６：工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程５－１－５で得られた化合物（56 mg）より、表題化合物（42 mg, 無色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 541 [M+H]+, t_R = 0.56 min, mode N.

[0429] 実施例５－２：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-3,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-5-クロロ-N-メチル-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンズアミド　塩酸塩の合成

工程５－２－１：工程３－１－３で得られた化合物(400 mg)のDMF(8 mL)溶液に、NIS(256 mg)を加え、室温にて4時間攪拌した。反応液を水にあけ、EtOAcにて抽出を行った。有機層をBrineで洗浄、$MgSO_4$で乾燥ろ過後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(移動相：ヘキサン/EtOAc = 80/20～0/100; v/v) で精製し、tert-ブチル [(3S)-1-{3-ヨード-6-メチル-2-[(1S)-1-(メチルアミノ)エチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル}ピロリジン-3-イル]カルバマート(510 mg, 無色アモルファス)を得た。

LCMS (ESI) m/z 501 $[M+H]^+$, t_R = 0.60 min, mode N.

工程５－２－２：工程１－１－７と同様の手法を用いて、工程５－２－１で得られた化合物(510 mg)より、tert-ブチル[(3S)-1-(2-{(1S)-1-[{5-クロロ-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンゾイル}(メチル)アミノ]エチル}-3-ヨード-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル]カルバマート(460 mg)を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$, δ)： 1.44 (s, 9H), 1.71-1.82 (m, 3H), 1.93 (dd, J = 12.0, 6.6 Hz, 1H), 2.17-2.27 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.77-3.04 (m, 6H), 3.62 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.75-3.91 (m, 2H), 3.99 (dd, J = 10.9, 6.0 Hz, 1H), 4.31 (br s, 1H), 4.68 (br s, 1H), 4.99 (br s, 0.2H), 5.99 (d, J = 7.0 Hz, 0.8H), 7.27-7.70 (m, 3H), 8.03 (s, 1H), 8.19-8.32 (m, 0.2H), 8.57 (br s, 0.8H).

LCMS (ESI) m/z 732 $[M+H]^+$, t_R = 1.22 min, mode N.

工程５－２－３：工程５－２－２で得られた化合物(200 mg)のDMF(5 mL)溶液に、2,4,6-トリメチルボロキシン(102 mg), $PdCl_2$(dppf)・CH_2Cl_2(33 mg)、K_2CO_3(188 mg)を加え、110 ℃で3時間攪拌した。反応液を水にあけ、EtOAcにて抽出を行った。有機層をBrineで洗浄、$MgSO_4$で乾燥ろ過後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：ヘキサン/EtOAc = 80/20～0/100; v/v）にて精製し、tert-ブチル [(3S)-1-(2-{(1S)-1-[{5-クロロ-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンゾイル}(メチル)アミノ]エチル}-3,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル]カルバマート(43 mg, 無色アモルファス)を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$, δ)： 1.44 (s, 9H), 1.63-1.74 (m, 3H), 1.86-1.95 (m, 1H), 2.20 (d, J = 13.2 Hz, 4H), 2.33 (d, J = 9.1 Hz, 3H), 2.72-3.05 (m, 6H), 3.55 (dd, J = 10.9, 3.9 Hz, 1H), 3.67-3.84 (m, 2H), 3.92 (br s, 1H), 4.30 (br s, 1H), 4.70 (br s, 1H), 4.99 (d, J = 7.0 Hz, 0.4H), 6.08-6.21 (m, 0.6H), 7.20-7.70 (m, 3H), 8.24-8.44 (m, 1H), 9.19 (s, 0.6H), 10.93 (br s, 0.4H).

LCMS (ESI) m/z 620 $[M+H]^+$, t_R = 1.21 min, mode N.

工程５－２－４：工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程５－２－３で得られた化合物（43 mgより、表題化合物(32 mg, 無色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 520 $[M+H]^+$, t_R = 0.56 min, mode N.

[0430] 実施例５－３：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチル-3-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-5-クロロ-N-メチル-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンズアミド　塩酸塩の合成

工程５－３－１：工程５－２－２で得られた化合物(60 mg)の1,4-ジオキサン/水混合溶液（3.3 mL, 10/1; v/v)に、フェニルボロン酸(30 mg),$Pd_2(dba)_3$(7.5 mg),TFP(11 mg), Cs_2CO_3(80 mg)を加え、90 ℃で2時間攪拌した。反応液を水にあけ、EtOAcにて抽出を行った。有機層をBrineで洗浄、$MgSO_4$で乾燥ろ過後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(移動相：ヘキサン/EtOAc = 80/20～0/100; v/v）にて精製し、tert-ブチル [(3S)-1-(2-{(1S)-1-[{5-クロロ-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンゾイル}(メチル)アミノ]エチル}-6-メチル-3-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル]カルバマート(25 mg, 無色アモルファス)を得た。

LCMS (ESI) m/z 682 $[M+H]^+$, t_R = 0.82 min, mode N.

工程５－３－２：工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程５－３－１で得られた化合物（34 mg）より、表題化合物（28 mg, 無色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 582 $[M+H]^+$, t_R = 0.62 min, mode N.

[0431] 実施例５－４：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-3-(4-ヒドロキシブタ-1-イン-1-イル)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-5-クロロ-N-メチル-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンズアミドの合成

工程５－４－１：工程５－２－２で得られた化合物(50 mg)のDMF/Et_3N混合溶液(4.5 mL, 2/1; v/v)に、4-ヒドロキシ-1-ブチン(14 mg)、$PdCl_2(Ph_3P)_2$(4.8 mg)、CuI(1.3 mg)、Ph_3P(3.6 mg)、HMDS(22 μL)を加え、110 ℃で2時間攪拌した。反応液を水にあけ、EtOAc にて抽出を行った。有機層をBrineで洗浄、$MgSO_4$で乾燥ろ過後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマ

トグラフィー(移動相：ヘキサン/EtOAc = 80/20～0/100; v/v) にて精製し、tert-ブチル {(3S)-1-[2-{(1S)-1-[{5-クロロ-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンゾイル}(メチル)アミノ]エチル}-3-(4-ヒドロキシブタ-1-イン-1-イル)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル]ピロリジン-3-イル}カルバマート(12 mg, 無色アモルファス)を得た。

工程５－４－２：工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程５－４－１で得られた化合物（12 mg）より、表題化合物（3.0 mg, 無色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 574 $[M+H]^+$, t_R = 0.53 min, mode N.

[0432] 実施例５－５：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-5-クロロ-N-メチル-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンズアミド　塩酸塩の合成

工程１－２－２、工程１－１－５、工程１－１－７、工程１－１－８、工程１－２－５及び工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－１－３で得られた化合物（1.00 g）及びジメチルウラシル（700 mg）より、表題化合物（147 mg, 無色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 492 $[M+H]^+$, t_R = 0.92 min, mode H.

[0433] 実施例５－６：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-7-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-5-クロロ-N-メチル-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンズアミド　塩酸塩の合成

工程１－１－４、工程１－１－５、工程１－１－７、工程１－１－８、工程１－２－５及び工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程１－１－３で得られた化合物（1.31 g）及びエチル 3-エトキシ-2-ブテノエート（1.55 g）より、表題化合物（65.0 mg, 無色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 506 $[M+H]^+$, t_R = 0.89 min, mode H.

[0434] 実施例５－７：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-5-クロロ-N-メチル-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンズアミド　塩酸塩の合成

工程５－７－１：工程１－１－３で得られた化合物（390 mg）のEtOH (8.0 m

L）溶液にエチル(2E)-2-(メトキシメチリデン)ブタノエート（380 mg）及び28%NaOMe/MeOH溶液（1.1 mL）を加え、90 ℃で21時間撹拌した。反応溶液にEtOAcを加え、飽和$NaHCO_3$水溶液で分液操作を行った。水層をBrine及び$MgSO_4$を用いて分離した後、有機層を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：ヘキサン/EtOAc = 70/30～35/65; v/v）にて精製し、tert-ブチル [(1S)-1-(6-エチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)エチル](メチル)カルバマート(96 mg, 褐色油状物）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$, δ)： 1.23 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.52 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 2.50-2.55 (m, 2H), 2.67 (br s, 3H), 5.25-5.65 (m, 1H), 5.75 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 9.97 (br s, 1H).

LCMS (ESI) m/z 321 $[M+H]^+$, t_R = 0.86 min, mode N.

工程５－７－２：工程１－１－５と同様の手法を用いて、工程５－７－１で得られた化合物（92 mg）より、2-{(1S)-1-[(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]エチル}-6-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル トリフルオロメタンスルホナート(100 mg, 褐色油状物）を得た。

工程５－７－３：工程１－２－３と同様の手法を用いて、工程５－７－２で得られた化合物（0.10 g）より、6-エチル-2-[(1S)-1-(メチルアミノ)エチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル トリフルオロメタンスルホナート 塩酸塩（90 mg, 淡黄色状物質）を得た。

工程５－７－４：工程１－１－８と同様の手法を用いて、工程５－７－３で得られた化合物（90 mg）より、2-{(1S)-1-[{5-クロロ-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンゾイル}(メチル)アミノ]エチル}-6-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル トリフルオロメタンスルホナート（65 mg, 白色固体）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$, δ)： 1.32-1.40 (m, 3H), 1.65-1.75 (m, 3H), 2.67 (s, 2H), 2.73-2.86 (m, 4H), 2.96 (s, 2H), 3.06 (s, 1H), 4.97-5.04 (m, 0.4H), 6.31 (q, J = 7.2 Hz, 0.6H), 6.42-6.48 (m, 1H), 7.24-7.42 (

m, 2H), 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 0.4H), 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 0.6H), 8.80 (s, 0.4H), 8.95 (s, 0.6H), 9.10 (s, 0.6H), 10.43 (br s, 0.4H).

工程５－７－５：工程１－２－５と同様の手法を用いて、工程５－７－４で得られた化合物（58 mg）より、tert-ブチル[(3S)-1-(2-{(1S)-1-[{5-クロロ-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンゾイル}(メチル)アミノ]エチル}-6-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル]カルバマート（71 mg，無色固体）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$, δ)： 1.26-1.30 (m, 3H), 1.45 (br s, 9H), 1.61 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.65 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 1.88-1.96 (m, 1H), 2.18-2.26 (m, 1H), 2.64 (s, 1H), 2.69-2.78 (m, 2H), 2.82 (s, 2H), 2.95 (s, 1H), 3.03 (s, 2H), 3.48 -3.55 (m, 1H), 3.65-3.82 (m, 2H), 3.87-3.94 (m, 1H), 4.30 (br s, 1H), 4.66 (br s, 1H), 4.87-4.93 (m, 0.6H), 5.97-6.04 (m, 1H), 6.19-6.27 (m, 0.4H), 7.24-7.40 (m, 2H), 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 0.6H), 7.69 (d, J = 9.1 Hz, 0.4H), 8.44 (s, 0.6H), 8.70 (s, 0.4H), 9.41 (s, 0.4H), 11.13 (br s, 0.6H).

工程５－７－６：工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程５－７－５：工程１－２－５と同様の手法を用いて、工程５－７－４で得られた化合物（58 mg）で得られた化合物（69 mg）より、表題化合物（60 mg，白色固体）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ)： 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.52-1.62 (m, 3H), 2.01-2.11 (m, 1H), 2.21-2.31 (m, 1H), 2.57-2.63 (m, 1.5H), 2.69-2.80 (m, 3.5H), 2.99-3.09 (m, 3H), 3.65-3.76 (m, 2H), 3.81-3.92 (m, 3H), 4.77-4.84 (m, 0.5H), 5.95 (q, J = 7.4 Hz, 0.5H), 6.08-6.18 (m, 1H), 7.44-7.57 (m, 3H), 8.25-8.44 (m, 3H), 8.53 (s, 0.5H), 9.26 (s, 0.5H).

LCMS (ESI) m/z 520 $[M+H]^+$, t_R = 0.57 min, mode N.

[0435] 実施例５－８：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-5-クロロ-N-メチル-2-

[(メチルスルホニル)アミノ]ベンズアミド　塩酸塩の合成

工程５－８－１：工程１－１－４と同様の手法を用いて、工程１－１－３で得られた化合物（350 mg）及び(E)-エチル 2-シクロプロピル-3-メトキシアクリレート（370 mg）より、tert-ブチル [(1S)-1-(6-シクロプロピル-5-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)エチル](メチル)カルバマート（250 mg, 淡黄色アモルファス）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$, δ)： 0.59-0.64 (m, 2H), 0.94-1.01 (m, 2H), 1.46-1.54 (m, 12H), 1.88-1.98 (m, 1H), 2.66 (br s, 3H), 5.26-5.62 (m, 1H), 5.78 (br s, 1H), 7.81 (s, 1H), 10.61 (br s, 1H).

LCMS (ESI) m/z 333 $[M+H]^+$, t_R = 0.88 min, mode N.

工程５－８－２：工程１－２－３と同様の手法を用いて、工程５－８－１で得られた化合物(240 mg）より、6-シクロプロピル-2-[(1S)-1-(メチルアミノ)エチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5(4H)-オン 塩酸塩(190 mg、淡黄色固体）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ)： 0.70-0.76 (m, 2H), 0.79-0.85 (m, 2H), 1.54 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.77-1.84 (m, 1H), 2.46 (t, J = 5.2 Hz, 3H), 4.32-4.41 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 9.13 (br s, 1H), 9.30 (br s, 1H), 12.29 (s, 1H).

LCMS (ESI) m/z 233 $[M+H]^+$, t_R = 0.39 min, mode H.

工程５－８－３：工程１－２－４と同様の手法を用いて、工程５－８－２で得られた化合物（190 mg）より、(1S)-1-(5-クロロ-6-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)-N-メチルエタンアミン 塩酸塩(200 mg、褐色油状物）を得た。

LCMS (ESI) m/z 251 $[M+H]^+$, t_R = 0.75 min, mode H.

工程５－８－４：工程１－２－５と同様の手法を用いて、工程５－８－３で得られた化合物（200 mg）より、tert-ブチル[(3S)-1-{6-シクロプロピル-2-[(1S)-1-(メチルアミノ)エチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル}ピロリジン-3-イル]カルバマート（240 mg, 褐色固体）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$, δ): 0.67-0.75 (m, 2H), 0.93-1.01 (m, 2H), 1.42-1.50 (m, 12H), 1.88-1.98 (m, 2H), 2.18-2.27 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 3.71-3.80 (m, 1H), 3.81-3.97 (m, 3H), 4.03-4.11 (m, 1H), 4.31 (br s, 1H), 4.68 (br s, 1H), 6.03 (s, 1H), 8.07 (s, 1H).

LCMS (ESI) m/z 401 $[M+H]^+$, t_R = 0.55 min, mode N.

工程５－８－５：工程１－２－７と同様の手法を用いて、工程５－８－４で得られた化合物（20 mg）より、tert-ブチル[(3S)-1-(2-{(1S)-1-[{5-クロロ-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンゾイル}(メチル)アミノ]エチル}-6-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル]カルバマート（24 mg, 白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 632 $[M+H]^+$, t_R = 1.21 min, mode N.

工程５－８－６：工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程５－８－５で得られた化合物（24 mg）より、表題化合物（24 mg, 白色固体）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ): 0.72-1.00 (m, 4H), 1.53-1.60 (m, 3H), 2.00-2.11 (m, 1H), 2.21-2.34 (m, 1H), 2.59 (s, 1.5H), 2.74 (br s, 1.5H), 3.00-3.07 (m, 3H), 3.59-4.09 (m, 5H), 4.75-4.83 (m, 0.5H), 5.89-5.97 (m, 0.5H), 6.05-6.13 (m, 1H), 7.44-7.57 (m, 3H), 8.15-8.36 (m, 3H), 8.47 (s, 0.5H), 9.22 (s, 0.5H).

LCMS (ESI) m/z 532 $[M+H]^+$, t_R = 0.61 min, mode N.

[0436] 実施例５－９：エチル 5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-2-{(1S)-1-[{5-クロロ-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンゾイル}(メチル)アミノ]エチル}ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート　塩酸塩の合成

工程５－９－１：工程５－７－１と同様の手法を用いて、工程１－１－３で得られた化合物（1.0 g）及びエトキシメチレンマロン酸ジエチル（1.6 mL）よりエチル 2-{(1S)-1-[(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]エチル}-5-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート（210 mg, 褐色固体）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$, δ): 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.49 (s, 9H),

1.53 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 2.68 (br s, 3H), 4.40 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 5.28-5.68 (m, 1H), 5.92 (br s, 1H), 9.00 (s, 1H), 10.72 (br s, 1H).

LCMS (ESI) m/z 365 $[M+H]^+$, t_R = 0.84 min, mode N.

工程５－９－２：工程１－２－３と同様の手法を用いて、工程５－９－１で得られた化合物(200 mg) より、エチル 2-[(1S)-1-(メチルアミノ)エチル]-5-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート 塩酸塩 (170 mg, 褐色固体) を得た。

LCMS (ESI) m/z 265 $[M+H]^+$, t_R = 0.35 min, mode H.

工程５－９－３：工程１－２－４と同様の手法を用いて、工程５－９－２で得られた化合物 (170 mg) より、エチル 5-クロロ-2-[(1S)-1-(メチルアミノ)エチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート 塩酸塩 (160 mg, 褐色油状物) を得た。

LCMS (ESI) m/z 283 $[M+H]^+$, t_R = 0.68 min, mode H.

工程５－９－４：工程１－２－５と同様の手法を用いて、工程５－９－３で得られた化合物 (160 mg) より、エチル 5-{(3S)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピロリジン-1-イル}-2-[(1S)-1-(メチルアミノ)エチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート (230 mg, 褐色固体) を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$, δ): 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.41-1.46 (m, 12H), 1.92 (br s, 1H), 2.16-2.24 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 3.27-3.34 (m, 1H), 3.53- 3.61 (m, 1H), 3.65-3.79 (m, 2H), 4.29 (br s, 1H), 4.36 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 4.67 (br s, 1H), 6.05 (s, 1H), 8.82 (s, 1H).

LCMS (ESI) m/z 433 $[M+H]^+$, t_R = 0.53 min, mode N.

工程５－９－５：工程１－２－７と同様の手法を用いて、工程５－９－４で得られた化合物 (220 mg) より、エチル 5-{(3S)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピロリジン-1-イル}-2-{(1S)-1-[{5-クロロ-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンゾイル}(メチル)アミノ]エチル}ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート (200 mg, 白色固体) を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$, δ): 1.42-1.46 (m, 15H), 1.63 (d, J = 7.0 Hz,

1H), 1.66 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 1.92 (br s, 1H), 2.16-2.27 (m, 1H), 2.67 (s, 2H), 2.83 (s, 1H), 2.94 (s, 2H), 3.04 (s, 1H), 3.30-3.37 (m, 1H), 3.54-3.62 (m, 1H), 3.64-3.76 (m, 2H), 4.29 (br s, 1H), 4.34-4.43 (m, 2H), 4.65 (br s, 1H), 4.88-4.97 (m, 0.4H), 5.99-6.05 (m, 1H), 6.20-6.27 (m, 0.6H), 7.22-7.41 (m, 2H), 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 0.4H), 7.70 (d, J = 9.1 Hz, 0.6H), 9.10-9.19 (m, 1H), 9.45 (s, 0.6H), 10.70 (br s, 0.4H).

LCMS (ESI) m/z 664 $[M+H]^+$, t_R = 1.17 min, mode N.

工程５－９－６：工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程５－９－５得られた化合物（10 mg）より、表題化合物（10 mg, 白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 564 $[M+H]^+$, t_R = 0.59 min, mode N.

[0437] 実施例５－１０：5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-2-{(1S)-1-[{5-クロロ-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンゾイル}(メチル)アミノ]エチル}ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸　塩酸塩の合成

工程５－１０－１：工程５－９－５で得られた化合物（100 mg）のTHF(1.0 mL)溶液にMeOH（0.5 mL）及び2M KOH水溶液（150 μL）加え、室温で3時間撹拌した。反応溶液に飽和NH_4Cl水溶液を加え、$CHCl_3$で抽出操作を行った。有機層をBrineで洗浄後、 Phase Separatorを用いて水層を分離し、有機層を減圧下濃縮した。OH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：$CHCl_3$/MeOH = 100/0～80/20; v/v）で精製した後、逆相分取HPLCで精製し、5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-2-{(1S)-1-[{5-クロロ-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンゾイル}(メチル)アミノ]エチル}ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸　塩酸塩（60 mg, 白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 636 $[M+H]^+$, t_R = 0.81 min, mode N.工程５－１０－２：工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程５－１０－１で得られた化合物（8.0 mg）より、表題化合物（9.0 mg, 白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 536 $[M+H]^+$, t_R = 0.53 min, mode N.

[0438] 実施例５－１１：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-クロ

ロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-5-クロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミド　塩酸塩の合成

工程５－１１－１：工程１－１－２及び工程１－１－３と同様の手法を用いて、メチル（2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]ブタノエイト（33 g）より、tert-ブチル [(1S)-1-(5-アミノ-1H-ピラゾル-3-イル)プロピル]メチルカルバマート(32 g, 褐色ガム)を得た。

工程５－１１－２：工程１－１－４、工程１－２－３、工程１－２－４及び工程１－１－６と同様の手法を用いて、工程ー５－１１－１で得た化合物（600 mg）、エチル（2Z)-2-クロロ-3-エトキシプロプ-2-エノエイト（505 mg）及びtert-ブチル（3S)-ピロリジン-3-イルカルバマート（1.1 g）より、tert-ブチル[(3S)-1-{6-クロロ-2-[(1S)-1-(メチルアミノ)プロピル]-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル}ピロリジン-3-イル]カルバマート（530 mg, 無色アモルファス）を得た。

工程５－１１－３：工程１－２－７及び工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程５－１１－２で得られた化合物（40 mg）より、表題化合物（40 mg, 白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 540 $[M+H]^+$, t_R= 0.63 min, mode N.

[0439] 実施例５－１２：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-5-エチル-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミド　塩酸塩の合成

工程１－２－７及び工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程５－１１－２で得られた化合物（63 mg）及び5-エチル-2-[(メタンスルホニル)アミノ]安息香酸（44 mg）より、表題化合物（40 mg, 白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 534 $[M+H]^+$, t_R= 0.65 min, mode N.

[0440] 実施例５－１３：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-5-クロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミド　塩酸塩の合成

工程５－１３－１：工程１－１－４と同様の手法を用いて、工程５－１１－

１で得た化合物（1.1 g）及び(Z)-エチル 3-エトキシ-2-ヨードアクリルエイト（1.3 g）より、(S)-tert-ブチル（1-(6-ヨード-5-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)プロピル)(メチル)カルバマート（0.62 g　淡褐色固体）を得た。

工程５－１３－２：工程１－１－５～１－１－８と同様の手法を用いて、工程５－１３－１で得た化合物（100 mg）より、tert-ブチル（(S)-1-(2-((S)-1-(5-クロロ-N-メチル-2-(メチルスルホンアミド)ベンズアミド)プロピル)-6-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル)カルバマート（50 mg　白色固体）を得た。

工程５－１３－３：工程１－１－７と同様の手法を用いて、工程５－１３－１で得た化合物（11 mg）より、表題化合物（11mg　淡黄色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 632 $[M+H]^+$, t_R= 0.66 min, mode N.

[0441] 実施例５－１４：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-5-クロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミド塩酸塩の合成

工程５－１４－１：工程５－１３－２で得た化合物（20 mg）の THF（1.0 mL）および NMP（1.0 mL）溶液に(1,10-フェナントロリン)(トリフルオロメチル)銅(I)（26 mg）を加え、９０℃で３０分間撹拌した。反応溶液をセライトろ過し、不溶物を除いた後、有機層に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出操作を行なった。水層をPhase separatorを用いて分離した後、有機層を減圧濃縮した。

OH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：ヘキサン/EtOAc = 70/30～50/50; v/v)で精製することにより、tert-ブチル（(S)-1-(2-((S)-1-(5-クロロ-N-メチル-2-(メチルスルホンアミド)ベンズアミド)プロピル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル)カルバマート（12 mg, 黄色油状物質）を得た。

工程５－１４－２：工程１－１－７と同様の手法を用いて、工程５－１４－１で得た化合物（12 mg）より、表題化合物（11 mg, 淡黄色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 574 $[M+H]^+$, t_R= 0.67 min, mode N.

[0442] 実施例５－１５：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-シアノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-5-クロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミドの合成

工程５－１５－１：工程５－１３－２で得た化合物(50 mg)のDMF（1.4 mL）溶液にシアン化亜鉛（24 mg）およびトリス{トリス[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ホスフィネ}パラジウム(0)（29 mg）を加え、１００℃で９０分間撹拌した。反応溶液をセライトろ過し不溶物を除いた後、有機層を減圧濃縮した。

OH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：ヘキサン/EtOAc = 70/30～35/65; v/v）で精製することにより、tert-ブチル ((S)-1-(2-((S)-1-(5-クロロ-N-メチル-2-(メチルスルホンアミド)ベンズアミド)プロピル)-6-シアノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル)カルバマート（31 mg, 白色固体）を得た。

工程５－１５－２：工程２－７０－３と同様の手法を用いて、工程５－１５－１で得た化合物（29 mg）より、表題化合物（23 mg, 白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 531 $[M+H]^+$, t_R= 0.60 min, mode N.

[0443] 実施例５－１６：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-3-フルオロ-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-5-クロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミド塩酸塩の合成

工程５－１６－１：工程１－４－３で得た化合物（400 mg）の DMF（3 mL）溶液に、selectfluoro（商標）（364 mg）を加え、室温で2時間攪拌した。反応液をハイポ重曹水にあけ、EtOAc にて抽出を行った。その有機層を Brine で洗浄後、$MgSO_4$で乾燥ろ過後、溶媒を濃縮した。残渣をNH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動層：EtOAc）で精製し、tert-ブチル [(3S)-1-{3-フルオロ-6-メチル-2-[(1S)-1-(メチルアミノ)プロピル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル}ピロリジン-3-イル]カルバマート（40 mg, 無色アモルファス）を得た。

工程５－１６－２：工程１－２－７及び工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程５－１６－１で得られた化合物（40 mg）より、表題化合物（15 mg, 白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 538 $[M+H]^+$, t_R= 0.62 min, mode N.

[0444] 実施例５－１７：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-7-(モルホリン-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-5-クロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミド 塩酸塩の合成

工程５－１７－１：工程１－１－３で得た化合物（1000 mg）のMeOH溶液（10 mL）溶液に、ジメチルマロネート（922 mL)及び NaOMe（4 mL, 28%メタノール溶液）を加え、８０℃で６時間攪拌した。反応液を濃縮し、$CHCl_3$で希釈、酢酸で酸性とした後、$CHCl_3$にて抽出を行った。その有機層を$MgSO_4$で乾燥ろ過後、溶媒を濃縮し、tert-ブチル [(1S)-1-(7-ヒドロキシ-5-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)エチル]メチルカルバマート（1.57 g，褐色アモルファス）を得た。

工程５－１７－２：工程１－１－７及び工程１－２－４と同様の手法を用いて、工程５－１７－１で得た化合物（520 mg）より、(1S)-1-(5,7-ジクロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)-N-メチルエタン-1-アミン塩酸塩（580 mg, 褐色アモルファス）を得た。

工程５－１７－３：工程５－１７－２で得た化合物（580 mg）の$MeCN/H_2O$（6mL/6mL; v/v）溶液に、モルホリン（230 mg）及び$NaHCO_3$（600 mg）を加え、室温で１時間攪拌した。反応液を濃縮、$CHCl_3$で希釈し、ろ過に固形物を除き、濃縮することにより、粗生成物の(1S)-1-[5-クロロ-7-(モルホリン-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル]-N-メチルエタン-1-アミン（680 mg, 褐色アモルファス）を得た。

工程５－１７－４：工程１－１－８と同様の手法を用いて、工程５－１７－３で得た化合物（600mg）より、5-クロロ-N-{(1S)-1-[5-クロロ-7-(モルホリン-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル]エチル}-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミド（600 mg）を得た。

工程５－１７－５：工程５－１７－４で得た化合物（80 mg）のMeCN（1.5 mL）溶液に、NaHCO3（38 mg）及び(3S)-(-)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジン（56 mg）を加え、９０℃で８時間攪拌した。反応液を水にあけ、$CHCl_3$にて抽出を行った。その有機層を Brine で洗浄、$MgSO_4$で乾燥ろ過後、溶媒を濃縮した。残渣を分取HPLCにて精製し、tert-ブチル {(3S)-1-[2-{(1S)-1-[{5-クロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]ベンゾイル}(メチル)アミノ]エチル}-7-(モルホリン-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル]ピロリジン-3-イル}カルバマート（35 mg, 無色アモルファス）を得た。

工程５－１７－６：工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程５－１７－５で得た化合物（33 mg）より、表題化合物（25 mg, 白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 577 $[M+H]^+$, t_R= 0.42 min, mode N.

[0445] 実施例５－１８：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}エチル]-5-クロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミドの合成

工程：５－１８－１：工程５－１７－３および工程１－１－８と同様の手法を用いて、工程５－１７－２で得た化合物（570 mg）、メチルアミン40%メタノール溶液（0.2 mL）および5-クロロ-2-(メチルスルホンアミド)安息香酸（700 mg）より、(S)-5-クロロ-N-(1-(5-クロロ-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)エチル)-N-メチル-2-(メチルスルホンアミド)ベンズアミド（310 mg　白色固体）を得た。

工程５－１８－２：工程５－１８－１で得た化合物（20 mg）のDMF（1.0 mL）溶液に(3S)-(-)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジン（63 mg）およびトリエチルアミン（95 μL）を加え、マイクロウェーブを用いて１５０℃で４５分間撹拌した。得られた残渣を逆相分取HPLCで精製することにより、tert-ブチル ((S)-1-(2-((S)-1-(5-クロロ-N-メチル-2-(メチルスルホンアミド)ベンズアミド)エチル)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル)カルバマート（15 mg　黄色アモルファス）を得た。

工程５－１８－３：工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程５－１８－２で得られた化合物（15 mg）より、表題化合物（7.7 mg　白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 521 $[M+H]^+$, t_R= 0.71 min, mode H.

[0446] 実施例５－１９：N-{(1S)-1-[5-(アゼチジン-1-イル)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル]エチル}-5-クロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミドの合成

工程５－１８－２と同様の手法を用いて、工程５－１８－１で得た化合物（30 mg）およびアゼチジン（34 μL）より、表題化合物（14 mg　黄色アモルファス）を得た。

LCMS (ESI) m/z 492 $[M+H]^+$, t_R= 0.56 min, mode N.

[0447] 実施例５－２０：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-5-クロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミドの合成

工程５－２０－１：工程５－１７－１と同様の手法を用いて、工程５－１１－１で得た化合物（1.68 g）より、tert-ブチル [(1S)-1-(7-ヒドロキシ-5-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)プロピル]メチルカルバマート（2.35 g）を得た。

工程５－２０－２：工程１－２－４と同様の手法を用いて、工程５－２０－１で得た化合物（500 mg）をより、(1S)-1-(5,7-ジクロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)-N-メチルプロパン-1-アミン塩酸塩（600 mg, 褐色アモルファス）を得た。

工程５－２０－３：工程５－１７－３～工程５－１７－６と同様の手法を用いて、工程５－２０－２で得た化合物（600 mg）及びメチルアミンの12M水溶液（1.71 mL）より、表題化合物（40mg, 無色アモルファス）を得た。

LCMS (ESI) m/z 535 $[M+H]^+$, t_R= 0.79 min, mode N.

[0448] 実施例５－２１：N-{(1S)-1-[5-(アゼチジン-1-イル)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル]プロピル}-5-クロロ-2-[(メタンスルホニル)

アミノ]-N-メチルベンズアミドの合成

工程５－１７－３、工程１－２－７および工程５－１８－２と同様の手法を用いて、工程５－２０－２で得た化合物（92 mg）、メチルアミン40%メタノール溶液（0.12 mL）および5-クロロ-2-(メチルスルホンアミド)安息香酸（19 mg）およびアゼチジン（15 μL）より、表題化合物（14 mg　黄色アモルファス）を得た。

LCMS (ESI) m/z 506 $[M+H]^+$, t_R= 0.62 min, mode N.

[0449] 実施例５－２２：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-7-[(2,2-ジフルオロエチル)アミノ]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-5-クロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミドの合成

工程５－１７－３、工程１－２－７および工程５－１８－２と同様の手法を用いて、工程５－２０－２で得た化合物（100 mg）、2,2-ジフルオロエチルアミン(140 mg)、および(3S)-(-)-3-アミノピロリジン（93 μL）より、表題化合物（6.2 mg　白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 585 $[M+H]^+$, t_R= 0.92 min, mode H.

[0450] 実施例５－２３：N-[(1S)-1-(5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-7-{[2-(メタンスルホニル)エチル]アミノ}ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)プロピル]-5-クロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミドの合成

工程５－１７－３、工程１－２－７および工程５－１８－２と同様の手法を用いて、工程５－２０－２で得た化合物（100 mg）、2-メタンスルホニルエタン-1-アミン(210 mg)および(3S)-(-)-3-アミノピロリジン（129 μL）より、表題化合物（6.7 mg　白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 627 $[M+H]^+$, t_R= 0.82 min, mode H.

[0451] 実施例５－２４：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-7-[(2,2-ジフルオロエチル)(メチル)アミノ]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-5-エチル-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミド 塩酸塩の合成

工程５－２４－１：工程５－２０－２で得た化合物（400 mg）のEtOH溶液に、Et_3N（1.38 mL）及び2,2-ジフルオロ-N-メチル-エタンアミン塩酸塩（650 mg）を加え、65℃で30分間攪拌した。反応溶液を水にあけ、$CHCl_3$にて抽出を行った。その有機層をBrineで洗浄、$MgSO_4$で乾燥ろ過後、溶媒を濃縮した。残渣をNH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：ヘキサン/EtOAc = 50/50～0/100; v/v）にて精製し、5-クロロ-N-(2,2-ジフルオロエチル)-N-メチル-2-[(1S)-1-(メチルアミノ)プロピル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-アミン（220 mg, 無色油状物）を得た。

工程５－２４－２：工程１－２－７と同様の手法を用いて、工程２－２４－１で得た化合物（220 mg）、2-アミノ-5-エチル安息香酸（220 mg）より、N-[(1S)-1-[5-クロロ-7-[2,2-ジフルオロエチル(メチル)アミノ]ピラゾロ [1,5-a]ピリミジン-2-イル]プロピル]-5-エチル-2-(メタンスルホンアミド)-N-メチル-ベンズアミド（330 mg, 無色アモルファス）を得た。

工程５－２４－３：工程５－２４－２で得た化合物（60 mg）のNMP（1.2 mL）溶液に、tert-ブチル N-[(3S)-ピロリジン-3-イル]カーバメート（205 mg）、Et_3N（0.31 mL）を加え、150℃で40分間攪拌した。反応溶液を水にあけ、EtOAc にて抽出を行った。その有機層を Brineで洗浄、$MgSO_4$で乾燥ろ過後、溶媒を濃縮した。残渣をOH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：ヘキサン/EtOAc = 50/50～0/100; v/v）にて精製し、tert-ブチル N-[(3S)-1-[7-[2,2-ジフルオロエチル（メチル）アミノ]-2-[(1S)-1-[[5-エチル-2-(メタンスルホンアミド)ベンゾイル]-メチル-アミノ]プロピル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル]ピロリジン-3-イル]カーバメート（67 mg, 無色アモルファス）を得た。

工程５－２４－４：工程１－２－８と手法を用いて、工程５－２４－３で得た化合物（60mg）より、表題化合物（67 mg, 無色アモルファス）を得た。

”LCMS (ESI) m/z 593 $[M+H]^+$, t_R = 0.59 min, mode N.

[0452] 実施例５－２５：N-[(1S)-1-{5-[(2-アミノエチル)アミノ]-7-[(2,2-ジフルオロエチル)(メチル)アミノ]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-

5-エチル-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミド 塩酸塩の合成

工程５－２４－３、工程１－２－８と同様の手法を用いて、工程５－２４－２で得た化合物（60 mg）及びtert-ブチル N-(2-アミノエチル)カーバメート（170 mg）より、表題化合物（50 mg, 無色アモルファス）を得た。

LCMS (ESI) m/z 567 $[M+H]^+$, t_R= 0.63 min, mode N.

[0453] 実施例５－２６：N-[(1S)-1-{5-[(2-アミノ-2-メチルプロピル)アミノ]-7-[(2,2-ジフルオロエチル)(メチル)アミノ]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-5-エチル-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミド 塩酸塩の合成

工程５－２４－３と同様の手法を用いて、工程５－２４－２で得た化合物（60 mg）及び2-メチルプロパン-1,2-ジアミン（98 mg）より、表題化合物（38 mg, 無色アモルファス）を得た。

LCMS (ESI) m/z 595 $[M+H]^+$, t_R= 0.68 min, mode N.

[0454] 実施例５－２７：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチル-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-5-クロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミドの合成

工程５－２７－１：工程１－２－２および工程１－２－４と同様の手法を用いて、工程５－１１－１で得た化合物（2.0 g）およびメチルマロン酸ジエチル（2.0 mL）より、(S)-1-(5,7-ジクロロ-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)-N-メチルプロパン-1-アミン ヒドロクロリド（600 mg、白色固体）を得た。

工程５－２７－２：工程５－１７－３および工程１－２－７と同様の手法を用いて、工程５－２７－１で得た化合物（290 mg）およびメチルアミン40%メタノール溶液（0.36 mL）より、(S)-5-クロロ-N-(1-(5-クロロ-6-メチル-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)プロピル)-N-メチル-2-(メチルスルホンアミド)ベンズアミド（72 mg、無色アモルファス）を得た。

工程５－２７－３：工程５－１８－２と同様の手法を用いて、工程５－２７

－２で得た化合物（20 mg）および(3S)-(-)-3-アミノピロリジン（28 μL）より、表題化合物（7.5 mg，白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 549 $[M+H]^+$, t_R= 0.93 min, mode H.

[0455] 実施例５－２８：N-[(1S)-1-{7-[(2-アミノエチル)アミノ]-5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-5-クロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミドの合成

工程５－１７－３、工程１－２－７、工程５－１８－２および工程２－７０－３と同様の手法を用いて、工程５－２７－１で得た化合物（120 mg）、tert-ブチル（2-アミノエチル)カルバマート（300 mg）および(3S)-(-)-3-アミノピロリジン（37 μL）より、表題化合物（11 mg，白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 578 $[M+H]^+$, t_R= 0.69 min, mode H.

[0456] 実施例５－２９：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-7-(ジメチルアミノ)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-5-クロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミドの合成

工程５－１７－３、工程１－２－７、および工程５－１８－２と同様の手法を用いて、工程５－２７－１で得た化合物（110 mg）、ジメチルアミン（0.89 mL）および(3S)-(-)-3-アミノピロリジン（45 μL）より、表題化合物（20 mg，桃色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 563 $[M+H]^+$, t_R= 0.59 min, mode N.

[0457] 実施例５－３０：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチル-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-5-エチル-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミドの合成

工程５－１７－３、工程１－２－７、および工程５－１８－２と同様の手法を用いて、工程５－２７－１で得た化合物（50 mg）、メチルアミン40%メタノール溶液（63 μL）、5-エチル-2-(メチルスルホンアミド)安息香酸（45 mg）および(3S)-(-)-3-アミノピロリジン（64 μL）より、表題化合物（26 mg，白色固体）を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ)：0.95 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.25 (t, J = 7.

6 Hz, 3H), 1.68-1.81 (m, 1H), 1.92-2.04 (m, 2H), 2.09-2.19 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.67 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 3.22-3.32 (m, 4H), 3.53-3.68 (m, 2H), 3.69-3.79 (m, 2H), 4.57 (br t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 6.15-6.22 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.22-7.27 (m, 2H), 7.50 (d, J = 8.3 Hz, 1H).

LCMS (ESI) m/z 543 $[M+H]^+$, t_R= 0.53 min, mode N.

[0458] 実施例５－３１：N-[(1S)-1-(5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-7-{[2-(メタンスルホニル)エチル]アミノ}-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)プロピル]-5-クロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミドの合成

工程５－１７－３、工程１－２－７、および工程５－１８－２と同様の手法を用いて、工程５－２７－１で得た化合物（50 mg）、2-(メチルスルホニル)エタンアミン（100 mg）、5-クロロ-2-(メチルスルホンアミド)安息香酸（48 mg）および(3S)-(-)-3-アミノピロリジン（31 μL）より、表題化合物（8.2 mg, 白色固体）を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ)：0.99 (br s, 3H), 1.40-2.18 (m, 4H), 2.24 (br s, 3H), 2.81 (br s, 3H), 2.97 (br s, 3H), 3.01 (br s, 3H), 3.21-4.09 (m, 9H), 4.53 (br s, 1H), 6.06 (br s, 2H), 7.21-7.45 (m, 2H), 7.49 - 7.61(m, 1H).

LCMS (ESI) m/z 641 $[M+H]^+$, t_R= 0.51 min, mode N.

[0459] 実施例５－３２：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-7-[(2,2-ジフルオロエチル)アミノ]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-5-クロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミドの合成

工程５－１７－３、工程１－２－７、および工程５－１８－２と同様の手法を用いて、工程５－２７－１で得た化合物（50 mg）、2,2-ジフルオロエチルアミン（66 mg）、5-クロロ-2-(メチルスルホンアミド)安息香酸（50 mg）および(3S)-(-)-3-アミノピロリジン（82 μL）より、表題化合物（20 mg, 白

色固体）を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ)：0.99 (br t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.67-1.80 (m, 1H), 1.94-2.19 (m, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 3.24 - 3.32 (m, 1H), 3.55-3.69 (m, 2H), 3.70-3.80 (m, 2H), 3.80-3.93 (m, 2H), 4.51-4.62 (m, 1H), 5.87 (t, J = 4.2 Hz, 0.2H), 6.01 (t, J = 4.1 Hz, 0.6H), 6.07 (s, 1H), 6.09-6.18 (m, 1.2H), 7.33-7.43 (m, 2H), 7.55 (d, J = 8.7 Hz, 1H).

LCMS (ESI) m/z 599 $[M+H]^+$, t_R= 0.60 min, mode N.

[0460] 実施例５－３３：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-7-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-5-クロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミドの合成

工程５－１７－３、工程１－２－７、および工程５－１８－２と同様の手法を用いて、工程５－２７－１で得た化合物（50 mg）、3-フルオロアゼチジン塩酸塩（90 mg）、5-クロロ-2-(メチルスルホンアミド)安息香酸（51 mg）および(3S)-(-)-3-アミノピロリジン（88 μL）より、表題化合物（4.4 mg, 白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 593 $[M+H]^+$, t_R= 0.96 min, mode H.

[0461] 実施例５－３４：N-[(1S)-1-(5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-7-{[3-(メタンスルホニル)プロピル]アミノ}-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)プロピル]-5-クロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミドの合成

工程５－１７－３、工程１－２－７、および工程５－１８－２と同様の手法を用いて、工程５－２７－１で得た化合物（50 mg）、3-(メチルスルホニル)プロパン-1-アミン（110 mg）、5-クロロ-2-(メチルスルホンアミド)安息香酸（47 mg）および(3S)-(-)-3-アミノピロリジン（79 μL）より、表題化合物（18 mg, 白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 655 $[M+H]^+$, t_R= 0.51 min, mode N.

[0462] 実施例５－３５：N-[(1S)-1-(5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチル-7-{[2-(メチルスルファモイル)エチル]アミノ}ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)プロピル]-5-クロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミドの合成

工程５－１７－３、工程１－２－７、および工程５－１８－２と同様の手法を用いて、工程５－２７－１で得た化合物（50 mg）、2-アミノ-N-メチルエタンスルホンアミド（110 mg）、5-クロロ-2-(メチルスルホンアミド)安息香酸（45 mg）および(3S)-(-)-3-アミノピロリジン（110 μL）より、表題化合物（29 mg, 白色固体）を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ)：0.98 (br t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.70-1.82 (m, 1H), 1.94-2.06 (m, 2H), 2.08-2.19 (m, 4H), 2.21 (br s, 3H), 2.82 (br s, 6H), 2.97 (s, 3H), 3.26-3.80 (m, 7H), 3.98 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 4.53 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.82 (br s, 1H), 6.05 (s, 1H), 6.21 (br s, 1H), 7.32-7.44 (m, 2H), 7.57 (br d, J = 8.7 Hz, 1H).

LCMS (ESI) m/z 656 $[M+H]^+$, t_R= 0.53 min, mode N.

[0463] 実施例５－３６：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-7-[(2-シアノエチル)アミノ]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-5-クロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミドの合成

工程５－１７－３、工程１－２－７、および工程５－１８－２と同様の手法を用いて、工程５－２７－１で得た化合物（40 mg）、3-アミノプロピオニトリル（45 mg）、5-クロロ-2-(メチルスルホンアミド)安息香酸（43 mg）および(3S)-(-)-3-アミノピロリジン（100 μL）より、表題化合物（19 mg, 白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 588 $[M+H]^+$, t_R= 0.55 min, mode N.

[0464] 実施例５－３７：N-[(1S)-1-(5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-メチル-7-{[2-(メチルアミノ)エチル]アミノ}ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)プロピル]-5-クロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミドの合成

工程５－１７－３、工程１－２－７、工程５－１８－２および工程２－７０－３と同様の手法を用いて、工程５－２７－１で得た化合物（40 mg）、tert-ブチル（2-アミノエチル)(メチル)カルバマート（110 mg）、5-クロロ-2-(メチルスルホンアミド)安息香酸（42mg）および(3S)-(-)-3-アミノピロリジン（97 μL）より、表題化合物（26 mg, 白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 592 $[M+H]^+$, t_R= 0.70 min, mode H.

[0465] 実施例５－３８：N-[(1S)-1-{5-[(2-アミノ-2-メチルプロピル)アミノ]-7-[(2,2-ジフルオロエチル)アミノ]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-5-クロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミドの合成

工程５－３８－１：5-クロロ-2-(メチルスルホンアミド)安息香酸（193 mg）の$CHCl_3$溶液に、DMF（5 μL）および塩化オギザリル（328 μL）を室温で加えて4時間攪拌した。反応液を減圧留去し、残渣を減圧下乾燥したところ、粗生成物の5-クロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]安息香酸クロリド（217 mg、無色アモルファス）を得た。

工程５－３８－２：工程５－３８－１で得た化合物（208 mg）の$CHCl_3$溶液を氷冷し、工程５－２７－１で得た化合物（200 mg）およびトリエチルアミン（225 μL）を添加した。反応液を室温まで昇温し、1時間攪拌した。反応液に水を加えて$CHCl_3$で3回抽出した。有機層をPhase Separatorでろ過し、溶媒を減圧留去した。残渣をOH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：ヘキサン/EtOAc = 75/25～50/50; v/v）にて精製し、5-クロロ-N-[(1S)-1-(5,7-ジクロロ-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)プロピル]-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミド（275 mg, 無色アモルファス）を得た。

工程５－３８－３：工程５－３８－２で得た化合物（100 mg）のEtOH溶液に、2,2-ジフルオロエチルアミン（80 mg）およびトリエチルアミン（138 μL）を室温で添加した。60℃にて4時間攪拌後室温で3日間攪拌し、反応液を減圧留去した。残渣をOH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：ヘ

キサン/EtOAc = 75/25～50/50; v/v）にて精製し、5-クロロ-N-[(1S)-1-{5-クロロ-7-[(2,2-ジフルオロエチル)アミノ]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミド（111 mg, 無色アモルファス）を得た。

工程５－３８－４：工程５－１８－２と同様の手法を用いて、工程５－３８－３で得た化合物（100 mg）および2-メチルプロパン-1,2-ジアミン（94 μL）より、表題化合物（9.3mg, 淡茶色アモルファス)を得た。

LCMS (ESI) m/z 601 $[M+H]^+$, t_R= 0.66 min, mode N.

[0466] 実施例５－３９：N-[(1S)-1-(5-[(2-アミノ-2-メチルプロピル)アミノ]-7-{[2-(メタンスルホニル)エチル]アミノ}-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)プロピル]-5-クロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミドの合成

工程５－３８－３、および工程５－１８－２と同様の手法を用いて、工程５－３８－２で得た化合物（168 mg）、2-(メタンスルホニル)エタン-1-アミン 塩酸塩（266 mg）および2-メチルプロパン-1,2-ジアミン（105 μL）より、表題化合物（7.0 mg, 淡茶色アモルファス）を得た。

LCMS (ESI) m/z 643 $[M+H]^+$, t_R= 0.58 min, mode N.

[0467] 実施例５－４０：N-[(1S)-1-{5-[(2-アミノ-2-メチルプロピル)アミノ]-7-[(2,2-ジフルオロエチル)アミノ]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-5-エチル-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミドの合成

工程５－４０－１：工程５－１７－３と同様の手法を用いて、工程５－２７－１で得た化合物（200 mg）および2,2-ジフルオロエチルアミン（262 mg）より、5-クロロ-N-(2,2-ジフルオロエチル)-6-メチル-2-[(1S)-1-(メチルアミノ)プロピル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-アミン（93 mg, 淡黄色アモルファス）を得た。

工程５－４０－２：工程１－２－７、および工程５－１８－２と同様の手法を用いて、工程５－４０－１で得た化合物（45 mg）、5-エチル-2-[(メタン

スルホニル)アミノ]安息香酸（41 mg）および2-メチルプロパン-1,2-ジアミン（60 μL）より、表題化合物（29 mg, 淡褐色アモルファス）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$, δ)：0.93-0.99 (m, 3H), 1.20 (s, 6H), 1.22-1.30 (m, 3H), 1.95-2.01 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.64-2.71 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 3.31-3.41 (m, 2H), 3.78-3.87 (m, 2H), 4.55-4.62 (m, 1H), 5.40-5.46 (m, 1H), 5.96-6.05 (m, 2H), 7.20 (br s, 1H), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.45-7.52 (m, 1H).

LCMS (ESI) m/z 595 $[M+H]^+$, t_R= 0.68 min, mode N.

[0468] 実施例５－４１：N-[(1S)-1-{5-[(2-アミノ-2-メチルプロピル)アミノ]-7-[(2,2-ジフルオロエチル)アミノ]-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-4-フルオロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N,5-ジメチルベンズアミドの合成

工程１－２－７、および工程５－１８－２と同様の手法を用いて、工程５－４０－１で得た化合物（45 mg）、4-フルオロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-5-メチル安息香酸（42 mg）および2-メチルプロパン-1,2-ジアミン（28 μL）より、表題化合物（9.9 mg, 淡茶色アモルファス）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$, δ)：0.83-1.02 (m, 3H), 1.19-1.29 (m, 6H), 1.96-2.03 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 3.36-3.44 (m, 2H), 3.77-3.87 (m, 2H), 4.57-4.63 (m, 1H), 5.46-5.51 (m, 1H), 5.93-6.05 (m, 2H), 7.17-7.23 (m, 1H), 7.27-7.32 (m, 1H).

LCMS (ESI) m/z 599 $[M+H]^+$, t_R= 0.67 min, mode N.

[0469] 実施例５－４２：N-[(1S)-1-(5-[(2-アミノ-2-メチルプロピル)アミノ]-7-{[2-(メタンスルホニル)エチル]アミノ}-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)プロピル]-5-エチル-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミドの合成

工程５－３８－１、工程５－３８－２、工程５－３８－３および工程５－１８－２と同様の手法を用いて、5-エチル-2-[(メタンスルホニル)アミノ]安息香酸（243 mg）、工程５－２７－１で得た化合物（258 mg）、2-(メタンスル

ホニル)エタン-1-アミン 塩酸塩（240 mg）、および2-メチルプロパン-1,2-ジアミン（156 μL）より、表題化合物（19 mg, 褐色アモルファス）を得た。

LCMS (ESI) m/z 637 $[M+H]^+$, t_R= 0.60 min, mode N.

[0470] 実施例５－４３：N-[(1S)-1-(5-[(2-アミノ-2-メチルプロピル)アミノ]-7-{[2-(メタンスルホニル)エチル]アミノ}-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)プロピル]-4-フルオロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N,5-ジメチルベンズアミドの合成

工程５－３８－１、工程５－３８－２、工程５－３８－３および工程５－１８－２と同様の手法を用いて、4-フルオロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-5-メチル安息香酸（118 mg）、工程５－２７－１で得た化合物（123 mg）、2-(メタンスルホニル)エタン-1-アミン 塩酸塩（250 mg）、および2-メチルプロパン-1,2-ジアミン（325 μL）より、表題化合物（11 mg, 褐色アモルファス）を得た。

LCMS (ESI) m/z 641 $[M+H]^+$, t_R= 0.58 min, mode N.

[0471] 実施例５－４４：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-フルオロ-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-5-クロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミドの合成

工程５－４４－１：工程５－１１－１で得た化合物（200 mg）のエタノール溶液（3 mL）にフルオロマロン酸ジエチル（183 μL）及びNaOEt（610 μL, 20%エタノール溶液）を加え、マイクロウェーブ140℃で15分間攪拌した。反応液を濃縮し、1M塩酸水溶液（2 mL）を加えて酸性にし、クロロホルムで抽出、Phase Separatorでろ過、濃縮し、(S)-tert-ブチル（1-(6-フルオロ-7-ヒドロキシ-5-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)プロピル)(メチル)カルバマート（225 mg, 黄色アモルファス）を得た。

工程５－４４－２：工程１－２－４と同様の手法を用いて、工程５－４４－１で得た化合物（225 mg)より、(S)-1-(5,7-ジクロロ-6-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)-N-メチルプロパン-1-アミン塩酸塩（308 mg, 褐色

オイル）を得た。

工程５－４４－３：工程５－４４－２で得た化合物（308 mg）のイソプロパノール溶液（1 mL）にメチルアミン（81 μL，40%メタノール溶液）及びトリエチルアミン（230 μL）を加え室温で一晩攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、Phase Separatorでろ過、濃縮し、(S)-5-クロロ-6-フルオロ-N-メチル-2-(1-(メチルアミノ)プロピル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-アミン（131 mg，茶色アモルファス）を得た。

工程５－４４－４：工程１－２－７及び工程４－１９－２と同様の方法を用いて、工程５－４４－３で得た化合物（65 mg）及び5-クロロ-2-(メチルスルホンアミド)安息香酸（66 mg）より、表題化合物（3 mg，淡黄色アモルファス）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ)：0.95-1.09 (m, 3H), 1.65-2.22 (m, 4H), 2.58-2.71 (m, 3H), 3.12-3.21 (m, 3H), 3.47-3.78 (m, 8H), 4.46-4.60 (m, 0.5H), 5.65-5.75 (m, 0.5H), 5.97-6.04 (m, 1H), 6.49-7.35 (m, 3H).

LCMS (ESI) m/z 553 $[M+H]^+$, t_R= 0.61 min, mode N.

[0472] 実施例５－４５：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-フルオロ-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-5-エチル-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミドの合成

工程１－２－７及び工程４－１９－２と同様の方法を用いて、工程５－４４－３で得た化合物（64 mg）及び5-エチル-2-(メチルスルホンアミド)安息香酸（69 mg）より、表題化合物（3 mg，無色アモルファス）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, δ)：0.96-1.20 (m, 6H), 1.61-2.20 (m, 4H), 2.55-2.68 (m, 3H), 2.89-3.04 (m, 2H), 3.15-3.22 (m, 3H), 3.47 - 3.76 (m, 8H), 4.44-4.55 (m, 0.5H), 5.70-5.79 (m, 0.5H), 5.99 (s, 1H), 7.02-7.41 (m, 3H).

LCMS (ESI) m/z 547 $[M+H]^+$, t_R= 0.63 min, mode N.

[0473] 実施例５－４６：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-7-[(2,2-ジフルオロエチル)アミノ]-6-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}

プロピル]-5-クロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミドの合成

工程５－１７－３、工程１－２－７及び工程４－１９－２と同様の方法を用いて、工程５－４４－２で得た化合物（400 mg）及び2,2-ジフルオロエチルアミン（260 mg）より、表題化合物（15.2 mg，無色アモルファス）を得た。

LCMS (ESI) m/z 603 $[M+H]^+$, t_R= 0.64 min, mode N.

[0474] 実施例５－４７：N-[(1S)-1-(5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-フルオロ-7-{[2-(メタンスルホニル)エチル]アミノ}ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)プロピル]-5-クロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミドの合成

工程５－１７－３、工程１－２－７及び工程４－１９－２と同様の方法を用いて、工程５－４４－２で得た化合物（400 mg）及び2-メタンスルホニルエタン-1-アミン（390 mg）より、表題化合物（15.2 mg，無色アモルファス）を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ)：0.99 (br t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.78 (td, J = 12.5, 6.1 Hz, 1H), 1.93-2.07 (m, 2H), 2.15 (td, J = 12.5, 7.3 Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 3.41-3.52 (m, 3H), 3.67-3.79 (m, 2H), 3.82-3.92 (m, 2H), 4.05-4.24 (m, 2H), 4.52 (br dd, J = 9.9, 5.4 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 6.44 (br t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.34 (br s, 1H), 7.40 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.6 Hz, 1H).

LCMS (ESI) m/z 645 $[M+H]^+$, t_R= 0.57 min, mode N.

[0475] 実施例５－４８：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-5-クロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミドの合成

工程５－４８－１：工程５－４４－２で得た化合物（400 mg）の酢酸（10 mL）溶液に氷冷下でZn（232 mg）を加え、室温で一晩攪拌した。氷冷下でZn（232 mg）を追加し、室温で3時間攪拌した。反応液を濃縮し、重曹水、酢酸エチルを加え、セライトろ過し、酢酸エチルで抽出、$MgSO_4$で乾燥、ろ過濃縮し

た。逆相分取HPLCで精製し、(S)-1-(5-クロロ-6-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)-N-メチルプロパン-1-アミン（5 mg，淡黄色アモルファス）を得た。

工程５－４８－２：工程１－２－７と同様の方法を用いて、工程５－４８－１で得た化合物（5 mg）及び5-クロロ-2-(メチルスルホンアミド)安息香酸（6 mg）より、5-クロロ-N-((1S)-1-(5-((3a,7a-ジヒドロ-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)オキシ)-6-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)プロピル)-N-メチル-2-(メチルスルホンアミド)ベンズアミド（3 mg，無色アモルファス）を得た。

工程５－４８－３：工程５－４８－２で得られた化合物（3 mg）のDMF溶液（1 mL）にトリエチルアミン（29 mL）及び(S)-ピロリジン-3-アミン（9 mL）を加え、マイクロウェーブ140℃で30分間攪拌した。反応液にメタノール（500 mL）を加え、逆相分取HPLCで精製し、表題化合物（3 mg，無色アモルファス）を得た。

LCMS (ESI) m/z 524 $[M+H]^+$, t_R= 0.60 min, mode N.

[0476] 実施例５－４９：5-クロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチル-N-[(1S)-1-(5,6,7-トリメチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)プロピル]ベンズアミドの合成

工程５－４９－１：工程５－１１－１で得た化合物（500 mg）の AcOH（9.8 mL）溶液に、3-メチルペンタン-2,4-ジオン（687 μL）を加え、110℃で２時間攪拌した。反応液を濃縮し、分取HPLCにて精製し、(S)-tert-ブチルメチル(1-(5,6,7-トリメチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)プロピル)カルバマート（490 mg，白色固体）を得た。

工程５－４９－２：工程１－１－７、工程１－２－７と同様の手法を用いて、工程５－４９－１で得られた化合物（40 mg）より、表題化合物（36 mg，白色固体）を得た。

LCMS (ESI) m/z 464 $[M+H]^+$, t_R= 1.06 min, mode N.

[0477] 実施例５－５０：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6,7-ジ

メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-5-エチル-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミドの合成

工程５－５０－１：工程１－１－８と同様の手法を用いて、工程５－１１－１で得た化合物（100 mg）及び2-メチル-3-オキソブタン酸（54.8 mg）より、tert-ブチル メチル{(1S)-1-[5-(2-メチル-3-オキソブタンアミド)-1H-ピラゾル-3-イル]プロピル}カルバマート（70 mg，薄黄色油状物）を得た。

工程５－５０－２：工程５－５０－１で得た化合物（67.7 mg）のDMF（2.0 mL）溶液にCs_2CO_3（125 mg）を加えて８０℃で２時間撹拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧濃縮、乾燥して得られた残渣をOH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：ヘキサン/EtOAc = 90/10～0/100; v/v）にて精製することでtert-ブチル [(1S)-1-(6,7-ジメチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)プロピル]メチルカルバマート（8.5 mg、薄黄色アモルファス）を得た。

工程５－５０－３：工程１－１－５及び工程１－１－６と同様の手法を用いて、工程５－５０－２で得た化合物（8.5 mg）及び（S）－ベンジル　ピロリジン 3-イルカルバマート（13.2 mg）より、ベンジル[(3S)-1-(2-{(1S)-1-[(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]プロピル}-6,7-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル]カルバマート（10.7 mg，無色アモルファス）を得た。

工程５－５０－４：工程１－１－７及び工程１－１－８、工程１－１－９と同様の手法を用いて、工程５－５０－３で得られた化合物（11 mg）及び5-エチル-2-[(メタンスルホニル)アミノ]安息香酸（10 mg）より表題化合物（5.8 mg、無色アモルファス）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$, δ)：0.97 (br t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.19-1.26 (m, 3H), 1.74 (td, J = 13.0, 6.6 Hz, 1H), 1.90-2.01 (m, 2H), 2.13 (td, J = 13.0, 6.6 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.61-2.70 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 3.32 (dd, J = 10.3, 5.0 Hz, 1H), 3.55-3.68 (m, 2H), 3.70-3.79 (m, 2H), 4.62 (br s, 1H), 6.07 (s, 1H), 7.07-7.

20 (m, 1H), 7.23 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.3 Hz, 1H).
LCMS (ESI) m/z 528.3 $[M+H]^+$, t_R= 0.63 min, mode N.

[0478] 実施例５－５１：N-[(1S)-1-{5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-7,8-ジヒドロ-6H-シクロペンタ[e]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル}プロピル]-5-クロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミドの合成

工程５－５１－１：工程１－１－８と同様の手法を用いて、工程５－１１－１で得た化合物（498 mg）及び2-オキソシクロペンタン-1-カルボン酸（418 mg）より、tert-ブチル メチル[(1S)-1-{5-[(2-オキソシクロペンタン-1-カルボニル)アミノ]-1H-ピラゾル-3-イル}プロピル]カルバマート（59 mg, 薄黄色アモルファス）を得た。

工程５－５１－２：工程５－５１－１で得た化合物（59 mg）の酢酸(1.5 mL) 溶液を７０℃で３０時間撹拌した。反応液を減圧濃縮、乾燥して得られた残渣及び5-クロロ-2-[(メタンスルホニル)アミノ]安息香酸（15.7 mg）より、工程１－２－４及び工程１－２－７と同様の手法を用いることで、5-クロロ-N-[(1S)-1-(5-クロロ-7,8-ジヒドロ-6H-シクロペンタ[e]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)プロピル]-2-[(メタンスルホニル)アミノ]-N-メチルベンズアミド（4.5 mg、薄黄色アモルファス）を得た。

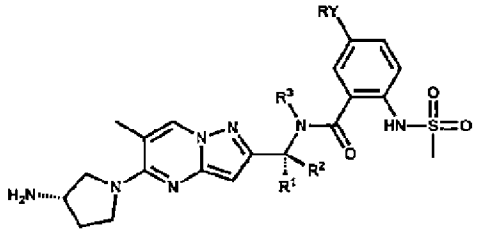
工程５－５１－３：工程５－１８－２と同様の手法を用いて、工程５－５１－２で得られた化合物（4.5 mg）より表題化合物（3.7 mg、無色アモルファス）を得た。

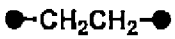
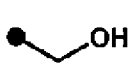
LCMS (ESI) m/z 546.1 $[M+H]^+$, t_R= 0.59 min, mode N.

[0479] 実施例１－１～１－１２で得られた化合物の構造式を表２に、実施例２－１～２－１６１で得られた化合物の構造式を表３－１～３－１９に、実施例３－１～３－９１で得られた化合物の構造式を表４－１～４－１０に、実施例４－１～４－６１で得られた化合物の構造式を表５－１～表５－７に、実施例５－１～５－５１で得られた化合物の構造式を表６－１～６－６に、記載する。

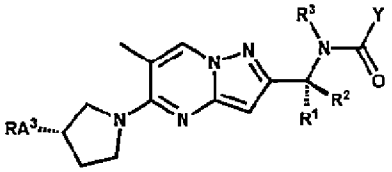
[0480]

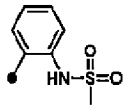
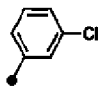
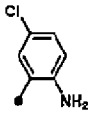
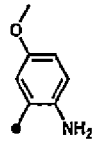
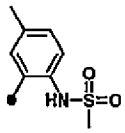
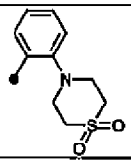
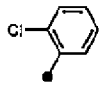
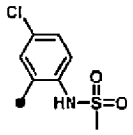
[表2]



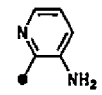
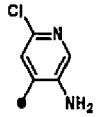
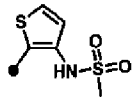
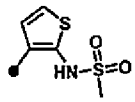
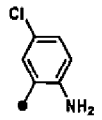
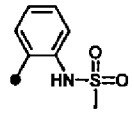
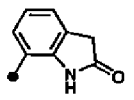
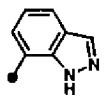
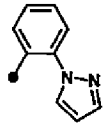
実施例	R^1	R^2	R^3	RY	salt	活性値
1-1	H	Me	Me	Cl	free	A
1-2	H	Me	Pr	Cl	HCl	A
1-3	H	Et	Me	Cl	HCl	A
1-4	H	Et	Me	Me	HCl	A
1-5	H	Et	Et	Me	HCl	A
1-6	H	Pr	Me	Me	HCl	A
1-7	H	Pr	Et	Me	HCl	A
1-8	H	H	Me	Cl	HCl	B
1-9	H	iPr	Me	Cl	free	B
1-10			Me	Cl	free	B
1-11	H		Et	Cl	HCl	A
1-12	H		Me	Cl	HCl	C

[0481] [表3-1]



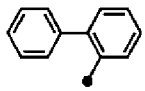
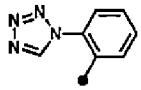
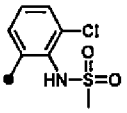
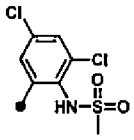
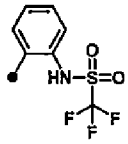
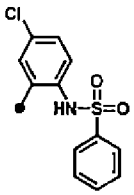
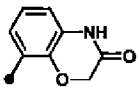
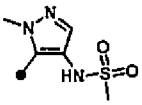
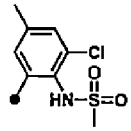
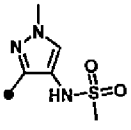
実施例	R^1	R^2	R^3	RA^3	Y	salt	活性値
2-1	H	Me	Me	NH_2		free	A
2-2	H	Me	Me	NH_2		free	A
2-3	H	Me	Me	NH_2		free	A
2-4	H	Me	Me	NH_2		free	B
2-5	H	Me	Me	NH_2		free	B
2-6	H	Me	Me	NH_2		free	A
2-7	H	Me	Me	NH_2		free	B
2-8	H	Me	Me	NH_2		free	A
2-9	Me	H	Me	NH_2		HCl	C
2-10	H	Et	Me	NH_2		HCl	C

[0482] [表3-2]

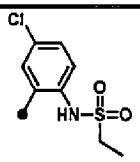
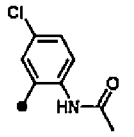
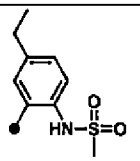
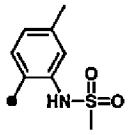
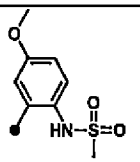
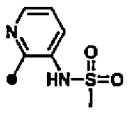
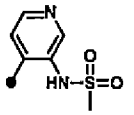
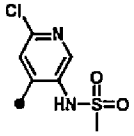
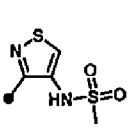
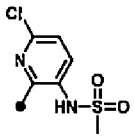
実施例	R^1	R^2	R^3	RA^3	Y	salt	活性値
2-11	H	Et	Me	NH_2		HCl	C
2-12	H	Et	Me	NH_2		HCl	C
2-13	H	Et	Me	NH_2		HCl	A
2-14	H	Et	Me	NH_2		HCl	B
2-15	H	Et	Me	NH_2		HCl	A
2-16	H	Et	Me	NH_2		HCl	A
2-17	H	Et	Me	NH_2		HCl	A
2-18	H	Et	Me	NH_2		HCl	A
2-19	H	Et	Me	NH_2		HCl	B
2-20	H	Et	Me	NH_2		HCl	B

[0483]

[表3-3]

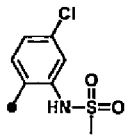
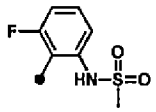
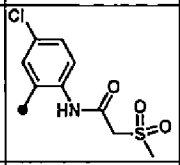
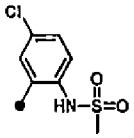
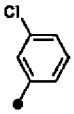
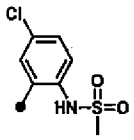
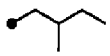
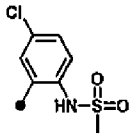
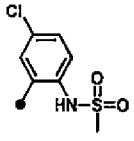
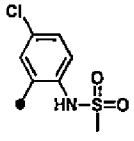
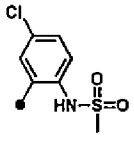
実施例	R^1	R^2	R^3	RA^3	Y	salt	活性値
2-21	H	Et	Me	NH_2		HCl	B
2-22	H	Et	Me	NH_2		HCl	A
2-23	H	Et	Me	NH_2		HCl	A
2-24	H	Et	Me	NH_2		HCl	A
2-25	H	Et	Me	NH_2		HCl	B
2-26	H	Et	Me	NH_2		HCl	A
2-27	H	Et	Me	NH_2		HCl	B
2-28	H	Et	Me	NH_2		HCl	B
2-29	H	Et	Me	NH_2		HCl	A
2-30	H	Et	Me	NH_2		HCl	B

[0484] [表3-4]

実施例	R^1	R^2	R^3	RA^3	Y	salt	活性値
2-31	H	Me	Me	NH_2		free	A
2-32	H	Me	Me	NH_2		free	A
2-33	H	Et	Me	NH_2		HCl	A
2-34	H	Et	Me	NH_2		HCl	A
2-35	H	Et	Me	NH_2		HCl	A
2-36	H	Et	Me	NH_2		HCl	B
2-37	H	Et	Me	NH_2		HCl	B
2-38	H	Et	Me	NH_2		HCl	B
2-39	H	Et	Me	NH_2		HCl	B
2-40	H	Et	Me	NH_2		HCl	A

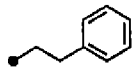
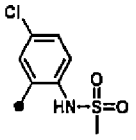
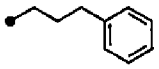
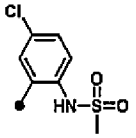
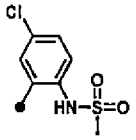
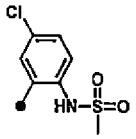
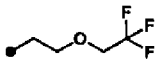
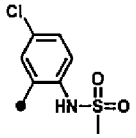
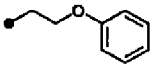
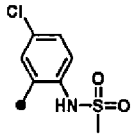
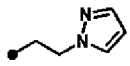
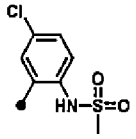
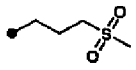
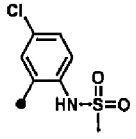
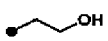
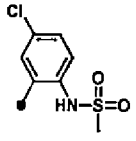
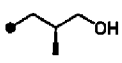
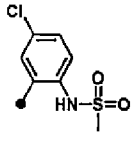
[0485]

[表3-5]

実施例	R^1	R^2	R^3	RA^3	Y	salt	活性値
2-41	H	Et	Me	NH_2		HCl	A
2-42	H	Et	Me	NH_2		HCl	A
2-43	H	Et	Me	NH_2		HCl	A
2-44	H	Me	Et	NH_2		free	A
2-45	H	Me	iPr	NH_2		free	B
2-46	H	Me	Bu	NH_2		HCl	A
2-47	H	Me		NH_2		HCl	A
2-48	H	Me		NH_2		HCl	A
2-49	H	Me		NH_2		HCl	A
2-50	H	Me		NH_2		HCl	A

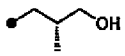
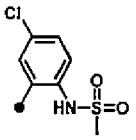
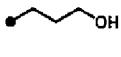
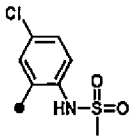
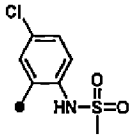
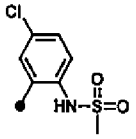
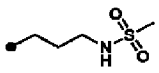
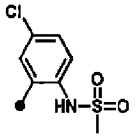
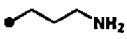
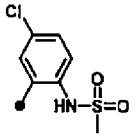
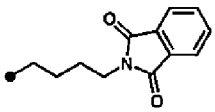
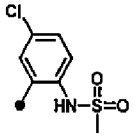
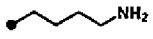
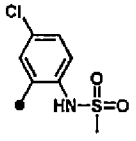
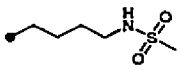
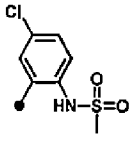
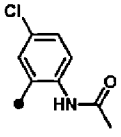
[0486]

[表3-6]

実施例	R^1	R^2	R^3	RA^3	Y	salt	活性値
2-51	H	Me		NH_2		HCl	B
2-52	H	Me		NH_2		HCl	A
2-53	H	Me		NH_2		HCl	A
2-54	H	Me		NH_2		HCl	A
2-55	H	Me		NH_2		HCl	A
2-56	H	Me		NH_2		HCl	A
2-57	H	Me		NH_2		HCl	B
2-58	H	Me		NH_2		HCl	A
2-59	H	Me		NH_2		free	A
2-60	H	Me		NH_2		HCl	B

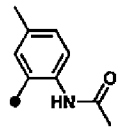
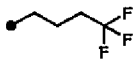
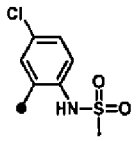
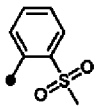
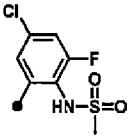
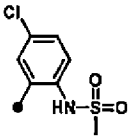
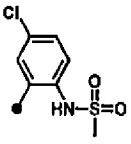
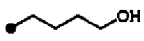
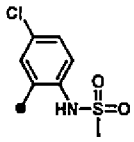
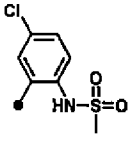
[0487]

[表3-7]

実施例	R^1	R^2	R^3	RA^3	Y	salt	活性値
2-61	H	Me		NH_2		HCl	A
2-62	H	Me		NH_2		HCl	A
2-63	H	Me		NH_2		HCl	A
2-64	H	Me		NH_2		HCl	C
2-65	H	Me		NH_2		HCl	A
2-66	H	Et		H		HCl	C
2-67	H	Me		NH_2		HCl	A
2-68	H	Me		NH_2		HCl	B
2-69	H	Me		NH_2		HCl	A
2-70	H	Et	Me	NH_2		free	A

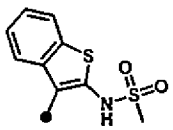
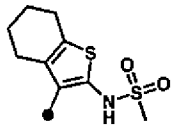
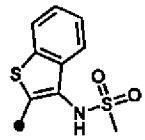
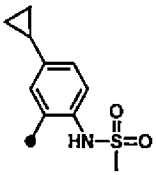
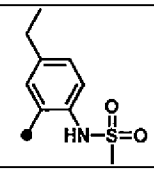
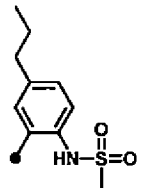
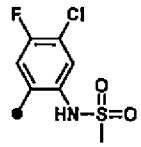
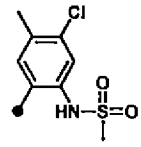
[0488]

[表3-8]

実施例	R^1	R^2	R^3	RA^3	Y	salt	活性値
2-71	H	Et	Me	NH_2		free	A
2-72	H	Me		NH_2		HCl	A
2-73	H	Et	Me	NH_2		HCl	C
2-74	H	Et	Me	NH_2		HCl	A
2-75	H	Et	Et	NH_2		HCl	A
2-76	H	Et		NH_2		HCl	A
2-77	H	Et		NH_2		HCl	A
2-78	H	Et		NH_2		HCl	A

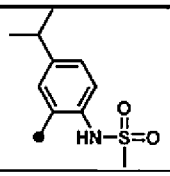
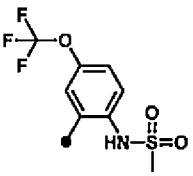
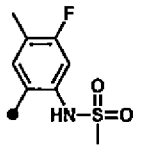
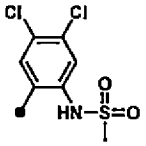
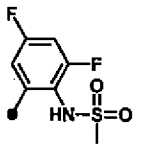
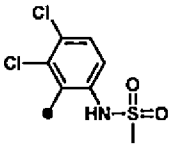
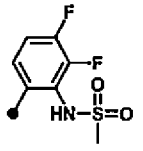
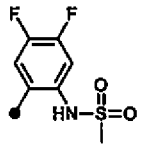
[0489]

[表3-9]

実施例	R^1	R^2	R^3	RA^3	Y	salt
2-79	H	Et	Me	NH_2		HCl
2-80	H	Et	Me	NH_2		HCl
2-81	H	Et	Me	NH_2		HCl
2-82	H	Et	Me	NH_2		HCl
2-83	H	Et	Me	H		free
2-84	H	Et	Me	NH_2		HCl
2-85	H	Et	Me	NH_2		HCl
2-86	H	Et	Me	NH_2		HCl

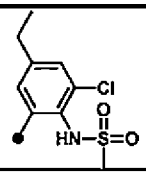
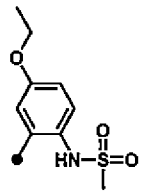
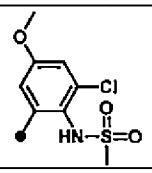
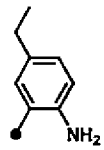
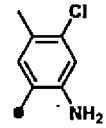
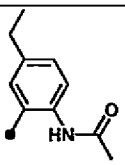
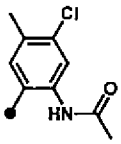
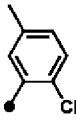
[0490]

[表3-10]

実施例	R^1	R^2	R^3	RA^3	Y	salt
2-87	H	Et	Me	NH_2		HCl
2-88	H	Et	Me	NH_2		HCl
2-89	H	Et	Me	NH_2		HCl
2-90	H	Et	Me	NH_2		HCl
2-91	H	Et	Me	NH_2		HCl
2-92	H	Et	Me	NH_2		HCl
2-93	H	Et	Me	NH_2		HCl
2-94	H	Et	Me	NH_2		HCl

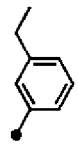
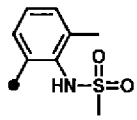
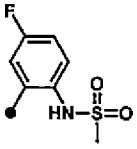
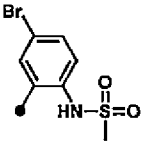
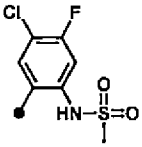
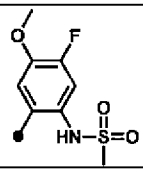
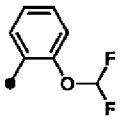
[0491]

[表3-11]

実施例	R^1	R^2	R^3	RA^3	Y	salt
2-95	H	Et	Me	NH_2		HCl
2-96	H	Et	Me	NH_2		HCl
2-97	H	Et	Me	NH_2		HCl
2-98	H	Et	Me	NH_2		HCl
2-99	H	Et	Me	NH_2		HCl
2-100	H	Et	Me	NH_2		free
2-101	H	Et	Me	NH_2		free
2-102	H	Et	Me	NH_2		HCl

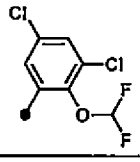
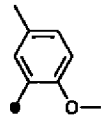
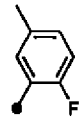
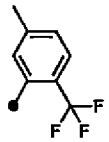
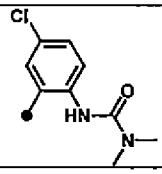
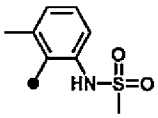
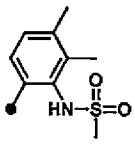
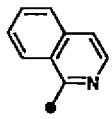
[0492]

[表3-12]

実施例	R^1	R^2	R^3	RA^3	Y	salt
2-103	H	Et	Me	NH_2		HCl
2-104	H	Et	Me	NH_2		HCl
2-105	H	Et	Me	NH_2		HCl
2-106	H	Et	Me	NH_2		HCl
2-107	H	Et	Me	NH_2		HCl
2-108	H	Et	Me	NH_2		HCl
2-109	H	Et	Me	NH_2		HCl
2-110	H	Et	Me	NH_2		HCl

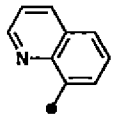
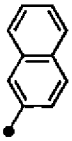
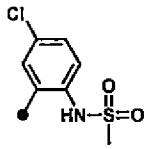
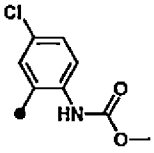
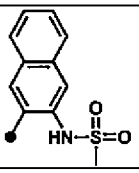
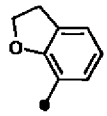
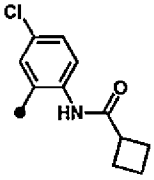
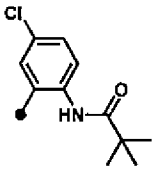
[0493]

[表3-13]

実施例	R^1	R^2	R^3	RA^3	Y	salt
2-111	H	Et	Me	NH_2		HCl
2-112	H	Et	Me	NH_2		HCl
2-113	H	Et	Me	NH_2		HCl
2-114	H	Et	Me	NH_2		HCl
2-115	H	Et	Me	NH_2		free
2-116	H	Et	Me	NH_2		HCl
2-117	H	Et	Me	NH_2		HCl
2-118	H	Et	Me	NH_2		HCl

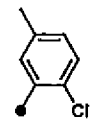
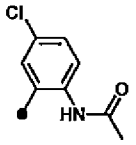
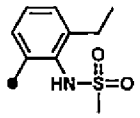
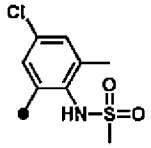
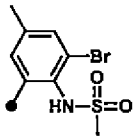
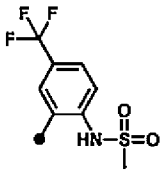
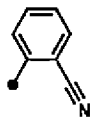
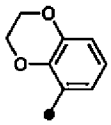
[0494]

[表3-14]

実施例	R^1	R^2	R^3	RA^3	Y	salt
2-119	H	Et	Me	NH_2		HCl
2-120	H	Et	Me	NH_2		HCl
2-121	H	Et	Me	H		free
2-122	H	Et	Me	NH_2		free
2-123	H	Et	Me	NH_2		HCl
2-124	H	Et	Me	NH_2		free
2-125	H	Et	Me	NH_2		free
2-126	H	Et	Me	NH_2		free

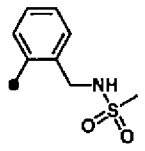
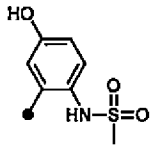
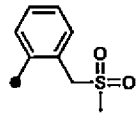
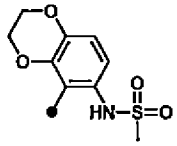
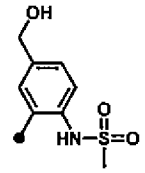
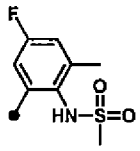
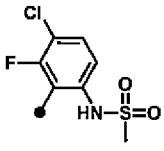
[0495]

[表3-15]

実施例	R^1	R^2	R^3	RA^3	Y	salt
2-127	H	Et	Me	H		free
2-128	H	Et	Me	H		free
2-129	H	Et	Me	NH_2		HCl
2-130	H	Et	Me	NH_2		HCl
2-131	H	Et	Me	NH_2		HCl
2-132	H	Et	Me	NH_2		HCl
2-133	H	Et	Me	NH_2		free
2-134	H	Et	Me	NH_2		free

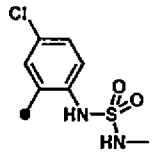
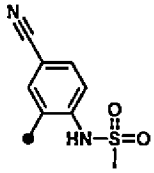
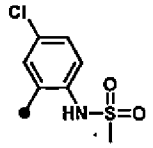
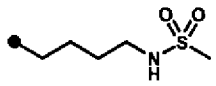
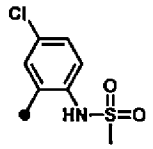
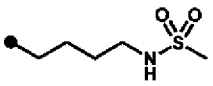
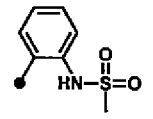
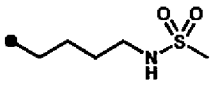
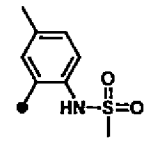
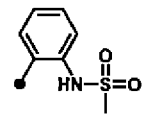
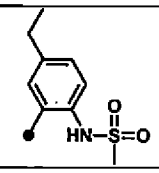
[0496]

[表3-16]

実施例	R^1	R^2	R^3	RA^3	Y	salt
2-135	H	Et	Me	NH_2		free
2-136	H	Et	Me	NH_2		HCl
2-137	H	Et	Me	NH_2		HCl
2-138	H	Et	Me	NH_2		HCl
2-139	H	Et	Me	NH_2		free
2-140	H	Et	Me	NH_2		HCl
2-141	H	Et	Me	NH_2		HCl
2-142	H	Et	Me	NH_2		HCl

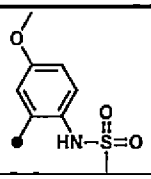
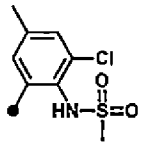
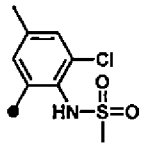
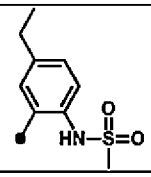
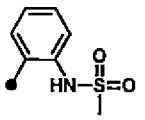
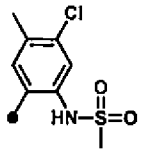
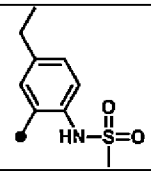
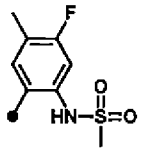
[0497]

[表3-17]

実施例	R^1	R^2	R^3	RA^3	Y	salt
2-143	H	Et	Me	NH_2		free
2-144	H	Et	Me	NH_2		free
2-145	H	Et		NH_2		HCl
2-146	H	Et		NH_2		HCl
2-147	H	Et		NH_2		HCl
2-148	H	Et		NH_2		HCl
2-149	H	Et	Et	NH_2		HCl
2-150	H	Et	Et	NH_2		HCl

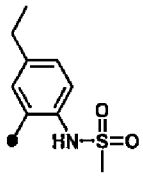
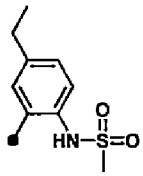
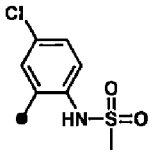
[0498]

[表3-18]

実施例	R^1	R^2	R^3	RA^3	Y	salt
2-151	H	Et	Et	NH_2		HCl
2-152	H	Et	Et	NH_2		HCl
2-153	H	Et		NH_2		HCl
2-154	H	Pr	Me	NH_2		HCl
2-155	H	Pr	Me	NH_2		HCl
2-156	H	Pr	Me	NH_2		HCl
2-157	H	Pr	Et	NH_2		HCl
2-158	H	Pr	Me	NH_2		HCl

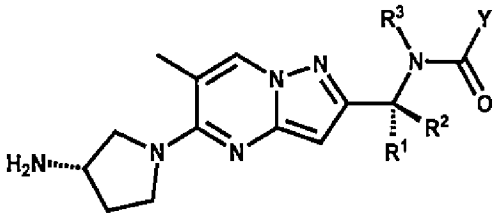
[0499]

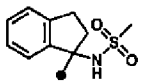
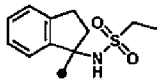
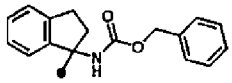
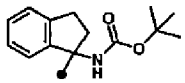
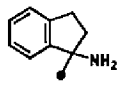
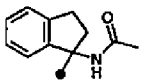
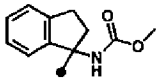
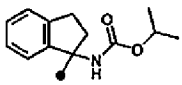
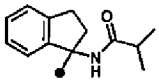
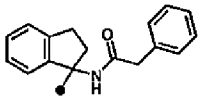
[表3-19]

実施例	R^1	R^2	R^3	RA^3	Y	salt
2-159	H	Pr		NH_2		HCl
2-160	H	Me	Me	NH_2		HCl
2-161	H	Me		NH_2		HCl

[0500]

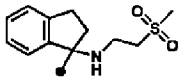
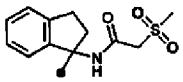
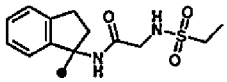
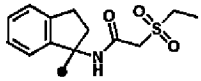
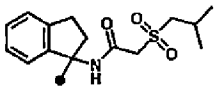
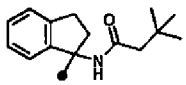
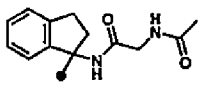
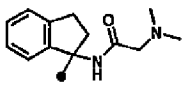
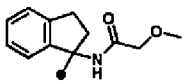
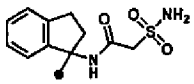
[表4-1]



実施例	R^1	R^2	R^3	Y	salt	活性値	備考
3-1	H	Me	Me		HCl	A	ジアステレオマー混合物
3-2	H	Me	Me		HCl	C	ジアステレオマー混合物
3-3	H	Me	Me		HCl	B	ジアステレオマー混合物
3-4	H	Me	Me		free	A	ジアステレオマー混合物
3-5	H	Me	Me		HCl	A	ジアステレオマー混合物
3-6	H	Me	Me		HCl	B	ジアステレオマー混合物
3-7	H	Me	Me		HCl	A	ジアステレオマー混合物
3-8	H	Me	Me		free	A	ジアステレオマー混合物
3-9	H	Me	Me		free	B	ジアステレオマー混合物
3-10	H	Me	Me		free	A	ジアステレオマー混合物

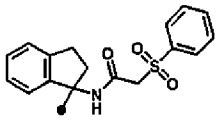
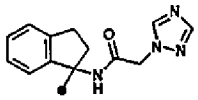
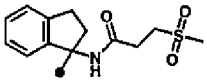
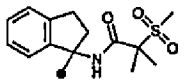
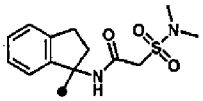
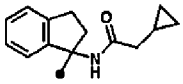
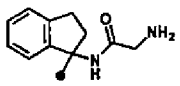
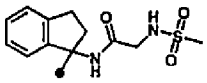
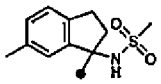
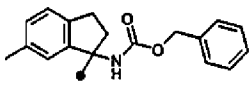
[0501]

[表4-2]

実施例	R^1	R^2	R^3	Y	salt	活性値	備考
3-11	H	Me	Me		HCl	B	ジアステレオマー混合物
3-12	H	Me	Me		HCl	A	ジアステレオマー混合物
3-13	H	Me	Me		HCl	A	ジアステレオマー混合物
3-14	H	Me	Me		HCl	A	ジアステレオマー混合物
3-15	H	Me	Me		HCl	A	ジアステレオマー混合物
3-16	H	Me	Me		HCl	A	ジアステレオマー混合物
3-17	H	Me	Me		HCl	B	ジアステレオマー混合物
3-18	H	Me	Me		HCl	B	ジアステレオマー混合物
3-19	H	Me	Me		HCl	B	ジアステレオマー混合物
3-20	H	Me	Me		HCl	A	ジアステレオマー混合物

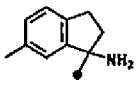
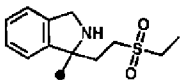
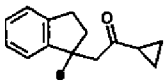
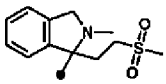
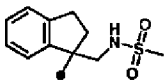
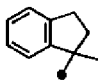
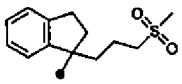
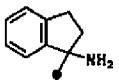
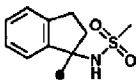
[0502]

[表4-3]

実施例	R^1	R^2	R^3	Y	salt	活性値	備考
3-21	H	Me	Me		HCl	A	ジアステレオマー混合物
3-22	H	Me	Me		HCl	B	ジアステレオマー混合物
3-23	H	Me	Me		HCl	A	ジアステレオマー混合物
3-24	H	Me	Me		HCl	B	ジアステレオマー混合物
3-25	H	Me	Me		HCl	A	ジアステレオマー混合物
3-26	H	Me	Me		free	A	ジアステレオマー混合物
3-27	H	Me	Me		HCl	B	ジアステレオマー混合物
3-28	H	Me	Me		HCl	A	ジアステレオマー混合物
3-29	H	Me	Me		HCl	A	ジアステレオマー混合物
3-30	H	Me	Me		HCl	B	ジアステレオマー混合物

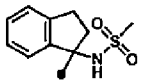
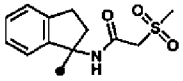
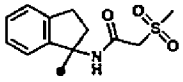
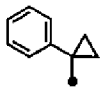
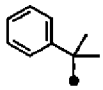
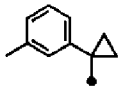
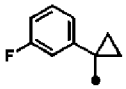
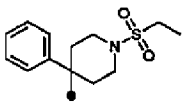
[0503]

[表4-4]

実施例	R^1	R^2	R^3	Y	salt	活性値	備考
3-31	H	Me	Me		HCl	B	ジアステレオマー混合物
3-32	H	Me	Me		HCl	C	ジアステレオマー混合物
3-33	H	Me	Me		free	B	ジアステレオマー混合物
3-34	H	Me	Me		free	C	ジアステレオマー混合物
3-35	H	Me	Me		HCl	A	ジアステレオマー混合物
3-36	H	Me	Me		HCl	B	ジアステレオマー混合物
3-37	H	Me	Me		HCl	A	ジアステレオマー混合物
3-38	H	Me	Me		HCl	A	ジアステレオマー混合物
3-39	H	Me	Me		HCl	A	単一ジアステレオマー
3-40	H	Me	Me		HCl	A	単一ジアステレオマー

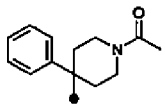
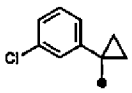
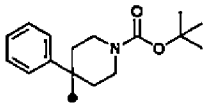
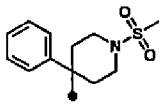
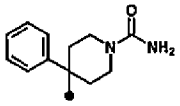
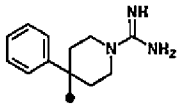
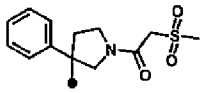
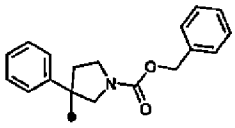
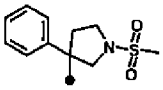
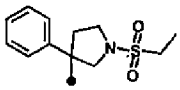
[0504]

[表4-5]

実施例	R^1	R^2	R^3	Y	salt	活性値	備考
3-41	H	Me	Me		HCl	B	単一ジアステレオマー
3-42	H	Me	Me		HCl	A	単一ジアステレオマー
3-43	H	Me	Me		HCl	A	単一ジアステレオマー
3-44	H	Me	Me		HCl	B	ジアステレオマー混合物
3-45	H	Me	Me		HCl	A	
3-46	H	Me	Me		HCl	C	
3-47	H	Me	Me		HCl	B	
3-48	H	Me	Me		HCl	B	
3-49	H	Et	Me		HCl	C	ジアステレオマー混合物
3-50	H	Me	Me		HCl	A	

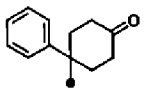
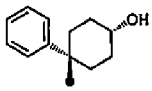
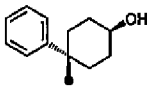
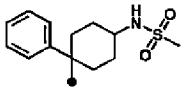
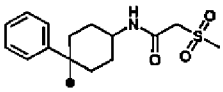
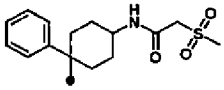
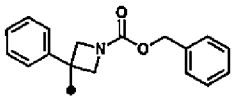
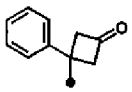
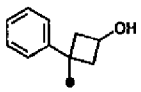
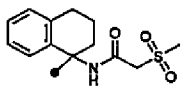
[0505]

[表4-6]

実施例	R^1	R^2	R^3	Y	salt	活性値	備考
3-51	H	Me	Me		HCl	B	
3-52	H	Me	Me		HCl	B	
3-53	H	Me	Me		free	B	
3-54	H	Me	Me		HCl	B	
3-55	H	Me	Me		free	B	
3-56	H	Me	Me		free	C	
3-57	H	Me	Me		HCl	A	ジアステレオマー混合物
3-58	H	Me	Me		HCl	C	ジアステレオマー混合物
3-59	H	Me	Me		HCl	B	ジアステレオマー混合物
3-60	H	Me	Me		HCl	B	ジアステレオマー混合物

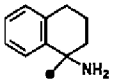
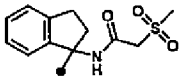
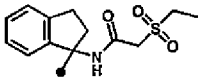
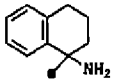
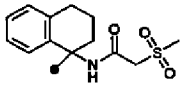
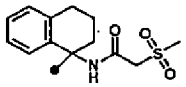
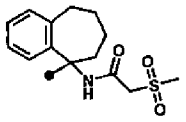
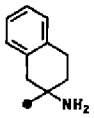
[0506]

[表4-7]

実施例	R^1	R^2	R^3	Y	salt	活性値	備考
3-61	H	Me	Me		free	B	
3-62	H	Me	Me		HCl	B	
3-63	H	Me	Me		HCl	B	
3-64	H	Me	Me		HCl	A	ジアステレオマー混合物
3-65	H	Me	Me		HCl	A	単一ジアステレオマー
3-66	H	Me	Me		HCl	B	単一ジアステレオマー
3-67	H	Me	Me		free	B	
3-68	H	Me	Me		free	B	
3-69	H	Me	Me		HCl	B	ジアステレオマー混合物
3-70	H	Me	Me		HCl	A	ジアステレオマー混合物

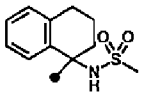
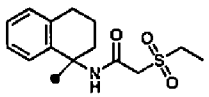
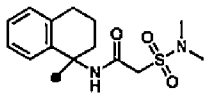
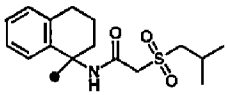
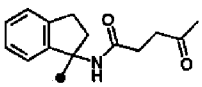
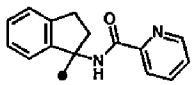
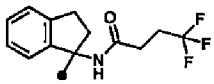
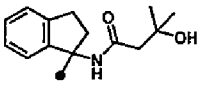
[0507]

[表4-8]

実施例	R^1	R^2	R^3	Y	salt	活性値	備考
3-71	H	Me	Me		HCl	A	ジアステレオマー混合物
3-72	H	Et	Me		HCl	A	単一ジアステレオマー
3-73	H	Et	Me		HCl	A	単一ジアステレオマー
3-74	H	Et	Me		HCl	A	ジアステレオマー混合物
3-75	H	Et	Me		HCl	A	ジアステレオマー混合物
3-76	H	Et	Me		HCl	A	単一ジアステレオマー
3-77	H	Et	Me		HCl	A	ジアステレオマー混合物
3-78	H	Et	Me		HCl	C	ジアステレオマー混合物

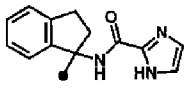
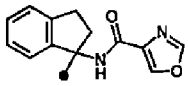
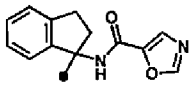
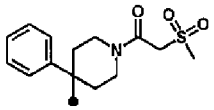
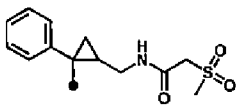
[0508]

[表4-9]

実施例	R^1	R^2	R^3	Y	salt	備考
3-79	H	Et	Me		free	ジアステレオマー混合物
3-80	H	Et	Me		HCl	ジアステレオマー混合物
3-81	H	Et	Me		HCl	ジアステレオマー混合物
3-82	H	Et	Me		HCl	ジアステレオマー混合物
3-83	H	Me	Me		free	ジアステレオマー混合物
3-84	H	Me	Me		HCl	ジアステレオマー混合物
3-85	H	Me	Me		free	ジアステレオマー混合物
3-86	H	Me	Me		free	ジアステレオマー混合物

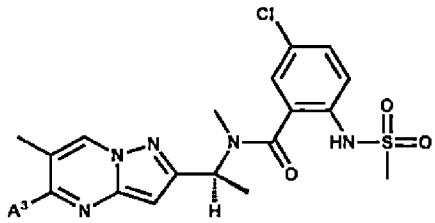
[0509]

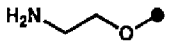
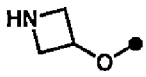
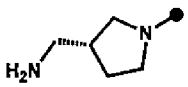
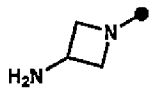
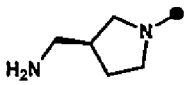
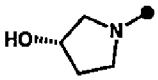
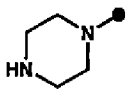
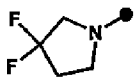
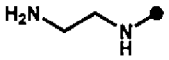
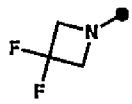
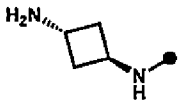
[表4-10]

実施例	R^1	R^2	R^3	Y	salt	備考
3-87	H	Me	Me		HCl	ジアステレオマー混合物
3-88	H	Me	Me		HCl	ジアステレオマー混合物
3-89	H	Me	Me		HCl	ジアステレオマー混合物
3-90	H	Me	Me		HCl	ジアステレオマー混合物
3-91	H	Et	Me		HCl	ジアステレオマー混合物

[0510]

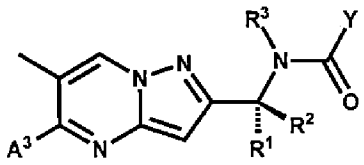
[表5-1]

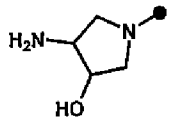
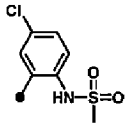
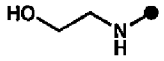
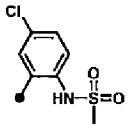
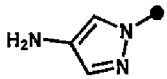
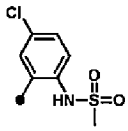
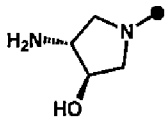
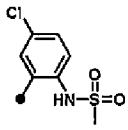
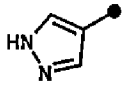
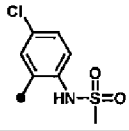
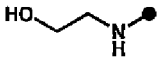
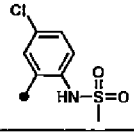
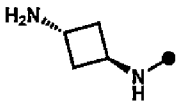
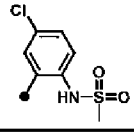
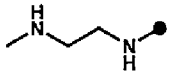
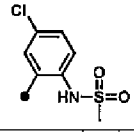


実施例	A^3	salt	活性値	実施例	A^3	salt	活性値
4-1		free	A	4-8		HCl	C
4-2		free	B	4-9		HCl	B
4-3		free	A	4-10		HCl	C
4-4		free	B	4-11		free	C
4-5		free	B	4-12		free	C
4-6		HCl	A	4-13		free	C
4-7		HCl	A				

[0511]

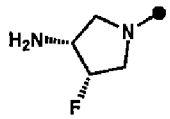
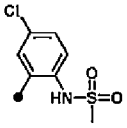
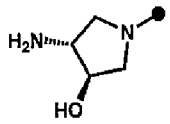
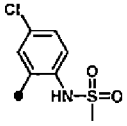
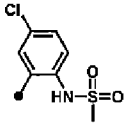
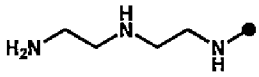
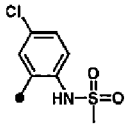
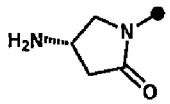
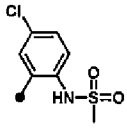
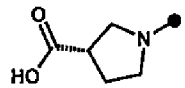
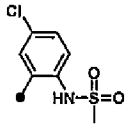
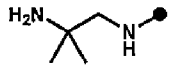
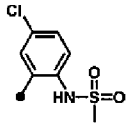
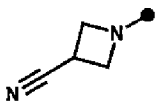
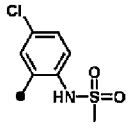
[表5-2]



実施例	R^1	R^2	R^3	A^3	Y	salt
4 - 14	H	Me	Me			HCl
4 - 15	H	Me	Me			free
4 - 16	H	Me	Me			free
4 - 17	H	Me	Me			HCl
4 - 18	H	Me	Me			free
4 - 19	H	Et	Me			free
4 - 20	H	Et	Me			HCl
4 - 21	H	Et	Me			HCl

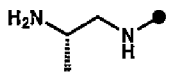
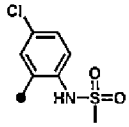
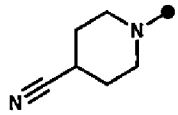
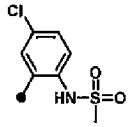
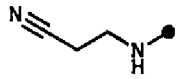
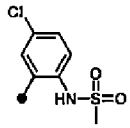
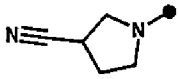
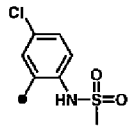
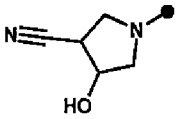
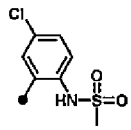
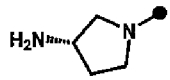
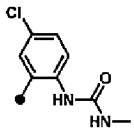
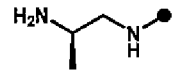
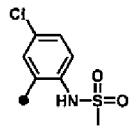
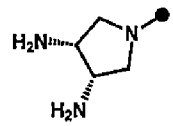
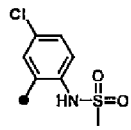
[0512]

[表5-3]

実施例	R^1	R^2	R^3	A^3	Y	salt
4 - 22	H	Et	Me			free
4 - 23	H	Et	Me			HCl
4 - 24	H	Et	Me			free
4 - 25	H	Et	Me			free
4 - 26	H	Et	Me			HCl
4 - 27	H	Et	Me			free
4 - 28	H	Et	Me			HCl
4 - 29	H	Et	Me			free

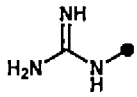
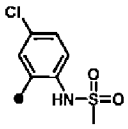
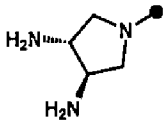
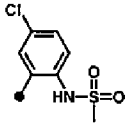
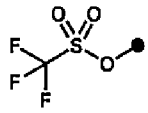
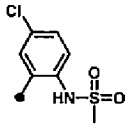
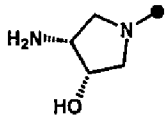
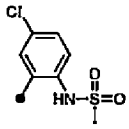
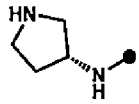
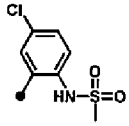
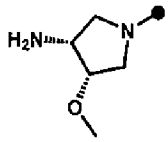
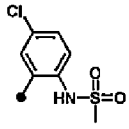
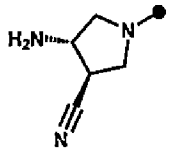
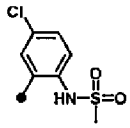
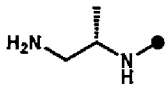
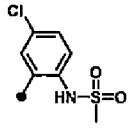
[0513]

[表5-4]

実施例	R^1	R^2	R^3	A^3	Y	salt
4 - 30	H	Et	Me			HCl
4 - 31	H	Et	Me			free
4 - 32	H	Et	Me			free
4 - 33	H	Et	Me			free
4 - 34	H	Et	Me			free
4 - 35	H	Et	Me			free
4 - 36	H	Et	Me			HCl
4 - 37	H	Et	Me			HCl

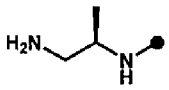
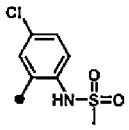
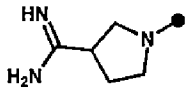
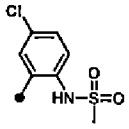
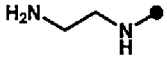
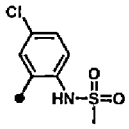
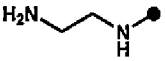
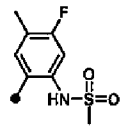
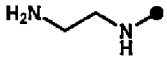
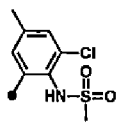
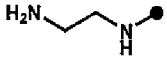
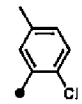
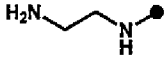
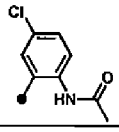
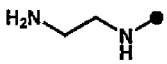
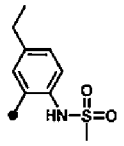
[0514]

[表5-5]

実施例	R^1	R^2	R^3	A^3	Y	salt
4 - 38	H	Et	Me			free
4 - 39	H	Et	Me			free
4 - 40	H	Et	Me			free
4 - 41	H	Et	Me			HCl
4 - 42	H	Et	Me			HCl
4 - 43	H	Et	Me			free
4 - 44	H	Et	Me			free
4 - 45	H	Et	Me			HCl

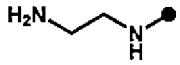
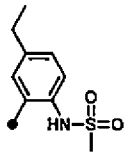
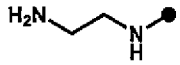
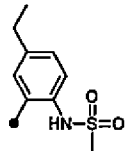
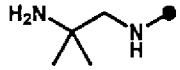
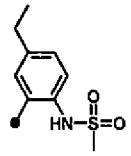
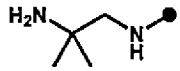
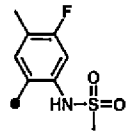
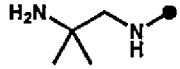
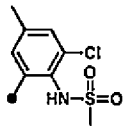
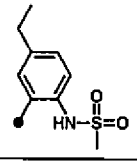
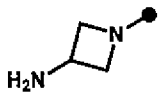
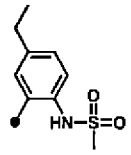
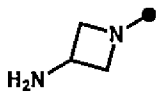
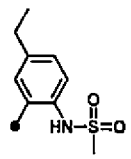
[0515]

[表5-6]

実施例	R^1	R^2	R^3	A^3	Y	salt
4 - 46	H	Et	Me			free
4 - 47	H	Et	Me			free
4 - 48	H	Et	Me			HCl
4 - 49	H	Et	Me			HCl
4 - 50	H	Et	Me			HCl
4 - 51	H	Et	Me			free
4 - 52	H	Et	Me			free
4 - 53	H	Et	Me			HCl

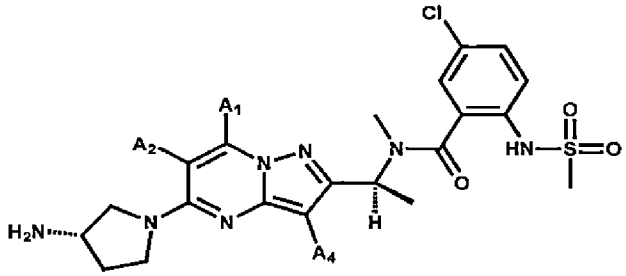
[0516]

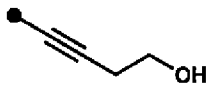
[表5-7]

実施例	R^1	R^2	R^3	A^3	Y
4 - 54	H	Et	Et		
4 - 55	H	Et			
4 - 56	H	Et	Me		
4 - 57	H	Et	Me		
4 - 58	H	Et	Me		
4 - 59	H	Et	Me		
4 - 60	H	Et	Me		
4 - 61	H	Et	Et		

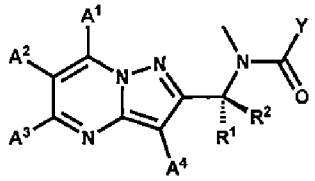
[0517]

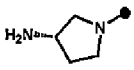
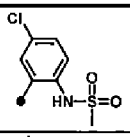
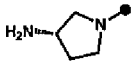
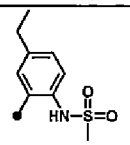
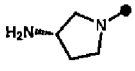
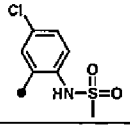
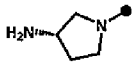
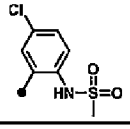
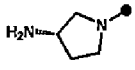
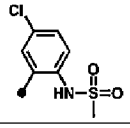
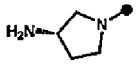
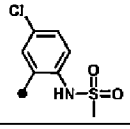
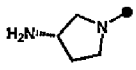
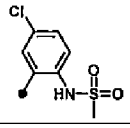
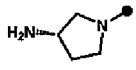
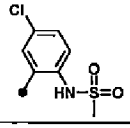
[表6-1]



実施例	A^1	A^2	A^4	salt	活性値
5-1	H	Me	Cl	HCl	B
5-2	H	Me	Me	HCl	B
5-3	H	Me	Ph	HCl	C
5-4	H	Me		free	B
5-5	H	H	H	HCl	B
5-6	Me	H	H	HCl	A
5-7	H	Et	H	HCl	A
5-8	H	cPr	H	HCl	A
5-9	H	CO_2Et	H	HCl	B
5-10	H	CO_2H	H	HCl	C

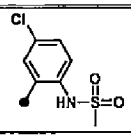
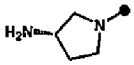
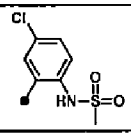
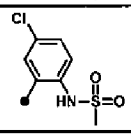
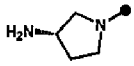
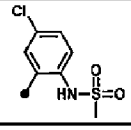
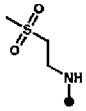
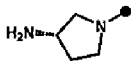
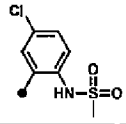
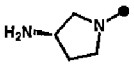
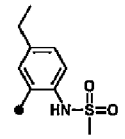
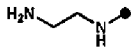
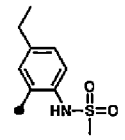
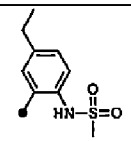
[0518] [表6-2]



実施例	R^1	R^2	A^1	A^2	A^3	A^4	Y	salt
5-11	H	Et	H	Cl		H		HCl
5-12	H	Et	H	Cl		H		HCl
5-13	H	Et	H	I		H		HCl
5-14	H	Et	H	CF_3		H		HCl
5-15	H	Et	H	CN		H		free
5-16	H	Et	H	Me		F		HCl
5-17	H	Me		H		H		HCl
5-18	H	Me		H		H		free

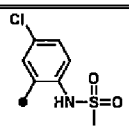
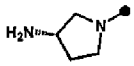
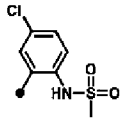
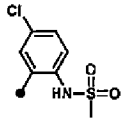
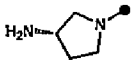
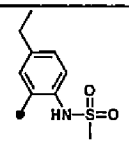
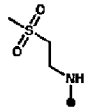
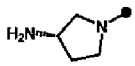
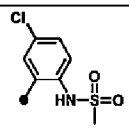
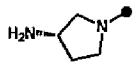
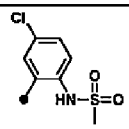
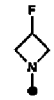
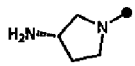
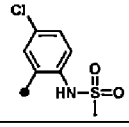
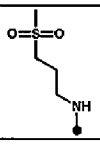
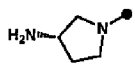
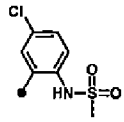
[0519]

[表6-3]

実施例	R^1	R^2	A^1	A^2	A^3	A^4	Y	salt
5-19	H	Me		H		H		free
5-20	H	Et		H		H		free
5-21	H	Et		H		H		free
5-22	H	Et		H		H		free
5-23	H	Et		H		H		free
5-24	H	Et		H		H		HCl
5-25	H	Et		H		H		HCl
5-26	H	Et		H		H		HCl

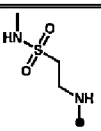
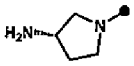
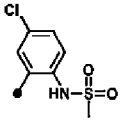
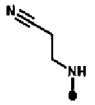
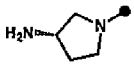
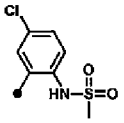
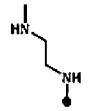
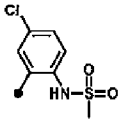
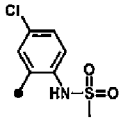
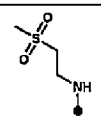
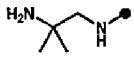
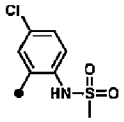
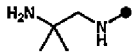
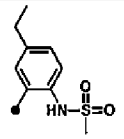
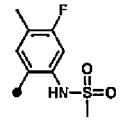
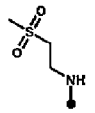
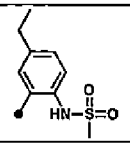
[0520]

[表6-4]

実施例	R^1	R^2	A^1	A^2	A^3	A^4	Y	salt
5-27	H	Et		Me		H		free
5-28	H	Et		Me		H		free
5-29	H	Et		Me		H		free
5-30	H	Et		Me		H		free
5-31	H	Et		Me		H		free
5-32	H	Et		Me		H		free
5-33	H	Et		Me		H		free
5-34	H	Et		Me		H		free

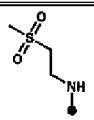
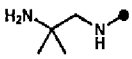
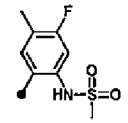
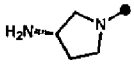
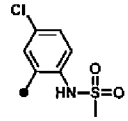
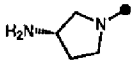
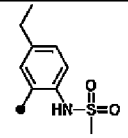
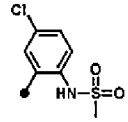
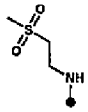
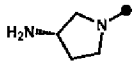
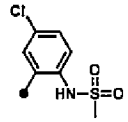
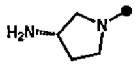
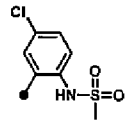
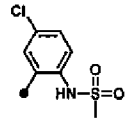
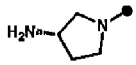
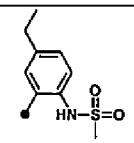
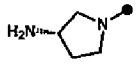
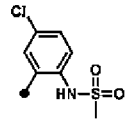
[0521]

[表6-5]

実施例	R^1	R^2	A^1	A^2	A^3	A^4	Y	salt
5-35	H	Et		Me		H		free
5-36	H	Et		Me		H		free
5-37	H	Et		Me		H		free
5-38	H	Et		Me		H		free
5-39	H	Et		Me		H		free
5-40	H	Et		Me		H		free
5-41	H	Et		Me		H		free
5-42	H	Et		Me		H		free

[0522]

[表6-6]

実施例	R^1	R^2	A^1	A^2	A^3	A^4	Y	salt
5-43	H	Et		Me		H		free
5-44	H	Et		F		H		free
5-45	H	Et		F		H		free
5-46	H	Et		F		H		free
5-47	H	Et		F		H		free
5-48	H	Et	H	F		H		free
5-49	H	Et	Me	Me	Me	H		free
5-50	H	Et	Me	Me		H		free
5-51	H	Et				H		free

[0523] 試験例１（in vitro抗RSV活性評価試験）

本発明の化合物のRSVに対する抗ウイルス活性を、細胞変性効果（CPE）阻害試験により決定した。

[0524] Hep2細胞をDSファーマバイオメディカル株式会社から入手し、増殖培地（10%ウシ胎児血清及びゲンタマイシンを補充したMEM培地）で培養した。RSV A2株をATCCより入手し、Hep2細胞を宿主として増幅後、-80 ℃で保管した。試験前に、Hep2細胞において望ましい細胞変性効果を生じさせるRSV A2株ウイ

ルス液の適当な希釈倍率を決定した。

[0525] CPE阻害試験のために、試験の1日前にHep2細胞を細胞数1.0×10^4個/ウェルの密度で96ウェルプレートに播種した。別の96ウェルプレートにアッセイ培地（2%ウシ胎児血清及びストレプトマイシン/ペニシリンを補充したＭＥＭ培地）を用いて化合物の希釈系列を作成し、増殖培地を除去した細胞に50 μL/ウェルで添加した。続いて、アッセイ培地を用いて適宜希釈したRSV A2株ウイルス液を、50 μＬ/ウェルで細胞及び化合物を含有する試験プレートに加えた。各プレートには、0%及び100%ウイルス阻害対照として、感染した未処理細胞及び未感染細胞のウェルを設けた。RSVによる感染の後、試験プレートを37 ℃ 5% CO_2条件下で4日間培養した。培養後、RSVによる細胞変性効果を、XTT細胞増殖アッセイキット（Biological Industries, コスモバイオ）を使用して決定した。マイクロプレートリーダーを使用して2種の波長（450及び655 nm）での吸光度を測定し、655 nmでの吸光度を450 nmでの吸光度から差し引いて、非特異的吸収の影響を排除した。CPEを50 %阻害した化合物濃度（EC_{50}）を非線形回帰によって決定した。

[0526] 本発明化合物中のEC_{50}値を以下に示すように分類し、の幾つかについて、表２～表６に示す。

A: EC_{50}< 100 nM, B: 100 nM ≦ EC_{50} < 1000 nM, C: EC_{50} ≧ 1000 nM。さらに、本発明化合物の幾つかについて、EC_{50}値を表７に示す。

[0527]

[表7]

実施例番号	EC_{50} (nM)	実施例番号	EC_{50} (nM)	実施例番号	EC_{50} (nM)	実施例番号	EC_{50} (nM)
1-1	4.4	2-44	3.9	2-106	0.93	4-23	0.55
1-2	3.8	2-46	16	2-107	0.46	4-28	0.28
1-3	0.58	2-47	14	2-116	0.98	4-36	0.72
1-4	0.33	2-48	20	2-122	0.57	4-48	0.38
1-5	0.70	2-50	4.4	2-130	0.60	4-50	2.2
1-6	3.0	2-53	15	2-131	0.76	4-52	0.23
1-7	5.7	2-55	17	2-140	0.73	4-53	0.38
1-11	11	2-62	17	2-149	0.89	4-54	0.59
2-1	7.4	2-63	3.1	2-150	0.76	5-7	5.0
2-6	1.4	2-65	14	2-151	0.74	5-8	13
2-15	16	2-67	2.2	2-152	0.75	5-12	0.55
2-16	0.59	2-69	3.0	3-4	16	5-16	0.97
2-23	4.4	2-70	0.84	3-12	18	5-30	0.94
2-24	1.1	2-71	0.55	3-14	14	5-31	0.75
2-26	2.1	2-72	8.7	3-15	15	5-32	0.66
2-29	0.86	2-74	5.7	3-25	12	5-35	0.86
2-32	6.9	2-75	1.8	3-40	20	5-40	0.84
2-33	0.15	2-76	0.52	3-42	12	5-41	0.85
2-34	4.3	2-77	0.99	3-70	2.6	5-44	0.80
2-35	0.43	2-78	1.8	3-72	5.3	5-45	0.82
2-40	16	2-86	0.61	3-73	5.2	5-47	0.94
2-41	13	2-89	0.36	3-75	2.0	5-50	0.88
2-42	1.3	2-100	0.67	3-76	2.2		
2-43	5.3	2-105	0.97	4-20	0.93		

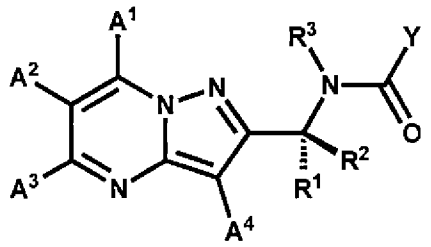
産業上の利用可能性

[0528] 本発明化合物（Ｉ）又はその医薬上許容される塩は、抗ＲＳＶ活性を有し、呼吸器合胞体ウイルス（ＲＳＶ）を含むニューモウイルス亜科のウイルスが関与する感染症に対し、有用な予防薬又は治療薬として利用できる。

請求の範囲

[請求項1] 式（Ｉ）、

[化1]



（Ｉ）

［ここで、式（Ｉ）中、

A^1は、水素原子、C_{1-6}アルキル基、ヘテロシクリル基（ここで、該ヘテロシクリル基は、１個のハロゲン原子で置換されてもよい。）、又はC_{1-6}アルキルアミノ基（ここで、該C_{1-6}アルキルアミノ基は、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキルスルホニル基、アミノ、メチルアミノスルホニル基、シアノ及びC_{1-6}アルキルアミノ基からなる群から選ばれる１～２個の置換基で置換されてもよい。）を示し、

A^2は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、C_{1-6}アルキル基、C_{3-6}シクロアルキル基、カルボキシ基、C_{1-6}アルコキシカルボニル基、又はトリフルオロメチル基を示し、

又は、A^1及びA^2は、一緒になって、プロパン－１，３－ジイルを形成してもよく、

A^3は、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基（ここで、該C_{1-6}アルコキシ基は、１個のアミノ基で置換されてもよい。）、ヘテロシクリルオキシ基、ヘテロシクリルアミノ基、C_{1-6}アルキルアミノ基｛ここで、該C_{1-6}アルキルアミノ基は、アミノ基、水酸基、シアノ、C_{1-6}アルキルアミノ基（ここで、該C_{1-6}アルキルアミノ基は、1個のアミノ基で置換されてもよい）及びC_{3-6}シクロアルキル基（ここで、該C_{3-6}シクロアルキル基は、1個のアミノ基で置換されてもよい）からなる群から選ばれる同一又は異なる１～２個の置換基で置換さ

れてもよい。｝、C_{3-6}シクロアルキルアミノ基（ここで、 該C_{3-6}シクロアルキルアミノ基は、１個のアミノ基で置換されてもよい。）、ヘテロシクリル基（ここで、該ヘテロシクリル基は、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、オキソ、カルボキシ基、シアノ、C_{1-6}アルコキシ基、アミジノ基及び１個のアミノ基で置換されたC_{1-6}アルキル基からなる群から選ばれる同一又は異なる１～３個の置換基で置換されてもよい。）、ヘテロアリール基（ここで、該ヘテロアリール基は、１個のアミノ基で置換されてもよい。）、グアニジノ基、又はトリフルオロメタンスルホキシ基を示し、

A^4は、水素原子、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、C_{2-6}アルキニル基（ここで、該C_{2-6}アルキニル基は、１個の水酸基で置換されてもよい。）、又はアリール基を示し、

R^1及びR^2は、同一又は異なって、それぞれ水素原子、C_{1-6}アルキル基（ここで、該C_{1-6}アルキル基は、１個の水酸基で置換されてもよい。）、又はC_{3-6}シクロアルキル基を示すか、

又は、R^1及びR^2は、隣接する炭素原子と一緒になって、C_{3-6}シクロアルカンを形成してもよく、

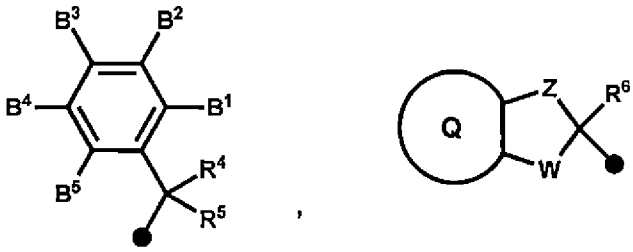
R^3は、C_{1-6}アルキル基｛ここで、該C_{1-6}アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C_{1-6}アルコキシ基（ここで、該C_{1-6}アルコキシ基は、１～３個のハロゲン原子で置換されてもよい。）、アリールオキシ基、C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基、C_{1-6}アルキルスルホニル基、ヘテロシクリル基（ここで、該ヘテロシクリル基は、１～２個のオキソで置換されてもよい。）、アリール基、及びヘテロアリール基からなる群から選ばれる同一又は異なる１～３個の置換基で置換されてもよい。｝を示し、

Ｙは、アリール基、ヘテロアリール基｛ここで、該アリール基及びヘテロアリール基は、ハロゲン原子、アミノ基、水酸基、C_{1-6}アルキル基（ここで、該C_{1-6}アルキル基は、C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基

、水酸基及びC_{1-6}アルキルスルホニルからなる群から選ばれる１個の置換基で置換されてもよい。）、C_{1-6}アルコキシ基、C_{2-6}アルカノイルアミノ基（ここで、該C_{2-6}アルカノイルアミノ基は、１個のC_{1-6}アルキルスルホニル基で置換されてもよい。）、C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基（ここで、該C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基は、１～３個のハロゲン原子で置換されてもよい。）、アリールスルホニルアミノ基、C_{1-6}アルキルスルホニル基、ヘテロシクリル基、アリール基、ヘテロアリール基、C_{3-6}シクロアルキル基、ジフロロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、トリフルオロメチル基、C_{1-6}アルキルアミノカルボニルアミノ基、C_{1-6}アルコキシカルボニルアミノ基、C_{3-6}シクロアルキルカルボニルアミノ基、シアノ基、及びC_{1-6}アルキルアミノスルホニルアミノ基からなる群から選ばれる同一又は異なる１～３個の置換基で置換されてもよい。｝、又はヘテロシクリル基（ここで、該ヘテロシクリル基は、１個のオキソで置換されてもよい。）を示し、

又は、Ｙは、下記式群（ＩＩ）のいずれかの構造を示し、

[化2]



（ＩＩ）

環Qは、芳香族炭化水素環又はヘテロ芳香環（ここで、該芳香族炭化水素環及びヘテロ芳香環は、１個のC_{1-6}アルキル基で置換されてもよい。）を示し、

Wが単結合のとき、Ｚは、式$(CH_2)_n$又は式CH_2NR^7を示し、

ｎは、２～４の整数を示し、

Wが式CH_2のとき、Ｚは、式CH_2CH_2を示し、

B^1、B^2、B^3、B^4、及びB^5は、同一又は異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、又はC_{1-6}アルキル基を示し、

R^4及びR^5は、同一又は異なって、それぞれ水素原子、又はC_{1-6}アルキル基を示すか、

又は、R^4及びR^5は、隣接する炭素原子と一緒になってC_{3-6}シクロアルカン｛ここで、該C_{3-6}シクロアルカンは、オキソ、水酸基、C_{2-6}アルカノイルアミノ基（ここで、該C_{2-6}アルカノイルアミノ基は、１個のC_{1-6}アルキルスルホニル基で置換されてもよい。）、C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基、及びC_{1-6}アルキルスルホニルC_{2-6}アルカノイルアミノメチル基からなる群から選ばれる１個の置換基で置換されてもよい。｝を形成してもよく、さらに該C_{3-6}シクロアルカンは、環中の１個の式CH_2が式NR^8で置換されてもよく、

R^6は、水素原子、アミノ基、C_{1-6}アルキル基（ここで、該C_{1-6}アルキル基は、C_{3-6}シクロアルキルカルボニル基、C_{1-6}アルキルスルホニル基、及びC_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基からなる群から選ばれる１個の置換基で置換されてもよい。）、C_{1-6}アルキルアミノ基（ここで、該C_{1-6}アルキルアミノ基は、１個のC_{1-6}アルキルスルホニル基で置換されてもよい。）、C_{2-6}アルカノイルアミノ基（ここで、該C_{2-6}アルカノイルアミノ基は、アミノ基、水酸基、スルファモイル基、C_{3-6}シクロアルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{1-6}アルキルアミノ基、C_{2-6}アルカノイルアミノ基、C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基、C_{1-6}アルキルスルホニル基、C_{1-6}アルキルアミノスルホニル基、アリールスルホニル基、アリール基、ヘテロアリール基、オキソ、及びトリフルオロメチルからなる群から選ばれる１個の置換基で置換されてもよい。）、C_{1-6}アルコキシカルボニルアミノ基（ここで、該C_{1-6}アルコキシカルボニルアミノ基は、１個のアリール基で置換されてもよい。）、C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基、又はヘテロアリールカルボニルアミノ基を示し、

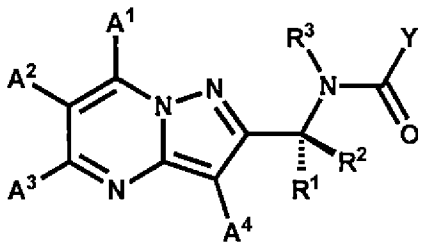
R^7は、水素原子又はC_{1-6}アルキル基を示し、

R^8は、カルバモイル基、アミジノ基、C_{2-6}アルカノイル基（ここで、該C_{2-6}アルカノイル基は、１個のC_{1-6}アルキルスルホニル基で置換されてもよい。）、C_{1-6}アルコキシカルボニル基（ここで、該C_{1-6}アルコキシカルボニル基は、１個のアリール基で置換されてもよい。）、又はC_{1-6}アルキルスルホニル基である。］

で表される化合物、又はその医薬上許容される塩。

[請求項2] 式（Ｉ）、

[化3]



（Ｉ）

［ここで、式（Ｉ）中、

A^1は、水素原子又はC_{1-6}アルキル基を示し、

A^2は、水素原子、C_{1-6}アルキル基、C_{3-6}シクロアルキル基、カルボキシ基、又はC_{1-6}アルコキシカルボニル基を示し、

A^3は、ハロゲン原子、C_{1-6}アルコキシ基（ここで、該C_{1-6}アルコキシ基は、１個のアミノ基で置換されてもよい。）、ヘテロシクリルオキシ基、C_{1-6}アルキルアミノ基｛ここで、該C_{1-6}アルキルアミノ基は、アミノ基及びC_{3-6}シクロアルキル基（ここで、該C_{3-6}シクロアルキル基は、1個のアミノ基で置換されてもよい）からなる群から選ばれる同一又は異なる１～２個の置換基で置換されてもよい。｝、C_{3-6}シクロアルキルアミノ基（ここで、 該C_{3-6}シクロアルキルアミノ基は、１個のアミノ基で置換されてもよい。）、又はヘテロシクリル基（ここで、該ヘテロシクリル基は、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、及び１個のアミノ基で置換されたC_{1-6}アルキル基からなる群から選ばれ

る同一又は異なる１～３個の置換基で置換されてもよい。）を示し、

A^4は、水素原子、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、C_{2-6}アルキニル基（ここで、該C_{2-6}アルキニル基は、１個の水酸基で置換されてもよい。）、又はアリール基を示し、

R^1及びR^2は、同一又は異なって、それぞれ水素原子、C_{1-6}アルキル基（ここで、該C_{1-6}アルキル基は、１個の水酸基で置換されてもよい。）、又はC_{3-6}シクロアルキル基を示すか、

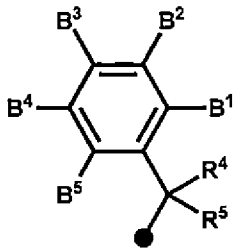
又は、R^1及びR^2は、隣接する炭素原子と一緒になって、C_{3-6}シクロアルカンを形成してもよく、

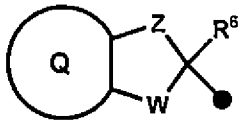
R^3は、C_{1-6}アルキル基｛ここで、該C_{1-6}アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C_{1-6}アルコキシ基（ここで、該C_{1-6}アルコキシ基は、１～３個のハロゲン原子で置換されてもよい。）、アリールオキシ基、C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基、C_{1-6}アルキルスルホニル基、ヘテロシクリル基（ここで、該ヘテロシクリル基は、１～２個のオキソで置換されてもよい。）、アリール基、及びヘテロアリール基からなる群から選ばれる同一又は異なる１～３個の置換基で置換されてもよい。｝を示し、

Ｙは、アリール基、ヘテロアリール基｛ここで、該アリール基及びヘテロアリール基は、ハロゲン原子、アミノ基、C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{2-6}アルカノイルアミノ基（ここで、該C_{2-6}アルカノイルアミノ基は、１個のC_{1-6}アルキルスルホニル基で置換されてもよい。）、C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基（ここで、該C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基は、１～３個のハロゲン原子で置換されてもよい。）、アリールスルホニルアミノ基、C_{1-6}アルキルスルホニル基、ヘテロシクリル基、アリール基、及びヘテロアリール基からなる群から選ばれる同一又は異なる１～３個の置換基で置換されてもよい。｝、又はヘテロシクリル基（ここで、該ヘテロシクリル基は、１個のオキソで置換されてもよい。）を示し、

又は、Ｙは、下記式群（ＩＩ）のいずれかの構造を示し、

[化4]



，


（ＩＩ）

環Qは、芳香族炭化水素環又はヘテロ芳香環（ここで、該芳香族炭化水素環及びヘテロ芳香環は、１個のC_{1-6}アルキル基で置換されてもよい。）を示し、

Ｗが単結合のとき、Ｚは、式$(CH_2)_n$又は式CH_2NR^7を示し、

ｎは、２～４の整数を示し、

Ｗが式CH_2のとき、Ｚは、式CH_2CH_2を示し、

B^1、B^2、B^3、B^4、及びB^5は、同一又は異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、又はC_{1-6}アルキル基を示し、

R^4及びR^5は、同一又は異なって、それぞれ水素原子、又はC_{1-6}アルキル基を示すか、

又は、R^4及びR^5は、隣接する炭素原子と一緒になってC_{3-6}シクロアルカン｛ここで、該C_{3-6}シクロアルカンは、オキソ、水酸基、C_{2-6}アルカノイルアミノ基（ここで、該C_{2-6}アルカノイルアミノ基は、１個のC_{1-6}アルキルスルホニル基で置換されてもよい。）、及びC_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基からなる群から選ばれる１個の置換基で置換されてもよい。｝を形成してもよく、さらに該C_{3-6}シクロアルカンは、環中の１個の式CH_2が式NR^8で置換されてもよく、

R^6は、水素原子、アミノ基、C_{1-6}アルキル基（ここで、該C_{1-6}アルキル基は、C_{3-6}シクロアルキルカルボニル基、C_{1-6}アルキルスルホニル基、及びC_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基からなる群から選ばれる１個の置換基で置換されてもよい。）、C_{1-6}アルキルアミノ基（ここで

、該C_{1-6}アルキルアミノ基は、１個のC_{1-6}アルキルスルホニル基で置換されてもよい。）、C_{2-6}アルカノイルアミノ基（ここで、該C_{2-6}アルカノイルアミノ基は、アミノ基、 スルファモイル基、C_{3-6}シクロアルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{1-6}アルキルアミノ基、C_{2-6}アルカノイルアミノ基、C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基、C_{1-6}アルキルスルホニル基、C_{1-6}アルキルアミノスルホニル基、アリールスルホニル基、アリール基、及びヘテロアリール基からなる群から選ばれる１個の置換基で置換されてもよい。）、C_{1-6}アルコキシカルボニルアミノ基（ここで、該C_{1-6}アルコキシカルボニルアミノ基は、１個のアリール基で置換されてもよい。）、又はC_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基を示し、

R^7は、水素原子又はC_{1-6}アルキル基を示し、

R^8は、カルバモイル基、アミジノ基、C_{2-6}アルカノイル基（ここで、該C_{2-6}アルカノイル基は、１個のC_{1-6}アルキルスルホニル基で置換されてもよい。）、C_{1-6}アルコキシカルボニル基（ここで、該C_{1-6}アルコキシカルボニル基は、１個のアリール基で置換されてもよい。）、又はC_{1-6}アルキルスルホニル基である。］

で表される化合物、又はその医薬上許容される塩。

[請求項3] 上記式（Ｉ）中、

R^1が、水素原子であり、

R^2が、C_{1-6}アルキル基（ここで、該C_{1-6}アルキル基は、１個の水酸基で置換されてもよい。）、又はC_{3-6}シクロアルキル基であるか、

又は、R^1及びR^2が、隣接する炭素原子と一緒になって、C_{3-6}シクロアルカンを形成してもよい、

請求項１又は２に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

[請求項4] 上記式（Ｉ）中、

Ｙが、アリール基、ヘテロアリール基｛ここで、該アリール基及びヘテロアリール基は、ハロゲン原子、アミノ基、C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}

アルコキシ基、C_{2-6}アルカノイルアミノ基（ここで、該C_{2-6}アルカノイルアミノ基は、１個のC_{1-6}アルキルスルホニル基で置換されてもよい。）、C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基（ここで、該C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基は、１～３個のハロゲン原子で置換されてもよい。）、アリールスルホニルアミノ基、C_{1-6}アルキルスルホニル基、ヘテロシクリル基、アリール基、及びヘテロアリール基からなる群から選ばれる同一又は異なる１～３個の置換基で置換されてもよい。｝、又はヘテロシクリル基（ここで、該ヘテロシクリル基は、１個のオキソで置換されてもよい。）である、

請求項１～３のいずれか１項に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

[請求項5] 上記式（Ｉ）中、

A^1が、水素原子又はC_{1-6}アルキル基であり、

A^2が、水素原子、C_{1-6}アルキル基、又はC_{3-6}シクロアルキル基であり、

A^3が、C_{1-6}アルコキシ基（ここで、該C_{1-6}アルコキシ基は、１個のアミノ基で置換されてもよい。）、C_{1-6}アルキルアミノ基（ここで、該C_{1-6}アルキルアミノ基は、１個のアミノ基で置換されてもよい。）、C_{3-6}シクロアルキルアミノ基（ここで、 該C_{3-6}シクロアルキルアミノ基は、１個のアミノ基で置換されてもよい。）、又はヘテロシクリル基（ここで、該ヘテロシクリル基は、１個のアミノ基で置換されてもよい。）であり、

A^4が、水素原子であり、

R^1が、水素原子であり、

R^2が、C_{1-6}アルキル基又はC_{3-6}シクロアルキル基であり、

R^3が、C_{1-6}アルキル基｛ここで、該C_{1-6}アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、C_{1-6}アルコキシ基（ここで、該C_{1-6}アルコキシ基は、１～３個のハロゲン原子で置換されてもよい。）、アリールオキシ基、C

$_{1-6}$アルキルスルホニルアミノ基、C_{1-6}アルキルスルホニル基、ヘテロシクリル基（ここで、該ヘテロシクリル基は、１～２個のオキソで置換されてもよい。）、及びアリール基からなる群から選ばれる同一又は異なる１～３個の置換基で置換されてもよい。｝であり、

Ｙが、アリール基、ヘテロアリール基｛ここで、該アリール基及びヘテロアリール基は、ハロゲン原子、アミノ基、C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{2-6}アルカノイルアミノ基（ここで、該C_{2-6}アルカノイルアミノ基は、１個のC_{1-6}アルキルスルホニル基で置換されてもよい。）、C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、及びヘテロアリール基からなる群から選ばれる同一又は異なる１～３個の置換基で置換されてもよい。｝、又はヘテロシクリル基（ここで、該ヘテロシクリル基は、１個のオキソで置換されてもよい。）である請求項１～４のいずれか１項に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

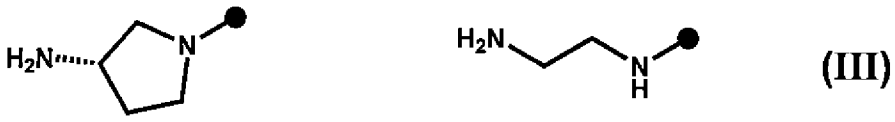
[請求項6] 上記式（Ｉ）中、

A^1が、水素原子であり、

A^2が、メチル基、エチル基、又はシクロプロピル基であり、

A^3が、下記式群（ＩＩＩ）のいずれかの構造であり、

[化5]



,

A^4が、水素原子であり、

R^1が、水素原子であり、

R^2が、メチル基、エチル基、プロピル基、又はシクロプロピル基であり、

R^3が、C_{1-6}アルキル基｛ここで、該C_{1-6}アルキル基は、ハロゲン原子

、水酸基、C_{1-6}アルコキシ基（ここで、該C_{1-6}アルコキシ基は、１～３個のハロゲン原子で置換されてもよい。）、C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基、及びヘテロシクリル基（ここで、該ヘテロシクリル基は、１～２個のオキソで置換されてもよい。）からなる群から選ばれる同一又は異なる１～３個の置換基で置換されてもよい。｝であり、

Ｙが、フェニル基又はピリジル基｛ここで、該フェニル基及びピリジル基は、ハロゲン原子、アミノ基、C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{2-6}アルカノイルアミノ基（ここで、該C_{2-6}アルカノイルアミノ基は、１個のC_{1-6}アルキルスルホニル基で置換されてもよい。）、C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基、フェニルスルホニルアミノ基、及びC_{1-6}アルキルスルホニル基からなる群から選ばれる同一又は異なる１～３個の置換基で置換されてもよい。｝である請求項１～５のいずれか１項に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

[請求項7] 上記式（Ｉ）中、

Ｙが、上記式群（ＩＩ）のいずれかの構造であり、

環Ｑは、芳香族炭化水素環又はヘテロ芳香環（ここで、該芳香族炭化水素環及びヘテロ芳香環は、１個のC_{1-6}アルキル基で置換されてもよい。）であり、

Ｗが単結合のとき、Ｚが、式$(CH_2)_n$又は式CH_2NR^7であり、

ｎが、２～４の整数であり、

Ｗが式CH_2のとき、Ｚが、式CH_2CH_2であり、

B^1、B^2、B^3、B^4、及びB^5が、同一又は異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、又はC_{1-6}アルキル基であり、

R^4及びR^5が、同一又は異なって、それぞれ水素原子、又はC_{1-6}アルキル基であるか、

又は、R^4及びR^5が、隣接する炭素原子と一緒になってC_{3-6}シクロアルカン｛ここで、該C_{3-6}シクロアルカンは、オキソ、水酸基、C_{2-6}アルカノイルアミノ基（ここで、該C_{2-6}アルカノイルアミノ基は、１個

のC_{1-6}アルキルスルホニル基で置換されてもよい。）、及びC_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基からなる群から選ばれる１個の置換基で置換されてもよい。｝を形成してもよく、さらに該C_{3-6}シクロアルカンは、環中の１個の式CH_2が式NR^8で置換されてもよく、

R^6が、水素原子、アミノ基、C_{1-6}アルキル基（ここで、該C_{1-6}アルキル基は、C_{3-6}シクロアルキルカルボニル基、C_{1-6}アルキルスルホニル基、及びC_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基からなる群から選ばれる１個の置換基で置換されてもよい。）、C_{1-6}アルキルアミノ基（ここで、該C_{1-6}アルキルアミノ基は、１個のC_{1-6}アルキルスルホニル基で置換されてもよい。）、C_{2-6}アルカノイルアミノ基（ここで、該C_{2-6}アルカノイルアミノ基は、アミノ基、 スルファモイル基、C_{3-6}シクロアルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{1-6}アルキルアミノ基、C_{2-6}アルカノイルアミノ基、C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基、C_{1-6}アルキルスルホニル基、C_{1-6}アルキルアミノスルホニル基、アリールスルホニル基、アリール基、及びヘテロアリール基からなる群から選ばれる１個の置換基で置換されてもよい。）、C_{1-6}アルコキシカルボニルアミノ基（ここで、該C_{1-6}アルコキシカルボニルアミノ基は、１個のアリール基で置換されてもよい。）、又はC_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基であり、

R^7が、水素原子又はC_{1-6}アルキル基であり、

R^8が、カルバモイル基、アミジノ基、C_{2-6}アルカノイル基（ここで、該C_{2-6}アルカノイル基は、１個のC_{1-6}アルキルスルホニル基で置換されてもよい。）、C_{1-6}アルコキシカルボニル基（ここで、該C_{1-6}アルコキシカルボニル基は、１個のアリール基で置換されてもよい。）、又はC_{1-6}アルキルスルホニル基である請求項１～３のいずれか１項に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

[請求項8] 上記式（Ｉ）中、

A^1が、水素原子又はC_{1-6}アルキル基であり、

A^2が、水素原子、C_{1-6}アルキル基、又はC_{3-6}シクロアルキル基であり、

A^3が、C_{1-6}アルコキシ基（ここで、該C_{1-6}アルコキシ基は、１個のアミノ基で置換されてもよい。）、C_{1-6}アルキルアミノ基（ここで、該C_{1-6}アルキルアミノ基は、１個のアミノ基で置換されてもよい。）、C_{3-6}シクロアルキルアミノ基（ここで、該C_{3-6}シクロアルキルアミノ基は、１個のアミノ基で置換されてもよい。）、又はヘテロシクリル基（ここで、該ヘテロシクリル基は、１個のアミノ基で置換されてもよい。）であり、

A^4が、水素原子であり、

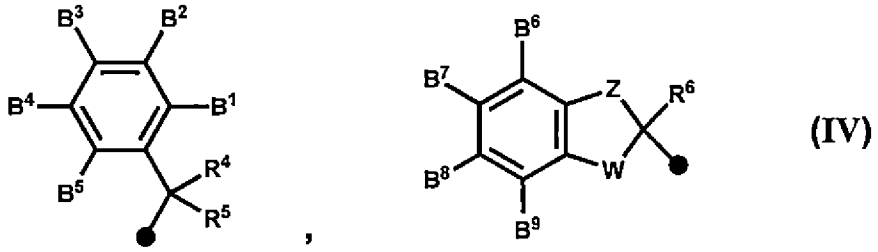
R^1が、水素原子であり、

R^2が、C_{1-6}アルキル基又はC_{3-6}シクロアルキル基であり、

R^3が、C_{1-6}アルキル基｛ここで、該C_{1-6}アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、C_{1-6}アルコキシ基（ここで、該C_{1-6}アルコキシ基は、１～３個のハロゲン原子で置換されてもよい。）、アリールオキシ基、C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基、C_{1-6}アルキルスルホニル基、ヘテロシクリル基（ここで、該ヘテロシクリル基は、１～２個のオキソで置換されてもよい。）、及びアリール基からなる群から選ばれる同一又は異なる１～３個の置換基で置換されてもよい。｝であり、

Ｙが、下記式群（ＩＶ）のいずれかの構造であり、

[化6]



(IV)

Ｗが単結合のとき、Ｚが、式（CH_2）$_n$であり、

ｎが、２～４の整数であり、

B^1、B^2、B^3、B^4、及びB^5が、それぞれ水素原子であり、

B^6、B^7、B^8、及びB^9が、同一又は異なって、それぞれ水素原子、又はC_{1-6}アルキル基であり、

R^4及びR^5が、隣接する炭素原子と一緒になってC_{3-6}シクロアルカン{ここで、該C_{3-6}シクロアルカンは、C_{2-6}アルカノイルアミノ基（ここで、該C_{2-6}アルカノイルアミノ基は、１個のC_{1-6}アルキルスルホニル基で置換されてもよい。）、及びC_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基からなる群から選ばれる１個の置換基で置換されてもよい。}を形成してもよく、さらに該C_{3-6}シクロアルカンは、環中の１個の式CH_2が式NR^8で置換されていてもよく、

R^6が、アミノ基、C_{1-6}アルキル基（ここで、該C_{1-6}アルキル基はC_{1-6}アルキルスルホニル基及びC_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基からなる群から選ばれる１個の置換基で置換されてもよい。）、C_{2-6}アルカノイルアミノ基（ここで、該C_{2-6}アルカノイルアミノ基は、スルファモイル基、C_{3-6}シクロアルキル基、C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基、C_{1-6}アルキルスルホニル基、C_{1-6}アルキルアミノスルホニル基、アリールスルホニル基、及びアリール基からなる群から選ばれる１個の置換基で置換されてもよい。）、C_{1-6}アルコキシカルボニルアミノ基、又はC_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基であり、

R^8が、C_{2-6}アルカノイル基（ここで、該C_{2-6}アルカノイル基は、１個のC_{1-6}アルキルスルホニル基で置換されてもよい。）、又はC_{1-6}アルキルスルホニル基である請求項１～３又は７のいずれか１項に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

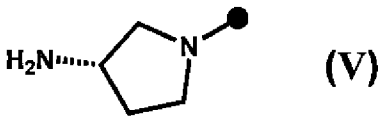
[請求項9] 上記式（Ｉ）中、

A^1が、水素原子であり、

A^2が、メチル基であり、

A^3が、下記式（Ｖ）の構造であり、

[化7]



(V)

A^4が、水素原子であり、

R^1が、水素原子であり、

R^2が、メチル基又はエチル基であり、

R^3が、メチル基であり、

Ｙが、上記式群（ＩＶ）のいずれかの構造であり、

Ｗが単結合のとき、Ｚが、式$(CH_2)_n$であり、

ｎが、２～４の整数であり、

B^1、B^2、B^3、B^4、B^5、B^6、B^7、B^8、及びB^9が、水素原子であり、

R^4及びR^5が、隣接する炭素原子と一緒になってC_{3-6}シクロアルカン｛ここで、該C_{3-6}シクロアルカンは、C_{2-6}アルカノイルアミノ基（ここで、該C_{2-6}アルカノイルアミノ基は、１個のC_{1-6}アルキルスルホニル基で置換されてもよい。）で置換されてもよい。｝を形成してもよく、さらに該C_{3-6}シクロアルカンは、環中の１個の式CH_2が式NR^8で置換されてもよく、

R^6が、C_{2-6}アルカノイルアミノ基（ここで、該C_{2-6}アルカノイルアミノ基は、スルファモイル基、C_{1-6}アルキルスルホニル基、及びC_{1-6}アルキルアミノスルホニル基からなる群から選ばれる１個の置換基で置換されてもよい。）、C_{1-6}アルコキシカルボニルアミノ基、又はC_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基であり、

R^8が、C_{2-6}アルカノイル基（ここで、該C_{2-6}アルカノイル基は、１個のC_{1-6}アルキルスルホニル基で置換されてもよい。）である請求項１～３、７又は８のいずれか１項に記載の化合物又はその医薬上許容さ

れる塩。

[請求項10] 請求項１～９のいずれか１項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有する医薬。

[請求項11] 請求項１～９のいずれか１項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有する、呼吸器合胞体ウイルス（ＲＳＶ）を含むニューモウイルス亜科のウイルスが関与する感染症の予防又は治療薬。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2016/058169

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07D487/04(2006.01)i, *A61K31/496*(2006.01)i, *A61K31/519*(2006.01)i, *A61K31/538*(2006.01)i, *A61P31/14*(2006.01)i, *C07D519/00*(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D487/04, A61K31/496, A61K31/519, A61K31/538, A61P31/14, C07D519/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2016
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2016 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2016

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAplus/REGISTRY(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2013-534524 A (Gilead Sciences, Inc.), 05 September 2013 (05.09.2013), entire text & US 2012/0003215 A1 & US 8809330 B2 & WO 2011/163518 A1 & EP 2585467 A1 & CN 102958933 A & KR 10-2014-0032333 A	1-11
A	JP 2015-506348 A (Gilead Sciences, Inc.), 02 March 2015 (02.03.2015), entire text & US 2013/0164280 A1 & US 2015/0166546 A1 & WO 2013/096681 A1 & EP 2794611 A1	1-11

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
27 May 2016 (27.05.16)	14 June 2016 (14.06.16)
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3,Kasumigaseki,Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915,Japan	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2016/058169

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2013/158776 A1 (Gilead Sciences, Inc.), 24 October 2013 (24.10.2013), the whole document & US 2013/0273037 A1 & US 2015/0238501 A1 & WO 2013/158776 A1 & EP 2838900 A1 & KR 10-2014-0145615 A & CN 104583211 A	1-11
A	MACKMAN,R. L. et al, Discovery of an Oral Respiratory Syncytial Virus (RSV) Fusion Inhibitor (GS-5806) and Clinical Proof of Concept in a Human RSV Challenge Study, Journal of Medicinal Chemistry, 2015.01.09, Vol.58, No.4, pp.1630-1643	1-11
A	JP 2010-535773 A (Glaxo SmithKline L.L.C.), 25 November 2010 (25.11.2010), entire text & US 2009/0176778 A1 & US 2012/0121540 A1 & WO 2009/023179 A2 & EP 2187883 A2 & KR 10-2010-0053647 A & CN 101842098 A	1-11
A	JP 2004-525937 A (Neurogen Corp.), 26 August 2004 (26.08.2004), entire text & US 2003/0109536 A1 & US 2004/0176397 A1 & WO 2002/076987 A1 & EP 1392692 A1	1-11

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１６／０５８１６９

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07D487/04(2006.01)i, A61K31/496(2006.01)i, A61K31/519(2006.01)i, A61K31/538(2006.01)i, A61P31/14(2006.01)i, C07D519/00(2006.01)i

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07D487/04, A61K31/496, A61K31/519, A61K31/538, A61P31/14, C07D519/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報　１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報　１９７１－２０１６年
日本国実用新案登録公報　１９９６－２０１６年
日本国登録実用新案公報　１９９４－２０１６年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAplus/REGISTRY (STN)

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
A	JP 2013-534524 A (ギリアード　サイエンシーズ, インコーポレイテッド) 2013.09.05, 全文 & US 2012/0003215 A1 & US 8809330 B2 & WO 2011/163518 A1 & EP 2585467 A1 & CN 102958933 A & KR 10-2014-0032333 A	1-11
A	JP 2015-506348 A (ギリアード　サイエンシーズ, インコーポレイテッド) 2015.03.02, 全文 & US 2013/0164280 A1 & US 2015/0166546 A1 & WO 2013/096681 A1 & EP 2794611 A1	1-11

☑　Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。

☐　パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「＆」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
２７．０５．２０１６	１４．０６．２０１６

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ）
郵便番号１００－８９１５
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

特許庁審査官（権限のある職員）　４Ｐ　９８３７
安藤　倫世
電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４９２

C（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
A	WO 2013/158776 A1 (GILEAD SCIENCES, INC.) 2013.10.24, the whole document & US 2013/0273037 A1 & US 2015/0238501 A1 & WO 2013/158776 A1 & EP 2838900 A1 & KR 10-2014-0145615 A & CN 104583211 A	1-11
A	MACKMAN, R. L. et al, Discovery of an Oral Respiratory Syncytial Virus (RSV) Fusion Inhibitor (GS-5806) and Clinical Proof of Concept in a Human RSV Challenge Study, Journal of Medicinal Chemistry, 2015.01.09, Vol.58, No.4, pp.1630-1643	1-11
A	JP 2010-535773 A (グラクソスミスクライン　エルエルシー) 2010.11.25, 全文 & US 2009/0176778 A1 & US 2012/0121540 A1 & WO 2009/023179 A2 & EP 2187883 A2 & KR 10-2010-0053647 A & CN 101842098 A	1-11
A	JP 2004-525937 A (ニューロジェン　コーポレイション) 2004.08.26, 全文 & US 2003/0109536 A1 & US 2004/0176397 A1 & WO 2002/076987 A1 & EP 1392692 A1	1-11