

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7675711号

(P7675711)

(45)発行日 令和7年5月13日(2025.5.13)

(24)登録日 令和7年5月1日(2025.5.1)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 471/04 (2006.01)

C 0 7 D 471/04 1 0 6 Z

A 6 1 K 31/437(2006.01)

C 0 7 D 471/04 C S P

A 6 1 K 31/4545(2006.01)

A 6 1 K 31/437

A 6 1 K 31/444(2006.01)

A 6 1 K 31/4545

A 6 1 K 31/5377(2006.01)

A 6 1 K 31/444

請求項の数 59 (全400頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2022-522258(P2022-522258)

(86)(22)出願日 令和2年10月14日(2020.10.14)

(65)公表番号 特表2022-552324(P2022-552324
A)

(43)公表日 令和4年12月15日(2022.12.15)

(86)国際出願番号 PCT/US2020/055547

(87)国際公開番号 WO2021/076602

(87)国際公開日 令和3年4月22日(2021.4.22)

審査請求日 令和5年10月12日(2023.10.12)

(31)優先権主張番号 62/914,766

(32)優先日 令和1年10月14日(2019.10.14)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 63/004,972

(32)優先日 令和2年4月3日(2020.4.3)

最終頁に続く

(73)特許権者 505193450

インサイト・コーポレーション

INCYTE CORPORATION

アメリカ合衆国19803デラウェア州

ウィルミントン、オーガスティン・カッ

トーフ1801番

(74)代理人 100106518

弁理士 松谷 道子

(74)代理人 100156144

弁理士 落合 康

(72)発明者 ヴェチョルキン, オレグ

アメリカ合衆国19803デラウェア州

ウィルミントン、オーガスティン・カッ

トーフ1801

(72)発明者 グエン, ミン

最終頁に続く

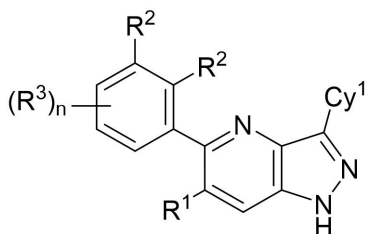
(54)【発明の名称】 F G F R阻害剤としての二環式複素環

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I):

【化1】



I

を有する化合物またはその薬学的に許容される塩であって、式中:

Cy¹が、フェニル及び5～6員ヘテロアリールから選択され、ここで各5～6員ヘテロアリールが、少なくとも1個の環形成炭素原子ならびにN、O、及びSから独立して選択される1個、2個、または3個の環形成ヘテロ原子を有し、ここで前記N及びSが場合に

より酸化され、ここで5～6員ヘテロアリーの環形成炭素原子が、オキソによって場合により置換されてカルボニル基を形成し、ここで前記フェニル及び前記5～6員ヘテロアリールは各々、 R^{10} から独立して選択される1つ、2つ、3つまたは4つの置換基で場合により置換され、

R^1 が、ハロ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～5員ヘテロシクロアルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim6}$ ハロアルコキシ、 $C_{1\sim3}$ アルコキシ- $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ アルコキシ- $C_{1\sim3}$ アルコキシ、 $HO-C_{1\sim3}$ アルコキシ、 $HO-C_{1\sim3}$ アルキル、シアノ- $C_{1\sim3}$ アルキル、 $H_2N-C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノ、ジ($C_{1\sim6}$ アルキル)アミノ、 $C_{1\sim6}$ アルキルチオ、 $C_{1\sim6}$ アルキルスルホニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルボニル、及び $C_{1\sim6}$ アルコキシカルボニルから選択され、ここで場合により前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、前記 $C_{2\sim6}$ アルケニル、前記 $C_{2\sim6}$ アルキニル、前記 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、前記 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、前記4～5員ヘテロシクロアルキル、前記 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、前記 $C_{1\sim6}$ ハロアルコキシ、前記 $C_{1\sim3}$ アルコキシ- $C_{1\sim3}$ アルキル、前記 $C_{1\sim3}$ アルコキシ- $C_{1\sim3}$ アルコキシ、前記 $HO-C_{1\sim3}$ アルコキシ、前記 $HO-C_{1\sim3}$ アルキル、前記シアノ- $C_{1\sim3}$ アルキル、前記 $H_2N-C_{1\sim3}$ アルキル、前記 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノ、前記ジ($C_{1\sim6}$ アルキル)アミノ、前記 $C_{1\sim6}$ アルキルチオ、前記 $C_{1\sim6}$ アルキルスルホニル、前記 $C_{1\sim6}$ アルキルカルボニル、及び前記 $C_{1\sim6}$ アルコキシカルボニルの1個以上のH原子が、1個以上のD原子によって置き換えられ、

各 R^2 及び R^3 が、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、 $C_{6\sim10}$ アリール- $C_{1\sim3}$ アルキレン、5～10員ヘテロアリール- $C_{1\sim3}$ アルキレン、ハロ、CN、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NOR^a)R^b$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、及び $S(O)_2NR^cR^d$ から独立して選択され、ここで前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、前記 $C_{2\sim6}$ アルケニル、前記 $C_{2\sim6}$ アルキニル、前記 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、前記4～10員ヘテロシクロアルキル、前記 $C_{6\sim10}$ アリール、前記5～10員ヘテロアリール、前記 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、前記4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、前記 $C_{6\sim10}$ アリール- $C_{1\sim3}$ アルキレン及び前記5～10員ヘテロアリール- $C_{1\sim3}$ アルキレンは各々、 R^{21} から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合により置換されるか、

あるいはフェニル環上の2つの隣接する R^2 置換基が、それらが結合している原子と共に縮合5員もしくは6員シクロアルキル環、または縮合5員もしくは6員ヘテロシクロアルキル環を形成し、ここで各縮合5員または6員ヘテロシクロアルキル環が、少なくとも1個の環形成炭素原子ならびにN、O、及びSから独立して選択される1個または2個の環形成ヘテロ原子を有し、ここで各縮合5員または6員ヘテロシクロアルキル環の環形成炭素原子が、オキソによって場合により置換されてカルボニル基を形成し、ここで前記縮合5員または6員シクロアルキル環、及び前記縮合5員または6員ヘテロシクロアルキル環は各々、 R^{21} から独立して選択される1つ、2つ、3つまたは4つの置換基で場合により置換され、

nが0、1、2、及び3から選択され、

各 R^{10} が、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～12員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、4～1

10

20

30

40

50

2員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $C_6 \sim 10$ アリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン、5~10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン、ハロ、D、CN、 NO_2 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(=NR^{e1})R^{b1}$ 、 $C(=NOR^{a1})R^{b1}$ 、 $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}S(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)R^{b1}$ 、 $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、及び $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から独立して選択され、ここで前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、前記 $C_2 \sim 6$ アルケニル、前記 $C_2 \sim 6$ アルキニル、前記 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、前記4~12員ヘテロシクロアルキル、前記 $C_6 \sim 10$ アリール、前記5~10員ヘテロアリール、前記 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、前記4~12員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、前記 $C_6 \sim 10$ アリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン及び前記5~10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレンは各々、 R^{11} から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合により置換され、

10

各 R^{11} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5~10員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、4~10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $C_6 \sim 10$ アリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン、5~10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン、ハロ、D、CN、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}S(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 、及び $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ から独立して選択され、ここで前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、前記 $C_2 \sim 6$ アルケニル、前記 $C_2 \sim 6$ アルキニル、前記 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、前記4~10員ヘテロシクロアルキル、前記 $C_6 \sim 10$ アリール、前記5~10員ヘテロアリール、前記 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、前記4~10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、前記 $C_6 \sim 10$ アリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン及び前記5~10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレンは各々、 R^{12} から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合により置換され、

20

30

各 R^{12} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5~10員ヘテロアリール、4~7員ヘテロシクロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a5} 、 SR^{a5} 、 $C(O)R^{b5}$ 、 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(O)OR^{a5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ 、 $NR^{c5}S(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)R^{b5}$ 、 $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)_2R^{b5}$ 、及び $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ から独立して選択され、ここで前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、前記 $C_2 \sim 6$ アルケニル、前記 $C_2 \sim 6$ アルキニル、前記 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、前記 $C_6 \sim 10$ アリール、前記5~10員ヘテロアリール及び前記4~7員ヘテロシクロアルキルは各々、 R^g から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合により置換され、各 R^{21} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5~10員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、4~10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $C_6 \sim 10$ アリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン、5~10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン、ハロ、D、CN、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}S(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 、 $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 、及び $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ から独立して選択され、ここで前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、前記 $C_2 \sim 6$ アルケニル、前記 $C_2 \sim 6$ アルキニル、前記 $C_3 \sim 10$ シクロアル

40

50

キル、前記 4～10 員ヘテロシクロアルキル、前記 $C_{6\sim 10}$ アリール、前記 5～10 員ヘテロアリール、前記 $C_{3\sim 10}$ シクロアルキル- $C_{1\sim 3}$ アルキレン、前記 4～10 員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim 3}$ アルキレン、前記 $C_{6\sim 10}$ アリール- $C_{1\sim 3}$ アルキレン及び前記 5～10 員ヘテロアリール- $C_{1\sim 3}$ アルキレンは各々、 R^{22} から独立して選択される 1 つ、2 つ、3 つ、または 4 つの置換基で場合により置換され、

各 R^{22} が、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、 $C_{1\sim 6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル、フェニル、5～6 員ヘテロアリール、4～7 員ヘテロシクロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^a6 、 SR^a6 、 $C(O)R^b6$ 、 $C(O)NR^c6$ 、 R^d6 、 $C(O)OR^a6$ 、 NR^c6R^d6 、 $NR^c6C(O)R^b6$ 、 $NR^c6C(O)OR^a6$ 、 $NR^c6S(O)R^b6$ 、 $NR^c6S(O)_2R^b6$ 、 $NR^c6S(O)_2NR^c6R^d6$ 、 $S(O)R^b6$ 、 $S(O)NR^c6R^d6$ 、 $S(O)_2R^b6$ 、及び $S(O)_2NR^c6R^d6$ から独立して選択され、ここで前記 $C_{1\sim 6}$ アルキル、前記 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、前記 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、前記 $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル、前記フェニル、前記 5～6 員ヘテロアリール及び前記 4～7 員ヘテロシクロアルキルは各々、 R^g から独立して選択される 1 つ、2 つ、3 つ、または 4 つの置換基で場合により置換され、

各 R^a1 、 R^c1 及び R^d1 が、H、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、 $C_{1\sim 6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim 10}$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim 10}$ アリール及び 5～10 員ヘテロアリールから独立して選択され、ここで前記 $C_{1\sim 6}$ アルキル、前記 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、前記 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、前記 $C_{3\sim 10}$ シクロアルキル、前記 4～10 員ヘテロシクロアルキル、前記 $C_{6\sim 10}$ アリール及び前記 5～10 員ヘテロアリールは各々、 R^{11} から独立して選択される 1 つ、2 つ、3 つ、もしくは 4 つの置換基で場合により置換されるか、

または同じ N 原子に結合したいずれかの R^c1 及び R^d1 が、それらが結合している前記 N 原子と共に、 R^{11} から独立して選択される 1 つ、2 つ、3 つ、もしくは 4 つの置換基で場合により置換される 4 員、5 員、6 員もしくは 7 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、各 R^b1 が、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、 $C_{1\sim 6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim 10}$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim 10}$ アリール及び 5～10 員ヘテロアリールから独立して選択され、ここで前記 $C_{1\sim 6}$ アルキル、前記 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、前記 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、前記 $C_{3\sim 10}$ シクロアルキル、前記 4～10 員ヘテロシクロアルキル、前記 $C_{6\sim 10}$ アリール及び前記 5～10 員ヘテロアリールは各々、 R^{11} から独立して選択される 1 つ、2 つ、3 つ、または 4 つの置換基で場合により置換され、

各 R^e1 が、H、CN、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルキルチオ、 $C_{1\sim 6}$ アルキルスルホニル、 $C_{1\sim 6}$ アルキルカルボニル、 $C_{1\sim 6}$ アルキルアミノスルホニル、カルバミル、 $C_{1\sim 6}$ アルキルカルバミル、ジ($C_{1\sim 6}$ アルキル)カルバミル、アミノスルホニル、 $C_{1\sim 6}$ アルキルアミノスルホニル及びジ($C_{1\sim 6}$ アルキル)アミノスルホニルから独立して選択され、

各 R^a2 、 R^c2 及び R^d2 が、H、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、 $C_{1\sim 6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim 10}$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim 10}$ アリール及び 5～10 員ヘテロアリールから独立して選択され、ここで前記 $C_{1\sim 6}$ アルキル、前記 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、前記 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、前記 $C_{3\sim 10}$ シクロアルキル、前記 4～10 員ヘテロシクロアルキル、前記 $C_{6\sim 10}$ アリール及び前記 5～10 員ヘテロアリールは各々、 R^{21} から独立して選択される 1 つ、2 つ、3 つ、もしくは 4 つの置換基で場合により置換されるか、

または同じ N 原子に結合したいずれかの R^c2 及び R^d2 が、それらが結合している前記 N 原子と共に、 R^{21} から独立して選択される 1 つ、2 つもしくは 3 つの置換基で場合により置換される 4 員、5 員、6 員もしくは 7 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^b2 が、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、 $C_{1\sim 6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim 10}$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim 10}$ アリール及び 5～10 員ヘテロアリールから独立して選択され、ここで前記 $C_{1\sim 6}$ アルキル、前

10

20

30

40

50

記 $C_{2\sim6}$ アルケニル、前記 $C_{2\sim6}$ アルキニル、前記 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、前記 $4\sim10$ 員ヘテロシクロアルキル、前記 $C_{6\sim10}$ アリール及び前記 $5\sim10$ 員ヘテロアリールは各々、 R^{21} から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合により置換され、

各 R^{e2} が、H、CN、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim6}$ アルキルチオ、 $C_{1\sim6}$ アルキルスルホニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルボニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノスルホニル、カルバミル、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルバミル、ジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) カルバミル、アミノスルホニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノスルホニル及びジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノスルホニルから独立して選択され、

各 R^{a3} 、 R^{c3} 及び R^{d3} が、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、フェニル、 $5\sim6$ 員ヘテロアリール及び $4\sim7$ 員ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、前記 $C_{2\sim6}$ アルケニル、前記 $C_{2\sim6}$ アルキニル、前記 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、前記フェニル、前記 $5\sim6$ 員ヘテロアリール及び前記 $4\sim7$ 員ヘテロシクロアルキルは各々、 R^{12} から独立して選択される1つ、2つ、3つ、もしくは4つの置換基で場合により置換されるか、

または同じN原子に結合したいずれかの R^{c3} 及び R^{d3} が、それらが結合している前記N原子と共に、 R^{12} から独立して選択される1つ、2つもしくは3つの置換基で場合により置換される4員、5員、6員もしくは7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{b3} が、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、フェニル、 $5\sim6$ 員ヘテロアリール及び $4\sim7$ 員ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、前記 $C_{2\sim6}$ アルケニル、前記 $C_{2\sim6}$ アルキニル、前記 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、前記フェニル、前記 $5\sim6$ 員ヘテロアリール及び前記 $4\sim7$ 員ヘテロシクロアルキルは各々、 R^{12} から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合により置換され、

各 R^{a4} 、 R^{c4} 及び R^{d4} が、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、フェニル、 $5\sim6$ 員ヘテロアリール及び $4\sim7$ 員ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、前記 $C_{2\sim6}$ アルケニル、前記 $C_{2\sim6}$ アルキニル、前記 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、前記フェニル、前記 $5\sim6$ 員ヘテロアリール及び前記 $4\sim7$ 員ヘテロシクロアルキルは各々、 R^{22} から独立して選択される1つ、2つ、3つ、もしくは4つの置換基で場合により置換されるか、

または同じN原子に結合したいずれかの R^{c4} 及び R^{d4} が、それらが結合している前記N原子と共に、 R^{22} から独立して選択される1つ、2つもしくは3つの置換基で場合により置換される4員、5員、6員もしくは7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{b4} が、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、フェニル、 $5\sim6$ 員ヘテロアリール及び $4\sim7$ 員ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、前記 $C_{2\sim6}$ アルケニル、前記 $C_{2\sim6}$ アルキニル、前記 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、前記フェニル、前記 $5\sim6$ 員ヘテロアリール及び前記 $4\sim7$ 員ヘテロシクロアルキルは各々、 R^{22} から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合により置換され、

各 R^{a5} 、 R^{c5} 及び R^{d5} が、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから独立して選択され、ここで前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、前記 $C_{2\sim6}$ アルケニル及び前記 $C_{2\sim6}$ アルキニルは各々、 R^g から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合により置換され、

各 R^{b5} が、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから独立して選択され、ここで前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、前記 $C_{2\sim6}$ アルケニル及び前記 $C_{2\sim6}$ アルキニルは各々、 R^g から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合により置換され、

各 R^{a6} 、 R^{c6} 及び R^{d6} が、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アル

10

20

30

40

50

キニル及びC₁~6ハロアルキルから独立して選択され、ここで前記C₁~6アルキル、前記C₂~6アルケニル及び前記C₂~6アルキニルは各々、R^gから独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合により置換され、

各R^{b6}が、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、及びC₁~6ハロアルキルから独立して選択され、ここで前記C₁~6アルキル、前記C₂~6アルケニル及び前記C₂~6アルキニルは各々、R^gから独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合により置換され、

各R^gが、OH、NO₂、CN、ハロ、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6ハロアルキル、C₃~6シクロアルキル、C₃~6シクロアルキル-C₁~2アルキレン、C₁~6アルコキシ、C₁~6ハロアルコキシ、C₁~3アルコキシ-C₁~3アルキル、C₁~3アルコキシ-C₁~3アルコキシ、HO-C₁~3アルコキシ、HO-C₁~3アルキル、シアノ-C₁~3アルキル、H₂N-C₁~3アルキル、アミノ、C₁~6アルキルアミノ、ジ(C₁~6アルキル)アミノ、チオ、C₁~6アルキルチオ、C₁~6アルキルスルフィニル、C₁~6アルキルスルホニル、カルバミル、C₁~6アルキルカルバミル、ジ(C₁~6アルキル)カルバミル、カルボキシ、C₁~6アルキルカルボニル、C₁~6アルコキシカルボニル、C₁~6アルキルカルボニルアミノ、C₁~6アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、C₁~6アルキルアミノスルホニル、ジ(C₁~6アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、C₁~6アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ(C₁~6アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、C₁~6アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ(C₁~6アルキル)アミノカルボニルアミノから独立して選択される、前記化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

C_y¹が、フェニル、ピリジニル及びピラゾリルから選択され、ここで前記フェニル、前記ピリジニル、及び前記ピラゾリルは各々、R¹⁰から独立して選択される1つ、2つ、3つまたは4つの置換基で場合により置換される、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項3】

C_y¹が、フェニル、ピリジン-3-イル及びピラゾール-4-イルから選択され、ここで前記フェニル、前記ピリジン-3-イル、及び前記ピラゾール-4-イルは各々、R¹⁰から選択される1つの置換基で場合により置換される、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項4】

C_y¹が、R¹⁰から選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換される5~6員ヘテロアリールである、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項5】

C_y¹が、ピラゾール-4-イル及びピリジン-3-イルから選択され、ここで前記ピラゾール-4-イル及び前記ピリジン-3-イルは各々、R¹⁰から選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換される、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項6】

R¹が、ハロ、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₃~5シクロアルキル、4~5員ヘテロシクロアルキル、C₁~6アルコキシ、C₁~6ハロアルコキシ、C₁~3アルコキシ-C₁~3アルキル、HO-C₁~3アルキル、C₁~6アルキルアミノ、及びジ(C₁~6アルキル)アミノから選択され、ここで場合により前記C₁~6アルキル、前記C₁~6ハロアルキル、前記C₃~5シクロアルキル、前記4~5員ヘテロシクロアルキル、前記C₁~6アルコキシ、前記C₁~6ハロアルコキシ、前記C₁~3アルコキシ-C₁~3アルキル、前記HO-C₁~3アルキル、前記C₁~6アルキルアミノ、及び前記ジ(C₁~6アルキル)アミノの1個以上のH原子が、1個以上のD原子によって置き換えられる、請求項1~5のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項7】

R^1 が、 Cl 、 $C_1\sim 2$ アルキル、 $C_1\sim 2$ ハロアルキル、ヒドロキシメチル、 $C_1\sim 2$ アルコキシ、 $C_1\sim 2$ ハロアルコキシ及び $C_1\sim 2$ アルキルアミノから選択され、ここで場合により前記 $C_1\sim 2$ アルキル、前記 $C_1\sim 2$ ハロアルキル、前記ヒドロキシメチル、前記 $C_1\sim 2$ アルコキシ、前記 $C_1\sim 2$ ハロアルコキシ及び前記 $C_1\sim 2$ アルキルアミノの1個以上のH原子が、1個以上のD原子によって置き換えられる、請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項8】

R^1 が、 Cl 、 CH_3 、 OCH_3 、 CD_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCHF_2$ 、 $NHCH_3$ 、 CHF_2 、及び CH_2OH から選択される、請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項9】

R^1 が OCH_3 である、請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項10】

各 R^2 が、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、ハロ、及び OR^{a2} から独立して選択され、ここで前記 $C_1\sim 6$ アルキル及び前記 $C_3\sim 6$ シクロアルキルは各々、 R^{21} から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合により置換される、請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項11】

前記フェニル環上の2つの隣接する R^2 置換基が、それらが結合している原子と共に縮合5員シクロアルキル環、または縮合5員もしくは6員ヘテロシクロアルキル環を形成し、ここで各縮合5員または6員ヘテロシクロアルキル環は、少なくとも1個の環形成炭素原子及び1個または2個の環形成O原子を有し、ここで前記縮合5員シクロアルキル環、及び前記縮合5員または6員ヘテロシクロアルキル環は各々、 R^{21} から独立して選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換される、請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項12】

各 R^2 が、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、F、 Cl 、 CN 、及び OR^{a2} から独立して選択され、ここで前記 $C_1\sim 3$ アルキル、及び前記 $C_3\sim 6$ シクロアルキルは各々、 R^{21} から独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基で場合により置換される、請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項13】

各 R^2 が、F、メチル、 CH_2CN 、 CD_3 、OH、 OCH_3 、及びシクロプロピルから独立して選択される、請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項14】

前記 R^2 置換基が、それらが結合している原子と共に縮合シクロペンチル基、縮合テトラヒドロフラン基、縮合1,4-ジオキサニル基、または縮合テトラヒドロピラニル基を形成し、その各々が、 R^{21} から選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換される、請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項15】

前記 R^2 置換基が、それらが結合している原子と共に、D、OH、 CN 、 CH_2OH 、及びFから独立して選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換される縮合シクロペンチル基を形成する、請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項16】

前記 R^2 置換基が、それらが結合している原子と共に縮合シクロペンチル基または縮合シクロヘキシル基を形成し、ここで前記縮合シクロペンチル基及び前記縮合シクロヘキシル基は、少なくとも1個の環形成炭素原子を有し、各々が場合により1個または2個の環

50

形成O原子を有し、ここで前記縮合シクロペンチル基及び前記縮合シクロヘキシル基は各々、D、OH、CN、CH₂OH、及びFから独立して選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換される、請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項17】

前記R²置換基が、それらが結合している原子と共に、縮合シクロペンチル基を形成する、請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項18】

nが、0及び1から選択される、請求項1～17のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項19】

nが0である、請求項1～17のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項20】

各R¹⁰が、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₃～10シクロアルキル、4～12員ヘテロシクロアルキル、C₆～10アリール、5～10員ヘテロアリール、C₃～10シクロアルキル-C₁～3アルキレン、4～12員ヘテロシクロアルキル-C₁～3アルキレン、C₆～10アリール-C₁～3アルキレン、5～10員ヘテロアリール-C₁～3アルキレン、ハロ、D、CN、OR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)R^{b1}、及びS(O)₂R^{b1}から独立して選択され、ここで前記C₁～6アルキル、前記C₃～10シクロアルキル、前記4～12員ヘテロシクロアルキル、前記C₆～10アリール、前記5～10員ヘテロアリール、前記C₃～10シクロアルキル-C₁～3アルキレン、前記4～12員ヘテロシクロアルキル-C₁～3アルキレン、前記C₆～10アリール-C₁～3アルキレン及び前記5～10員ヘテロアリール-C₁～3アルキレンは各々、R¹¹から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合により置換される、請求項1～19のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項21】

R¹⁰が、C₁～3アルキル、C₁～3ハロアルキル、C₃～6シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～6員ヘテロシクロアルキル-C₁～2アルキレン、5～6員ヘテロアリール-C₁～2アルキレン、ハロ、D、CN、C(O)NR^{c1}R^{d1}、及びNR^{c1}R^{d1}から独立して選択され、ここで前記C₁～3アルキル、前記C₃～6シクロアルキル、前記4～6員ヘテロシクロアルキル、前記5～6員ヘテロアリール、前記4～6員ヘテロシクロアルキル-C₁～2アルキレン、及び前記5～6員ヘテロアリール-C₁～2アルキレンは各々、R¹¹から独立して選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換される、請求項1～19のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項22】

各R¹⁰が、C₁～3アルキル、C₁～3ハロアルキル、C₃～6シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～6員ヘテロシクロアルキル-C₁～2アルキレン、5～6員ヘテロアリール-C₁～2アルキレン、ハロ、D、CN、OR^{a1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、及びNR^{c1}R^{d1}から独立して選択され、ここで前記C₁～3アルキル、前記C₃～6シクロアルキル、前記4～10員ヘテロシクロアルキル、前記5～6員ヘテロアリール、前記4～6員ヘテロシクロアルキル-C₁～2アルキレン、及び前記5～6員ヘテロアリール-C₁～2アルキレンは各々、R¹¹から独立して選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換される、請求項1～19のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項23】

各R¹⁰が、C₁～2アルキル、C₁～2ハロアルキル、F、Cl、D、CN、OR^{a1}及びNR^{c1}R^{d1}から独立して選択され、ここで前記C₁～2アルキルは、R¹¹から独

10

20

30

40

50

立して選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換される、請求項1～19のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項24】

各R¹⁰が、メチル、(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)メチル、ピロリジン-3-イル、ピロリジン-1-イル、1-エチルピロリジン-3-イル、1-メチルアゼチジン-3-イル、1-エチルアゼチジン-3-イル、4-アセチルピペラジン-1-イル、3-シアノシクロブチル、1-(ジメチルカルバモイル)ピペリジン-4-イル、1-(メトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル、1-(メトキシカルボニル)アゼチジン-3-イル、1-アセチルアゼチジン-3-イル、1-(メチルスルホニル)アゼチジン-3-イル、1-(ジメチルカルバモイル)アゼチジン-3-イル、1-(シクロプロパンカルボニル)アゼチジン-3-イル、ピリジン-4-イルメチル、2-モルホリノエチル、シクロプロピル、2-シアノエチル、2-ヒドロキシエチル、ピリジン-4-イル、4-ヒドロキシシクロヘキシル、4-メチルピペラジン-1-イル、4-エチルピペラジン-1-イル、モルホリノ、4-メチル-3-オキソピペラジン-1-イル、4-ヒドロキシピペリジン-1-イル、(R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル、(1S,4S)-5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル、4-(ジメチルカルバモイル)ピペリジン-1-イル、4-カルボキシ-4-メチルピペリジン-1-イル、(1S,4S)-4-アセトアミドシクロヘキシル、2,4-ジメチルピペラジン-1-イル、4-(エチルカルバモイル)ピペラジン-1-イル、4-カルバモイルピペラジン-1-イル、4-イソプロピルピペラジン-1-イル、4-エチルピペラジン-1-イル、2-オキソ-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル、ピリジン-2-イルメチル、1-アセチルピペリジン-4-イル)、1-(メトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル、(テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ、1-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル、1-(2-ヒドロキシプロパノイル)ピペリジン-4-イル、1-(2-ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル、4-カルボキシシクロヘキシル、3-アミノ-4-フルオロピロリジン-1-イル、(7R,8aS)-7-ヒドロキシヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル、(7R,8aS)-7-ヒドロキシヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル、4-イミノ-4-オキソ-4λ⁶-ピペラジン-1-イル、(2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド)ピロリジン-1-イル、4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル、2-メトキシエトキシ、(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ、シクロプロピル、及び3-(2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド)アゼチジン-1-イル、1-(2-ヒドロキシアセチル)ピロリジン-3-イル、1-アセチルピペリジン-3-イル、1-(3'-ピロリジン-2'-オン)ピロリジン-3-イル、1-(1'-メチル-(3'-ピロリジン-2'-オン))ピロリジン-3-イル、1-(2-プロパンアミド)ピロリジン-3-イル、1-(メチル-L-プロリル)ピペリジン-4-イル、1-(4-メチルモルホリン-3-イル)ピロリジン-3-イル、3-シアノシクロブタン-1-イル、1-(ヒドロキシメチルカルボニル)アゼチジン-3-イル、1-(2-(ジメチルアミノ)エタンカルボニル)アゼチジン-3-イル、1-(ジメチルアミノ-メチル-アセチル)アゼチジン-3-イル、1-((1-メチルアゼチジン-2-イル)カルボニル)アゼチジン-3-イル、1-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エタン-1-オン)アゼチジン-3-イル、1-(2-(4-ヒドロキシピペラジン-1-イル)エタン-1-オン)アゼチジン-3-イル、1-((1-メチルアゼチジン-2-イル)カルボニル)アゼチジン-3-イル、1-(ヒドロキシ-メチル-アセチル)アゼチジン-3-イル、1-((trans)-3-ヒドロキシシクロブチルカルボニル)アゼチジン-3-イル、1-((cis)-3-ヒドロキシシクロブチルカルボニル)アゼチジン-3-イル、1-((4-メチルモルホリン-3-イル)カルボニル)アゼチジン-3-イル、1-(ヒドロキシル-アセチル)ピロリジン-3-イル、1-((テトラヒドロフラン-2-イル)カルボニル)アゼチジン-3-イル、1-((テトラヒドロフラン-3-イル)カルボニル)アゼチジン-3-イル、1-(ヒ

10

20

30

40

50

ドロキシメチルアセチル) ピロリジン-3-イル、1-(3-ヒドロキシブタノイル)
) アゼチジン-3-イル、1-((-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル) カルボ
 ニル) アゼチジン-3-イル、1-(4-メチルモルホリン-3-イル) カルボニル) ピ
 ロリジン-3-イル、1-((ヒドロキシメチル) シクロブチルカルボニル) アゼチジン
 -3-イル、1-((1-エチルアゼチジン-2-イル) カルボニル) アゼチジン-3-
 イル、1-((1-(2-フルオロエチル) アゼチジン-2-イル) カルボニル) アゼチ
 ジン-3-イル、1-((1-イソプロピルアゼチジン-2-イル) カルボニル) アゼチ
 ジン-3-イル、1-((1-(2-フルオロエチル) アゼチジン-2-イル) カルボニル
) ピロリジン-3-イル、1-((trans) -3-ヒドロキシシクロブチルカルボ
 ニル) ピロリジン-3-イル、1-((cis) -3-ヒドロキシシクロブチルカルボニ
 ル) ピロリジン-3-イル、1-((3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル) カルボ
 ニル) ピロリジン-3-イル、1-(2-メトキシエタン-1-オン) アゼチジン-3-
 イル、1-(2-(ジメチルアミノ)-2-メチルプロパン-1-オン) アゼチジン-3-
 イル、1-((シクロプロパン-1-カルボニトリル) カルボニル) アゼチジン-3-
 イル、1-((エタン-1-オール) スルホニル) アゼチジン-3-イル、1-((N,
 N-ジメチルエタン-1-アミン) スルホニル) アゼチジン-3-イル、1-((2-メ
 トキシエチル) カルボキシレート) アゼチジン-3-イル、1-((3-メトキシシク
 ロブチル) カルボニル) アゼチジン-3-イル、3-(2-ヒドロキシ-N-メチルアセト
 アミド) シクロペンチル、3-(2-ヒドロキシプロパンアミド) シクロペンチル、3-
 (2-ヒドロキシアセトアミド) シクロペンチル、3-(2-ヒドロキシエチル)-3-
 アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-1-イル、(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)
 メチル、(2-オキサー-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-5-イル) メチ
 ル、1-(モルホリン-4-イル) エチル、(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ- [1, 2
 , 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-7-イル) メチル、1-(2-ヒドロキシエ
 チル) ピペリジン-4-イル-4-カルボニトリル、1-(2-ヒドロキシアセチル) ピ
 ペリジン-4-イル-4-カルボニトリル、2-メトキシエチルピペラジン-1-イル、
 1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニル) ピペリジン-4-イル-4-d、
 1-(2-メトキシアセチル) ピロリジン-3-イル、1-(テトラヒドロフラン-2-
 カルボニル) ピロリジン-3-イル、3-(2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド)
 アゼチジン-1-イル、1-((テトラヒドロフラン-2-イル) カルボニル) アゼチジ
 ン-3-イル、1-((1-メチルピペリジン-2-イル) カルボニル) アゼチジン-3-
 イル、1-(2-(ジメチルアミノ) エタン-1-オン) アゼチジン-3-イル、1-
 (3-ヒドロキシプロパン-1-オン) アゼチジン-3-イル、1-(2-ヒドロキシエ
 タン-1-オン) アゼチジン-3-イル、1-(2-ヒドロキシプロパン-1-オン) ア
 ゼチジン-3-イル、1-(2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド) シクロブタ-3-
 イル、1-(2-ヒドロキシエタン-1-オン)-3-d-アゼチジン-3-イル、1-
 カルボキシレートピペリジン-4-イル、1-(モルホリン-4-カルボニル) ピペリ
 ジン-4-イル、1-アセチルピロリジン-3-イル、1-(モルホリン-4-カルボニ
 ル) ピロリジン-3-イル、シアノメチル、1-プロパンニトリル-アゼチジン-3-イ
 ル、1-(2-メトキシ-N-メチルアセトアミド) シクロブタ-3-イル、1-(3-
 ヒドロキシ-N-メチルプロパンアミド) シクロブタ-3-イル、1-(2-ヒドロキシ
 -N-メチルプロパンアミド) シクロブタ-3-イル、1-(2-ヒドロキシエタン-1
 -オン) アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-イル、1-((4-メチルモルホリ
 ン-3-イル) カルボニル) アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-イル、1-(テ
 トラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-イル
 、1-(エタン-1-オール) アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-イル、1-(
 4-メチルモルホリン-3-カルボニル)-3-カルボニトリル-ピロリジン-3-イル
 、1-(4-メチルモルホリン-3-カルボニル)-4-カルボニトリル-ピペリジン-
 4-イル、1-(2-ヒドロキシアセチル)-3-カルボニトリル-ピロリジン-3-イ
 ル、(1, 3-ジメチルピペラジン-4-イル-2-オン) メチル、及び(2-オキサー

10

20

30

40

50

5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)メチルから独立して選択される、請求項1～19のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項25】

各 R^{11} が、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、5～10員ヘテロアリール、ハロ、D、CN、 OR^a3 、 SR^a3 、 $C(O)R^b3$ 、 $C(O)NR^c3R^d3$ 、 $C(O)OR^a3$ 、 NR^c3R^d3 、 $NR^c3C(O)R^b3$ 、 $NR^c3C(O)OR^a3$ 、 $NR^c3S(O)_2R^b3$ 、 $NR^c3S(O)_2NR^c3R^d3$ 、 $S(O)_2R^b3$ 、及び $S(O)_2NR^c3R^d3$ から独立して選択され、ここで前記 $C_1\sim 6$ アルキル、前記 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、前記4～10員ヘテロシクロアルキル、前記 $C_6\sim 10$ アリール、及び前記5～10員ヘテロアリールは各々、 R^{12} から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合により置換される、請求項1～24のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項26】

各 R^{11} が、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、 $C_3\sim 4$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～6員ヘテロシクロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^a3 、 $C(O)R^b3$ 、 $C(O)NR^c3R^d3$ 、 $C(O)OR^a3$ 、 NR^c3R^d3 、 $NR^c3C(O)R^b3$ 、 $S(O)_2R^b3$ 、及び $NR^c3S(O)_2R^b3$ から独立して選択され、ここで前記 $C_1\sim 3$ アルキル、前記 $C_3\sim 4$ シクロアルキル、前記5～6員ヘテロアリール、及び前記4～6員ヘテロシクロアルキルは各々、 R^{12} から選択される1つの置換基で場合により置換される、請求項1～24のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項27】

各 R^{11} が、ハロ、 $C_1\sim 2$ アルキル、CN、 OR^a3 、 $C(O)R^b3$ 、 $C(O)NR^c3R^d3$ 、 $C(O)OR^a3$ 、 NR^c3R^d3 、 $NR^c3C(O)R^b3$ 、 $S(O)_2R^b3$ 、1-メチル-ピロリジン-3-イル-2-オン、ピロリジン-3-イル-2-オン、2-プロパンアミド、 $NR^c3S(O)_2R^b3$ 、D、及びテトラヒドロピラン-4-イルから独立して選択され、ここで前記 $C_1\sim 2$ アルキルは、 OR^a5 で場合により置換される、請求項1～24のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項28】

各 R^{11} が、 $C_1\sim 3$ アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、F、D、CN、 OR^a3 、 $C(O)R^b3$ 、 $C(O)NR^c3R^d3$ 、 $C(O)OR^a3$ 、 NR^c3R^d3 、 $NR^c3C(O)R^b3$ 、 $NR^c3S(O)_2R^b3$ 、及び $S(O)_2R^b3$ から独立して選択され、ここで前記 $C_1\sim 3$ アルキル、及び前記4～10員ヘテロシクロアルキルは各々、 R^{12} から独立して選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換される、請求項1～24のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項29】

各 R^{11} が、D、メチル、エチル、イソプロピル、CN、OH、オキソ、(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)メチル、 CH_2CH_2OH 、 $C(O)CH_3$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHCH_2CH_3$ 、 $C(O)CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $C(O)CH(CH_3)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)OCH_3$ 、 $C(O)CH_2OH$ 、 $CH(CH_3)C(O)NH_2$ 、 $C(O)OH$ 、 $NHC(O)CH_3$ 、 $S(O)_2CH_3$ 、シクロプロパンカルボニル、ピリジン-4-イル、ピリジン-2-イル、モルホリノ、2-ヒドロキシプロパノイル、2-ヒドロキシアセチル、2-ヒドロキシエチル、F、 NH_2 、 $N(CH_3)C(O)CH_2OH$ 、3'-ピロリジン-2'-オン、メチル-3'-ピロリジン-2'-オン、1-メチル-プロリル、(4-メチルモルホリン-3-イル)メチル-1-オン、(1-メチルアゼチジン-2-イル)メチル-1-オン、2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル-1-オン、2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)エチル-1-オン、2-ヒドロキシプロピル-1-オン、(trans)-3-ヒドロキシシクロブチル)メチル-1-オン、(cis)-3-ヒドロキシ

40

50

シクロブチル)メチル-1-オン、(4-メチルモルホリン-3-イル)メチル-1-オン、(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル-1-オン、2-ヒドロキシプロピル-1-オン、3-ヒドロキシブチル-1-オン、3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)メチル-1-オン、(ヒドロキシメチル)シクロブチル)メチル-オン、(1-エチルアゼチジン-2-イル)メチル-1-オン、(2-フルオロエチル)アゼチジン-2-イル)メチル-1-オン、(1-イソプロピルアゼチジン-2-イル)メチル-1-オン、2-メトキシエチル-1-オン、2-(ジメチルアミノ)-2-メチルプロピル-1-オン、(シクロプロパン-1-カルボニトリル)メチル-1-オン、 $S(O)_2CH_2CH_2OH$ 、 $S(O)_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、2-メトキシエチル-カルボキシル、N-メチルメタンスルホンアミド、2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド、2-ヒドロキシプロパンアミド、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-メチル-1-オン、2-メトキシアセチル、2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド、テトラヒドロフラン-2-メチル-1-オン、(1-メチルピペリジン-2-イル)メチル-1-オン、2-(ジメチルアミノ)エチル-1-オン、3-ヒドロキシプロピル-1-オン、メトキシメチル-カルボキシル、モルホリン-4-カルボニル、プロピルニトリル、2-メトキシ-N-メチルアセトアミド、3-ヒドロキシ-N-メチルプロパンアミド、2-ヒドロキシ-N-メチルプロパンアミド、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、及び1,3-ジメチルピペラジニル-2-オンから独立して選択される、請求項1~24のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項30】

各 R^{b3} が、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、及び4~6員ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで前記 $C_1\sim 3$ アルキル、前記 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、及び前記4~6員ヘテロシクロアルキルは各々、 R^{12} から独立して選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換される、請求項1~29のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項31】

同じN原子に結合したいずれかの R^{c3} 及び R^{d3} が、それらが結合している前記N原子と共に、 R^{12} から独立して選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換される4員、5員または6員ヘテロシクロアルキル基を形成する、請求項1~30のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項32】

各 R^{12} が、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、4~7員ヘテロシクロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a5} 、 SR^{a5} 、 $C(O)R^{b5}$ 、 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(O)OR^{a5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ 、 $S(O)_2R^{b5}$ 、及び $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ から独立して選択され、ここで前記 $C_1\sim 6$ アルキル、前記 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、及び前記4~7員ヘテロシクロアルキルは各々、 R^g から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合により置換される、請求項1~31のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項33】

各 R^{12} が、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、4~7員ヘテロシクロアルキル、F、Cl、D、CN、 OR^{a5} 、 $C(O)R^{b5}$ 、 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、及び $NR^{c5}R^{d5}$ から独立して選択され、ここで前記 $C_1\sim 3$ アルキル、前記 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、及び前記4~7員ヘテロシクロアルキルは各々、 R^g から独立して選択される1つの置換基で場合により置換される、請求項1~31のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項34】

各 R^{21} が、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、及び $S(O)_2R^{b4}$ から独立して選択され、ここで前記 $C_1\sim 6$ アルキルは、 R^{22} から独立して選択される1つ、2つ、または3つの置換基で場合により置換される、請求項1~33のい

れか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項35】

各 R^{21} が、 $C_{1\sim3}$ アルキル、ハロ、D、CN、及び OR^{a4} から独立して選択され、ここで前記 $C_{1\sim3}$ アルキルは、 R^{22} から独立して選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換される、請求項1～33のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項36】

各 R^{21} が、 $C_{1\sim3}$ アルキル、F、Cl、D、CN、及び OR^{a4} から独立して選択され、ここで前記 $C_{1\sim3}$ アルキルは、 R^{22} から独立して選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換される、請求項1～33のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項37】

各 R^{22} が、ハロ、D、CN、及び OR^{a6} から独立して選択される、請求項1～36のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項38】

各 R^{22} が、F、Cl、D、CN、及び OR^{a6} から独立して選択される、請求項1～36のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項39】

R^{22} が OR^{a6} である、請求項1～36のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

20

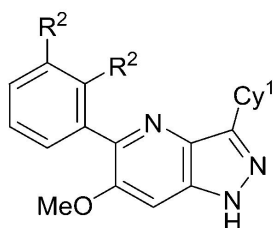
【請求項40】

各 R^g が、OH、CN、F、Cl、 $C_{1\sim3}$ アルキル、及び $C_{1\sim3}$ ハロアルキルから独立して選択される、請求項1～39のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項41】

式IIb：

【化2】



IIb、

30

またはその薬学的に許容される塩を有する、請求項1～5、10～17、及び20～40のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

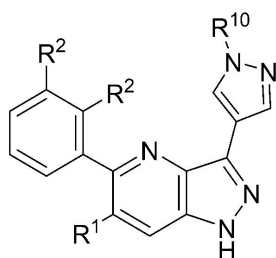
【請求項42】

式IIIa：

40

50

【化 3】



I I I a、

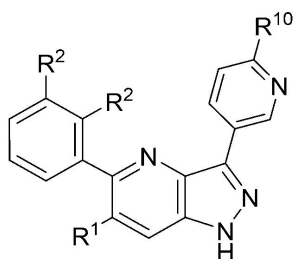
10

またはその薬学的に許容される塩を有する、請求項 1、6～17、及び 20～40 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 3】

式 I I I b：

【化 4】



I I I b、

20

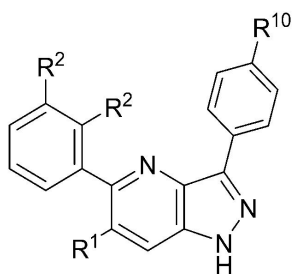
またはその薬学的に許容される塩を有する、請求項 1、6～17、及び 20～40 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 4 4】

式 I I I c：

【化 5】



I I I c、

40

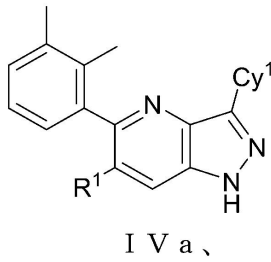
またはその薬学的に許容される塩を有する、請求項 1、6～17、及び 20～40 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 5】

式 I V a：

50

【化 6】



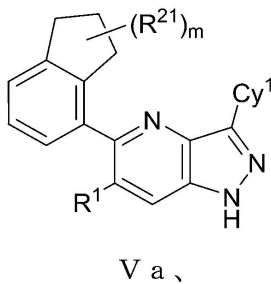
10

またはその薬学的に許容される塩を有する、請求項 1～9 及び 20～40 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 46】

式 V a：

【化 7】



20

またはその薬学的に許容される塩を有し、式中、m が 0、1、または 2 である、請求項 1～9 及び 20～40 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 47】

Cy¹ が、フェニル、ピリジニル及びピラゾリルから選択され、ここで前記フェニル、前記ピリジニル及び前記ピラゾリルは各々、R¹⁰ から独立して選択される 1 つ、2 つ、3 つまたは 4 つの置換基で場合により置換され、

30

R¹ が、ハロ、C₁～₆ アルキル、C₁～₆ ハロアルキル、C₃～₅ シクロアルキル、4～5 員ヘテロシクロアルキル、C₁～₆ アルコキシ、C₁～₆ ハロアルコキシ、C₁～₃ アルコキシ-C₁～₃ アルキル、HO-C₁～₃ アルキル、C₁～₆ アルキルアミノ、及びジ(C₁～₆ アルキル)アミノから選択され、ここで前記 C₁～₆ アルキル、前記 C₁～₆ ハロアルキル、前記 C₃～₅ シクロアルキル、前記 4～5 員ヘテロシクロアルキル、前記 C₁～₆ アルコキシ、前記 C₁～₆ ハロアルコキシ、前記 C₁～₃ アルコキシ-C₁～₃ アルキル、前記 HO-C₁～₃ アルキル、前記 C₁～₆ アルキルアミノ、及び前記ジ(C₁～₆ アルキル)アミノの H 原子のいずれも、D 原子によって置き換えられ得、

各 R² 及び R³ が、C₁～₆ アルキル、C₂～₆ アルケニル、C₁～₆ ハロアルキル、C₃～₆ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、ハロ、CN、ORᵃ²、C(O)Rᵇ²、C(O)NRᶜ²Rᵈ²、C(O)ORᵃ²、NRᶜ²Rᵈ²、及び S(O)₂Rᵇ² から独立して選択され、ここで前記 C₁～₆ アルキル、前記 C₂～₆ アルケニル、前記 C₃～₆ シクロアルキル、及び前記 4～6 員ヘテロシクロアルキルは各々、R²¹ から独立して選択される 1 つ、2 つ、3 つ、または 4 つの置換基で場合により置換されるか、

40

あるいは前記フェニル環上の 2 つの隣接する R² 置換基が、それらが結合している原子と共に縮合 5 員もしくは 6 員シクロアルキル環、または縮合 5 員もしくは 6 員ヘテロシクロアルキル環を形成し、ここで各縮合 5 員または 6 員ヘテロシクロアルキル環が、少なくとも 1 個の環形成炭素原子ならびに O 及び N から独立して選択される 1 個または 2 個の環形成ヘテロ原子を有し、ここで各縮合 5 員または 6 員ヘテロシクロアルキル環の環形成炭素

50

原子が、オキソによって場合により置換されてカルボニル基を形成し、ここで前記縮合 5 員または 6 員シクロアルキル環、及び前記縮合 5 員または 6 員ヘテロシクロアルキル環は各々、 R^{21} から独立して選択される 1 つ、2 つ、3 つまたは 4 つの置換基で場合により置換され、

n が 0 及び 1 から選択され、

各 R^{10} が、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～12 員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、5～10 員ヘテロアリール、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、4～12 員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、 $C_{6\sim10}$ アリール- $C_{1\sim3}$ アルキレン、5～10 員ヘテロアリール- $C_{1\sim3}$ アルキレン、ハロ、D、CN、 OR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、及び $S(O)_2R^{b1}$ から独立して選択され、ここで前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、前記 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、前記 4～12 員ヘテロシクロアルキル、前記 $C_{6\sim10}$ アリール、前記 5～10 員ヘテロアリール、前記 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、前記 4～12 員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、前記 $C_{6\sim10}$ アリール- $C_{1\sim3}$ アルキレン及び前記 5～10 員ヘテロアリール- $C_{1\sim3}$ アルキレンは各々、 R^{11} から独立して選択される 1 つ、2 つ、3 つ、または 4 つの置換基で場合により置換され、

各 R^{11} が、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、5～10 員ヘテロアリール、ハロ、D、CN、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 、及び $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ から独立して選択され、ここで前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、前記 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、前記 4～10 員ヘテロシクロアルキル、前記 $C_{6\sim10}$ アリール、及び前記 5～10 員ヘテロアリールは各々、 R^{12} から独立して選択される 1 つ、2 つ、3 つ、または 4 つの置換基で場合により置換され、

各 R^{12} が、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a5} 、 SR^{a5} 、 $C(O)R^{b5}$ 、 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(O)OR^{a5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ 、 $S(O)_2R^{b5}$ 、及び $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ から独立して選択され、ここで前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、前記 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、及び前記 4～7 員ヘテロシクロアルキルは各々、 R^g から独立して選択される 1 つ、2 つ、3 つ、または 4 つの置換基で場合により置換され、

各 R^{21} が、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、及び $S(O)_2R^{b4}$ から独立して選択され、ここで前記 $C_{1\sim6}$ アルキルは、 R^{22} から独立して選択される 1 つ、2 つ、または 3 つの置換基で場合により置換され、

各 R^{22} が、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a6} 、及び $NR^{c6}R^{d6}$ から独立して選択され、ここで前記 $C_{1\sim6}$ アルキルは、 R^g から独立して選択される 1 つまたは 2 つの置換基で場合により置換され、

各 R^{a1} 、 R^{c1} 及び R^{d1} が、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、及び 4～10 員ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、前記 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、及び前記 4～10 員ヘテロシクロアルキルは各々、 R^{11} から独立して選択される 1 つ、2 つ、3 つ、もしくは 4 つの置換基で場合により置換されるか、

または同じ N 原子に結合したいずれかの R^{c1} 及び R^{d1} が、それらが結合している前記 N 原子と共に、 R^{11} から独立して選択される 1 つ、2 つ、3 つ、もしくは 4 つの置換基で場合により置換される 4 員、5 員、もしくは 6 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{b1} が、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、及び 4～10 員ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、前記 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、及び前記 4～10 員ヘテロシクロアルキルは各々、 R^{11} から

10

20

30

40

50

独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合により置換され、各 R^{a2} 、 R^{c2} 及び R^{d2} が、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、及び $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで前記 $C_1\sim 6$ アルキル、前記 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、及び前記 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキルは各々、 R^{21} から独立して選択される1つ、2つ、3つ、もしくは4つの置換基で場合により置換されるか、

または同じN原子に結合したいずれかの R^{c2} 及び R^{d2} が、それらが結合している前記N原子と共に、 R^{21} から独立して選択される1つ、2つもしくは3つの置換基で場合により置換される4員、5員、もしくは6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{b2} が、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、及び $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで前記 $C_1\sim 6$ アルキル、前記 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、及び前記 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキルは各々、 R^{21} から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合により置換され、

各 R^{a3} 、 R^{c3} 及び R^{d3} が、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、及び $4\sim 7$ 員ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで前記 $C_1\sim 6$ アルキル、前記 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、及び前記 $4\sim 7$ 員ヘテロシクロアルキルは各々、 R^{12} から独立して選択される1つ、2つ、3つ、もしくは4つの置換基で場合により置換されるか、

または同じN原子に結合したいずれかの R^{c3} 及び R^{d3} が、それらが結合している前記N原子と共に、 R^{12} から独立して選択される1つ、2つもしくは3つの置換基で場合により置換される4員、5員、6員もしくは7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{b3} が、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、及び $4\sim 7$ 員ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで前記 $C_1\sim 6$ アルキル、前記 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、及び前記 $4\sim 7$ 員ヘテロシクロアルキルは各々、 R^{12} から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合により置換され、

各 R^{a4} 、 R^{c4} 及び R^{d4} が、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、及び $C_1\sim 6$ ハロアルキルから独立して選択され、ここで前記 $C_1\sim 6$ アルキルは、 R^{22} から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合により置換され、

各 R^{b4} が、 $C_1\sim 6$ アルキル、及び $C_1\sim 6$ ハロアルキルから独立して選択され、ここで前記 $C_1\sim 6$ アルキルは、 R^{22} から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合により置換され、

各 R^{a5} 、 R^{c5} 及び R^{d5} が、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、及び $C_1\sim 6$ ハロアルキルから独立して選択され、ここで前記 $C_1\sim 6$ アルキルは、 R^g から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合により置換され、

各 R^{b5} が、 $C_1\sim 6$ アルキル、及び $C_1\sim 6$ ハロアルキルから独立して選択され、ここで前記 $C_1\sim 6$ アルキルは、 R^g から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合により置換され、

各 R^{a6} 、 R^{c6} 及び R^{d6} が、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、及び $C_1\sim 6$ ハロアルキルから独立して選択され、ここで前記 $C_1\sim 6$ アルキルは、 R^g から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合により置換され、

各 R^{b6} が、 $C_1\sim 6$ アルキル、及び $C_1\sim 6$ ハロアルキルから独立して選択され、ここで前記 $C_1\sim 6$ アルキルは、 R^g から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合により置換され、

各 R^g が、OH、CN、ハロ、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_1\sim 3$ アルコキシ- $C_1\sim 3$ アルキル、 $HO-C_1\sim 3$ アルキル、シアノ- $C_1\sim 3$ アルキル、 $H_2N-C_1\sim 3$ アルキル、アミノ、 $C_1\sim 6$ アルキルアミノ、ジ ($C_1\sim 6$ アルキル) アミノ、 $C_1\sim 6$ アルキルチオ、 $C_1\sim 6$ アルキルスルホニル、カルボキシ、 $C_1\sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1\sim 6$ アルコキシカルボニル、及び $C_1\sim 6$ アルキルカルボニルアミノから独立して選択される、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 48】

Cy¹が、フェニル、ピリジン-3-イル及びピラゾール-4-イルから選択され、ここでCy¹の前記フェニル、前記ピリジン-3-イル及び前記ピラゾール-4-イルは各々、R¹⁰から選択される1つの置換基で場合により置換され、

R¹が、Cl、C₁~3アルキル、C₁~3ハロアルキル、シクロプロピル、アゼジニル、ヒドロキシメチル、C₁~3アルコキシ、C₁~3ハロアルコキシ及びC₁~3アルキルアミノから選択され、ここで前記C₁~3アルキル、前記C₁~3ハロアルキル、前記シクロプロピル、前記アゼジニル、前記ヒドロキシメチル、前記C₁~3アルコキシ、前記C₁~3ハロアルコキシ及び前記C₁~3アルキルアミノは各々、1個、2個、3個、4個、5個、6個、または7個の重水素で場合により置換され、

各R²が、C₁~3アルキル、C₁~3ハロアルキル、C₃~6シクロアルキル、F、Cl、CN、及びOR^{a2}から独立して選択され、ここで前記C₁~3アルキル、及び前記C₃~6シクロアルキルは各々、R²¹から独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基で場合により置換されるか、

あるいは前記フェニル環上の前記R²置換基が、それらが結合している原子と共に縮合5員もしくは6員シクロアルキル環、または縮合5員もしくは6員ヘテロシクロアルキル環を形成し、ここで各縮合5員または6員ヘテロシクロアルキル環が、少なくとも1個の環形成炭素原子及び1個または2個の環形成O原子を有し、ここで前記縮合5員または6員シクロアルキル環、及び前記縮合5員または6員ヘテロシクロアルキル環は各々、R²¹から独立して選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換され、

nが0であり、

各R¹⁰が、C₁~3アルキル、C₁~3ハロアルキル、C₃~6シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~6員ヘテロアリール、4~10員ヘテロシクロアルキル-C₁~2アルキレン、5~6員ヘテロアリール-C₁~2アルキレン、F、Cl、D、CN、OR^{a1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、及びNR^{c1}R^{d1}から独立して選択され、ここで前記C₁~3アルキル、前記C₃~6シクロアルキル、前記4~10員ヘテロシクロアルキル、前記5~6員ヘテロアリール、前記4~10員ヘテロシクロアルキル-C₁~2アルキレン、及び前記5~6員ヘテロアリール-C₁~2アルキレンは各々、R¹¹から独立して選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換され、

各R¹¹が、C₁~3アルキル、C₁~3ハロアルキル、C₃~6シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~6員ヘテロアリール、F、Cl、D、CN、OR^{a3}、C(O)R^{b3}、C(O)NR^{c3}R^{d3}、C(O)OR^{a3}、NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}C(O)R^{b3}、NR^{c3}S(O)₂R^{b3}、S(O)₂R^{b3}、及びS(O)₂NR^{c3}R^{d3}から独立して選択され、ここで前記C₁~3アルキル、前記C₃~6シクロアルキル、前記4~10員ヘテロシクロアルキル、及び前記5~6員ヘテロアリールは各々、R¹²から独立して選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換され、

各R¹²が、C₁~3アルキル、C₁~3ハロアルキル、C₃~6シクロアルキル、4~7員ヘテロシクロアルキル、F、Cl、D、CN、OR^{a5}、C(O)R^{b5}、C(O)NR^{c5}R^{d5}、及びNR^{c5}R^{d5}から独立して選択され、ここで前記C₁~3アルキル、前記C₃~6シクロアルキル、及び前記4~7員ヘテロシクロアルキルは各々、R^gから独立して選択される1つの置換基で場合により置換され、

R²¹が、C₁~3アルキル、F、Cl、D、CN、及びOR^{a4}から独立して選択され、ここで前記C₁~3アルキルは、R²²から独立して選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換され、

各R²²が、F、Cl、D、CN、及びOR^{a6}から独立して選択され、

各R^{a1}、R^{c1}及びR^{d1}が、H、C₁~3アルキル、C₁~3ハロアルキル、及び4~6員ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで前記C₁~3アルキル、及び前記4~6員ヘテロシクロアルキルは各々、R¹¹から独立して選択される1つの置換基で場合により置換され、

各R^{a2}が、H、C₁~3アルキル、及びC₁~3ハロアルキルから独立して選択され、

10

20

30

40

50

各 R^{a3} 、 R^{c3} 及び R^{d3} が、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、及び 4～6 員ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで前記 $C_{1\sim3}$ アルキル、前記 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、及び前記 4～6 員ヘテロシクロアルキルは各々、 R^{12} から独立して選択される 1 つもしくは 2 つの置換基で場合により置換されるか、

または同じ N 原子に結合したいずれかの R^{c3} 及び R^{d3} が、それらが結合している前記 N 原子と共に、 R^{12} から独立して選択される 1 つもしくは 2 つの置換基で場合により置換される 4 員、5 員もしくは 6 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{b3} が、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、及び 4～6 員ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで前記 $C_{1\sim3}$ アルキル、前記 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、及び前記 4～6 員ヘテロシクロアルキルは各々、 R^{12} から独立して選択される 1 つまたは 2 つの置換基で場合により置換され、

各 R^{a4} が、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、及び $C_{1\sim3}$ ハロアルキルから独立して選択され、

各 R^{a5} 、 R^{c5} 及び R^{d5} が、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、及び $C_{1\sim3}$ ハロアルキルから独立して選択され、ここで前記 $C_{1\sim3}$ アルキルは、 R^g から独立して選択される 1 つの置換基で場合により置換され、

各 R^{b5} が、 $C_{1\sim3}$ アルキル、及び $C_{1\sim3}$ ハロアルキルから独立して選択され、ここで前記 $C_{1\sim3}$ アルキルは、 R^g から独立して選択される 1 つの置換基で場合により置換され、

各 R^{a6} が、H、及び $C_{1\sim3}$ アルキルから独立して選択され、

各 R^g が、OH、CN、F、Cl、 $C_{1\sim3}$ アルキル、及び $C_{1\sim3}$ ハロアルキルから独立して選択される、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 49】

5 - (2, 3 - ジメチルフェニル) - 6 - メトキシ - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン、

5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン、

5 - (2, 3 - ジメチルフェニル) - 6 - メトキシ - 3 - (1 - ((1 - メチル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン、

5 - (2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 7 - イル) - 6 - メトキシ - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン、

2 - (3 - (6 - メトキシ - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 2 - メチルフェニル) アセトニトリル、

1 - (4 - (5 - (6 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - (2, 3 - ジメチルフェニル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) エタン - 1 - オン、

4 - (6 - メトキシ - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オール、

4 - (6 - メトキシ - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - カルボニトリル、

4 - (6 - メトキシ - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - オール、

(4 - (6 - メトキシ - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) メタノール、

2 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)

10

20

30

40

50

- 1 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1 H-イン
 デン-1-オール、
 5- (2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-4-イル) - 6-メトキシ-3- (1- (ピ
 ロリジン-3-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル) - 1 H-ピラゾロ [4, 3-b]
 ピリジン、
 5- (2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-4-イル) - 3- (1- (1-エチルピロリ
 ジン-3-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル) - 6-メトキシ-1 H-ピラゾロ [4
 , 3-b] ピリジン、
 3- (4- (5- (2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-4-イル) - 6-メトキシ-1
 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) - 1 H-ピラゾール-1-イル) シク
 ロブタンカルボニトリル、
 5- (2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-4-イル) - 6-メトキシ-3- (1- (1-
 -メチルアゼチジン-3-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル) - 1 H-ピラゾロ [4
 , 3-b] ピリジン、
 5- (2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-4-イル) - 3- (1- (1-エチルアゼチ
 ジン-3-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル) - 6-メトキシ-1 H-ピラゾロ [4
 , 3-b] ピリジン、
 4- (4- (5- (2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-4-イル) - 6-メトキシ-1
 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) - 1 H-ピラゾール-1-イル) - N
 , N-ジメチルピペリジン-1-カルボキサミド、
 4- (4- (5- (2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-4-イル) - 6-メトキシ-1
 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) - 1 H-ピラゾール-1-イル) ピペ
 リジン-1-カルボン酸メチル、
 3- (4- (5- (2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-4-イル) - 6-メトキシ-1
 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) - 1 H-ピラゾール-1-イル) アゼ
 チジン-1-カルボン酸メチル、
 1- (3- (4- (5- (2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-4-イル) - 6-メトキ
 シ-1 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) - 1 H-ピラゾール-1-イル
) アゼチジン-1-イル) エタン-1-オン、
 5- (2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-4-イル) - 6-メトキシ-3- (1- (1-
 - (メチルスルホニル) アゼチジン-3-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル) - 1 H
 -ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン、
 3- (4- (5- (2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-4-イル) - 6-メトキシ-1
 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) - 1 H-ピラゾール-1-イル) - N
 , N-ジメチルアゼチジン-1-カルボキサミド、
 シクロプロピル (3- (4- (5- (2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-4-イル) -
 6-メトキシ-1 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) - 1 H-ピラゾール
 -1-イル) アゼチジン-1-イル) メタノン、
 5- (2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-4-イル) - 6-エトキシ-3- (1-メチ
 ル-1 H-ピラゾール-4-イル) - 1 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン、
 5- (2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-4-イル) - 6-メトキシ-3- (1- (ピ
 リジン-4-イルメチル) - 1 H-ピラゾール-4-イル) - 1 H-ピラゾロ [4, 3-
 b] ピリジン、
 4- (2- (4- (5- (2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-4-イル) - 6-メトキ
 シ-1 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) - 1 H-ピラゾール-1-イル
) エチル) モルホリン、
 3- (1-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-4-イル) - 5- (2, 3-ジヒドロ-
 1 H-インデン-4-イル) - 6-メトキシ-1 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン、
 3- (4- (5- (2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-4-イル) - 6-メトキシ-1
 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) - 1 H-ピラゾール-1-イル) プロ

10

20

30

40

50

パンニトリル、

2 - (4 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エタン - 1 - オール、

5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 3 - (1 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン、

(trans) - 4 - (4 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) シクロヘキサン - 1 - オール、

5 - (2, 3 - ジメチルフェニル) - N - メチル - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 6 - アミン、

6 - (ジフルオロメチル) - 5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン、

(5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 6 - イル) メタノール、

5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - N - メチル - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 6 - アミン、

(5 - (2, 3 - ジメチルフェニル) - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 6 - イル) メタノール、

4 - (6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - オール、

5 - (2, 3 - ジメチルフェニル) - 6 - メチル - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン、

5 - (2, 3 - ジメチルフェニル) - 6 - メトキシ - 3 - (6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン、

5 - (2, 3 - ジメチルフェニル) - 3 - (6 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン、

1 - (4 - (5 - (5 - (2, 3 - ジメチルフェニル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) エタン - 1 - オン、

4 - (5 - (5 - (2, 3 - ジメチルフェニル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) モルホリン、

4 - (5 - (5 - (2, 3 - ジメチルフェニル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 - メチルピペラジン - 2 - オン、

1 - (5 - (5 - (2, 3 - ジメチルフェニル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 4 - オール、

(R) - 5 - (2, 3 - ジメチルフェニル) - 3 - (6 - (3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン、

5 - (2, 3 - ジメチルフェニル) - 6 - (メトキシ - d3) - 3 - (6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン、

5 - (2, 3 - ジメチルフェニル) - 6 - メトキシ - 3 - (6 - ((1S, 4S) - 5 - メチル - 2, 5 - ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン、

1 - (5 - (5 - (2, 3 - ジメチルフェニル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) - N, N - ジメチルピペラジン - 4 - カルボキサミド、

1 - (5 - (5 - (2, 3 - ジメチルフェニル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4,

10

20

30

40

50

3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) - 4-メチルピペリジン-4-カルボン酸、

3-(4-(5-(2-フルオロ-3-メチルフェニル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4, 3-b] ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-N, N-ジメチルアゼチジン-1-カルボキサミド、

N-(cis)-4-(4-(5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4, 3-b] ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル) シクロヘキシル) アセトアミド、

5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-3-(6-(2, 4-ジメチルピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4, 3-b] ピリジン、

10

2-(3-(3-(6-(4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4, 3-b] ピリジン-5-イル)-2-メチルフェニル) アセトニトリル、

2-(3-(6-メトキシ-3-(6-モルホリノピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b] ピリジン-5-イル)-2-メチルフェニル) アセトニトリル、

5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-3-(6-(ピロリジン-1-イル) ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b] ピリジン、
4-(5-(5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) モルホリン、

20

4-(5-(5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル)-N-エチルピペラジン-1-カルボキサミド、

4-(5-(5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) ピペラジン-1-カルボキサミド、

1-(4-(4-(5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4, 3-b] ピリジン-3-イル) フェニル) ピペラジン-1-イル) エタン-1-オン、

5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-3-(4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル) フェニル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4, 3-b] ピリジン、

30

5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-3-(4-(4-エチルピペラジン-1-イル) フェニル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4, 3-b] ピリジン、
1-(4-(5-(5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) エタン-1-オン、

8-(5-(5-(2, 3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル)-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ[4. 5] デカン-2-オン、

40

5-(2, 3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-3-(1-(ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b] ピリジン、

3-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(2, 3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4, 3-b] ピリジン、

6-メトキシ-5-(2-メチル-3-(メチル-d3) フェニル)-3-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b] ピリジン、

1-(4-(4-(5-(2, 3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4, 3-b] ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル) エタン-1-オン、

50

4 - (4 - (5 - (2, 3 - ジメチルフェニル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸メチル、

3 - (4 - (5 - (2, 3 - ジメチルフェニル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - カルボン酸メチル、及び

3 - (4 - (5 - (2, 3 - ジメチルフェニル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N, N - ジメチルアゼチジン - 1 - カルボキサミド

から選択される、請求項 1 に記載の化合物、または上述のいずれかの薬学的に許容される塩。

10

【請求項 50】

2 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オール、

5 - (2, 3 - ジメチルフェニル) - 6 - メトキシ - 3 - (6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン、

4 - (6 - メトキシ - 3 - (6 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - オール、

20

4 - (6 - メトキシ - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - d - 2 - オール、

4 - (6 - メトキシ - 3 - (6 - (1 - メチル - 5 - オキソピロリジン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - カルボニトリル、

(S) - 1 - (4 - (5 - (5 - (2, 3 - ジメチルフェニル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシプロパン - 1 - オン、

1 - (4 - (5 - (5 - (2, 3 - ジメチルフェニル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシエタン - 1 - オン、

30

4 - (5 - (5 - (2, 3 - ジメチルフェニル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) シクロヘキサン - 1 - カルボン酸、
(3 S, 4 R) - 1 - (5 - (5 - (2, 3 - ジメチルフェニル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロピロリジン - 3 - アミン、

(2 S) - 1 - (4 - (5 - (5 - (2 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシプロパン - 1 - オン、

40

1 - (4 - (5 - (5 - (2 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシエタン - 1 - オン、

(7 R, 8 a S) - 2 - (5 - (5 - (2 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) オクタヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 7 - オール、

5 - (2 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン、

(7 S, 8 a R) - 2 - (5 - (5 - (2, 3 - ジメチルフェニル) - 6 - メトキシ - 1

50

H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) オクタヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-7-オール、
4-(5-(5-(2, 3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-1 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル)-1-イミノ-1 λ⁶-チオモルホリン-1-オキシド、

(7 R, 8 a S)-2-(5-(5-(2, 3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-1 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) オクタヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-7-オール、

(S)-N-(1-(5-(5-(2, 3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-1 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) ピロリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド、

2-(3-(3-(6-(4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル)-6-メトキシ-1 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル)-2-メチルフェニル) アセトニトリル、

(7 R, 8 a S)-2-(5-(6-メトキシ-5-(3-メトキシ-2-メチルフェニル)-1 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) オクタヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-7-オール、

(7 R, 8 a S)-2-(5-(5-(2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシ-5-イル)-6-メトキシ-1 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) オクタヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-7-オール、

(7 R, 8 a S)-2-(5-(5-(2-シクロプロピルフェニル)-6-メトキシ-1 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) オクタヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-7-オール、

(7 R, 8 a S)-2-(5-(5-(クロマン-5-イル)-6-メトキシ-1 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) オクタヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-7-オール、

(7 R, 8 a S)-2-(5-(5-(2-フルオロ-3-メチルフェニル)-6-メトキシ-1 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) オクタヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-7-オール、

4-(6-メトキシ-3-(6-(2-メトキシエトキシ) ピリジン-3-イル)-1 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル)-2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-2-オール、

4-(6-メトキシ-3-(6-(テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) オキシ) ピリジン-3-イル)-1 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル)-2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-2-オール、

4-(3-(6-シクロプロピルピリジン-3-イル)-6-メトキシ-1 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル)-2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-2-オール、及び

N-(1-(5-(5-(2, 3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-1 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) アゼチジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド

から選択される化合物、または上述のいずれかの薬学的に許容される塩。

【請求項 5 1】

1-(4-(5-(5-(2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) エタン-1-オン、

1-(4-(5-(5-(2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル)-2-ヒドロキシエタン-1-オン、

1-(3-(5-(5-(2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-4-イル)-6-メトキ

10

20

30

40

50

シー１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン－３－イル）ピリジン－２－イル）ピロリジン
 ン－１－イル）－２－ヒドロキシエタン－１－オン（ピーク１）、
 １－（３－（５－（５－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）－６－メトキシ
 シー１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン－３－イル）ピリジン－２－イル）ピロリジン
 ン－１－イル）－２－ヒドロキシエタン－１－オン（ピーク２）、
 １－（３－（５－（５－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）－６－メトキシ
 シー１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン－３－イル）ピリジン－２－イル）ピロリジン
 ン－１－イル）エタン－１－オン（ピーク１）、
 １－（３－（５－（５－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）－６－メトキシ
 シー１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン－３－イル）ピリジン－２－イル）ピロリジン
 ン－１－イル）エタン－１－オン（ピーク２）、
 ３－（５－（５－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）－６－メトキシ－１
 Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン－３－イル）ピリジン－２－イル）－〔１，３’－ビ
 ピロリジン〕－２’－オン（ピーク１）、
 ３－（５－（５－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）－６－メトキシ－１
 Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン－３－イル）ピリジン－２－イル）－１’－メチル－
 〔１，３’－ビピロリジン〕－２’－オン（ピーク１）、
 ２－（３－（５－（５－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）－６－メトキシ
 シー１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン－３－イル）ピリジン－２－イル）ピロリジン
 ン－１－イル）プロパンアミド（ピーク１）、
 ５－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）－６－メトキシ－３－（６－（１
 －（メチル－Ｌ－プロリン）ピペリジン－４－イル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラ
 ザロ〔４，３－ｂ〕ピリジン、
 （３－（５－（５－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）－６－メトキシ－
 １Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン－３－イル）ピリジン－２－イル）ピロリジン－
 １－イル）（（Ｒ）－４－メチルモルホリン－３－イル）メタノン（ピーク２）、
 ４－（６－メトキシ－３－（６－（４－メチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル
 ）－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン－５－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－
 インデン－１－カルボニトリル、
 ４－（３－（１－（３－シアノシクロブチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－メ
 トキシ－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン－５－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ
 －インデン－１－カルボニトリル、
 ４－（３－（１－（１－アセチルピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル
 ）－６－メトキシ－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン－５－イル）－２，３－ジヒ
 ドロ－１Ｈ－インデン－１－カルボニトリル、
 ４－（３－（６－（４－ヒドロキシシクロヘキシル）ピリジン－３－イル）－６－メトキ
 シー１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン－５－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イ
 ンデン－１－カルボニトリル、
 ４－（３－（６－（４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３
 －イル）－６－メトキシ－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン－５－イル）－２，３
 －ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－カルボニトリル、
 ４－（３－（６－（１－（２－ヒドロキシアセチル）ピペリジン－４－イル）ピリジン－
 ３－イル）－６－メトキシ－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン－５－イル）－２，
 ３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－カルボニトリル、
 １－（３－（４－（５－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）－６－メトキシ
 シー１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル
 ）アゼチジン－１－イル）－２－ヒドロキシエタン－１－オン、
 １－（３－（４－（５－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）－６－メトキシ
 シー１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル
 ）アゼチジン－１－イル）－３－（ジメチルアミノ）プロパン－１－オン、

10

20

30

40

50

ゾール-1-イル)ピロリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロパン-1-オン、
(R)-1-(3-(4-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル))-6

50

－メトキシ－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アゼチジン－１－イル）－３－ヒドロキシブタン－１－オン、

(3-(4-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル)((1r,3r)-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)メタノン、

(3-(4-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル)((1s,3s)-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)メタノン、

((R) - 3 - (4 - (5 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ((S) - 4 - メチルモルホリン - 3 - イル) メタノン、

((S) - 3 - (4 - (5 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ((R) - 4 - メチルモルホリン - 3 - イル) メタノン、

(3-(4-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル)(1-(ヒドロキシメチル)シクロブチル)メタノン、

(S) - (3 - (4 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) (1 - エチルアゼチジン - 2 - イル) メタノン、

(S) - (3 - (4 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) (1 - (2 - フルオロエチル) アゼチジン - 2 - イル) メタノン、

(S) - (3 - (4 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) (1 - イソプロピルアゼチジン - 2 - イル) メタノン、

((S) - 3 - (4 - (5 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ((S) - 1 - (2 - フルオロエチル) アゼチジン - 2 - イル) メタノン、

((S) - 3 - (4 - (5 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ((t r a n s) - 3 - ヒドロキシシクロブチル) メタノン、

((S) - 3 - (4 - (5 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ((c i s) - 3 - ヒドロキシシクロブチル) メタノン、

((S) - 3 - (4 - (5 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ((1 s , 3 r) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルシクロブチル) メタノン、

1-(3-(4-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル)-2-メトキシエタン-1-オン、

1-(3-(4-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル)-2-(ジメチルアミノ)-2-メチルプロパン-1-オン、

10

20

30

40

50

1 - (3 - (4 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - カルボニル) シクロプロパン - 1 - カルボニトリル、
 2 - ((3 - (4 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) スルホニル) エタン - 1 - オール、
 2 - ((3 - (4 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) スルホニル) - N, N - ジメチルエタン - 1 - アミン、
 3 - (4 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - カルボン酸 2 - メトキシエチル、
 (3 - (4 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) ((1 s, 3 s) - 3 - メトキシシクロブチル) メタノン、
 N - (3 - (5 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) シクロペンチル) - N - メチルメタンスルホンアミド、
 N - (3 - (5 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) シクロペンチル) - 2 - ヒドロキシ - N - メチルアセトアミド (ピーク 1)、
 (2 S) - N - (3 - (5 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) シクロペンチル) - 2 - ヒドロキシプロパンアミド、
 N - (3 - (5 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) シクロペンチル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド、
 2 - (1 - (4 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) フェニル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 3 - イル) エタン - 1 - オール、
 4 - (3 - (4 - ((1 R, 5 S) - 3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - カルボニトリル、
 1 - ((5 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - オール、
 5 - ((5 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) メチル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、
 4 - (1 - (5 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) エチル) モルホリン、
 7 - ((5 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) メチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン、
 4 - (5 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペリジン - 4 - カルボニトリル、
 4 - (5 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1

10

20

30

40

50

H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) -1- (2-ヒドロキシアセチル) ピペリジン-4-カルボニトリル、
 2- (3- (6-メトキシ-3- (6- (4- (2-メトキシエチル) ピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル) -1 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル) -2-メチルフェニル) アセトニトリル、
 4- (6-メトキシ-3- (1- (1- (テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-カルボニル) ピペリジン-4-イル-4-d) -1 H-ピラゾール-4-イル) -1 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル) -2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-カルボニトリル、
 4- (6-メトキシ-3- (1- ((S) -1- (2-メトキシアセチル) ピロリジン-3-イル) -1 H-ピラゾール-4-イル) -1 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル) -2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-カルボニトリル、
 4- (6-メトキシ-3- (1- ((S) -1- ((S) -テトラヒドロフラン-2-カルボニル) ピロリジン-3-イル) -1 H-ピラゾール-4-イル) -1 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル) -2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-カルボニトリル、
 (7 R, 8 a S) -2- (5- (5- (2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-4-イル) -6-メトキシ-1 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) オクタヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-7-オール、
 N- (1- (5- (5- (2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-4-イル) -6-メトキシ-1 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) アゼチジン-3-イル) -2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド、
 (3- (5- (5- (2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-4-イル) -6-メトキシ-1 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) アゼチジン-1-イル) (テトラヒドロフラン-2-イル) メタノン、
 (S) - (3- (5- (5- (2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-4-イル) -6-メトキシ-1 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) アゼチジン-1-イル) (1-メチルピペリジン-2-イル) メタノン、
 1- (3- (5- (5- (2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-4-イル) -6-メトキシ-1 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) アゼチジン-1-イル) -2- (ジメチルアミノ) エタン-1-オン、
 1- (3- (5- (5- (2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-4-イル) -6-メトキシ-1 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) アゼチジン-1-イル) -3-ヒドロキシプロパン-1-オン、
 1- (3- (5- (5- (2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-4-イル) -6-メトキシ-1 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) アゼチジン-1-イル) -2-ヒドロキシエタン-1-オン、
 (S) -1- (3- (5- (5- (2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-4-イル) -6-メトキシ-1 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) アゼチジン-1-イル) -2-ヒドロキシプロパン-1-オン、
 N- (3- (5- (5- (2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-4-イル) -6-メトキシ-1 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) シクロブチル) -2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド、
 1- (3- (5- (5- (2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-4-イル) -6-メトキシ-1 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) アゼチジン-1-イル-3-d) -2-ヒドロキシエタン-1-オン、
 4- (5- (5- (1-シアノ-2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-4-イル) -6-メトキシ-1 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) ピペリジン-1-カルボン酸メチル、
 4- (6-メトキシ-3- (6- (1- (モルホリン-4-カルボニル) ピペリジン-4

10

20

30

40

50

-イル) ピリジン-3-イル) -1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル) -
 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボニトリル、ピーク2、
 4-(3-(6-(1-アセチルピペリジン-4-イル) ピリジン-3-イル) -6-メ
 トキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H
 -インデン-1-カルボニトリル、ピーク2、
 4-(3-(6-(1-アセチルピロリジン-3-イル) ピリジン-3-イル) -6-メ
 トキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H
 -インデン-1-カルボニトリル、
 4-(6-メトキシ-3-(6-(1-(モルホリン-4-カルボニル) ピロリジン-3
 -イル) ピリジン-3-イル) -1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル) -
 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボニトリル、
 4-(3-(1-(シアノメチル) -1H-ピラゾール-4-イル) -6-メトキシ-1
 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン
 -1-カルボニトリル、
 4-(6-メトキシ-3-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イ
 ル) -1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-
 インデン-1-カルボニトリル、
 3-(3-(5-(5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) -6-メトキ
 シ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) アゼチジ
 ン-1-イル) プロパンニトリル、
 N-(3-(5-(5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) -6-メトキ
 シ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) シクロブ
 チル) -2-メトキシ-N-メチルアセトアミド、
 N-(3-(5-(5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) -6-メトキ
 シ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) シクロブ
 チル) -3-ヒドロキシ-N-メチルプロパンアミド、
 (S)-N-(3-(5-(5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) -6
 -メトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル)
 シクロブチル) -2-ヒドロキシ-N-メチルプロパンアミド、
 1-(1-(5-(5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) -6-メトキ
 シ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) -3-ア
 ザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-イル) -2-ヒドロキシエタン-1-オン、
 (R) 1-(1-(5-(5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) -6-
 メトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) -
 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-イル) -2-ヒドロキシエタン-1-オ
 ン、2つのエナンチオマー、
 (S) 1-(1-(5-(5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) -6-
 メトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) -
 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-イル) -2-ヒドロキシエタン-1-オ
 ン、2つのエナンチオマー、
 (1-(5-(5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) -6-メトキシ-
 1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) -3-アザビ
 シクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-イル) ((R)-4-メチルモルホリン-3-イル
) メタノン、
 5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) -6-メトキシ-3-(6-(3
 -(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ
 ン-1-イル) ピリジン-3-イル) -1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン
 2-(1-(5-(5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) -6-メトキ
 シ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) -3-ア
 ザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-イル) エタン-1-オール、

10

20

30

40

50

(R) 2-(1-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)エタン-1-オール、2つのエナンチオマー、

(S) 2-(1-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)エタン-1-オール、2つのエナンチオマー、

3-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-(R)-4-メチルモルホリン-3-カルボニル)ピロリジン-3-カルボニトリル、

(R)-4-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-(4-メチルモルホリン-3-カルボニル)ピペリジン-4-カルボニトリル、

1-(1-(4-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-2-ヒドロキシエタン-1-オン、

3-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-(2-ヒドロキシアセチル)ピロリジン-3-カルボニトリル、

(S)-4-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-1,3-ジメチルピペラジン-2-オン、及び

(1R,4R)-5-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン

から選択される、請求項1に記載の化合物、または上述のいずれかの薬学的に許容される塩。

【請求項52】

請求項1～51のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む、医薬組成物。

【請求項53】

FGFR3酵素を阻害するための医薬であって、請求項1～51のいずれか1項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または請求項52に記載の医薬組成物を含む、前記医薬。

【請求項54】

患者のがんを処置するための医薬であって、請求項1～51のいずれか1項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または請求項52に記載の医薬組成物を含む、前記医薬。

【請求項55】

患者のがんを処置するための医薬であって、請求項1～51のいずれか1項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または請求項52に記載の医薬組成物を含む、前記医薬であり、前記医薬が別の療法または治療剤と組み合わせて投与される、前記医薬。

【請求項56】

前記がんが、腺癌、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、胆管癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌、食道癌、胆嚢癌、胃癌、神経膠腫、頭頸部癌、肝細胞癌、腎臓癌、肝臓癌、肺癌、黒色腫、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、横紋筋肉腫、皮膚癌、甲状腺癌、白血病、多発性骨髄腫、慢性リンパ球性リンパ腫、成人T細胞白血病、B細胞リンパ腫、急性骨髄性白血病、ホジキンまたは非ホジキンリンパ腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、有毛細胞リン

10

20

30

40

50

パ腫、及びバーキットリンパ腫から選択される、請求項 5 4 または 5 5 に記載の医薬。

【請求項 5 7】

前記がんが、腺癌、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、胆管癌、子宮内膜癌、胃癌、神経膠腫、頭頸部癌、肺癌、卵巣癌、白血病、及び多発性骨髄腫から選択される、請求項 5 4 または 5 5 に記載の医薬。

【請求項 5 8】

患者の骨格または軟骨細胞障害を処置するための医薬であって、請求項 1 ～ 5 1 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または請求項 5 2 に記載の医薬組成物を含む、前記医薬。

【請求項 5 9】

前記骨格または軟骨細胞障害が、軟骨無形成症、軟骨低形成症、小人症、タナトフォリック骨異形成症 (TD)、アペール症候群、クルーゾン症候群、ジャクソン-ワイズ症候群、ベーレースティーブンソン脳回状頭皮症候群、ファイファー症候群、及び頭蓋骨縫合早期癒合症候群から選択される、請求項 5 8 に記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、二環式複素環、及びその医薬組成物に関し、これらは酵素 FGF R の阻害剤であり、がんなどの FGF R 関連疾患の処置に有用である。

【背景技術】

【0002】

線維芽細胞増殖因子受容体 (FGFR) は、線維芽細胞増殖因子 (FGF) リガンドに結合する受容体チロシンキナーゼである。リガンドと結合できる FGFR タンパク質は 4 種類 (FGFR 1 ～ 4) 存在し、これらは組織発達、血管新生、創傷治癒、及び代謝制御を含む多くの生理学的プロセスの制御に関与している。リガンドと結合すると、受容体は二量体化してリン酸化され、プロテインキナーゼ活性の刺激及び多くの細胞内ドッキングタンパク質の動員をもたらす。これらの相互作用は、細胞の成長、増殖及び生存に重要な Ras-MAPK、AKT-PI3K、及びホスホリパーゼ C を含む、一連の細胞内シグナル伝達経路の活性化を促進する (Eswarakumar et al. Cytokine & Growth Factor Reviews, 2005, 16, 139-149 に概説されている)。FGF リガンドもしくは FGFR の過剰発現または FGFR の活性化変異のいずれかによって、この経路が異常に活性化されると、腫瘍の発生、進行、及び従来のがん療法に対する耐性につながり得る。ヒトのがんでは、リガンド非依存性受容体活性化をもたらす遺伝子増幅、染色体転座及び体細胞変異を含む遺伝子変化が記載されている (Knights and Cook, Pharmacology & Therapeutics, 2010, 125, 105-117、Turner and Grose, Nature Reviews Cancer, 2010, 10, 116-129 に概説されている)。数千の腫瘍試料の大規模な DNA シーケンシングによって、多くのがんで FGFR 遺伝子が増えていることが明らかとなった (Helsten et al. Clin Cancer Res. 2016, 22, 259-267)。これらの活性化変異のいくつかは、骨異形成症候群を引き起こす生殖細胞系変異と同一である (Gallo et al. Cytokine & Growth Factor Reviews 2015, 26, 425-449)。ヒト疾患において異常なリガンド依存性シグナル伝達を引き起こす機構としては、FGF の過剰発現、及びより無差別なリガンド結合能を有する受容体をもたらす FGFR スプライシングの変化が挙げられる。したがって、FGFR を標的とする阻害剤の開発が、FGF または FGFR 活性の上昇を伴う疾患の臨床的処置に有用な可能性がある。

【0003】

FGF/FGFR が関与するがん型としては、癌腫 (例えば、膀胱、乳房、結腸直腸、子宮内膜、胃、頭頸部、腎臓、肺、卵巣、前立腺)、造血器悪性腫瘍 (例えば、多発性骨

10

20

30

40

50

髄腫、急性骨髄性白血病、及び骨髄増殖性腫瘍）、ならびに他の新生物（例えば、膠芽腫及び肉腫）が挙げられるが、これらに限定されない。発がん性新生物における役割に加え、F G F R活性化は、軟骨無形成症及び頭蓋骨縫合早期癒合症候群を含むが、これらに限定されない骨格及び軟骨細胞の障害にも関与している。

【0004】

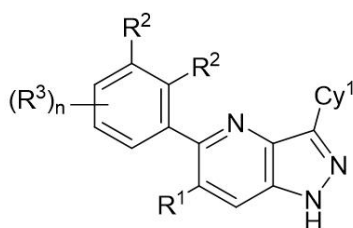
がんの処置を目的とした新薬の開発が引き続き必要であり、本明細書に記載されるF G F R阻害剤がこのニーズに応えるために役立つ。

【発明の概要】

【0005】

本開示は、式（I）：

【化1】



(I)

を有する化合物またはその薬学的に許容される塩を対象とし、式中、構成要素の変数は本明細書で定義される。

【0006】

本開示は、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容される塩、及び少なくとも1つの薬学的に許容される担体を含む医薬組成物をさらに対象とする。

【0007】

本開示は、F G F R酵素（例えば、F G F R 3 酵素）を阻害する方法をさらに対象とし、本方法は酵素を式（I）の化合物と、またはその薬学的に許容される塩と接触させることを含む。

【0008】

本開示は、F G F R酵素（例えば、F G F R 3 酵素）の異常な活性または発現と関連する疾患を処置する方法をさらに対象とし、本方法は式（I）の化合物、またはその薬学的に許容される塩を、それを必要とする患者に投与することを含む。

【0009】

本開示は、F G F R酵素（例えば、F G F R 3 酵素）の異常な活性または発現と関連する疾患の処置に使用するための式（I）の化合物をさらに対象とする。

【0010】

本開示は、F G F R酵素（例えば、F G F R 3 酵素）、またはその変異体によって媒介される障害の処置をそれを必要とする患者において行う方法をさらに対象とし、本方法はその患者に式（I）の化合物、またはその薬学的に許容される組成物を投与するステップを含む。

【0011】

本開示は、F G F R酵素（例えば、F G F R 3 酵素）、またはその変異体によって媒介される障害の処置をそれを必要とする患者において行う方法をさらに対象とし、本方法は患者に式（I）の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または式（I）の化合物もしくはその薬学的に許容される塩を含む組成物を、本明細書に記載されるような別の療法または治療剤と組み合わせて投与するステップを含む。

【0012】

本明細書では、がんの処置を必要とする患者のがんを処置する方法も提供され、本方法は患者に治療有効量の式 I を投与することを含み、がんは F G F R 2 及び／または F G F R 3 の変化を特徴とする。

【 0 0 1 3 】

本開示は、療法に使用するための医薬の調製における式 (I) の化合物の使用をさらに対象とする。

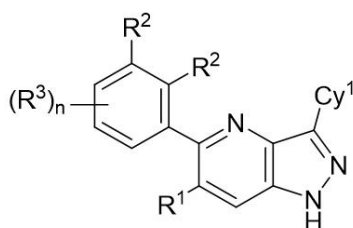
【発明を実施するための形態】

【 0 0 1 4 】

化合物

一態様では、本開示は、式 (I) :

【化 2 】



I

の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中：

Cy¹ が、フェニル及び 5～6 員ヘテロアリールから選択され、ここで各 5～6 員ヘテロアリールが、少なくとも 1 個の環形成炭素原子ならびに N、O、及び S から独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の環形成ヘテロ原子を有し、ここで N 及び S が場合により酸化され、ここで 5～6 員ヘテロアリールの環形成炭素原子が、オキソによって場合により置換されてカルボニル基を形成し、ここでフェニル及び 5～6 員ヘテロアリールは各々、R¹⁰ から独立して選択される 1 つ、2 つ、3 つまたは 4 つの置換基で場合により置換され、

R¹ が、ハロ、C₁～6 アルキル、C₂～6 アルケニル、C₂～6 アルキニル、C₁～6 ハロアルキル、C₃～6 シクロアルキル、4～5 員ヘテロシクロアルキル、C₁～6 アルコキシ、C₁～6 ハロアルコキシ、C₁～3 アルコキシ-C₁～3 アルキル、C₁～3 アルコキシ-C₁～3 アルコキシ、HO-C₁～3 アルコキシ、HO-C₁～3 アルキル、シアノー-C₁～3 アルキル、H₂N-C₁～3 アルキル、C₁～6 アルキルアミノ、ジ (C₁～6 アルキル) アミノ、C₁～6 アルキルチオ、C₁～6 アルキルスルホニル、C₁～6 アルキルカルボニル、及び C₁～6 アルコキシカルボニルから選択され、ここで場合により C₁～6 アルキル、C₂～6 アルケニル、C₂～6 アルキニル、C₁～6 ハロアルキル、C₃～6 シクロアルキル、4～5 員ヘテロシクロアルキル、C₁～6 アルコキシ、C₁～6 ハロアルコキシ、C₁～3 アルコキシ-C₁～3 アルキル、C₁～3 アルコキシ-C₁～3 アルコキシ、HO-C₁～3 アルコキシ、HO-C₁～3 アルキル、シアノー-C₁～3 アルキル、H₂N-C₁～3 アルキル、C₁～6 アルキルアミノ、ジ (C₁～6 アルキル) アミノ、C₁～6 アルキルチオ、C₁～6 アルキルスルホニル、C₁～6 アルキルカルボニル、及び C₁～6 アルコキシカルボニルの 1 個以上の H 原子が、1 個以上の D 原子によって置き換えられ、

各 R² 及び R³ が、C₁～6 アルキル、C₂～6 アルケニル、C₂～6 アルキニル、C₁～6 ハロアルキル、C₃～10 シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、C₆～10 アリール、5～10 員ヘテロアリール、C₃～10 シクロアルキル-C₁～3 アルキレン、4～10 員ヘテロシクロアルキル-C₁～3 アルキレン、C₆～10 アリール-C₁～3 アルキレン、5～10 員ヘテロアリール-C₁～3 アルキレン、ハロ、CN、NO₂、OR^{a2}、SR^{a2}、C(O)R^{b2}、C(O)NR^{c2}R^{d2}、C(O)OR^{a2}、OC(O)R

b^2 、 $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(=NR^{e2})R^{b2}$ 、 $C(=NOR^{a2})R^{b2}$ 、 $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}S(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)R^{b2}$ 、 $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 、及び $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ から独立して選択され、ここで $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、 $C_6\sim 10$ アリール- $C_1\sim 3$ アルキレン及び5～10員ヘテロアリール- $C_1\sim 3$ アルキレンは各々、 R^{21} から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合により置換されるか、

10

あるいはフェニル環上の2つの隣接する R^2 置換基が、それらが結合している原子と共に縮合5員もしくは6員シクロアルキル環、または縮合5員もしくは6員ヘテロシクロアルキル環を形成し、ここで各縮合5員または6員ヘテロシクロアルキル環が、少なくとも1個の環形成炭素原子ならびにN、O、及びSから独立して選択される1個または2個の環形成ヘテロ原子を有し、ここで各縮合5員または6員ヘテロシクロアルキル環の環形成炭素原子が、オキソによって場合により置換されてカルボニル基を形成し、ここで縮合5員または6員シクロアルキル環、及び縮合5員または6員ヘテロシクロアルキル環は各々、 R^{21} から独立して選択される1つ、2つ、3つまたは4つの置換基で場合により置換され、

20

n が0、1、2、及び3から選択され、

各 R^{10} が、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、4～12員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、4～12員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、 $C_6\sim 10$ アリール- $C_1\sim 3$ アルキレン、5～10員ヘテロアリール- $C_1\sim 3$ アルキレン、ハロ、D、CN、 NO_2 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(=NR^{e1})R^{b1}$ 、 $C(=NOR^{a1})R^{b1}$ 、 $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}S(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)R^{b1}$ 、 $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、及び $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から独立して選択され、ここで $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、4～12員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、4～12員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、 $C_6\sim 10$ アリール- $C_1\sim 3$ アルキレン及び5～10員ヘテロアリール- $C_1\sim 3$ アルキレンは各々、 R^{11} から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合により置換され、

30

各 R^{11} が、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、 $C_6\sim 10$ アリール- $C_1\sim 3$ アルキレン、5～10員ヘテロアリール- $C_1\sim 3$ アルキレン、ハロ、D、CN、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}S(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 、及び $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ から独立して選択され、ここで $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン

40

50

ン、 $C_6 \sim 10$ アリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン及び5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレンは各々、 R^{12} から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合により置換され、

各 R^{12} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^a5 、 SR^a5 、 $C(O)R^b5$ 、 $C(O)NR^c5R^d5$ 、 $C(O)OR^a5$ 、 NR^c5R^d5 、 $NR^c5C(O)R^b5$ 、 $NR^c5C(O)OR^a5$ 、 $NR^c5S(O)R^b5$ 、 $NR^c5S(O)_2R^b5$ 、 $NR^c5S(O)_2NR^c5R^d5$ 、 $S(O)R^b5$ 、 $S(O)NR^c5R^d5$ 、 $S(O)_2R^b5$ 、及び $S(O)_2NR^c5R^d5$ から独立して選択され、ここで $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10員ヘテロアリール及び4～7員ヘテロシクロアルキルは各々、 R^g から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合により置換され、

各 R^{21} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $C_6 \sim 10$ アリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン、5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン、ハロ、D、CN、 OR^a4 、 SR^a4 、 $C(O)R^b4$ 、 $C(O)NR^c4R^d4$ 、 $C(O)OR^a4$ 、 NR^c4R^d4 、 $NR^c4C(O)R^b4$ 、 $NR^c4C(O)OR^a4$ 、 $NR^c4S(O)R^b4$ 、 $NR^c4S(O)_2R^b4$ 、 $NR^c4S(O)_2NR^c4R^d4$ 、 $S(O)R^b4$ 、 $S(O)NR^c4R^d4$ 、 $S(O)_2R^b4$ 、及び $S(O)_2NR^c4R^d4$ から独立して選択され、ここで $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $C_6 \sim 10$ アリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン及び5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレンは各々、 R^{22} から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合により置換され、

各 R^{22} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^a6 、 SR^a6 、 $C(O)R^b6$ 、 $C(O)NR^c6R^d6$ 、 $C(O)OR^a6$ 、 NR^c6R^d6 、 $NR^c6C(O)R^b6$ 、 $NR^c6C(O)OR^a6$ 、 $NR^c6S(O)R^b6$ 、 $NR^c6S(O)_2R^b6$ 、 $NR^c6S(O)_2NR^c6R^d6$ 、 $S(O)R^b6$ 、 $S(O)NR^c6R^d6$ 、 $S(O)_2R^b6$ 、及び $S(O)_2NR^c6R^d6$ から独立して選択され、ここで $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリール及び4～7員ヘテロシクロアルキルは各々、 R^g から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合により置換され、

各 R^{a1} 、 R^{c1} 及び R^{d1} が、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール及び5～10員ヘテロアリールから独立して選択され、ここで $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール及び5～10員ヘテロアリールは各々、 R^{11} から独立して選択される1つ、2つ、3つ、もしくは4つの置換基で場合により置換されるか、

または同じN原子に結合したいずれかの R^{c1} 及び R^{d1} が、それらが結合しているN原子と共に、 R^{11} から独立して選択される1つ、2つ、3つ、もしくは4つの置換基で場合により置換される4員、5員、6員もしくは7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{b1} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール

10

20

30

40

50

ル及び5～10員ヘテロアリールから独立して選択され、ここで $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール及び5～10員ヘテロアリールは各々、 R^{11} から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合により置換され、

各 R^{e1} が、H、CN、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)カルバミル、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル及びジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニルから独立して選択され、

各 R^{a2} 、 R^{c2} 及び R^{d2} が、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール及び5～10員ヘテロアリールから独立して選択され、ここで $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール及び5～10員ヘテロアリールは各々、 R^{21} から独立して選択される1つ、2つ、3つ、もしくは4つの置換基で場合により置換されるか、

または同じN原子に結合したいずれかの R^{c2} 及び R^{d2} が、それらが結合しているN原子と共に、 R^{21} から独立して選択される1つ、2つもしくは3つの置換基で場合により置換される4員、5員、6員もしくは7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{b2} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール及び5～10員ヘテロアリールから独立して選択され、ここで $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール及び5～10員ヘテロアリールは各々、 R^{21} から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合により置換され、

各 R^{e2} が、H、CN、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)カルバミル、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル及びジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニルから独立して選択され、

各 R^{a3} 、 R^{c3} 及び R^{d3} が、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリール及び4～7員ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリール及び4～7員ヘテロシクロアルキルは各々、 R^{12} から独立して選択される1つ、2つ、3つ、もしくは4つの置換基で場合により置換されるか、

または同じN原子に結合したいずれかの R^{c3} 及び R^{d3} が、それらが結合しているN原子と共に、 R^{12} から独立して選択される1つ、2つもしくは3つの置換基で場合により置換される4員、5員、6員もしくは7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{b3} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリール及び4～7員ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリール及び4～7員ヘテロシクロアルキルは各々、 R^{12} から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合により置換され、

各 R^{a4} 、 R^{c4} 及び R^{d4} が、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリール及び4～7員ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリール及び4～7員ヘテロシクロアルキルは各々、 R^{22} から独立して選択され

10

20

30

40

50

る1つ、2つ、3つ、もしくは4つの置換基で場合により置換されるか、
 または同じN原子に結合したいずれかの R^{c4} 及び R^{d4} が、それらが結合しているN原子と共に、 R^{22} から独立して選択される1つ、2つもしくは3つの置換基で場合により置換される4員、5員、6員もしくは7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、
 各 R^{b4} が、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリール及び4～7員ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリール及び4～7員ヘテロシクロアルキルは各々、 R^{22} から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合により置換され、
 各 R^{a5} 、 R^{c5} 及び R^{d5} が、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから独立して選択され、ここで $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル及び $C_{2\sim6}$ アルキニルは各々、 R^g から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合により置換され、
 各 R^{b5} が、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから独立して選択され、ここで $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル及び $C_{2\sim6}$ アルキニルは各々、 R^g から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合により置換され、
 各 R^{a6} 、 R^{c6} 及び R^{d6} が、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから独立して選択され、ここで $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル及び $C_{2\sim6}$ アルキニルは各々、 R^g から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合により置換され、
 各 R^{b6} が、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから独立して選択され、ここで $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル及び $C_{2\sim6}$ アルキニルは各々、 R^g から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合により置換され、
 各 R^g が、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル- $C_{1\sim2}$ アルキレン、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim6}$ ハロアルコキシ、 $C_{1\sim3}$ アルコキシ- $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ アルコキシ- $C_{1\sim3}$ アルコキシ、 $HO-C_{1\sim3}$ アルコキシ、 $HO-C_{1\sim3}$ アルキル、シアノ- $C_{1\sim3}$ アルキル、 $H_2N-C_{1\sim3}$ アルキル、アミノ、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノ、ジ($C_{1\sim6}$ アルキル)アミノ、チオ、 $C_{1\sim6}$ アルキルチオ、 $C_{1\sim6}$ アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルバミル、ジ($C_{1\sim6}$ アルキル)カルバミル、カルボキシ、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルボニル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシカルボニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_{1\sim6}$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノスルホニル、ジ($C_{1\sim6}$ アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノスルホニルアミノ、及びジ($C_{1\sim6}$ アルキル)アミノカルボニルアミノ、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ($C_{1\sim6}$ アルキル)アミノカルボニルアミノから独立して選択される。

【0015】

一態様では、本開示は、式(I)：

10

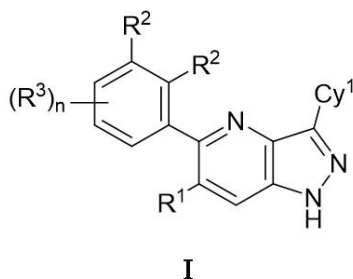
20

30

40

50

【化 3】



10

の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中：

Cy¹が、フェニル、ピリジニル及びピラゾリルから選択され、ここでフェニル、ピリジニル及びピラゾリルは各々、R¹⁰から独立して選択される1つ、2つ、3つまたは4つの置換基で場合により置換され、

R¹が、ハロ、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₃~5シクロアルキル、4~5員ヘテロシクロアルキル、C₁~6アルコキシ、C₁~6ハロアルコキシ、C₁~3アルコキシ-C₁~3アルキル、HO-C₁~3アルキル、C₁~6アルキルアミノ、及びジ(C₁~6アルキル)アミノから選択され、ここでC₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₃~5シクロアルキル、4~5員ヘテロシクロアルキル、C₁~6アルコキシ、C₁~6ハロアルコキシ、C₁~3アルコキシ-C₁~3アルキル、HO-C₁~3アルキル、C₁~6アルキルアミノ、及びジ(C₁~6アルキル)アミノのH原子のいずれも、D原子によって置き換えられ得、

20

各R²及びR³が、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₁~6ハロアルキル、C₃~6シクロアルキル、4~6員ヘテロシクロアルキル、ハロ、CN、OR^{a2}、C(O)R^{b2}、C(O)NR^{c2}R^{d2}、C(O)OR^{a2}、NR^{c2}R^{d2}、及びS(O)₂R^{b2}から独立して選択され、ここでC₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₃~6シクロアルキル、及び4~6員ヘテロシクロアルキルは各々、R²¹から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合により置換されるか、

30

あるいはフェニル環上の2つの隣接するR²置換基が、それらが結合している原子と共に縮合5員もしくは6員シクロアルキル環、または縮合5員もしくは6員ヘテロシクロアルキル環を形成し、ここで各縮合5員または6員ヘテロシクロアルキル環が、少なくとも1個の環形成炭素原子ならびにO及びNから独立して選択される1個または2個の環形成ヘテロ原子を有し、ここで各縮合5員または6員ヘテロシクロアルキル環の環形成炭素原子が、オキソによって場合により置換されてカルボニル基を形成し、ここで縮合5員または6員シクロアルキル環、及び縮合5員または6員ヘテロシクロアルキル環は各々、R²¹から独立して選択される1つ、2つ、3つまたは4つの置換基で場合により置換され、nが0及び1から選択され、

各R¹⁰が、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₃~10シクロアルキル、4~12員ヘテロシクロアルキル、C₆~10アリール、5~10員ヘテロアリール、C₃~10シクロアルキル-C₁~3アルキレン、4~12員ヘテロシクロアルキル-C₁~3アルキレン、C₆~10アリール-C₁~3アルキレン、5~10員ヘテロアリール-C₁~3アルキレン、ハロ、D、CN、OR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)R^{b1}、及びS(O)₂R^{b1}から独立して選択され、ここでC₁~6アルキル、C₃~10シクロアルキル、4~12員ヘテロシクロアルキル、C₆~10アリール、5~10員ヘテロアリール、C₃~10シクロアルキル-C₁~3アルキレン、4~12員ヘテロシクロアルキル-C₁~3アルキレン、C₆~10アリール-C₁~3アルキレン及び5~10員ヘテロアリール-C₁~3アルキレンは各々、R¹¹から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合により置

40

50

換され、

各 R^{11} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10員ヘテロアリール、ハロ、D、CN、 OR^a3 、 SR^a3 、 $C(O)R^b3$ 、 $C(O)NR^c3R^d3$ 、 $C(O)OR^a3$ 、 NR^c3R^d3 、 $NR^c3C(O)R^b3$ 、 $NR^c3C(O)OR^a3$ 、 $NR^c3S(O)_2R^b3$ 、 $NR^c3S(O)_2NR^c3R^d3$ 、 $S(O)_2R^b3$ 、及び $S(O)_2NR^c3R^d3$ から独立して選択され、ここで $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは各々、 R^{12} から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合により置換され、

10

各 R^{12} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^a5 、 SR^a5 、 $C(O)R^b5$ 、 $C(O)NR^c5R^d5$ 、 $C(O)OR^a5$ 、 NR^c5R^d5 、 $NR^c5C(O)R^b5$ 、 $S(O)_2R^b5$ 、及び $S(O)_2NR^c5R^d5$ から独立して選択され、ここで $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、及び4～7員ヘテロシクロアルキルは各々、 R^8 から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合により置換され、

各 R^{21} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^a4 、 $C(O)R^b4$ 、 $C(O)NR^c4R^d4$ 、 $C(O)OR^a4$ 、 NR^c4R^d4 、及び $S(O)_2R^b4$ から独立して選択され、ここで $C_1 \sim 6$ アルキルは、 R^{22} から独立して選択される1つ、2つ、または3つの置換基で場合により置換され、

20

各 R^{22} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^a6 、及び NR^c6R^d6 から独立して選択され、ここで $C_1 \sim 6$ アルキルは、 R^8 から独立して選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換され、

各 R^a1 、 R^c1 及び R^d1 が、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、及び4～10員ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、及び4～10員ヘテロシクロアルキルは各々、 R^{11} から独立して選択される1つ、2つ、3つ、もしくは4つの置換基で場合により置換されるか、

または同じN原子に結合したいずれかの R^c1 及び R^d1 が、それらが結合しているN原子と共に、 R^{11} から独立して選択される1つ、2つ、3つ、もしくは4つの置換基で場合により置換される4員、5員、もしくは6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

30

各 R^b1 が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、及び4～10員ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、及び4～10員ヘテロシクロアルキルは各々、 R^{11} から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合により置換され、

各 R^a2 、 R^c2 及び R^d2 が、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、及び4～10員ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、及び4～10員ヘテロシクロアルキルは各々、 R^{21} から独立して選択される1つ、2つ、3つ、もしくは4つの置換基で場合により置換されるか、

40

または同じN原子に結合したいずれかの R^c2 及び R^d2 が、それらが結合しているN原子と共に、 R^{21} から独立して選択される1つ、2つもしくは3つの置換基で場合により置換される4員、5員、もしくは6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^b2 が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、及び4～10員ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、及び4～10員ヘテロシクロアルキルは各々、 R^{21} から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合により置換され、

各 R^a3 、 R^c3 及び R^d3 が、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、及び4～7員ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、及び4～7員ヘテロシクロアルキルは各々、 R^{12} か

50

ら独立して選択される1つ、2つ、3つ、もしくは4つの置換基で場合により置換されるか、

または同じN原子に結合したいずれかの R^{c3} 及び R^{d3} が、それらが結合しているN原子と共に、 R^{12} から独立して選択される1つ、2つもしくは3つの置換基で場合により置換される4員、5員、6員もしくは7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{b3} が、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、及び4～7員ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、及び4～7員ヘテロシクロアルキルは各々、 R^{12} から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合により置換され、

各 R^{a4} 、 R^{c4} 及び R^{d4} が、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから独立して選択され、ここで $C_{1\sim6}$ アルキルは、 R^{22} から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合により置換され、

各 R^{b4} が、 $C_{1\sim6}$ アルキル、及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから独立して選択され、ここで $C_{1\sim6}$ アルキルは、 R^{22} から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合により置換され、

各 R^{a5} 、 R^{c5} 及び R^{d5} が、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから独立して選択され、ここで $C_{1\sim6}$ アルキルは、 R^g から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合により置換され、

各 R^{b5} が、 $C_{1\sim6}$ アルキル、及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから独立して選択され、ここで $C_{1\sim6}$ アルキルは、 R^g から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合により置換され、

各 R^{a6} 、 R^{c6} 及び R^{d6} が、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから独立して選択され、ここで $C_{1\sim6}$ アルキルは、 R^g から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合により置換され、

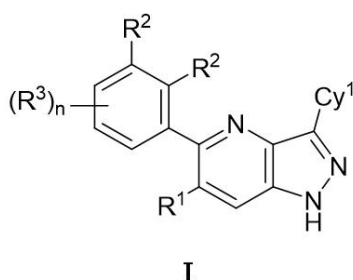
各 R^{b6} が、 $C_{1\sim6}$ アルキル、及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから独立して選択され、ここで $C_{1\sim6}$ アルキルは、 R^g から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合により置換され、

各 R^g が、OH、CN、ハロ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim6}$ ハロアルコキシ、 $C_{1\sim3}$ アルコキシ- $C_{1\sim3}$ アルキル、 $HO-C_{1\sim3}$ アルキル、シアノ- $C_{1\sim3}$ アルキル、 $H_2N-C_{1\sim3}$ アルキル、アミノ、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノ、ジ($C_{1\sim6}$ アルキル)アミノ、 $C_{1\sim6}$ アルキルチオ、 $C_{1\sim6}$ アルキルスルホニル、カルボキシ、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルボニル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシカルボニル、及び $C_{1\sim6}$ アルキルカルボニルアミノから独立して選択される。

【0016】

一態様では、本開示は、式(I)：

【化4】



の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中：

Cy^1 が、フェニル、ピリジン-3-イル及びピラゾール-4-イルから選択され、ここで Cy^1 のフェニル、ピリジン-3-イル及びピラゾール-4-イルは各々、 R^{10} から選

択される1つの置換基で場合により置換され、

R^1 が、Cl、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、シクロプロピル、アゼジニル、ヒドロキシメチル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ、 $C_1\sim 3$ ハロアルコキシ及び $C_1\sim 3$ アルキルアミノから選択され、ここで $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、シクロプロピル、アゼジニル、ヒドロキシメチル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ、 $C_1\sim 3$ ハロアルコキシ及び $C_1\sim 3$ アルキルアミノは各々、1個、2個、3個、4個、5個、6個、または7個の重水素で場合により置換され、

各 R^2 が、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、F、Cl、CN、及び OR^{a2} から独立して選択され、ここで $C_1\sim 3$ アルキル、及び $C_3\sim 6$ シクロアルキルは各々、 R^{21} から独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基で場合により置換されるか、

10

あるいはフェニル環上の R^2 置換基が、それらが結合している原子と共に縮合5員もしくは6員シクロアルキル環、または縮合5員もしくは6員ヘテロシクロアルキル環を形成し、ここで各縮合5員または6員ヘテロシクロアルキル環が、少なくとも1個の環形成炭素原子及び1個または2個の環形成O原子を有し、ここで縮合5員または6員シクロアルキル環、及び縮合5員または6員ヘテロシクロアルキル環は各々、 R^{21} から独立して選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換され、

n が0であり、

各 R^{10} が、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 2$ アルキレン、5～6員ヘテロアリール- $C_1\sim 2$ アルキレン、F、Cl、D、CN、 OR^{a1} 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、及び $NR^{c1}R^{d1}$ から独立して選択され、ここで $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 2$ アルキレン、及び5～6員ヘテロアリール- $C_1\sim 2$ アルキレンは各々、 R^{11} から独立して選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換され、

20

各 R^{11} が、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、F、Cl、D、CN、 OR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 、及び $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ から独立して選択され、ここで $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールは各々、 R^{12} から独立して選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換され、

30

各 R^{12} が、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル、F、Cl、D、CN、 OR^{a5} 、 $C(O)R^{b5}$ 、 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、及び $NR^{c5}R^{d5}$ から独立して選択され、ここで $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、及び4～7員ヘテロシクロアルキルは各々、 R^g から独立して選択される1つの置換基で場合により置換され、

R^{21} が、 $C_1\sim 3$ アルキル、F、Cl、D、CN、及び OR^{a4} から独立して選択され、ここで $C_1\sim 3$ アルキルは、 R^{22} から独立して選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換され、

40

各 R^{22} が、F、Cl、D、CN、及び OR^{a6} から独立して選択され、

各 R^{a1} 、 R^{c1} 及び R^{d1} が、H、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、及び4～6員ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで $C_1\sim 3$ アルキル、及び4～6員ヘテロシクロアルキルは各々、 R^{11} から独立して選択される1つの置換基で場合により置換され、

各 R^{a2} が、H、 $C_1\sim 3$ アルキル、及び $C_1\sim 3$ ハロアルキルから独立して選択され、

各 R^{a3} 、 R^{c3} 及び R^{d3} が、H、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、及び4～6員ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、及び4～6員ヘテロシクロアルキルは各々、 R^{12} か

50

ら独立して選択される1つもしくは2つの置換基で場合により置換されるか、または同じN原子に結合したいずれかの R^{c3} 及び R^{d3} が、それらが結合しているN原子と共に、 R^{12} から独立して選択される1つもしくは2つの置換基で場合により置換される4員、5員もしくは6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、各 R^{b3} が、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、及び4～6員ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、及び4～6員ヘテロシクロアルキルは各々、 R^{12} から独立して選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換され、各 R^{a4} が、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、及び $C_{1\sim3}$ ハロアルキルから独立して選択され、各 R^{a5} 、 R^{c5} 及び R^{d5} が、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、及び $C_{1\sim3}$ ハロアルキルから独立して選択され、ここで $C_{1\sim3}$ アルキルは、 R^g から独立して選択される1つの置換基で場合により置換され、各 R^{b5} が、 $C_{1\sim3}$ アルキル、及び $C_{1\sim3}$ ハロアルキルから独立して選択され、ここで $C_{1\sim3}$ アルキルは、 R^g から独立して選択される1つの置換基で場合により置換され、各 R^{a6} が、H、及び $C_{1\sim3}$ アルキルから独立して選択され、各 R^g が、OH、CN、F、Cl、 $C_{1\sim3}$ アルキル、及び $C_{1\sim3}$ ハロアルキルから独立して選択される。

【0017】

いくつかの実施形態では、 Cy^1 は、フェニル、ピリジニル及びピラゾリルから選択され、ここでフェニル、ピリジニル、及びピラゾリルは各々、 R^{10} から独立して選択される1つ、2つ、3つまたは4つの置換基で場合により置換される。いくつかの実施形態では、 Cy^1 は、フェニル、ピリジニル及びピラゾリルから選択され、ここでフェニル、ピリジニル、及びピラゾリルは各々、 R^{10} から独立して選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換される。いくつかの実施形態では、 Cy^1 は、フェニル、ピリジニル及びピラゾリルから選択され、ここでフェニル、ピリジニル、及びピラゾリルは各々、 R^{10} から選択される1つの置換基で場合により置換される。いくつかの実施形態では、 Cy^1 は、フェニル、ピリジニル及びピラゾリルから選択され、ここでフェニル、ピリジニル、及びピラゾリルは各々、 R^{10} から選択される1つの置換基で置換される。

【0018】

いくつかの実施形態では、 Cy^1 は、フェニル、ピリジン-3-イル及びピラゾール-4-イルから選択され、ここでフェニル、ピリジン-3-イル、及びピラゾール-4-イルは各々、 R^{10} から選択される1つの置換基で場合により置換される。いくつかの実施形態では、 Cy^1 は、フェニル、ピリジン-3-イル及びピラゾール-4-イルから選択され、ここでフェニル、ピリジン-3-イル、及びピラゾール-4-イルは各々、 R^{10} から選択される1つの置換基で置換される。

【0019】

いくつかの実施形態では、 Cy^1 は、 R^{10} から選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換される5～6員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、 Cy^1 は、ピリジン-3-イル及びピラゾール-4-イルから選択され、ここでピリジン-3-イル、及びピラゾール-4-イルは各々、 R^{10} から選択される1つの置換基で場合により置換される。

【0020】

いくつかの実施形態では、 Cy^1 は、 R^{10} から選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換されるピラゾール-4-イルである。いくつかの実施形態では、 Cy^1 は、ピラゾール-4-イル及びピリジン-3-イルから選択され、ここでピラゾール-4-イル及びピリジン-3-イルは各々、 R^{10} から選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換される。いくつかの実施形態では、 Cy^1 は、 R^{10} から選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換されるピリジン-3-イルである。いくつかの実施形態では、 Cy^1 は、 R^{10} から選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換されるフェニルである。

【0021】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、ハロ、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_3\sim 5$ シクロアルキル、4～5員ヘテロシクロアルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_1\sim 3$ アルコキシ- $C_1\sim 3$ アルキル、 $HO-C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルキルアミノ、及びジ($C_1\sim 6$ アルキル)アミノから選択され、ここで場合により $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_3\sim 5$ シクロアルキル、4～5員ヘテロシクロアルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_1\sim 3$ アルコキシ- $C_1\sim 3$ アルキル、 $HO-C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルキルアミノ、及びジ($C_1\sim 6$ アルキル)アミノの1個以上のH原子が、1個以上のD原子によって置き換えられる。

【0022】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、 Cl 、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、シクロプロピル、アゼチジニル、ヒドロキシメチル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ、 $C_1\sim 3$ ハロアルコキシ及び $C_1\sim 3$ アルキルアミノから選択され、ここで場合により $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、シクロプロピル、アゼチジニル、ヒドロキシメチル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ、 $C_1\sim 3$ ハロアルコキシ及び $C_1\sim 3$ アルキルアミノの1個以上のH原子が、1個以上のD原子によって置き換えられる。

【0023】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、 Cl 、 $C_1\sim 2$ アルキル、 $C_1\sim 2$ ハロアルキル、シクロプロピル、ヒドロキシメチル、 $C_1\sim 2$ アルコキシ、 $C_1\sim 2$ ハロアルコキシ及び $C_1\sim 2$ アルキルアミノから選択され、ここで場合により $C_1\sim 2$ アルキル、 $C_1\sim 2$ ハロアルキル、シクロプロピル、ヒドロキシメチル、 $C_1\sim 2$ アルコキシ、 $C_1\sim 2$ ハロアルコキシ及び $C_1\sim 2$ アルキルアミノの1個以上のH原子が、D原子によって置き換えられる。

【0024】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、 Cl 、 $C_1\sim 2$ アルキル、 $C_1\sim 2$ ハロアルキル、ヒドロキシメチル、 $C_1\sim 2$ アルコキシ、 $C_1\sim 2$ ハロアルコキシ及び $C_1\sim 2$ アルキルアミノから選択され、ここで場合により $C_1\sim 2$ アルキル、 $C_1\sim 2$ ハロアルキル、ヒドロキシメチル、 $C_1\sim 2$ アルコキシ、 $C_1\sim 2$ ハロアルコキシ及び $C_1\sim 2$ アルキルアミノの1個以上のH原子が、1個以上のD原子によって置き換えられる。

【0025】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、 Cl 、 CH_3 、 OCH_3 、 OCD_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCHF_2$ 、 $NHCH_3$ 、 CHF_2 、及び CH_2OH から選択される。

【0026】

いくつかの実施形態では、 R^1 は $C_1\sim 2$ アルコキシである。いくつかの実施形態では、 R^1 は OCH_3 である。いくつかの実施形態では、 R^1 は OCD_3 である。

【0027】

いくつかの実施形態では、各 R^2 及び R^3 は、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、ハロ、 CN 、 OR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、及び $S(O)_2R^{b2}$ から独立して選択され、ここで $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、及び4～6員ヘテロシクロアルキルは各々、 R^{21} から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合により置換される。

【0028】

いくつかの実施形態では、各 R^2 は、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、ハロ、 CN 、及び OR^{a2} から独立して選択され、ここで $C_1\sim 6$ アルキル及び $C_3\sim 6$ シクロアルキルは各々、 R^{21} から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合により置換される。

【0029】

いくつかの実施形態では、各 R^2 は、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、ハロ、及び OR^{a2} から独立して選択され、ここで $C_1\sim 6$ アルキル及び $C_3\sim 6$ シクロアルキルは各々、 R^{21} から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合

10

20

30

40

50

により置換される。

【0030】

いくつかの実施形態では、フェニル環上の2つの隣接する R^2 置換基が、それらが結合している原子と共に縮合5員もしくは6員シクロアルキル環、または縮合5員もしくは6員ヘテロシクロアルキル環を形成し、ここで各縮合5員または6員ヘテロシクロアルキル環が、少なくとも1個の環形成炭素原子ならびにO及びNから独立して選択される1個または2個の環形成ヘテロ原子を有し、ここで各縮合5員または6員ヘテロシクロアルキル環の環形成炭素原子が、オキソによって場合により置換されてカルボニル基を形成し、ここで縮合5員または6員シクロアルキル環、及び縮合5員または6員ヘテロシクロアルキル環は各々、 R^{21} から独立して選択される1つ、2つ、3つまたは4つの置換基で場合により置換される。

10

【0031】

いくつかの実施形態では、フェニル環上の2つの隣接する R^2 置換基は、それらが結合している原子と共に縮合5員シクロアルキル環、または縮合5員もしくは6員ヘテロシクロアルキル環を形成し、ここで各縮合5員または6員ヘテロシクロアルキル環は、少なくとも1個の環形成炭素原子及び1個または2個の環形成O原子を有し、ここで縮合5員シクロアルキル環、及び縮合5員または6員ヘテロシクロアルキル環は各々、 R^{21} から独立して選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換される。

【0032】

いくつかの実施形態では、各 R^2 は、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、 $C_1\sim 2$ アルキル、 $C_1\sim 2$ ハロアルキル、F、Cl、CN、及び OR^{a2} から独立して選択され、ここで $C_1\sim 2$ アルキルは、 R^{21} から選択される1つの置換基で場合により置換される。

20

【0033】

いくつかの実施形態では、各 R^2 は、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、F、Cl、CN、及び OR^{a2} から独立して選択され、ここで $C_1\sim 6$ アルキルは、 R^{21} から選択される1つの置換基で場合により置換される。

【0034】

いくつかの実施形態では、各 R^2 は、 $C_1\sim 2$ アルキル、 $C_1\sim 2$ ハロアルキル、F、Cl、CN、及び OR^{a2} から独立して選択され、ここで $C_1\sim 2$ アルキルは、 R^{21} から選択される1つの置換基で場合により置換される。

30

【0035】

いくつかの実施形態では、各 R^2 は、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、F、Cl、CN、及び OR^{a2} から独立して選択され、ここで $C_1\sim 3$ アルキル、及び $C_3\sim 6$ シクロアルキルは各々、 R^{21} から独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基で場合により置換される。

【0036】

いくつかの実施形態では、各 R^2 は、 $C_1\sim 2$ アルキル及びFから独立して選択され、ここで $C_1\sim 2$ アルキルは、 R^{21} から選択される1つの置換基で場合により置換される。

【0037】

いくつかの実施形態では、各 R^2 は、F、メチル、 CH_2CN 、及び CD_3 から独立して選択される。

40

【0038】

いくつかの実施形態では、各 R^2 は、F、メチル、 CH_2CN 、シクロプロピル、及び CD_3 から独立して選択される。

【0039】

いくつかの実施形態では、各 R^2 は、F、メチル、 CH_2CN 、 CD_3 、OH、 OCH_3 、及びシクロプロピルから独立して選択される。

【0040】

いくつかの実施形態では、各 R^2 は $C_1\sim 2$ アルキルである。いくつかの実施形態では、各 R^2 はメチルである。

50

【0041】

いくつかの実施形態では、フェニル環上の R^2 置換基は、それらが結合している原子と共に縮合5員シクロアルキル環、または縮合5員ヘテロシクロアルキル環を形成し、ここで縮合5員ヘテロシクロアルキル環は、少なくとも1個の環形成炭素原子及び1個または2個の環形成O原子を有し、ここで縮合5員シクロアルキル環及び縮合5員ヘテロシクロアルキル環は各々、 R^{21} から選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換される。

【0042】

いくつかの実施形態では、フェニル環上の R^2 置換基は、それらが結合している原子と共に縮合5員もしくは6員シクロアルキル環、または縮合5員もしくは6員ヘテロシクロアルキル環を形成し、ここで各縮合5員または6員ヘテロシクロアルキル環は、少なくとも1個の環形成炭素原子及び1個または2個の環形成O原子を有し、ここで縮合5員もしくは6員シクロアルキル環、または縮合5員もしくは6員ヘテロシクロアルキル環は各々、 R^{21} から選択される1つの置換基で場合により置換される。

10

【0043】

いくつかの実施形態では、 R^2 置換基は、それらが結合している原子と共に縮合シクロペンチル基または縮合テトラヒドロフラニル基を形成し、その各々が、 R^{21} から選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換される。

【0044】

いくつかの実施形態では、 R^2 置換基は、それらが結合している原子と共に縮合シクロペンチル基、縮合テトラヒドロフラニル基、縮合1,4-ジオキサニル基、または縮合テトラヒドロピラニル基を形成し、その各々が、 R^{21} から選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換される。

20

【0045】

いくつかの実施形態では、 R^2 置換基は、それらが結合している原子と共に、OH、CN、 CH_2OH 、及びFから独立して選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換される縮合シクロペンチル基を形成する。

【0046】

いくつかの実施形態では、 R^2 置換基は、それらが結合している原子と共に、D、OH、CN、 CH_2OH 、及びFから独立して選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換される縮合シクロペンチル基を形成する。

30

【0047】

いくつかの実施形態では、 R^2 置換基は、それらが結合している原子と共に縮合シクロペンチル基または縮合シクロヘキシル基を形成し、ここで縮合シクロペンチル基及び縮合シクロヘキシル基は、少なくとも1個の環形成炭素原子を有し、各々が場合により1個または2個の環形成O原子を有し、ここで縮合シクロペンチル基及び縮合シクロヘキシル基は各々、D、OH、CN、 CH_2OH 、及びFから独立して選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換される。

【0048】

いくつかの実施形態では、 R^2 置換基は、それらが結合している原子と共に縮合シクロペンチル基を形成する。

40

【0049】

いくつかの実施形態では、nは、0及び1から選択される。

【0050】

いくつかの実施形態では、nは0である。いくつかの実施形態では、nは1である。

【0051】

いくつかの実施形態では、各 R^{10} は、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4~12員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、5~10員ヘテロアリール、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、4~12員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、 $C_{6\sim10}$ アリール- $C_{1\sim3}$ アルキレン、5~10員

50

ヘテロアリーール- $C_1 \sim 3$ アルキレン、ハロ、D、CN、 OR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、及び $S(O)_2R^{b1}$ から独立して選択され、ここで $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4~12員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリーール、5~10員ヘテロアリーール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、4~12員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $C_6 \sim 10$ アリーール- $C_1 \sim 3$ アルキレン及び5~10員ヘテロアリーール- $C_1 \sim 3$ アルキレンは各々、 R^{11} から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合により置換される。

【0052】

いくつかの実施形態では、各 R^{10} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4~6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5~6員ヘテロアリーール、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、4~6員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、フェニル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、5~6員ヘテロアリーール- $C_1 \sim 3$ アルキレン、ハロ、D、CN、 OR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、及び $S(O)_2R^{b1}$ から独立して選択され、ここで $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4~6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5~6員ヘテロアリーール、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、4~6員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、フェニル- $C_1 \sim 3$ アルキレン及び5~6員ヘテロアリーール- $C_1 \sim 3$ アルキレンは各々、 R^{11} から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合により置換される。

【0053】

いくつかの実施形態では、各 R^{10} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4~6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5~6員ヘテロアリーール、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、4~6員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、フェニル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、5~6員ヘテロアリーール- $C_1 \sim 3$ アルキレン、ハロ、D、CN、 OR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、及び $S(O)_2R^{b1}$ から独立して選択され、ここで $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4~6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5~6員ヘテロアリーール、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、4~6員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、フェニル- $C_1 \sim 3$ アルキレン及び5~6員ヘテロアリーール- $C_1 \sim 3$ アルキレンは各々、 R^{11} から独立して選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換される。

【0054】

いくつかの実施形態では、各 R^{10} は、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~6員ヘテロアリーール、4~6員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 2$ アルキレン、5~6員ヘテロアリーール- $C_1 \sim 2$ アルキレン、ハロ、D、CN、 OR^{a1} 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、及び $NR^{c1}R^{d1}$ から独立して選択され、ここで $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~6員ヘテロアリーール、4~6員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 2$ アルキレン、及び5~6員ヘテロアリーール- $C_1 \sim 2$ アルキレンは各々、 R^{11} から独立して選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換される。

【0055】

いくつかの実施形態では、各 R^{10} は、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~6員ヘテロアリーール、4~6員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 2$ アルキレン、5~6員ヘテロアリーール- $C_1 \sim 2$ アルキレン、ハロ、D、CN、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、及び $NR^{c1}R^{d1}$ から独立して選択され、ここで $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~6員ヘテロアリーール、4~6員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 2$ アルキレン、及び5~6員ヘテロアリーール- $C_1 \sim 2$ アルキレンは各々、 R^{11} から独立して選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換される。

【0056】

いくつかの実施形態では、各 R^{10} は、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 OR^{a1} 、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～6員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 2$ アルキレン、5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 2$ アルキレン、ハロ、D、CN、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、及び $NR^{c1}R^{d1}$ から独立して選択され、ここで $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～6員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 2$ アルキレン、及び5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 2$ アルキレンは各々、 R^{11} から独立して選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換される。

【0057】

いくつかの実施形態では、各 R^{10} は、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～6員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 2$ アルキレン、5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 2$ アルキレン、ハロ、D、CN、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、及び $NR^{c1}R^{d1}$ から独立して選択され、ここで $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～6員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 2$ アルキレン、及び5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 2$ アルキレンは各々、 R^{11} から選択される1つの置換基で場合により置換され、 $C_1 \sim 2$ アルキルから選択される第2置換基で場合により置換される。

【0058】

いくつかの実施形態では、各 R^{10} は、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 OR^{a1} 、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～6員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 2$ アルキレン、5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 2$ アルキレン、ハロ、D、CN、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、及び $NR^{c1}R^{d1}$ から独立して選択され、ここで $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～6員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 2$ アルキレン、及び5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 2$ アルキレンは各々、 R^{11} から選択される1つの置換基で場合により置換され、 $C_1 \sim 2$ アルキルから選択される第2置換基で場合により置換される。

【0059】

いくつかの実施形態では、各 R^{10} は、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～6員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 2$ アルキレン、5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 2$ アルキレン、ハロ、D、CN、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、及び $NR^{c1}R^{d1}$ から独立して選択され、ここで $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～6員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 2$ アルキレン、及び5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 2$ アルキレンは各々、 R^{11} から独立して選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換される。

【0060】

いくつかの実施形態では、各 R^{10} は、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、及び $NR^{c1}R^{d1}$ から独立して選択され、ここで $C_1 \sim 3$ アルキルは、 R^{11} から独立して選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換される。

【0061】

いくつかの実施形態では、各 R^{10} は、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～6員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 2$ アルキレン、及び5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 2$ アルキレンから独立して選択され、ここで $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～6員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 2$ アルキレン、及び5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 2$ アルキレンは各々、 R^{11} から独立して選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換

10

20

30

40

50

される。

【0062】

いくつかの実施形態では、各 R^{10} は、 $C_{1\sim2}$ アルキル、 $C_{1\sim2}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピリジニル、ピペラジノニル、ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタニル (モルホリニル) エチル、(ピリジニル) メチル、(トリアゾリル) メチル、1-オキサー 3, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-2-オン、F、Cl、D、CN、及び $NR^{c1}R^{d1}$ から独立して選択され、ここで $C_{1\sim2}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピリジニル、ピペラジノニル、ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタニル (モルホリニル) エチル、及び (ピリジニル) メチルは各々、 R^{11} から独立して選択される 1 つまたは 2 つの置換基で場合により置換される。

10

【0063】

いくつかの実施形態では、各 R^{10} は、 $C_{1\sim2}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a1} 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピリジニル、ピペラジノニル、ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタニル (モルホリニル) エチル、(ピリジニル) メチル、(トリアゾリル) メチル、チオモルホリニル、1-オキサー 3, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-2-オン、及びヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2 (1H) -イルから独立して選択され、ここで $C_{1\sim2}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピリジニル、ピペラジノニル、ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタニル (モルホリニル) エチル、(ピリジニル) メチル、(トリアゾリル) メチル、チオモルホリニル、1-オキサー 3, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-2-オン、及びヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2 (1H) -イルは各々、 R^{11} から独立して選択される 1 つまたは 2 つの置換基で場合により置換される。

20

【0064】

いくつかの実施形態では、各 R^{10} は、 $C_{1\sim2}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピリジニル、ピペラジノニル、ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタニル (モルホリニル) エチル、(ピリジニル) メチル、(トリアゾリル) メチル、チオモルホリニル、1-オキサー 3, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-2-オン、及びヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2 (1H) -イルから独立して選択され、ここで $C_{1\sim2}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピリジニル、ピペラジノニル、ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタニル (モルホリニル) エチル、(ピリジニル) メチル、(トリアゾリル) メチル、チオモルホリニル、1-オキサー 3, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-2-オン、及びヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2 (1H) -イルは各々、 R^{11} から独立して選択される 1 つまたは 2 つの置換基で場合により置換される。

30

【0065】

いくつかの実施形態では、 R^{10} が 4~10 員ヘテロシクロアルキルである場合、ヘテロシクロアルキル環のヘテロ原子は、許容される原子価内で R^{11} により置換される。いくつかの実施形態では、 R^{10} が 4~6 員ヘテロシクロアルキルである場合、ヘテロシクロアルキル環のヘテロ原子は、許容される原子価内で R^{11} により置換される。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキル環の S 原子は、NR で置換される。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキル環の S 原子は、NR 及び O で置換される。

40

【0066】

いくつかの実施形態では、各 R^{10} は、 $C_{1\sim2}$ アルキル、 $C_{1\sim2}$ ハロアルキル、F、Cl、D、CN、及び $NR^{c1}R^{d1}$ から独立して選択され、ここで $C_{1\sim2}$ アルキルは、 R^{11} から独立して選択される 1 つまたは 2 つの置換基で場合により置換される。

50

【0067】

いくつかの実施形態では、各 R^{10} は、 $C_{1\sim2}$ アルキル、 $C_{1\sim2}$ ハロアルキル、F、Cl、D、CN、 OR^{a1} 、及び $NR^{c1}R^{d1}$ から独立して選択され、ここで $C_{1\sim2}$ アルキルは、 R^{11} から独立して選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換される。

【0068】

いくつかの実施形態では、各 R^{10} は、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピリジニル、ピペラジノニル、ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル（モルホリニル）エチル、（ピリジニル）メチル、（トリアジニル）メチル、及び1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-オンから独立して選択され、ここで $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピリジニル、ピペラジノニル、ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル（モルホリニル）エチル、及び（ピリジニル）メチルは各々、 R^{11} から独立して選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換される。

【0069】

いくつかの実施形態では、各 R^{10} は、 $C_{1\sim2}$ アルキル、 $C_{1\sim2}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピリジニル、ピペラジノニル、ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル（モルホリニル）エチル、（ピリジニル）メチル、（トリアジニル）メチル、1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-オン、F、Cl、D、CN、 $NR^{c1}R^{d1}$ から独立して選択され、ここで $C_{1\sim2}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピリジニル、ピペラジノニル、ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル（モルホリニル）エチル、及び（ピリジニル）メチルは各々、 R^{11} から選択される1つの置換基で場合により置換され、 $C_{1\sim2}$ アルキルから選択される第2置換基で場合により置換される。

【0070】

いくつかの実施形態では、各 R^{10} は、 $C_{1\sim2}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピリジニル、ピペラジノニル、ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル（モルホリニル）エチル、（ピリジニル）メチル、（トリアゾリル）メチル、及び1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-オンから独立して選択され、ここで $C_{1\sim2}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピリジニル、ピペラジノニル、ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル（モルホリニル）エチル、（ピリジニル）メチル及び（トリアゾリル）メチルは各々、 R^{11} から独立して選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換される。

【0071】

いくつかの実施形態では、各 R^{10} は、 $C_{1\sim2}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピリジニル、ピペラジノニル、ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル（モルホリニル）エチル、（ピリジニル）メチル、（トリアゾリル）メチル、及び1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-オンから独立して選択され、ここで $C_{1\sim2}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピリジニル、ピペラジノニル、ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル（モルホリニル）エチル、（ピリジニル）メチル及び（トリアゾリル）メチルは各々、 R^{11} から選択される1つの置換基で場合により置換され、 $C_{1\sim2}$ アルキルから選択される第2置換基で場合により置換される。

【0072】

いくつかの実施形態では、各 R^{10} は、メチル、（1-メチル-1H-1, 2, 4-ト

10

20

30

40

50

リアゾール-5-イル)メチル、ピロリジン-3-イル、ピロリジン-1-イル、1-エチルピロリジン-3-イル、1-メチルアゼチジン-3-イル、1-エチルアゼチジン-3-イル、4-アセチルピペラジン-1-イル、3-シアノシクロブチル、1-(ジメチルカルバモイル)ピペリジン-4-イル、1-(メトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル、1-(メトキシカルボニル)アゼチジン-3-イル、1-アセチルアゼチジン-3-イル、1-(メチルスルホニル)アゼチジン-3-イル、1-(ジメチルカルバモイル)アゼチジン-3-イル、1-(シクロプロパンカルボニル)アゼチジン-3-イル、ピロリジン-4-イルメチル、2-モルホリノエチル、シクロプロピル、2-シアノエチル、2-ヒドロキシエチル、ピリジン-4-イル、4-ヒドロキシシクロヘキシル、4-メチルピペラジン-1-イル、4-エチルピペラジン-1-イル、モルホリノ、4-メチル-3-オキソピペラジン-1-イル、4-ヒドロキシピペリジン-1-イル、(R)-3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル、(1S, 4S)-5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル、4-(ジメチルカルバモイル)ピペリジン-1-イル、4-カルボキシ-4-メチルピペリジン-1-イル、(1S, 4S)-4-アセトアミドシクロヘキシル、2, 4-ジメチルピペラジン-1-イル、4-(エチルカルバモイル)ピペラジン-1-イル、4-カルバモイルピペラジン-1-イル、4-イソプロピルピペラジン-1-イル、4-エチルピペラジン-1-イル、2-オキソ-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル、ピリジン-2-イルメチル、1-アセチルピペリジン-4-イル)、及び1-(メトキシカルボニル)ピペリジン-4-イルから独立して選択される。

【0073】

いくつかの実施形態では、各R¹⁰は、メチル、(1-メチル-1H-1, 2, 4-リアゾール-5-イル)メチル、ピロリジン-3-イル、ピロリジン-1-イル、1-エチルピロリジン-3-イル、1-メチルアゼチジン-3-イル、1-エチルアゼチジン-3-イル、4-アセチルピペラジン-1-イル、3-シアノシクロブチル、1-(ジメチルカルバモイル)ピペリジン-4-イル、1-(メトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル、1-(メトキシカルボニル)アゼチジン-3-イル、1-アセチルアゼチジン-3-イル、1-(メチルスルホニル)アゼチジン-3-イル、1-(ジメチルカルバモイル)アゼチジン-3-イル、1-(シクロプロパンカルボニル)アゼチジン-3-イル、ピロリジン-4-イルメチル、2-モルホリノエチル、シクロプロピル、2-シアノエチル、2-ヒドロキシエチル、ピリジン-4-イル、4-ヒドロキシシクロヘキシル、4-メチルピペラジン-1-イル、4-エチルピペラジン-1-イル、モルホリノ、4-メチル-3-オキソピペラジン-1-イル、4-ヒドロキシピペリジン-1-イル、(R)-3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル、(1S, 4S)-5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル、4-(ジメチルカルバモイル)ピペリジン-1-イル、4-カルボキシ-4-メチルピペリジン-1-イル、(1S, 4S)-4-アセトアミドシクロヘキシル、2, 4-ジメチルピペラジン-1-イル、4-(エチルカルバモイル)ピペラジン-1-イル、4-カルバモイルピペラジン-1-イル、4-イソプロピルピペラジン-1-イル、4-エチルピペラジン-1-イル、2-オキソ-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル、ピリジン-2-イルメチル、1-アセチルピペリジン-4-イル)、1-(メトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル、(テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ、1-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル、1-(2-ヒドロキシプロパノイル)ピペリジン-4-イル、1-(2-ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル、4-カルボキシシクロヘキシル、3-アミノ-4-フルオロピロリジン-1-イル、(7R, 8aS)-7-ヒドロキシヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-2(1H)-イル、(7R, 8aS)-7-ヒドロキシヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-2(1H)-イル、4-イミノ-4-オキソ-4λ⁶-ピペラジン-1-イル、(2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド)ピロリジン-1-イル、4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル、2-メトキシエトキシ、(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ、シクロプロピル、及び3-(2-

ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド) アゼチジン-1-イルから独立して選択される。

【0074】

いくつかの実施形態では、各 R^{10} は、1-(2-ヒドロキシアセチル)ピロリジン-3-イル、1-アセチルピペリジン-3-イル、1-(3'-ピロリジン-2'-オン)ピロリジン-3-イル、1-(1'-メチル-(3'-ピロリジン-2'-オン))ピロリジン-3-イル、1-(2-プロパンアミド)ピロリジン-3-イル、1-(メチル-Loopロリル)ピペリジン-4-イル、1-(4-メチルモルホリン-3-イル)ピロリジン-3-イル、3-シアノシクロブタン-1-イル、1-(ヒドロキシメチルカルボニル)アゼチジン-3-イル、1-(2-(ジメチルアミノ)エタンカルボニル)アゼチジン-3-イル、1-(ジメチルアミノ-メチル-アセチル)アゼチジン-3-イル、1-(1-メチルアゼチジン-2-イル)カルボニル)アゼチジン-3-イル、1-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エタン-1-オン)アゼチジン-3-イル、1-(2-(4-ヒドロキシピペラジン-1-イル)エタン-1-オン)アゼチジン-3-イル、1-(1-メチルアゼチジン-2-イル)カルボニル)アゼチジン-3-イル、1-(ヒドロキシ-メチル-アセチル)アゼチジン-3-イル、1-(trans)-3-ヒドロキシシクロブチルカルボニル)アゼチジン-3-イル、1-(cis)-3-ヒドロキシシクロブチルカルボニル)アゼチジン-3-イル、1-(4-メチルモルホリン-3-イル)カルボニル)アゼチジン-3-イル、1-(ヒドロキシル-アセチル)ピロリジン-3-イル、1-(テトラヒドロフラン-2-イル)カルボニル)アゼチジン-3-イル、1-(テトラヒドロフラン-3-イル)カルボニル)アゼチジン-3-イル、1-(ヒドロキシ-メチル-アセチル)ピロリジン-3-イル、1-(3-ヒドロキシブタノイル)アゼチジン-3-イル、1-(3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)カルボニル)アゼチジン-3-イル、1-(4-メチルモルホリン-3-イル)カルボニル)ピロリジン-3-イル、1-(ヒドロキシメチル)シクロブチルカルボニル)アゼチジン-3-イル、1-(1-エチルアゼチジン-2-イル)カルボニル)アゼチジン-3-イル、1-(1-(2-フルオロエチル)アゼチジン-2-イル)カルボニル)アゼチジン-3-イル、1-(1-(1-イソプロピルアゼチジン-2-イル)カルボニル)アゼチジン-3-イル、1-(1-(2-フルオロエチル)アゼチジン-2-イル)カルボニル)ピロリジン-3-イル、1-(trans)-3-ヒドロキシシクロブチルカルボニル)ピロリジン-3-イル、1-(cis)-3-ヒドロキシシクロブチルカルボニル)ピロリジン-3-イル、1-(3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)カルボニル)ピロリジン-3-イル、1-(2-メトキシエタン-1-オン)アゼチジン-3-イル、1-(2-(ジメチルアミノ)-2-メチルプロパン-1-オン)アゼチジン-3-イル、1-(シクロプロパン-1-カルボニトリル)カルボニル)アゼチジン-3-イル、1-(エタン-1-オール)スルホニル)アゼチジン-3-イル、1-(N,N-ジメチルエタン-1-アミン)スルホニル)アゼチジン-3-イル、1-(2-メトキシエチル)カルボキシレート)アゼチジン-3-イル、1-(3-メトキシシクロブチル)カルボニル)アゼチジン-3-イル、3-(2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド)シクロペンチル、3-(2-ヒドロキシプロパンアミド)シクロペンチル、3-(2-ヒドロキシアセトアミド)シクロペンチル、3-(2-ヒドロキシエチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル、(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)メチル、(2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)メチル、1-(モルホリン-4-イル)エチル、(5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-7-イル)メチル、1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル-4-カルボニトリル、1-(2-ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル-4-カルボニトリル、2-メトキシエチルピペラジン-1-イル、1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニル)ピペリジン-4-イル-4-d、1-(2-メトキシアセチル)ピロリジン-3-イル、1-(テトラヒドロフラン-2-カルボニル)ピロリジン-3-イル、3-(2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド)アゼチジン-1-イル、1-(テトラヒドロフラン-2-イル)カルボニル)アゼ

10

20

30

40

50

チジン-3-イル、1-((1-メチルピペリジン-2-イル)カルボニル)アゼチジン-3-イル、1-(2-(ジメチルアミノ)エタン-1-オン)アゼチジン-3-イル、1-(3-ヒドロキシプロパン-1-オン)アゼチジン-3-イル、1-(2-ヒドロキシエタン-1-オン)アゼチジン-3-イル、1-(2-ヒドロキシプロパン-1-オン)アゼチジン-3-イル、1-(2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド)シクロブター-3-イル、1-(2-ヒドロキシエタン-1-オン)-3-d-アゼチジン-3-イル、1-カルボキシレートピペリジン-4-イル、1-(モルホリン-4-カルボニル)ピペリジン-4-イル、1-アセチルピロリジン-3-イル、1-(モルホリン-4-カルボニル)ピロリジン-3-イル、シアノメチル、1-プロパンニトリル-アゼチジン-3-イル、1-(2-メトキシ-N-メチルアセトアミド)シクロブター-3-イル、1-(3-ヒドロキシ-N-メチルプロパンアミド)シクロブター-3-イル、1-(2-ヒドロキシ-N-メチルプロパンアミド)シクロブター-3-イル、1-(2-ヒドロキシエタン-1-オン)アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル、1-((4-メチルモルホリン-3-イル)カルボニル)アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル、1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル、1-(エタン-1-オール)アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル、1-(4-メチルモルホリン-3-カルボニル)-3-カルボニトリル-ピロリジン-3-イル、1-(4-メチルモルホリン-3-カルボニル)-4-カルボニトリル-ピペリジン-4-イル、1-(2-ヒドロキシアセチル)-3-カルボニトリル-ピロリジン-3-イル、(1,3-ジメチルピペラジン-4-イル-2-オン)メチル、及び(2-オキサー-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)メチルから独立して選択される。

【0075】

いくつかの実施形態では、各R¹⁰は、メチル、(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)メチル、ピロリジン-3-イル、ピロリジン-1-イル、1-エチルピロリジン-3-イル、1-メチルアゼチジン-3-イル、1-エチルアゼチジン-3-イル、4-アセチルピペラジン-1-イル、3-シアノシクロブチル、1-(ジメチルカルバモイル)ピペリジン-4-イル、1-(メトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル、1-(メトキシカルボニル)アゼチジン-3-イル、1-アセチルアゼチジン-3-イル、1-(メチルスルホニル)アゼチジン-3-イル、1-(ジメチルカルバモイル)アゼチジン-3-イル、1-(シクロプロパンカルボニル)アゼチジン-3-イル、ピロリジン-4-イルメチル、2-モルホリノエチル、シクロプロピル、2-シアノエチル、2-ヒドロキシエチル、ピロリジン-4-イル、4-ヒドロキシシクロヘキシル、4-メチルピペラジン-1-イル、4-エチルピペラジン-1-イル、モルホリノ、4-メチル-3-オキソピペラジン-1-イル、4-ヒドロキシピペリジン-1-イル、(R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル、(1S,4S)-5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル、4-(ジメチルカルバモイル)ピペリジン-1-イル、4-カルボキシ-4-メチルピペリジン-1-イル、(1S,4S)-4-アセトアミドシクロヘキシル、2,4-ジメチルピペラジン-1-イル、4-(エチルカルバモイル)ピペラジン-1-イル、4-カルバモイルピペラジン-1-イル、4-イソプロピルピペラジン-1-イル、4-エチルピペラジン-1-イル、2-オキソ-1-オキサー-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル、ピロリジン-2-イルメチル、1-アセチルピペリジン-4-イル、1-(メトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル、(テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ、1-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル、1-(2-ヒドロキシプロパノイル)ピペリジン-4-イル、1-(2-ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル、4-カルボキシシクロヘキシル、3-アミノ-4-フルオロピロリジン-1-イル、(7R,8aS)-7-ヒドロキシヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル、(7R,8aS)-7-ヒドロキシヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル、4-イミノ-4-オキソ-4λ⁶-ピペラジン-1-イル、(2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド)ピロリジン-

10

20

30

40

50

1-イル、4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル、2-メトキシエトキシ、
 (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ、シクロプロピル、及び3-(2-
 ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド)アゼチジン-1-イル、1-(2-ヒドロキシア
 セチル)ピロリジン-3-イル、1-アセチルピペリジン-3-イル、1-(3'-ピロリ
 ジン-2'-オン)ピロリジン-3-イル、1-(1'-メチル-(3'-ピロリジン-2'-
 オン))ピロリジン-3-イル、1-(2-プロパンアミド)ピロリジン-3-イル、1-
 (メチル-L-プロリル)ピペリジン-4-イル、1-(4-メチルモルホリン-3-
 イル)ピロリジン-3-イル、3-シアノシクロブタ-1-イル、1-(ヒドロキシメチ
 ルカルボニル)アゼチジン-3-イル、1-(2-(ジメチルアミノ)エタンカルボニル
)アゼチジン-3-イル、1-(ジメチルアミノ-メチル-アセチル)アゼチジン-3-
 イル、1-((1-メチルアゼチジン-2-イル)カルボニル)アゼチジン-3-イル、
 1-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エタン-1-オン)アゼチジン-3-イル、
 1-(2-(4-ヒドロキシピペラジン-1-イル)エタン-1-オン)アゼチジン-
 3-イル、1-((1-メチルアゼチジン-2-イル)カルボニル)アゼチジン-3-
 イル、1-(ヒドロキシ-メチル-アセチル)アゼチジン-3-イル、1-((trans)-
 3-ヒドロキシシクロブチルカルボニル)アゼチジン-3-イル、1-((cis)-
 3-ヒドロキシシクロブチルカルボニル)アゼチジン-3-イル、1-((4-メチ
 ルモルホリン-3-イル)カルボニル)アゼチジン-3-イル、1-(ヒドロキシル-ア
 セチル)ピロリジン-3-イル、1-((テトラヒドロフラン-2-イル)カルボニル)
 アゼチジン-3-イル、1-((テトラヒドロフラン-3-イル)カルボニル)アゼチジ
 ン-3-イル、1-(ヒドロキシ-メチル-アセチル)ピロリジン-3-イル、1-(3-
 ヒドロキシブタノイル)アゼチジン-3-イル、1-((-3-ヒドロキシ-3-メチ
 ルシクロブチル)カルボニル)アゼチジン-3-イル、1-(4-メチルモルホリン-3-
 イル)カルボニル)ピロリジン-3-イル、1-((ヒドロキシメチル)シクロブチル
 カルボニル)アゼチジン-3-イル、1-((1-エチルアゼチジン-2-イル)カルボ
 ニル)アゼチジン-3-イル、1-((1-(2-フルオロエチル)アゼチジン-2-イ
 ル)カルボニル)アゼチジン-3-イル、1-((1-イソプロピルアゼチジン-2-イ
 ル)カルボニル)アゼチジン-3-イル、1-((1-(2-フルオロエチル)アゼチジ
 ン-2-イル)カルボニル)ピロリジン-3-イル、1-((trans)-3-ヒドロ
 キシシクロブチルカルボニル)ピロリジン-3-イル、1-((cis)-3-ヒドロキ
 シシクロブチルカルボニル)ピロリジン-3-イル、1-((3-ヒドロキシ-3-メチ
 ルシクロブチル)カルボニル)ピロリジン-3-イル、1-(2-メトキシエタン-1-
 オン)アゼチジン-3-イル、1-(2-(ジメチルアミノ)-2-メチルプロパン-1-
 オン)アゼチジン-3-イル、1-((シクロプロパン-1-カルボニトリル)カルボ
 ニル)アゼチジン-3-イル、1-((エタン-1-オール)スルホニル)アゼチジン-
 3-イル、1-((N,N-ジメチルエタン-1-アミン)スルホニル)アゼチジン-3-
 イル、1-((2-メトキシエチル)カルボキシレート)アゼチジン-3-イル、1-
 ((3-メトキシシクロブチル)カルボニル)アゼチジン-3-イル、3-(2-ヒドロ
 キシ-N-メチルアセトアミド)シクロペンチル、3-(2-ヒドロキシプロパンアミド
)シクロペンチル、3-(2-ヒドロキシアセトアミド)シクロペンチル、3-(2-ヒ
 ドロキシエチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル、(4-ヒドロ
 キシピペリジン-1-イル)メチル、(2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘ
 プタン-5-イル)メチル、1-(モルホリン-4-イル)エチル、(5,6,7,8-
 テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-7-イル)メチル、
 1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル-4-カルボニトリル、1-(2-
 ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル-4-カルボニトリル、2-メトキシエチル
 ピペラジン-1-イル、1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニル)ピペリジ
 ン-4-イル-4-d、1-(2-メトキシアセチル)ピロリジン-3-イル、1-(テ
 トラヒドロフラン-2-カルボニル)ピロリジン-3-イル、3-(2-ヒドロキシ-N-
 -メチルアセトアミド)アゼチジン-1-イル、1-((テトラヒドロフラン-2-イル

10

20

30

40

50

カルボニル) アゼチジン-3-イル、1-((1-メチルピペリジン-2-イル) カルボニル) アゼチジン-3-イル、1-(2-(ジメチルアミノ) エタン-1-オン) アゼチジン-3-イル、1-(3-ヒドロキシプロパン-1-オン) アゼチジン-3-イル、1-(2-ヒドロキシエタン-1-オン) アゼチジン-3-イル、1-(2-ヒドロキシプロパン-1-オン) アゼチジン-3-イル、1-(2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド) シクロブタ-3-イル、1-(2-ヒドロキシエタン-1-オン)-3-d-アゼチジン-3-イル、1-カルボキシレートピペリジン-4-イル、1-(モルホリン-4-カルボニル) ピペリジン-4-イル、1-アセチルピロリジン-3-イル、1-(モルホリン-4-カルボニル) ピロリジン-3-イル、シアノメチル、1-プロパンニトリル-アゼチジン-3-イル、1-(2-メトキシ-N-メチルアセトアミド) シクロブタ-3-イル、1-(3-ヒドロキシ-N-メチルプロパンアミド) シクロブタ-3-イル、1-(2-ヒドロキシ-N-メチルプロパンアミド) シクロブタ-3-イル、1-(2-ヒドロキシエタン-1-オン) アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル、1-((4-メチルモルホリン-3-イル) カルボニル) アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル、1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル、1-(エタン-1-オール) アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル、1-(4-メチルモルホリン-3-カルボニル)-3-カルボニトリル-ピロリジン-3-イル、1-(4-メチルモルホリン-3-カルボニル)-4-カルボニトリル-ピペリジン-4-イル、1-(2-ヒドロキシアセチル)-3-カルボニトリル-ピロリジン-3-イル、(1,3-ジメチルピペラジン-4-イル-2-オン) メチル、及び(2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル) メチルから独立して選択される。

【0076】

いくつかの実施形態では、各 R^{11} は、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、5~10員ヘテロアリール、ハロ、D、CN、 OR^a3 、 SR^a3 、 $C(O)R^b3$ 、 $C(O)NR^c3R^d3$ 、 $C(O)OR^a3$ 、 NR^c3R^d3 、 $NR^c3C(O)R^b3$ 、 $NR^c3C(O)OR^a3$ 、 $NR^c3S(O)_2R^b3$ 、 $NR^c3S(O)_2NR^c3R^d3$ 、 $S(O)_2R^b3$ 、及び $S(O)_2NR^c3R^d3$ から独立して選択され、ここで $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、及び5~10員ヘテロアリールは各々、 R^{12} から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合により置換される。

【0077】

いくつかの実施形態では、各 R^{11} は、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、5~6員ヘテロアリール、4~6員ヘテロシクロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^a3 、 SR^a3 、 $C(O)R^b3$ 、 $C(O)NR^c3R^d3$ 、 $C(O)OR^a3$ 、 NR^c3R^d3 、 $NR^c3C(O)R^b3$ 、 $NR^c3C(O)OR^a3$ 、 $NR^c3S(O)R^b3$ 、 $NR^c3S(O)_2R^b3$ 、 $NR^c3S(O)_2NR^c3R^d3$ 、 $S(O)R^b3$ 、 $S(O)NR^c3R^d3$ 、 $S(O)_2R^b3$ 、及び $S(O)_2NR^c3R^d3$ から独立して選択され、ここで $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、5~6員ヘテロアリール、及び4~6員ヘテロシクロアルキルは各々、 R^{12} から独立して選択される1つ、2つ、または3つの置換基で場合により置換される。

【0078】

いくつかの実施形態では、各 R^{11} は、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、 $C_3\sim 4$ シクロアルキル、5~6員ヘテロアリール、4~6員ヘテロシクロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^a3 、 $C(O)R^b3$ 、 $C(O)NR^c3R^d3$ 、 $C(O)OR^a3$ 、 NR^c3R^d3 、 $NR^c3C(O)R^b3$ 、及び $S(O)_2R^b3$ から独立して選択され、ここで $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_3\sim 4$ シクロアルキル、5~6員ヘテロアリール、及び4~6員ヘテロシクロアルキルは各々、 R^{12} から選択される1つの置換基で場合により置換される。

【0079】

いくつかの実施形態では、各 R^{11} は、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 4$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～6員ヘテロシクロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 、及び $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ から独立して選択され、ここで $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 4$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、及び4～6員ヘテロシクロアルキルは各々、 R^{12} から選択される1つの置換基で場合により置換される。

【0080】

いくつかの実施形態では、各 R^{11} は、ハロ、 $C_1 \sim 2$ アルキル、CN、 OR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、及び $S(O)_2R^{b3}$ から独立して選択され、ここで $C_1 \sim 2$ アルキルは、 OR^{a5} で場合により置換される。

10

【0081】

いくつかの実施形態では、各 R^{11} は、ハロ、 $C_1 \sim 2$ アルキル、CN、 OR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 、1-メチル-ピロリジン-3-イル-2-オン、ピロリジン-3-イル-2-オン、2-プロパンアミド、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、D、及びテトラヒドロピラン-4-イルから独立して選択され、ここで $C_1 \sim 2$ アルキルは、 OR^{a5} で場合により置換される。

【0082】

いくつかの実施形態では、各 R^{11} は、 $C_1 \sim 3$ アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、F、D、CN、 OR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、及び $S(O)_2R^{b3}$ から独立して選択され、ここで $C_1 \sim 3$ アルキル、及び4～10員ヘテロシクロアルキルは各々、 R^{12} から独立して選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換される。

20

【0083】

いくつかの実施形態では、各 R^{11} は、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 $C_1 \sim 2$ ハロアルキル、F、Cl、D、CN、 OR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、及び $S(O)_2R^{b3}$ から独立して選択される。

30

【0084】

いくつかの実施形態では、各 R^{11} は、 $C_1 \sim 2$ アルキル、CN、 OR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、及び $S(O)_2R^{b3}$ から独立して選択される。

【0085】

いくつかの実施形態では、各 R^{11} は、メチル、エチル、イソプロピル、CN、OH、オキソ、(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)メチル、 $C(O)CH_3$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHCH_2CH_3$ 、 $C(O)OCH_3$ 、 $C(O)OH$ 、 $NHC(O)CH_3$ 、 $S(O)_2CH_3$ 、シクロプロパンカルボニル、ピリジン-4-イル、ピリジン-2-イル、及びモルホリノから独立して選択される。

40

【0086】

いくつかの実施形態では、各 R^{11} は、メチル、エチル、イソプロピル、CN、OH、オキソ、(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)メチル、 $C(O)CH_3$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHCH_2CH_3$ 、 $C(O)OCH_3$ 、 $C(O)OH$ 、 $NHC(O)CH_3$ 、 $S(O)_2CH_3$ 、シクロプロパンカルボニル、ピリジン-4-イル、ピリジン-2-イル、モルホリノ、2-ヒドロキシプロパノイル、2-ヒドロキシアセチル、2-ヒドロキシエチル、F、 NH_2 、及び $N(CH_3)C(O)CH_2OH$ から独立して選択される。

50

【0087】

いくつかの実施形態では、各 R^{11} は、メチル、エチル、イソプロピル、CN、OH、D、オキソ、(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)メチル、C(O)CH₃、C(O)N(CH₃)₂、C(O)NH₂、C(O)NHCH₂CH₃、C(O)OCH₃、C(O)OH、NHC(O)CH₃、S(O)₂CH₃、シクロプロパンカルボニル、ピリジン-4-イル、ピリジン-2-イル、及びモルホリノから独立して選択される。

【0088】

いくつかの実施形態では、各 R^{11} は、D、メチル、エチル、イソプロピル、CN、OH、オキソ、(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)メチル、CH₂CH₂OH、C(O)CH₃、C(O)N(CH₃)₂、C(O)NH₂、C(O)NHCH₂CH₃、C(O)CH₂CH₂N(CH₃)₂、C(O)CH(CH₃)N(CH₃)₂、C(O)OCH₃、C(O)CH₂OH、CH(CH₃)C(O)NH₂、C(O)OH、NHC(O)CH₃、S(O)₂CH₃、シクロプロパンカルボニル、ピリジン-4-イル、ピリジン-2-イル、モルホリノ、2-ヒドロキシプロパノイル、2-ヒドロキシアセチル、2-ヒドロキシアセチル、F、NH₂、N(CH₃)C(O)CH₂OH、3'-ピロリジン-2'-オン、メチル-3'-ピロリジン-2'-オン、1-メチルプロリル、(4-メチルモルホリン-3-イル)メチル-1-オン、(1-メチルアゼチジン-2-イル)メチル-1-オン、2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル-1-オン、2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)エチル-1-オン、2-ヒドロキシプロピル-1-オン、(trans)-3-ヒドロキシシクロブチル)メチル-1-オン、(cis)-3-ヒドロキシシクロブチル)メチル-1-オン、(4-メチルモルホリン-3-イル)メチル-1-オン、(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル-1-オン、2-ヒドロキシプロピル-1-オン、3-ヒドロキシブチル-1-オン、3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)メチル-1-オン、(ヒドロキシメチル)シクロブチル)メチル-オン、(1-エチルアゼチジン-2-イル)メチル-1-オン、(2-フルオロエチル)アゼチジン-2-イル)メチル-1-オン、(1-イソプロピルアゼチジン-2-イル)メチル-1-オン、2-メトキシエチル-1-オン、2-(ジメチルアミノ)-2-メチルプロピル-1-オン、(シクロプロパン-1-カルボニトリル)メチル-1-オン、S(O)₂CH₂CH₂OH、S(O)₂CH₂CH₂N(CH₃)₂、2-メトキシエチル-カルボキシル、N-メチルメタンスルホンアミド、2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド、2-ヒドロキシプロパンアミド、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-メチル-1-オン、2-メトキシアセチル、2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド、テトラヒドロフラン-2-メチル-1-オン、(1-メチルピペリジン-2-イル)メチル-1-オン、2-(ジメチルアミノ)エチル-1-オン、3-ヒドロキシプロピル-1-オン、メトキシメチル-カルボキシル、モルホリン-4-カルボニル、プロピルニトリル、2-メトキシ-N-メチルアセトアミド、3-ヒドロキシ-N-メチルプロパンアミド、2-ヒドロキシ-N-メチルプロパンアミド、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、及び1, 3-ジメチルピペラジニル-2-オンから独立して選択される。

【0089】

いくつかの実施形態では、各 R^{12} は、C_{1~6}アルキル、C_{1~6}ハロアルキル、ハロ、D、CN、OR^{a5}、及びNR^{c5}R^{d5}から独立して選択され、ここでC_{1~6}アルキルは、R^gから独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合により置換される。

【0090】

いくつかの実施形態では、各 R^{12} は、C_{1~6}アルキル、C_{1~6}ハロアルキル、C_{3~6}シクロアルキル、4~7員ヘテロシクロアルキル、ハロ、D、CN、OR^{a5}、SR^{a5}、C(O)R^{b5}、C(O)NR^{c5}R^{d5}、C(O)OR^{a5}、NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}C(O)R^{b5}、S(O)₂R^{b5}、及びS(O)₂NR^{c5}R^{d5}から独立して選択され、ここでC_{1~6}アルキル、C_{3~6}シクロアルキル、及び4~7員ヘテロシクロアルキル

10

20

30

40

50

は各々、 R^g から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合により置換される。

【0091】

いくつかの実施形態では、各 R^{12} は、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル、F、Cl、D、CN、 OR^a5 、 $C(O)R^b5$ 、 $C(O)NR^c5R^d5$ 、及び NR^c5R^d5 から独立して選択され、ここで $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、及び4～7員ヘテロシクロアルキルは各々、 R^g から独立して選択される1つの置換基で場合により置換される。

【0092】

いくつかの実施形態では、各 R^{12} は、 $C_{1\sim3}$ アルキル、ハロ、D、及び OR^a5 から独立して選択される。

10

【0093】

いくつかの実施形態では、 R^{12} はメチルである。

【0094】

いくつかの実施形態では、 R^{12} はOHである。

【0095】

いくつかの実施形態では、各 R^{21} は、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^a4 、 $C(O)R^b4$ 、 $C(O)NR^c4R^d4$ 、 $C(O)OR^a4$ 、 NR^c4R^d4 、及び $S(O)_2R^b4$ から独立して選択され、ここで $C_{1\sim6}$ アルキルは、 R^{22} から独立して選択される1つ、2つ、または3つの置換基で場合により置換される。

20

【0096】

いくつかの実施形態では、各 R^{21} は、 $C_{1\sim3}$ アルキル、ハロ、D、CN、及び OR^a4 から独立して選択され、ここで $C_{1\sim3}$ アルキルは、 R^{22} から独立して選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換される。

【0097】

いくつかの実施形態では、各 R^{21} は、 $C_{1\sim2}$ アルキル、F、Cl、D、CN、及び OR^a4 から独立して選択され、ここで $C_{1\sim2}$ アルキルは、 R^{22} から選択される1つの置換基で場合により置換される。

【0098】

いくつかの実施形態では、各 R^{21} は、 $C_{1\sim2}$ アルキル、ハロ、D、CN、及び OR^a4 から独立して選択され、ここで $C_{1\sim3}$ アルキルは、 R^{22} から独立して選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換される。

30

【0099】

いくつかの実施形態では、各 R^{21} は、 $C_{1\sim3}$ アルキル、ハロ、D、CN、及び OR^a4 から独立して選択され、ここで $C_{1\sim3}$ アルキルは、 R^{22} から独立して選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換される。

【0100】

いくつかの実施形態では、各 R^{21} は、 $C_{1\sim3}$ アルキル、F、Cl、D、CN、及び OR^a4 から独立して選択され、ここで $C_{1\sim3}$ アルキルは、 R^{22} から独立して選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換される。いくつかの実施形態では、各 R^{21} は、 $C_{1\sim2}$ アルキル、F、D、CN、及び OR^a4 から独立して選択され、ここで $C_{1\sim2}$ アルキルは、 R^{22} から選択される1つの置換基で場合により置換される。

40

【0101】

いくつかの実施形態では、各 R^{21} は、メチル、F、D、CN、及びOHから独立して選択される。

【0102】

いくつかの実施形態では、各 R^{22} は、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^a6 、及び NR^c6R^d6 から独立して選択され、ここで $C_{1\sim6}$ アルキルは、 R^g から独立して選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換される。

【0103】

50

いくつかの実施形態では、各 R^{22} は、F、Cl、D、CN、及び OR^a6 から独立して選択される。

【0104】

いくつかの実施形態では、各 R^{22} は、ハロ、D、CN、及び OR^a6 から独立して選択される。

【0105】

いくつかの実施形態では、各 R^{22} は、F、Cl、CN、及び OR^a6 から独立して選択される。

【0106】

いくつかの実施形態では、 R^{22} は OR^a6 である。いくつかの実施形態では、 R^{22} は OH である。いくつかの実施形態では、各 R^{22} は、F 及び Cl から独立して選択される。いくつかの実施形態では、 R^{22} は CN である。

10

【0107】

いくつかの実施形態では、各 R^{a1} 、 R^{c1} 及び R^{d1} は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、及び 4～6 員ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、及び 4～6 員ヘテロシクロアルキルは各々、 R^{11} から独立して選択される 1 つ、2 つ、または 3 つの置換基で場合により置換される。

【0108】

いくつかの実施形態では、各 R^{a1} 、 R^{c1} 及び R^{d1} は、H 及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択される。

20

【0109】

いくつかの実施形態では、各 R^{a1} 、 R^{c1} 及び R^{d1} は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び 4～6 員ヘテロシクロアルキルから独立して選択される。

【0110】

いくつかの実施形態では、同じ N 原子に結合したいずれかの R^{c1} 及び R^{d1} は、それらが結合している N 原子と共に、 R^{11} から独立して選択される 1 つ、2 つ、または 3 つの置換基で場合により置換される 4 員、5 員または 6 員ヘテロシクロアルキル基を形成する。

【0111】

いくつかの実施形態では、各 R^{c1} 及び R^{d1} は、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、及び $C_1 \sim 3$ ハロアルキルから独立して選択される。

30

【0112】

いくつかの実施形態では、 R^{c1} 及び R^{d1} は、H 及び $C_1 \sim 2$ アルキルから独立して選択される。

【0113】

いくつかの実施形態では、各 R^{b1} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、及び 4～6 員ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、及び 4～6 員ヘテロシクロアルキルは各々、 R^{11} から独立して選択される 1 つ、2 つ、または 3 つの置換基で場合により置換される。いくつかの実施形態では、各 R^{b1} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択される。

40

【0114】

いくつかの実施形態では、各 R^{a2} 、 R^{c2} 及び R^{d2} は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、及び 4～6 員ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、及び 4～6 員ヘテロシクロアルキルは各々、 R^{21} から独立して選択される 1 つ、2 つ、または 3 つの置換基で場合により置換される。

【0115】

いくつかの実施形態では、各 R^{a2} 、 R^{c2} 及び R^{d2} は、H 及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択される。

【0116】

50

いくつかの実施形態では、各 R^{a2} は、H 及び $C_1 \sim 3$ アルキルから独立して選択される。

【0117】

いくつかの実施形態では、各 R^{a2} は、H 及び $C_1 \sim 2$ アルキルから独立して選択される。

【0118】

いくつかの実施形態では、同じ N 原子に結合したいずれかの R^{c2} 及び R^{d2} は、それらが結合している N 原子と共に、 R^{21} から独立して選択される 1 つ、2 つまたは 3 つの置換基で場合により置換される 4 員、5 員、または 6 員ヘテロシクロアルキル基を形成する。

【0119】

いくつかの実施形態では、各 R^{b2} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、及び 4 ～ 6 員ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、及び 4 ～ 6 員ヘテロシクロアルキルは各々、 R^{21} から独立して選択される 1 つ、2 つ、または 3 つの置換基で場合により置換される。

【0120】

いくつかの実施形態では、各 R^{b2} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択される。

【0121】

いくつかの実施形態では、各 R^{a3} 、 R^{c3} 及び R^{d3} は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、及び $C_3 \sim 6$ シクロアルキルから独立して選択され、ここで $C_1 \sim 6$ アルキル及び $C_3 \sim 6$ シクロアルキルは各々、 R^{12} から独立して選択される 1 つまたは 2 つの置換基で場合により置換される。

【0122】

いくつかの実施形態では、各 R^{a3} 、 R^{c3} 及び R^{d3} は、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、及び $C_3 \sim 5$ シクロアルキルから独立して選択される。

【0123】

いくつかの実施形態では、各 R^{a3} 、 R^{c3} 及び R^{d3} は、H 及び $C_1 \sim 2$ アルキルから独立して選択される。

【0124】

いくつかの実施形態では、同じ N 原子に結合したいずれかの R^{c3} 及び R^{d3} は、それらが結合している N 原子と共に、 R^{12} から独立して選択される 1 つまたは 2 つの置換基で場合により置換される 4 員、5 員または 6 員ヘテロシクロアルキル基を形成する。

【0125】

いくつかの実施形態では、各 R^{b3} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、及び $C_3 \sim 6$ シクロアルキルから独立して選択され、ここで $C_1 \sim 6$ アルキル及び $C_3 \sim 6$ シクロアルキルは各々、 R^{12} から独立して選択される 1 つまたは 2 つの置換基で場合により置換される。

【0126】

いくつかの実施形態では、各 R^{b3} は、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、及び 4 ～ 6 員ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、及び 4 ～ 6 員ヘテロシクロアルキルは各々、 R^{12} から独立して選択される 1 つまたは 2 つの置換基で場合により置換される。

【0127】

いくつかの実施形態では、各 R^{b3} は、 $C_1 \sim 3$ アルキル及び $C_3 \sim 5$ シクロアルキルから独立して選択される。

【0128】

いくつかの実施形態では、各 R^{b3} は、 $C_1 \sim 2$ アルキル及びシクロプロピルから独立して選択される。いくつかの実施形態では、各 R^{b3} は、 $C_1 \sim 2$ アルキルから独立して選択される。

【0129】

いくつかの実施形態では、各 R^{a4} 、 R^{c4} 及び R^{d4} は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び C

10

20

30

40

50

$C_1 \sim 6$ ハロアルキルから独立して選択され、ここで $C_1 \sim 6$ アルキルは、 R^{22} から独立して選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換される。

【0130】

いくつかの実施形態では、各 R^{a4} 、 R^{c4} 及び R^{d4} は、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、及び $C_1 \sim 3$ ハロアルキルから独立して選択され、ここで $C_1 \sim 3$ アルキルは、 R^{22} から独立して選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換される。

【0131】

いくつかの実施形態では、各 R^{a4} は、H 及び $C_1 \sim 3$ アルキルから独立して選択される。

【0132】

いくつかの実施形態では、 R^{a4} は、H 及び $C_1 \sim 2$ アルキルから独立して選択される。
いくつかの実施形態では、 R^{a4} は H である。

【0133】

いくつかの実施形態では、各 R^{b4} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから独立して選択され、ここで $C_1 \sim 6$ アルキルは、 R^{22} から独立して選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換される。いくつかの実施形態では、各 R^{b4} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択される。

【0134】

いくつかの実施形態では、各 R^{a5} 、 R^{c5} 及び R^{d5} は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから独立して選択され、ここで $C_1 \sim 6$ アルキルは、 R^8 から独立して選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換される。

【0135】

いくつかの実施形態では、 R^{a5} は、H 及び $C_1 \sim 3$ アルキルから選択される。

【0136】

いくつかの実施形態では、各 R^{b5} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから独立して選択され、ここで $C_1 \sim 6$ アルキルは、 R^8 から独立して選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換される。

【0137】

いくつかの実施形態では、各 R^{a6} 、 R^{c6} 及び R^{d6} は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから独立して選択され、ここで $C_1 \sim 6$ アルキルは、 R^8 から独立して選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換される。

【0138】

いくつかの実施形態では、各 R^{a6} は、H 及び $C_1 \sim 3$ アルキルから独立して選択される。

【0139】

いくつかの実施形態では、 R^{a6} は、H 及び $C_1 \sim 2$ アルキルから独立して選択される。

【0140】

いくつかの実施形態では、各 R^{b6} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから独立して選択され、ここで $C_1 \sim 6$ アルキルは、 R^8 から独立して選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換される。いくつかの実施形態では、各 R^{b6} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択される。

【0141】

いくつかの実施形態では、各 R^8 は、OH、CN、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ- $C_1 \sim 3$ アルキル、 $HO-C_1 \sim 3$ アルキル、シアノ- $C_1 \sim 3$ アルキル、 $H_2N-C_1 \sim 3$ アルキル、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、カルボキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、及び $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノから独立して選択される。

【0142】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、各 R^g は、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから独立して選択される。

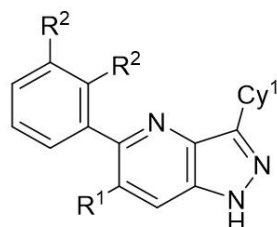
【0143】

いくつかの実施形態では、各 R^g は、OH、CN、F、Cl、 $C_1 \sim 3$ アルキル、及び $C_1 \sim 3$ ハロアルキルから独立して選択される。

【0144】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物は、式 I a :

【化5】



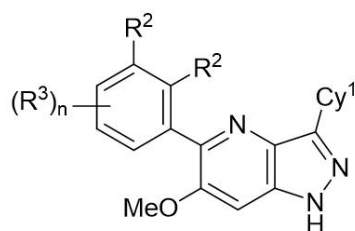
I a

の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 Cy^1 、 R^1 、及び各 R^2 は、本明細書で定義される通りである。

【0145】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物は、式 I I a :

【化6】



I I a

の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 Cy^1 、各 R^2 、 R^3 、及び n は、本明細書で定義される通りである。

【0146】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物は、式 I I b :

10

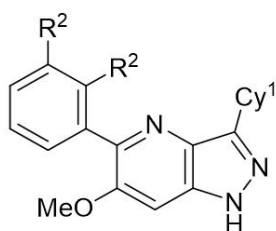
20

30

40

50

【化 7】



I I b

10

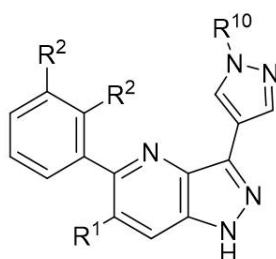
の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 Cy^1 及び各 R^2 は、本明細書で定義される通りである。

【0147】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物は、式 I I I a :

【化 8】

20



I I I a

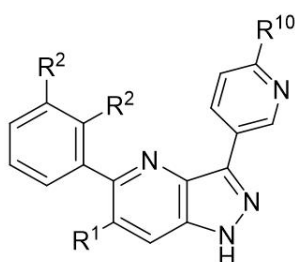
の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^1 、各 R^2 、及び R^{10} は、本明細書で定義される通りである。

30

【0148】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物は、式 I I I b :

【化 9】



I I I b

40

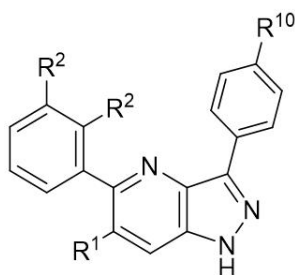
の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^1 、各 R^2 、及び R^{10} は、本明細書で定義される通りである。

【0149】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物は、式 I I I c :

50

【化 10】



I I I c

10

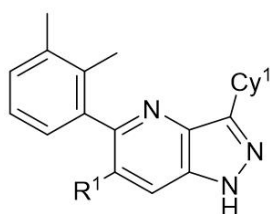
の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^1 、各 R^2 、及び R^{10} は、本明細書で定義される通りである。

【0150】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物は、式 I V a :

【化 11】

20



I V a

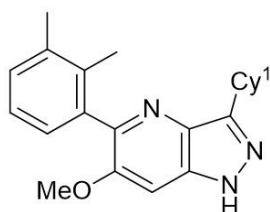
の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 Cy^1 及び R^1 は、本明細書で定義される通りである。

30

【0151】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物は、式 I V b :

【化 12】



I V b

40

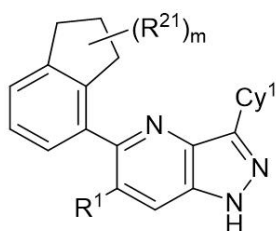
の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 Cy^1 は本明細書で定義される通りである。

【0152】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物は、式 V a :

50

【化 1 3】



V a

10

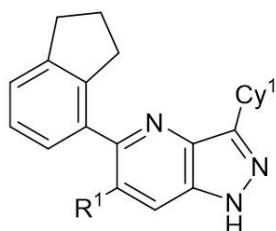
の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 m は、0、1または2であり、ここで Cy^1 、 R^1 、及び R^{21} は、本明細書で定義される通りである。いくつかの実施形態では、 m は0である。いくつかの実施形態では、 m は1である。いくつかの実施形態では、 m は2である。

【0 1 5 3】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物は、式 V b :

【化 1 4】

20



V b

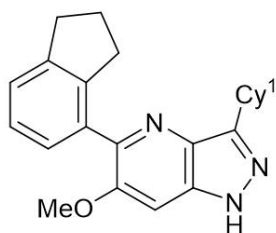
30

の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 Cy^1 及び R^1 は、本明細書で定義される通りである。

【0 1 5 4】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物は、式 V c :

【化 1 5】



V c

40

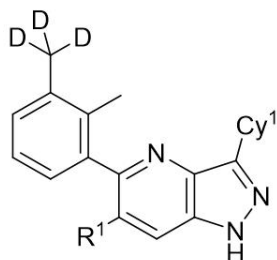
の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 Cy^1 は本明細書で定義される通りである。

【0 1 5 5】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物は、式 V I :

50

【化 16】



VI

の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 Cy^1 及び R^1 は、本明細書で定義される通りである。

【0156】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩が本明細書で提供され、式中：

Cy^1 が、フェニル、ピリジニル及びピラゾリルから選択され、ここでフェニル、ピリジニル及びピラゾリルは各々、 R^{10} から独立して選択される1つ、2つ、3つまたは4つの置換基で場合により置換され、

R^1 が、ハロ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim5}$ シクロアルキル、4～5員ヘテロシクロアルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim6}$ ハロアルコキシ、 $C_{1\sim3}$ アルコキシ- $C_{1\sim3}$ アルキル、 $HO-C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノ、及びジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノから選択され、ここで場合により $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim5}$ シクロアルキル、4～5員ヘテロシクロアルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim6}$ ハロアルコキシ、 $C_{1\sim3}$ アルコキシ- $C_{1\sim3}$ アルキル、 $HO-C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノ、及びジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノの1個以上のH原子が、1個以上のD原子によって置き換えられ、

各 R^2 及び R^3 が、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、ハロ、 CN 、 OR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、及び $S(O)_2R^{b2}$ から独立して選択され、ここで $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、及び4～6員ヘテロシクロアルキルは各々、 R^{21} から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合により置換されるか、

あるいはフェニル環上の2つの隣接する R^2 置換基が、それらが結合している原子と共に縮合5員もしくは6員シクロアルキル環、または縮合5員もしくは6員ヘテロシクロアルキル環を形成し、ここで各縮合5員または6員ヘテロシクロアルキル環が、少なくとも1個の環形成炭素原子ならびにO及びNから独立して選択される1個または2個の環形成ヘテロ原子を有し、ここで各縮合5員または6員ヘテロシクロアルキル環の環形成炭素原子が、オキソによって場合により置換されてカルボニル基を形成し、ここで縮合5員または6員シクロアルキル環、及び縮合5員または6員ヘテロシクロアルキル環は各々、 R^{21} から独立して選択される1つ、2つ、3つまたは4つの置換基で場合により置換され、 n が0及び1から選択され、

各 R^{10} が、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～12員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、4～12員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、 $C_{6\sim10}$ アリール- $C_{1\sim3}$ アルキレン、5～10員ヘテロアリール- $C_{1\sim3}$ アルキレン、ハロ、D、 CN 、 OR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、及び $S(O)_2R^{b1}$ から独立して

10

20

30

40

50

選択され、ここで $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～12員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、4～12員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $C_6 \sim 10$ アリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン及び5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレンは各々、 R^{11} から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合により置換され、

各 R^{11} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～6員ヘテロシクロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^a3 、 SR^a3 、 $C(O)R^b3$ 、 $C(O)NR^c3R^d3$ 、 $C(O)OR^a3$ 、 NR^c3R^d3 、 $NR^c3C(O)R^b3$ 、 $NR^c3C(O)OR^a3$ 、 $NR^c3S(O)R^b3$ 、 $NR^c3S(O)_2R^b3$ 、 $NR^c3S(O)_2NR^c3R^d3$ 、 $S(O)R^b3$ 、 $S(O)NR^c3R^d3$ 、 $S(O)_2R^b3$ 、及び $S(O)_2NR^c3R^d3$ から独立して選択され、ここで $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、及び4～6員ヘテロシクロアルキルは各々、 R^{12} から独立して選択される1つ、2つ、または3つの置換基で場合により置換され、

各 R^{12} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^a5 、及び NR^c5R^d5 から独立して選択され、ここで $C_1 \sim 6$ アルキルは、 R^8 から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合により置換され、

各 R^{21} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^a4 、 $C(O)R^b4$ 、 $C(O)NR^c4R^d4$ 、 $C(O)OR^a4$ 、 NR^c4R^d4 、及び $S(O)_2R^b4$ から独立して選択され、ここで $C_1 \sim 6$ アルキルは、 R^{22} から独立して選択される1つ、2つ、または3つの置換基で場合により置換され、

各 R^{22} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^a6 、及び NR^c6R^d6 から独立して選択され、ここで $C_1 \sim 6$ アルキルは、 R^8 から独立して選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換され、

各 R^a1 、 R^c1 及び R^d1 が、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、及び4～6員ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、及び4～6員ヘテロシクロアルキルは各々、 R^{11} から独立して選択される1つ、2つ、もしくは3つの置換基で場合により置換されるか、または同じN原子に結合したいずれかの R^c1 及び R^d1 が、それらが結合しているN原子と共に、 R^{11} から独立して選択される1つ、2つ、もしくは3つの置換基で場合により置換される4員、5員もしくは6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^b1 が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、及び4～6員ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、及び4～6員ヘテロシクロアルキルは各々、 R^{11} から独立して選択される1つ、2つ、または3つの置換基で場合により置換され、

各 R^a2 、 R^c2 及び R^d2 が、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、及び4～6員ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、及び4～6員ヘテロシクロアルキルは各々、 R^{21} から独立して選択される1つ、2つ、もしくは3つの置換基で場合により置換されるか、または同じN原子に結合したいずれかの R^c2 及び R^d2 が、それらが結合しているN原子と共に、 R^{21} から独立して選択される1つ、2つもしくは3つの置換基で場合により置換される4員、5員、もしくは6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^b2 が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、及び4～6員ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、及び4～6員ヘテロシクロアルキルは各々、 R^{21} から独立して選択される1つ、2つ、または3つの置換基で場合により置換され、

各 R^a3 、 R^c3 及び R^d3 が、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、及び $C_3 \sim 6$ シクロアルキルから独立して選択され、ここで $C_1 \sim 6$ アルキル及び $C_3 \sim 6$ シクロアルキルは各々、 R^{12} から独立して選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換さ

10

20

30

40

50

れ、

各 R^{b3} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、及び $C_3 \sim 6$ シクロアルキルから独立して選択され、ここで $C_1 \sim 6$ アルキル及び $C_3 \sim 6$ シクロアルキルは各々、 R^{12} から独立して選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換され、

各 R^{a4} 、 R^{c4} 及び R^{d4} が、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから独立して選択され、ここで $C_1 \sim 6$ アルキルは、 R^{22} から独立して選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換され、

各 R^{b4} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから独立して選択され、ここで $C_1 \sim 6$ アルキルは、 R^{22} から独立して選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換され、

10

各 R^{a5} 、 R^{c5} 及び R^{d5} が、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから独立して選択され、ここで $C_1 \sim 6$ アルキルは、 R^g から独立して選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換され、

各 R^{a6} 、 R^{c6} 及び R^{d6} が、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから独立して選択され、ここで $C_1 \sim 6$ アルキルは、 R^g から独立して選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換され、

各 R^g が、OH、CN、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ- $C_1 \sim 3$ アルキル、 $HO-C_1 \sim 3$ アルキル、シアノ- $C_1 \sim 3$ アルキル、 $H_2N-C_1 \sim 3$ アルキル、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、カルボキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、及び $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノから独立して選択される。

20

【0157】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩が本明細書で提供され、式中：

Cy^1 が、フェニル、ピリジン-3-イル及びピラゾール-4-イルから選択され、ここで Cy^1 のフェニル、ピリジン-3-イル及びピラゾール-4-イルは各々、 R^{10} から選択される1つの置換基で場合により置換され、

R^1 が、Cl、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、シクロプロピル、アゼチジニル、ヒドロキシメチル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、 $C_1 \sim 3$ ハロアルコキシ及び $C_1 \sim 3$ アルキルアミノから選択され、ここで場合により $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、シクロプロピル、アゼチジニル、ヒドロキシメチル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、 $C_1 \sim 3$ ハロアルコキシ及び $C_1 \sim 3$ アルキルアミノの1個以上のH原子が、1個以上のD原子によって置き換えられ、

30

各 R^2 が、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、F、Cl、CN、及び OR^{a2} から独立して選択され、ここで $C_1 \sim 6$ アルキルは、 R^{21} から選択される1つの置換基で場合により置換されるか、

あるいはフェニル環上の R^2 置換基が、それらが結合している原子と共に縮合5員もしくは6員シクロアルキル環、または縮合5員もしくは6員ヘテロシクロアルキル環を形成し、ここで各縮合5員または6員ヘテロシクロアルキル環が、少なくとも1個の環形成炭素原子及び1個または2個の環形成O原子を有し、ここで縮合5員もしくは6員シクロアルキル環、または縮合5員もしくは6員ヘテロシクロアルキル環は各々、 R^{21} から選択される1つの置換基で場合により置換され、

40

nが0であり、

R^{10} が、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~6員ヘテロアリール、4~6員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 2$ アルキレン、5~6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 2$ アルキレン、ハロ、D、CN、C(O)NR^{c1}R^{d1}、及びNR^{c1}R^{d1} から独立して選択され、ここで $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~6員ヘテロアリール、4~6員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 2$ アルキレン、及び5~6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 2$

50

アルキレンは各々、 R^{11} から独立して選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換され、

各 R^{11} が、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim4}$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～6員ヘテロシクロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^a3 、 $C(O)R^b3$ 、 $C(O)NR^c3R^d3$ 、 $C(O)OR^a3$ 、 NR^c3R^d3 、 $NR^c3C(O)R^b3$ 、及び $S(O)_2R^b3$ から独立して選択され、ここで $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{3\sim4}$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、及び4～6員ヘテロシクロアルキルは各々、 R^{12} から選択される1つの置換基で場合により置換され、

各 R^{12} が、 $C_{1\sim3}$ アルキル、ハロ、D、及び OR^a5 から選択され、

各 R^{21} が、 $C_{1\sim3}$ アルキル、ハロ、D、CN、及び OR^a4 から独立して選択され、ここで $C_{1\sim3}$ アルキルは、 R^{22} から独立して選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換され、

各 R^{22} が、ハロ、D、CN、及び OR^a6 から独立して選択され、

R^c1 及び R^d1 が、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、及び $C_{1\sim3}$ ハロアルキルから独立して選択され、

各 R^a2 が、H及び $C_{1\sim3}$ アルキルから独立して選択され、

各 R^a3 、 R^c3 及び R^d3 が、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、及び $C_{3\sim5}$ シクロアルキルから独立して選択され、

各 R^b3 が、 $C_{1\sim3}$ アルキル及び $C_{3\sim5}$ シクロアルキルから独立して選択され、

各 R^a4 が、H及び $C_{1\sim3}$ アルキルから独立して選択され、

各 R^a5 が、H及び $C_{1\sim3}$ アルキルから選択され、

各 R^a6 が、H及び $C_{1\sim3}$ アルキルから独立して選択される。

【0158】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩が本明細書で提供され、式中：

Cy^1 が、フェニル、ピリジン-3-イル及びピラゾール-4-イルから選択され、ここで Cy^1 のフェニル、ピリジン-3-イル及びピラゾール-4-イルは各々、 R^{10} から選択される1つの置換基で場合により置換され、

R^1 が、Cl、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、シクロプロピル、アゼチジニル、ヒドロキシメチル、 $C_{1\sim3}$ アルコキシ、 $C_{1\sim3}$ ハロアルコキシ及び $C_{1\sim3}$ アルキルアミノから選択され、ここで場合により $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、シクロプロピル、アゼチジニル、ヒドロキシメチル、 $C_{1\sim3}$ アルコキシ、 $C_{1\sim3}$ ハロアルコキシ及び $C_{1\sim3}$ アルキルアミノの1個以上のH原子が、1個以上のD原子によって置き換えられ、

各 R^2 が、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、F、Cl、CN、及び OR^a2 から独立して選択され、ここで $C_{1\sim6}$ アルキルは、 R^{21} から選択される1つの置換基で場合により置換されるか、

あるいはフェニル環上の R^2 置換基が、それらが結合している原子と共に縮合5員もしくは6員シクロアルキル環、または縮合5員もしくは6員ヘテロシクロアルキル環を形成し、ここで各縮合5員または6員ヘテロシクロアルキル環が、少なくとも1個の環形成炭素原子及び1個または2個の環形成O原子を有し、ここで縮合5員もしくは6員シクロアルキル環、または縮合5員もしくは6員ヘテロシクロアルキル環は各々、 R^{21} から選択される1つの置換基で場合により置換され、

nが0であり、

R^{10} が、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～6員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim2}$ アルキレン、5～6員ヘテロアリール- $C_{1\sim2}$ アルキレン、ハロ、D、CN、 $C(O)NR^c1R^d1$ 、及び NR^c1R^d1 から独立して選択され、ここで $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～6員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim2}$ アルキレン、及び5～6員ヘテロアリール- $C_{1\sim2}$ アル

10

20

30

40

50

キレンは各々、 R^{11} から独立して選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換され、

各 R^{11} が、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim4}$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～6員ヘテロシクロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^a3 、 $C(O)R^b3$ 、 $C(O)NR^c3R^d3$ 、 $C(O)OR^a3$ 、 NR^c3R^d3 、 $NR^c3C(O)R^b3$ 、及び $S(O)_2R^b3$ から独立して選択され、ここで $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{3\sim4}$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、及び4～6員ヘテロシクロアルキルは各々、 R^{12} から選択される1つの置換基で場合により置換され、

各 R^{12} が、 $C_{1\sim3}$ アルキル、ハロ、D、及び OR^a5 から選択され、

各 R^{21} が、 $C_{1\sim3}$ アルキル、ハロ、D、CN、及び OR^a4 から独立して選択され、ここで $C_{1\sim3}$ アルキルは、 R^{22} から独立して選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換され、

各 R^{22} が、ハロ、D、CN、及び OR^a6 から独立して選択され、

R^{c1} 及び R^{d1} が、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、及び $C_{1\sim3}$ ハロアルキルから独立して選択され、

各 R^a2 が、H及び $C_{1\sim3}$ アルキルから独立して選択され、

各 R^a3 、 R^c3 及び R^d3 が、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、及び $C_{3\sim5}$ シクロアルキルから独立して選択され、

各 R^b3 が、 $C_{1\sim3}$ アルキル及び $C_{3\sim5}$ シクロアルキルから独立して選択され、

各 R^a4 が、H及び $C_{1\sim3}$ アルキルから独立して選択され、

各 R^a5 が、H及び $C_{1\sim3}$ アルキルから選択され、

各 R^a6 が、H及び $C_{1\sim3}$ アルキルから独立して選択される。

【0159】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩が本明細書で提供され、式中：

Cy^1 が、フェニル、ピリジン-3-イル及びピラゾール-4-イルから選択され、ここで Cy^1 のフェニル、ピリジン-3-イル及びピラゾール-4-イルは各々、 R^{10} から選択される1つの置換基で場合により置換され、

R^1 が、Cl、 $C_{1\sim2}$ アルキル、 $C_{1\sim2}$ ハロアルキル、シクロプロピル、ヒドロキシメチル、 $C_{1\sim2}$ アルコキシ、 $C_{1\sim2}$ ハロアルコキシ及び $C_{1\sim2}$ アルキルアミノから選択され、ここで場合により $C_{1\sim2}$ アルキル、 $C_{1\sim2}$ ハロアルキル、シクロプロピル、ヒドロキシメチル、 $C_{1\sim2}$ アルコキシ、 $C_{1\sim2}$ ハロアルコキシ及び $C_{1\sim2}$ アルキルアミノの1個以上のH原子が、1個以上のD原子によって置き換えられ、

各 R^2 が、 $C_{1\sim2}$ アルキル、 $C_{1\sim2}$ ハロアルキル、F、Cl、CN、及び OR^a2 から独立して選択され、ここで $C_{1\sim2}$ アルキルは、 R^{21} から選択される1つの置換基で場合により置換されるか、

あるいはフェニル環上の R^2 置換基が、それらが結合している原子と共に縮合5員もしくは6員シクロアルキル環、または縮合5員もしくは6員ヘテロシクロアルキル環を形成し、ここで各縮合5員または6員ヘテロシクロアルキル環が、少なくとも1個の環形成炭素原子及び1個または2個の環形成O原子を有し、ここで縮合5員もしくは6員シクロアルキル環、または縮合5員もしくは6員ヘテロシクロアルキル環は各々、 R^{21} から選択される1つの置換基で場合により置換され、

nが0であり、

R^{10} が、 $C_{1\sim2}$ アルキル、 $C_{1\sim2}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピリジニル、ピペラジノニル、ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、(モルホリニル)エチル、(ピリジニル)メチル、(トリアゾリル)メチル、1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-オン、F、Cl、D、CN、 $NR^{c1}R^{d1}$ から独立して選択され、ここで $C_{1\sim2}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピリジニル、ピペラジノニル、

ジアザビシクロ〔2.2.1〕ヘプタニル（モルホリニル）エチル、（ピリジニル）メチル及び（トリアゾリル）メチルは各々、 R^{11} から独立して選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換され、

各 R^{11} が、 $C_{1\sim2}$ アルキル、 $C_{1\sim2}$ ハロアルキル、F、Cl、D、CN、 OR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、及び $S(O)_2R^{b3}$ から独立して選択され、

各 R^{21} が、 $C_{1\sim2}$ アルキル、F、Cl、D、CN、及び OR^{a4} から独立して選択され、ここで $C_{1\sim2}$ アルキルは、 R^{22} から選択される1つの置換基で場合により置換され、

各 R^{22} が、F、Cl、CN、及び OR^{a6} から独立して選択され、

R^{c1} 及び R^{d1} が、H及び $C_{1\sim2}$ アルキルから独立して選択され、

各 R^{a2} が、H及び $C_{1\sim2}$ アルキルから独立して選択され、

各 R^{a3} 、 R^{c3} 及び R^{d3} が、H及び $C_{1\sim2}$ アルキルから独立して選択され、

各 R^{b3} が、 $C_{1\sim2}$ アルキル、及びシクロプロピルから独立して選択され、

各 R^{a4} が、H及び $C_{1\sim2}$ アルキルから独立して選択され、

各 R^{a6} が、H及び $C_{1\sim2}$ アルキルから独立して選択される。

【0160】

いくつかの実施形態では、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容される塩が本明細書で提供され、式中：

Cy^1 が、フェニル、ピリジン-3-イル及びピラゾール-4-イルから選択され、ここで Cy^1 のフェニル、ピリジン-3-イル及びピラゾール-4-イルは各々、 R^{10} から選択される1つの置換基で置換され、

R^1 が、Cl、 $C_{1\sim2}$ アルキル、 $C_{1\sim2}$ ハロアルキル、ヒドロキシメチル、 $C_{1\sim2}$ アルコキシ、 $C_{1\sim2}$ ハロアルコキシ及び $C_{1\sim2}$ アルキルアミノから選択され、ここで場合により $C_{1\sim2}$ アルキル、 $C_{1\sim2}$ ハロアルキル、ヒドロキシメチル、 $C_{1\sim2}$ アルコキシ、 $C_{1\sim2}$ ハロアルコキシ及び $C_{1\sim2}$ アルキルアミノの1個以上のH原子が、1個以上のD原子によって置き換えられ、

各 R^2 が、 $C_{1\sim2}$ アルキル及びFから独立して選択され、ここで $C_{1\sim2}$ アルキルは各々、 R^{21} から選択される1つの置換基で場合により置換されるか、

またはフェニル環上の R^2 置換基が、それらが結合している原子と共に縮合5員シクロアルキル環、もしくは縮合5員ヘテロシクロアルキル環を形成し、ここで各縮合5員ヘテロシクロアルキル環が、少なくとも1個の環形成炭素原子及び1個もしくは2個の環形成O原子を有し、ここで縮合5員シクロアルキル環及び縮合5員ヘテロシクロアルキル環は各々、 R^{21} から各々独立して選択される1つもしくは2つの置換基で場合により置換され、 n が0であり、

R^{10} が、 $C_{1\sim2}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピリジニル、ピペラジノニル、ジアザビシクロ〔2.2.1〕ヘプタニル（モルホリニル）エチル、（ピリジニル）メチル、（トリアジニル）メチル、及び1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-2-オンから独立して選択され、ここで $C_{1\sim2}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピリジニル、ピペラジノニル、ジアザビシクロ〔2.2.1〕ヘプタニル（モルホリニル）エチル、及び（ピリジニル）メチルは各々、 R^{11} から独立して選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換され、

各 R^{11} が、 $C_{1\sim2}$ アルキル、CN、 OR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、及び $S(O)_2R^{b3}$ から独立して選択され、

各 R^{21} が、 $C_{1\sim2}$ アルキル、F、D、CN、及び OR^{a4} から独立して選択され、ここで $C_{1\sim2}$ アルキルは、 R^{22} から選択される1つの置換基で場合により置換され、

各 R^{22} が OR^{a6} であり、

各 R^{a3} 、 R^{c3} 及び R^{d3} が、H及び $C_{1\sim2}$ アルキルから独立して選択され、

10

20

30

40

50

各 R^{b3} が、 $C_1 \sim 2$ アルキル、及びシクロプロピルから独立して選択され、
各 R^{a6} が、H 及び $C_1 \sim 2$ アルキルから独立して選択される。

【0161】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩が本明細書で提供され、式中：

Cy^1 が、フェニル、ピリジン-3-イル及びピラゾール-4-イルから選択され、ここで Cy^1 のフェニル、ピリジン-3-イル及びピラゾール-4-イルは各々、 R^{10} から選択される1つの置換基で場合により置換され、

R^1 が、Cl、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 $C_1 \sim 2$ ハロアルキル、シクロプロピル、ヒドロキシメチル、 $C_1 \sim 2$ アルコキシ、 $C_1 \sim 2$ ハロアルコキシ及び $C_1 \sim 2$ アルキルアミノから選択され、ここで場合により $C_1 \sim 2$ アルキル、 $C_1 \sim 2$ ハロアルキル、シクロプロピル、ヒドロキシメチル、 $C_1 \sim 2$ アルコキシ、 $C_1 \sim 2$ ハロアルコキシ及び $C_1 \sim 2$ アルキルアミノの1個以上のH原子が、1個以上のD原子によって置き換えられ、

各 R^2 が、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 $C_1 \sim 2$ ハロアルキル、F、Cl、CN、及び OR^{a2} から独立して選択され、ここで $C_1 \sim 2$ アルキルは、 R^{21} から選択される1つの置換基で場合により置換されるか、

あるいはフェニル環上の R^2 置換基が、それらが結合している原子と共に縮合5員もしくは6員シクロアルキル環、または縮合5員もしくは6員ヘテロシクロアルキル環を形成し、ここで各縮合5員または6員ヘテロシクロアルキル環が、少なくとも1個の環形成炭素原子及び1個または2個の環形成O原子を有し、ここで縮合5員もしくは6員シクロアルキル環、または縮合5員もしくは6員ヘテロシクロアルキル環は各々、 R^{21} から選択される1つの置換基で場合により置換され、

n が0であり、

R^{10} が、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 $C_1 \sim 2$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピリジニル、ピペラジノニル、ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル(モルホリニル)エチル、(ピリジニル)メチル、(トリアゾリル)メチル、チオモルホリニル、1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-オン、ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル、F、Cl、D、CN、 OR^{a1} 、及び $NR^{c1}R^{d1}$ から独立して選択され、ここで $C_1 \sim 2$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピリジニル、ピペラジノニル、ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル(モルホリニル)エチル、(ピリジニル)メチル、(トリアゾリル)メチル、チオモルホリニル、1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-オン、及びヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イルは各々、 R^{11} から独立して選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換され、

各 R^{11} が、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 $C_1 \sim 2$ ハロアルキル、F、Cl、D、CN、 OR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、及び $S(O)_2R^{b3}$ から独立して選択され、ここで $C_1 \sim 2$ アルキルは、 OR^{a5} で場合により置換され、

各 R^{21} が、 $C_1 \sim 2$ アルキル、F、Cl、D、CN、及び OR^{a4} から独立して選択され、ここで $C_1 \sim 2$ アルキルは、 R^{22} から選択される1つの置換基で場合により置換され、

各 R^{22} が、F、Cl、CN、及び OR^{a6} から独立して選択され、

各 R^{a1} 、 R^{c1} 及び R^{d1} が、H、 $C_1 \sim 2$ アルキル、及び4~6員ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、

各 R^{a2} が、H 及び $C_1 \sim 2$ アルキルから独立して選択され、

各 R^{a3} 、 R^{c3} 及び R^{d3} が、H 及び $C_1 \sim 2$ アルキルから独立して選択され、

各 R^{b3} が、 $C_1 \sim 2$ アルキル、及びシクロプロピルから独立して選択され、

各 R^{a4} が、H 及び $C_1 \sim 2$ アルキルから独立して選択され、

各 R^{a5} が、H 及び $C_1 \sim 2$ アルキルから独立して選択され、

10

20

30

40

50

各 R^{a6} が、H 及び C₁~₂ アルキルから独立して選択される。

【0162】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、以下：

5 - (2, 3-ジメチルフェニル) - 6-メトキシ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) - 1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン、

5 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メトキシ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) - 1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン、

5 - (2, 3-ジメチルフェニル) - 6-メトキシ-3-(1-((1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル) - 1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン、

5 - (2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル) - 6-メトキシ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) - 1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン、

2-(3-(6-メトキシ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) - 1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル) - 2-メチルフェニル) アセトニトリル、

1-(4-(5-(6-(ジフルオロメトキシ)-5-(2, 3-ジメチルフェニル) - 1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) エタン-1-オン、

4-(6-メトキシ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) - 1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オール、

4-(6-メトキシ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) - 1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボニトリル、

4-(6-メトキシ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) - 1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-オール、

(4-(6-メトキシ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) - 1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) メタノール、

2-フルオロ-4-(6-メトキシ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) - 1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オール、

5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メトキシ-3-(1-(ピロリジン-3-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル) - 1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン、

5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 3-(1-(1-エチルピロリジン-3-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル) - 6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン、

3-(4-(5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル) シクロブタンカルボニトリル、

5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メトキシ-3-(1-(1-メチルアゼチジン-3-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル) - 1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン、

5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 3-(1-(1-エチルアゼチジン-3-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル) - 6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン、

4-(4-(5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル) - N, N-ジメチルピペリジン-1-カルボキサミド、

10

20

30

40

50

4 - (4 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸メチル、

3 - (4 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - カルボン酸メチル、

1 - (3 - (4 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) エタン - 1 - オン、

5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 3 - (1 - (1 - (メチルスルホニル) アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン、

10

3 - (4 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N, N - ジメチルアゼチジン - 1 - カルボキサミド、

シクロプロピル (3 - (4 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) メタノン、

5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - エトキシ - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン、

20

5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 3 - (1 - (ピリジン - 4 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン、

4 - (2 - (4 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチル) モルホリン、

3 - (1 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン、

3 - (4 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパンニトリル、

30

2 - (4 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エタン - 1 - オール、

5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 3 - (1 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン、

(trans) - 4 - (4 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) シクロヘキサン - 1 - オール、

40

5 - (2, 3 - ジメチルフェニル) - N - メチル - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 6 - アミン、

6 - (ジフルオロメチル) - 5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン、

(5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 6 - イル) メタノール、

5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - N - メチル - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 6 - アミン、

(5 - (2, 3 - ジメチルフェニル) - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル

50

) - 1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-6-イル) メタノール、
 4 - (6-クロロ-3 - (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) - 1H-ピラゾロ
 [4, 3-b] ピリジン-5-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-オール、
 5 - (2, 3-ジメチルフェニル) - 6-メチル-3 - (1-メチル-1H-ピラゾール
 - 4-イル) - 1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン、
 5 - (2, 3-ジメチルフェニル) - 6-メトキシ-3 - (6 - (4-メチルピペラジン
 - 1-イル) ピリジン-3-イル) - 1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン、
 5 - (2, 3-ジメチルフェニル) - 3 - (6 - (4-エチルピペラジン-1-イル) ピ
 リジン-3-イル) - 6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン、
 1 - (4 - (5 - (5 - (2, 3-ジメチルフェニル) - 6-メトキシ-1H-ピラゾロ
 [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) エタ
 ン-1-オン、
 4 - (5 - (5 - (2, 3-ジメチルフェニル) - 6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4,
 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) モルホリン、
 4 - (5 - (5 - (2, 3-ジメチルフェニル) - 6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4,
 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) - 1-メチルピペラジン-2-オン、
 1 - (5 - (5 - (2, 3-ジメチルフェニル) - 6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4,
 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) ピペリジン-4-オール、
 (R) - 5 - (2, 3-ジメチルフェニル) - 3 - (6 - (3, 4-ジメチルピペラジン
 - 1-イル) ピリジン-3-イル) - 6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリ
 ジン、
 5 - (2, 3-ジメチルフェニル) - 6 - (メトキシ-d3) - 3 - (6 - (4-メチル
 ピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル) - 1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン、
 5 - (2, 3-ジメチルフェニル) - 6-メトキシ-3 - (6 - ((1S, 4S) - 5-
 メチル-2, 5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イル) ピリジン-3-イル
) - 1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン、
 1 - (5 - (5 - (2, 3-ジメチルフェニル) - 6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4,
 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) - N, N-ジメチルピペリジン-4
 -カルボキサミド、
 1 - (5 - (5 - (2, 3-ジメチルフェニル) - 6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4,
 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) - 4-メチルピペリジン-4-カル
 ボン酸、
 3 - (4 - (5 - (2-フルオロ-3-メチルフェニル) - 6-メトキシ-1H-ピラゾ
 ロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル) - N, N-ジメ
 チルアゼチジン-1-カルボキサミド、
 N - ((cis) - 4 - (4 - (5 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)
 - 6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) - 1H-ピラゾー
 ル-1-イル) シクロヘキシル) アセトアミド、
 5 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 3 - (6 - (2, 4-ジメチル
 ピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル) - 6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3
 -b] ピリジン、
 2 - (3 - (3 - (6 - (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル) -
 6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル) - 2-メチルフェニ
 ル) アセトニトリル、
 2 - (3 - (6-メトキシ-3 - (6-モルホリノピリジン-3-イル) - 1H-ピラゾ
 ロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル) - 2-メチルフェニル) アセトニトリル、
 5 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メトキシ-3 - (6 - (ピ
 ロリジン-1-イル) ピリジン-3-イル) - 1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン、
 4 - (5 - (5 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メトキシ-1
 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) モルホリン、

10

20

30

40

50

4 - (5 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) - N - エチルピペラジン - 1 - カルボキサミド、

4 - (5 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド、

1 - (4 - (4 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) フェニル) ピペラジン - 1 - イル) エタン - 1 - オン、

5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 3 - (4 - (4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン、

5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 3 - (4 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン、

1 - (4 - (5 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) エタン - 1 - オン、

8 - (5 - (5 - (2, 3 - ジメチルフェニル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 - オキサ - 3, 8 - ジアザスピロ [4.5] デカン - 2 - オン、

5 - (2, 3 - ジメチルフェニル) - 6 - メトキシ - 3 - (1 - (ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン、

3 - (1 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 5 - (2, 3 - ジメチルフェニル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン、

6 - メトキシ - 5 - (2 - メチル - 3 - (メチル - d 3) フェニル) - 3 - (6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン、

1 - (4 - (4 - (5 - (2, 3 - ジメチルフェニル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピペラジン - 1 - イル) エタン - 1 - オン、

4 - (4 - (5 - (2, 3 - ジメチルフェニル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピペラジン - 1 - カルボン酸メチル、

3 - (4 - (5 - (2, 3 - ジメチルフェニル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - カルボン酸メチル、及び

3 - (4 - (5 - (2, 3 - ジメチルフェニル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N, N - ジメチルアゼチジン - 1 - カルボキサミド

から選択される化合物、または上述のいずれかの薬学的に許容される塩である。

【0163】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、以下：

2 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オール、

5 - (2, 3 - ジメチルフェニル) - 6 - メトキシ - 3 - (6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン、

4 - (6 - メトキシ - 3 - (6 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - オール、

10

20

30

40

50

4 - (6 - メトキシ - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - d - 2 - オール、

4 - (6 - メトキシ - 3 - (6 - (1 - メチル - 5 - オキソピロリジン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - カルボニトリル、

(S) - 1 - (4 - (5 - (5 - (2, 3 - ジメチルフェニル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシプロパン - 1 - オン、

1 - (4 - (5 - (5 - (2, 3 - ジメチルフェニル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシエタン - 1 - オン、

4 - (5 - (5 - (2, 3 - ジメチルフェニル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) シクロヘキサン - 1 - カルボン酸、

(3 S, 4 R) - 1 - (5 - (5 - (2, 3 - ジメチルフェニル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロピロリジン - 3 - アミン、

(2 S) - 1 - (4 - (5 - (5 - (2 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシプロパン - 1 - オン、

1 - (4 - (5 - (5 - (2 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシエタン - 1 - オン、

(7 R, 8 a S) - 2 - (5 - (5 - (2 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) オクタヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 7 - オール、

5 - (2 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン、

(7 S, 8 a R) - 2 - (5 - (5 - (2, 3 - ジメチルフェニル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) オクタヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 7 - オール、

4 - (5 - (5 - (2, 3 - ジメチルフェニル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 - イミノ - 1 λ⁶ - チオモルホリン - 1 - オキシド、

(7 R, 8 a S) - 2 - (5 - (5 - (2, 3 - ジメチルフェニル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) オクタヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 7 - オール、

(S) - N - (1 - (5 - (5 - (2, 3 - ジメチルフェニル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - N - メチルアセトアミド、

2 - (3 - (3 - (6 - (4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 2 - メチルフェニル) アセトニトリル、

(7 R, 8 a S) - 2 - (5 - (6 - メトキシ - 5 - (3 - メトキシ - 2 - メチルフェニル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) オクタヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 7 - オール、

(7 R, 8 a S) - 2 - (5 - (5 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシシン - 5 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) オクタヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 7 - オール、

10

20

30

40

50

(7 R, 8 a S) - 2 - (5 - (5 - (2 - シクロプロピルフェニル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) オクタヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 7 - オール、

(7 R, 8 a S) - 2 - (5 - (5 - (クロマン - 5 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) オクタヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 7 - オール、

(7 R, 8 a S) - 2 - (5 - (5 - (2 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) オクタヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 7 - オール、

4 - (6 - メトキシ - 3 - (6 - (2 - メトキシエトキシ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - オール、

4 - (6 - メトキシ - 3 - (6 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) オキシ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - オール、

4 - (3 - (6 - シクロプロピルピリジン - 3 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - オール、及び

N - (1 - (5 - (5 - (2, 3 - ジメチルフェニル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) アゼチジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - N - メチルアセトアミド

から選択される化合物、または上述のいずれかの薬学的に許容される塩である。

【0164】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、以下：

1 - (4 - (5 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 1 - イル) エタン - 1 - オン、

1 - (4 - (5 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシエタン - 1 - オン、

1 - (3 - (5 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシエタン - 1 - オン (ピーク 1)、

1 - (3 - (5 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシエタン - 1 - オン (ピーク 2)、

1 - (3 - (5 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) エタン - 1 - オン (ピーク 1)、

1 - (3 - (5 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) エタン - 1 - オン (ピーク 2)、

3 - (5 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) - [1, 3' - ビピロリジン] - 2' - オン (ピーク 1)、

3 - (5 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1' - メチル - [1, 3' - ビピロリジン] - 2' - オン (ピーク 1)、

2 - (3 - (5 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピロリジ

10

20

30

40

50

ン-1-イル) プロパンアミド (ピーク1)、
 5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-3-(6-(1-(メチル-L-プロリル) ピペリジン-4-イル) ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン、
 (3-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) ピロリジン-1-イル) ((R)-4-メチルモルホリン-3-イル) メタノン (ピーク2)、
 4-(6-メトキシ-3-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボニトリル、
 4-(3-(1-(3-シアノシクロブチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボニトリル、
 4-(3-(1-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボニトリル、
 4-(3-(6-(4-ヒドロキシシクロヘキシル) ピリジン-3-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボニトリル、
 4-(3-(6-(4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボニトリル、
 4-(3-(6-(1-(2-ヒドロキシアセチル) ピペリジン-4-イル) ピリジン-3-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボニトリル、
 1-(3-(4-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル) アゼチジン-1-イル)-2-ヒドロキシエタン-1-オン、
 1-(3-(4-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル) アゼチジン-1-イル)-3-(ジメチルアミノ) プロパン-1-オン、
 (S)-1-(3-(4-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル) アゼチジン-1-イル)-2-(ジメチルアミノ) プロパン-1-オン、
 (S)-(3-(4-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル) アゼチジン-1-イル) (1-メチルアゼチジン-2-イル) メタノン、
 1-(3-(4-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル) アゼチジン-1-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル) エタン-1-オン、
 1-(3-(4-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル) アゼチジン-1-イル)-2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) エタン-1-オン、
 (R)-(3-(4-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル) アゼチジン-1-イル) (1-メチルアゼチジン-2-イル) メタノン、
 (R)-1-(3-(4-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル) アゼチジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロパン-1-オン、

10

20

30

40

50

(S)-1-(3-(4-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロパン-1-オン、

(3-(4-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル)((trans)-3-ヒドロキシシクロブチル)メタノン、

(3-(4-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル)((cis)-3-ヒドロキシシクロブチル)メタン、

(R) - (3 - (4 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) (4 - メチルモルホリン - 3 - イル) メタノン、

(S) - (3 - (4 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) (4 - メチルモルホリン - 3 - イル) メタノン、

(S)-1-(3-(4-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピロリジン-1-イル)-2-ヒドロキシエタン-1-オン、

(S) - (3 - (4 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) (テトラヒドロフラン - 2 - イル) メタノン、

(S) - (3 - (4 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) (テトラヒドロフラン - 3 - イル) メタノン、

(R) - 1 - ((S) - 3 - (4 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシプロパン - 1 - オン、

(S)-1-((S)-3-(4-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピロリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロパン-1-オン、

(R) - 1 - (3 - (4 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシブタン - 1 - オン、

(3-(4-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル)((1r,3r)-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)メタノン、

(3-(4-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル)((1s,3s)-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)メタノン、

((R) - 3 - (4 - (5 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ((S) - 4 - メチルモルホリン - 3 - イル) メタノン、

((S) - 3 - (4 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ((R) - 4 - メチルモルホリン - 3 - イル) メタノン、

(3-(4-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル)(1-(ヒドロキシメチル)シクロブチル)メタノン、

(S) - (3 - (4 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) (1 - エチルアゼチジン - 2 - イル) メタノン、

(S) - (3 - (4 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) (1 - (2 - フルオロエチル) アゼチジン - 2 - イル) メタノン、

(S) - (3 - (4 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) (1 - イソプロピルアゼチジン - 2 - イル) メタノン、

((S) - 3 - (4 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ((S) - 1 - (2 - フルオロエチル) アゼチジン - 2 - イル) メタノン、

((S) - 3 - (4 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ((trans) - 3 - ヒドロキシシクロブチル) メタノン、

((S) - 3 - (4 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ((cis) - 3 - ヒドロキシシクロブチル) メタノン、

((S) - 3 - (4 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ((1s, 3r) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルシクロブチル) メタノン、

1 - (3 - (4 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - メトキシエタン - 1 - オン、

1 - (3 - (4 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - (ジメチルアミノ) - 2 - メチルプロパン - 1 - オン、

1 - (3 - (4 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - カルボニル) シクロプロパン - 1 - カルボニトリル、

2 - ((3 - (4 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) スルホニル) エタン - 1 - オール、

2 - ((3 - (4 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) スルホニル) - N, N - ジメチルエタン - 1 - アミン、

3 - (4 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - カルボン酸 2 - メトキシエチル、

(3 - (4 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) ((1s, 3s) - 3 - メトキシシクロブチル) メタノン、

N - (3 - (5 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) シクロペンチル) - N - メチルメタンスルホンアミド、

N - (3 - (5 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ

10

20

30

40

50

シー１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン－３－イル）ピリジン－２－イル）シクロペンチル）－２－ヒドロキシ－Ｎ－メチルアセトアミド（ピーク１）、
 （２Ｓ）－Ｎ－（３－（５－（５－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）－６－メトキシ－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン－３－イル）ピリジン－２－イル）シクロペンチル）－２－ヒドロキシプロパンアミド、
 Ｎ－（３－（５－（５－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）－６－メトキシ－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン－３－イル）ピリジン－２－イル）シクロペンチル）－２－ヒドロキシアセトアミド、
 ２－（１－（４－（５－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）－６－メトキシ－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン－３－イル）フェニル）－３－アザビシクロ
 〔３．１．０〕ヘキサ－３－イル）エタン－１－オール、
 ４－（３－（４－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－（２－ヒドロキシエチル）－３－アザビシクロ
 〔３．１．０〕ヘキサ－１－イル）フェニル）－６－メトキシ－１Ｈ－ピラゾロ〔４，
 ３－ｂ〕ピリジン－５－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－カルボニトリ
 ル、
 １－（（５－（５－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）－６－メトキシ－
 １Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン－３－イル）ピリジン－２－イル）メチル）ピペ
 リジン－４－オール、
 ５－（（５－（５－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）－６－メトキシ－
 １Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン－３－イル）ピリジン－２－イル）メチル）－２
 －オキサ－５－アザビシクロ〔２．２．１〕ヘプタン、
 ４－（１－（５－（５－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）－６－メトキシ
 シ－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン－３－イル）ピリジン－２－イル）エチル）
 モルホリン、
 ７－（（５－（５－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）－６－メトキシ－
 １Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン－３－イル）ピリジン－２－イル）メチル）－５
 ，６，７，８－テトラヒドロ－〔１，２，４〕トリアゾロ〔１，５－ａ〕ピラジン、
 ４－（５－（５－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）－６－メトキシ－１
 Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン－３－イル）ピリジン－２－イル）－１－（２－ヒ
 ドロキシエチル）ピペリジン－４－カルボニトリル、
 ４－（５－（５－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）－６－メトキシ－１
 Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン－３－イル）ピリジン－２－イル）－１－（２－ヒ
 ドロキシアセチル）ピペリジン－４－カルボニトリル、
 ２－（３－（６－メトキシ－３－（６－（４－（２－メトキシエチル）ピペラジン－１－
 イル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン－５－イル）－２
 －メチルフェニル）アセトニトリル、
 ４－（６－メトキシ－３－（１－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボニル
 ）ピペリジン－４－イル－４－ｄ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ〔
 ４，３－ｂ〕ピリジン－５－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－カルボニ
 トリル、
 ４－（６－メトキシ－３－（１－（（Ｓ）－１－（２－メトキシアセチル）ピロリジン－
 ３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン－
 ５－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－カルボニトリル、
 ４－（６－メトキシ－３－（１－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－２－カル
 ボニル）ピロリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ〔
 ４，３－ｂ〕ピリジン－５－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－カルボニ
 トリル、
 （７Ｒ，８ａＳ）－２－（５－（５－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）
 －６－メトキシ－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン－３－イル）ピリジン－２－イ
 ル）オクタヒドロピロロ〔１，２－ａ〕ピラジン－７－オール、

10

20

30

40

50

N - (1 - (5 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) アゼチジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - N - メチルアセトアミド、

(3 - (5 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) アゼチジン - 1 - イル) (テトラヒドロフラン - 2 - イル) メタノン、

(S) - (3 - (5 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) アゼチジン - 1 - イル) (1 - メチルピペリジン - 2 - イル) メタノン、

1 - (3 - (5 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - (ジメチルアミノ) エタン - 1 - オン、

1 - (3 - (5 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) アゼチジン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシプロパン - 1 - オン、

1 - (3 - (5 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシエタン - 1 - オン、

(S) - 1 - (3 - (5 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシプロパン - 1 - オン、

N - (3 - (5 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) シクロブチル) - 2 - ヒドロキシ - N - メチルアセトアミド、

1 - (3 - (5 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) アゼチジン - 1 - イル - 3 - d) - 2 - ヒドロキシエタン - 1 - オン、

4 - (5 - (5 - (1 - シアノ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸メチル、

4 - (6 - メトキシ - 3 - (6 - (1 - (モルホリン - 4 - カルボニル) ピペリジン - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - カルボニトリル、ピーク 2、

4 - (3 - (6 - (1 - アセチルピペリジン - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - カルボニトリル、ピーク 2、

4 - (3 - (6 - (1 - アセチルピロリジン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - カルボニトリル、

4 - (6 - メトキシ - 3 - (6 - (1 - (モルホリン - 4 - カルボニル) ピロリジン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - カルボニトリル、

4 - (3 - (1 - (シアノメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - カルボニトリル、

4 - (6 - メトキシ - 3 - (6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - カルボニトリル、

3 - (3 - (5 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) アゼチジ

10

20

30

40

50

ン-1-イル) プロパンニトリル、

N-(3-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロブチル)-2-メトキシ-N-メチルアセトアミド、

N-(3-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロブチル)-3-ヒドロキシ-N-メチルプロパンアミド、

(S)-N-(3-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロブチル)-2-ヒドロキシ-N-メチルプロパンアミド、

1-(1-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-2-ヒドロキシエタン-1-オン、

(R)-1-(1-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-2-ヒドロキシエタン-1-オン、2つのエナンチオマー、

(S)-1-(1-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-2-ヒドロキシエタン-1-オン、2つのエナンチオマー、

(1-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)((R)-4-メチルモルホリン-3-イル)メタノン、

5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-3-(6-(3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

2-(1-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)エタン-1-オール、

(R)-2-(1-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)エタン-1-オール、2つのエナンチオマー、

(S)-2-(1-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)エタン-1-オール、2つのエナンチオマー、

3-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-(R)-4-メチルモルホリン-3-カルボニル)ピロリジン-3-カルボニトリル、

(R)-4-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-(4-メチルモルホリン-3-カルボニル)ピペリジン-4-カルボニトリル、

1-(1-(4-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-2-ヒドロキシエタン-1-オン、

3-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1

10

20

30

40

50

H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) -1- (2-ヒドロキシアセチル) ピロリジン-3-カルボニトリル、
(S) -4- ((5- (5- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) -6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) メチル) -1, 3-ジメチルピペラジン-2-オン、及び
(1R, 4R) -5- ((5- (5- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) -6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) メチル) -2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン
から選択される化合物、または上述のいずれかの薬学的に許容される塩である。

【0165】

明確にするために、別個の実施形態と関連して記載される、本発明のある特定の特徵はまた、単一の実施形態で組み合わせて提供され得るとさらに理解される。逆に、簡潔にするために単一の実施形態と関連して記載される、本発明の様々な特徴はまた、別個に、または任意の好適な部分的組合せで提供され得る。

【0166】

本明細書の様々な箇所で、本発明の化合物の置換基が群で、または範囲で開示される。本発明が、そのような群及び範囲のメンバーのあらゆる全ての個々の部分的組合せを含むことが特に意図される。例えば、「C₁~₆アルキル」という用語は、メチル、エチル、C₃アルキル、C₄アルキル、C₅アルキル、及びC₆アルキルを個々に開示することが特に意図される。

【0167】

本明細書の様々な箇所で、様々なアリアル環、ヘテロアリアル環、シクロアルキル環、及びヘテロシクロアルキル環が記載されている。別段の指定がない限り、これらの環は、原子価によって許容されるように任意の環員で分子の残部に結合され得る。例えば、「ピリジン環」または「ピリジニル」という用語は、ピリジン-2-イル環、ピリジン-3-イル環、またはピリジン-4-イル環を指す場合がある。

【0168】

nが整数である「n員」という用語は、典型的には環形成原子の数がnである部分における環形成原子の数について記載している。例えば、ピペリジニルは、6員ヘテロシクロアルキル環の例であり、ピラゾリルは、5員ヘテロアリアル環の例であり、ピリジルは、6員ヘテロアリアル環の例であり、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ナフタレンは、10員シクロアルキル基の例である。

【0169】

変数が2回以上出現する本発明の化合物では、各変数は、変数を定義する群から独立して選択される異なる部分であり得る。例えば、同じ化合物上に同時に存在する2つのR基を有する構造が記載されている場合、2つのR基は、Rについて定義された群から独立して選択される異なる部分を表し得る。

【0170】

本明細書で使用される場合、「場合により置換される」という語句は、非置換または置換されていることを意味する。

【0171】

「置換される」という用語は、原子または原子の群が、形式的には、別の基に結合される「置換基」として水素と置き換えられることを意味する。「置換される」という用語は、別段の指示がない限り、任意のレベルの置換、例えば、モノ、ジ、トリ、テトラまたはペンタ置換を指し、その場合にそのような置換は許容されている。置換基は独立して選択され、置換は化学的に到達可能な任意の位置で行われてよい。所与の原子での置換は、原子価によって制限されると理解されるべきである。所与の原子での置換は、化学的に安定した分子をもたらすと理解されるべきである。単一の二価置換基、例えば、オキソは、2個の水素原子と置き換えられ得る。

【0172】

本明細書で使用される場合、「 $C_i \sim j$ 」という用語は、 i 及び j が整数であり、化学基と組み合わせて用いられ、化学基中における炭素原子の数の範囲を指定し、 $i \sim j$ が範囲を定義する。例えば、 $C_1 \sim 6$ アルキルは、1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、または 6 個の炭素原子を有するアルキル基を指す。

【0173】

本明細書で使用される場合、単独でまたは他の用語と組み合わせて用いられる「アルキル」という用語は、直鎖または分岐鎖の場合がある飽和炭化水素基を指す。アルキル基は、形式的には、アルキル基と化合物の残部との結合点で置き換えられる 1 つの $C-H$ 結合を有するアルカンに対応する。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1 ~ 6 個、1 ~ 4 個、または 1 ~ 3 個の炭素原子を含有する。アルキル部分の例としては、化学基、例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、2-メチル-1-ブチル、3-ペンチル、 n -ヘキシル、1, 2, 2-トリメチルプロピルなどが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、アルキル基は、メチル、エチル、またはプロピルである。

【0174】

本明細書で使用される場合、単独でまたは他の用語と組み合わせて用いられる「 $C_i \sim j$ アルキレン」という用語は、 $i \sim j$ 個の炭素を有する、直鎖または分岐鎖の場合がある飽和二価連結炭化水素基を意味する。いくつかの実施形態では、アルキレン基は、1 ~ 4 個の炭素原子、1 ~ 3 個の炭素原子、または 1 ~ 2 個の炭素原子を含有する。アルキレン部分の例としては、化学基、例えば、メチレン、エチレン、1, 1-エチレン、1, 2-エチレン、1, 3-プロピレン、1, 2-プロピレン、1, 1-プロピレン、イソプロピレンなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0175】

本明細書で使用される場合、単独でまたは他の用語と組み合わせて用いられる「アルケニル」は、1 つ以上の炭素-炭素二重結合を有するアルキル基に対応する直鎖または分岐鎖炭化水素基を指す。アルケニル基は、形式的には、アルケニル基と化合物の残部との結合点で置き換えられる 1 つの $C-H$ 結合を有するアルケンに対応する。いくつかの実施形態では、アルケニル部分は、2 ~ 6 個または 2 ~ 4 個の炭素原子を含有する。例示的なアルケニル基としては、エテニル、 n -プロペニル、イソプロペニル、 n -ブテニル、 sec -ブテニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0176】

本明細書で使用される場合、単独でまたは他の用語と組み合わせて用いられる「アルキニル」は、1 つ以上の炭素-炭素三重結合を有するアルキル基に対応する直鎖または分岐鎖炭化水素基を指す。アルキニル基は、形式的には、アルキル基と化合物の残部との結合点で置き換えられる 1 つの $C-H$ 結合を有するアルキンに対応する。いくつかの実施形態では、アルキニル部分は、2 ~ 6 個または 2 ~ 4 個の炭素原子を含有する。例示的なアルキニル基としては、エチニル、プロピン-1-イル、プロピン-2-イルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0177】

本明細書で使用される場合、単独でまたは他の用語と組み合わせて用いられる「ハロ」または「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、プロモ、及びヨードを含む。いくつかの実施形態では、ハロは、F または Cl である。いくつかの実施形態では、ハロは F である。

【0178】

本明細書で使用される場合、単独でまたは他の用語と組み合わせて用いられる「ハロアルキル」という用語は、水素原子の 1 個以上がハロゲン原子で置き換えられているアルキル基を指し、最大で全価のハロゲン原子置換基を有し、これは同じか、または異なるいずれかであってよい。いくつかの実施形態では、ハロゲン原子はフルオロ原子である。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1 ~ 6 個、1 ~ 4 個、または 1 ~ 3 個の炭素原子を有する。例示的なハロアルキル基としては、 CF_3 、 C_2F_5 、 CHF_2 、 CCl_3 、 $CHCl_2$ 、 C_2Cl_5 などが挙げられる。

【0179】

本明細書で使用される場合、単独でまたは他の用語と組み合わせて用いられる「アルコキシ」という用語は、式-O-アルキルの基を指す。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子を有する。例示的なアルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ（例えば、n-プロポキシ及びイソプロポキシ）、t-ブトキシなどが挙げられる。いくつかの実施形態では、アルコキシはメトキシである。

【0180】

本明細書で使用される場合、単独でまたは他の用語と組み合わせて用いられる「ハロアルコキシ」は、式-O-（ハロアルキル）の基を指す。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子を有する。例示的なハロアルコキシ基は、-OCF₃である。

10

【0181】

本明細書で使用される場合、単独でまたは他の用語と組み合わせて用いられる「アミノ」は、NH₂を指す。

【0182】

本明細書で使用される場合、単独でまたは他の用語と組み合わせて用いられる「アルキルアミノ」という用語は、式-NH（アルキル）の基を指す。いくつかの実施形態では、アルキルアミノ基は、1～6個または1～4個の炭素原子を有する。例示的なアルキルアミノ基としては、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ（例えば、n-プロピルアミノ及びイソプロピルアミノ）などが挙げられる。

20

【0183】

本明細書で使用される場合、単独でまたは他の用語と組み合わせて用いられる「ジアルキルアミノ」という用語は、式-N（アルキル）₂の基を指す。例示的なジアルキルアミノ基としては、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ（例えば、ジ（n-プロピル）アミノ及びジ（イソプロピル）アミノ）などが挙げられる。いくつかの実施形態では、各アルキル基は、独立して1～6個または1～4個の炭素原子を有する。

【0184】

本明細書で使用される場合、単独でまたは他の用語と組み合わせて用いられる「アルキルチオ」という用語は、式-S-アルキルの基を指す。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～6個または1～4個の炭素原子を有する。

30

【0185】

本明細書で使用される場合、単独でまたは他の用語と組み合わせて用いられる「シクロアルキル」という用語は、環化アルキル及びアルケニル基を含む非芳香族環式炭化水素を指す。「C_{n~m}シクロアルキル」という用語は、n~m個の環員炭素原子を有するシクロアルキルを指す。シクロアルキル基は、単環式または多環式（例えば、2つ、3つ、もしくは4つの縮合、架橋、もしくはスピロ環を有する）環系を含み得る。またシクロアルキルの定義には、シクロアルキル環に縮合した（すなわち、それと共通の結合を有する）1つ以上の芳香環（例えば、アリールまたはヘテロアリール環）を有する部分、例えば、シクロペンタン、シクロヘキセン、シクロヘキサンなどのベンゾ誘導体、またはシクロペンタンもしくはシクロヘキサンのピリド誘導体が含まれる。縮合芳香環を含有するシクロアルキル基は、縮合芳香環の環形成原子を含む、任意の環形成原子によって結合され得る。シクロアルキル基の環形成炭素原子は、オキソによって場合により置換され得る。シクロアルキル基はまた、シクロアルキリデンも含む。「シクロアルキル」という用語はまた、橋頭シクロアルキル基（例えば、アドマンタン-1-イルなどの、少なくとも1個の橋頭炭素を含有する非芳香族環式炭化水素部分）及びスピロシクロアルキル基（例えば、スピロ[2.5]オクタンなどの、単一の炭素原子で縮合した少なくとも2つの環を含有する非芳香族炭化水素部分）を含む。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、3～10環員、または3～7環員、または3～6環員を有する。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、単環式または二環式である。いくつかの実施形態では、シクロアルキル

40

50

基は単環式である。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、 $C_3 \sim 7$ 単環式シクロアルキル基である。例示的なシクロアルキル基としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプタトリエニル、ノルボルニル、ノルピニル、ノルカルニル、テトラヒドロナフタレニル、オクタヒドロナフタレニル、インダニルなどが挙げられる。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルである。

【0186】

本明細書で使用される場合、単独でまたは他の用語と組み合わせて用いられる「ヘテロシクロアルキル」という用語は、非芳香環または環系を指し、これは場合により1つ以上のアルケニレンまたはアルキニレン基を環構造の一部として含有する場合があり、窒素、硫黄、酸素、及びリンから独立して選択される少なくとも1つのヘテロ原子環員を有し、4～14環員、4～10環員、4～7環員、または4～6環員を有する。「ヘテロシクロアルキル」という用語には、単環式4員、5員、6員及び7員のヘテロシクロアルキル基が含まれる。ヘテロシクロアルキル基は、単環式または多環式（例えば、2つ、3つもしくは4つの縮合、架橋、もしくはスピロ環を有する）あるいはスピロ環式環系を含み得る。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は、窒素、硫黄及び酸素から独立して選択される1個、2個、3個、または4個のヘテロ原子を有する単環式または二環式基である。またヘテロシクロアルキルの定義には、非芳香族ヘテロシクロアルキル環に縮合した（すなわち、それと共通の結合を有する）1つ以上の芳香環（例えば、アリールまたはヘテロアリール環）を有する部分、例えば、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンなどが含まれる。ヘテロシクロアルキル基はまた、橋頭ヘテロシクロアルキル基（例えば、アザアドマンタン-1-イルなどの、少なくとも1個の橋頭原子を含有するヘテロシクロアルキル部分）及びスピロヘテロシクロアルキル基（例えば、[1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-N-イル]などの、単一の原子で縮合した少なくとも2つの環を含有するヘテロシクロアルキル部分）を含み得る。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は、3～10個の環形成原子、4～10個の環形成原子、または3～8個の環形成原子を有する。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は、1～5個のヘテロ原子、1～4個のヘテロ原子、1～3個のヘテロ原子、または1～2個のヘテロ原子を有する。ヘテロシクロアルキル基の環（複数可）内の炭素原子またはヘテロ原子は、酸化されてカルボニル、N-オキシド、もしくはスルホニル基（または他の酸化連結）を形成し得るか、あるいは窒素原子が四級化され得る。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキル基の環内のS原子は、酸化されてイミノ- λ^6 -スルファノン基を形成し得る（すなわち、S原子が、=O基及び=NH基で置換される）。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキル部分は、 $C_2 \sim 7$ 単環式ヘテロシクロアルキル基である。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は、モルホリン環、ピロリジン環、ピペラジン環、ピペリジン環、ジヒドロピラン環、テトラヒドロピラン環、テトラヒドロピリジン、アゼチジン環、またはテトラヒドロフラン環である。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、炭素ならびにN、O及びSから独立して選択される1個、2個、または3個のヘテロ原子を有する4～7員ヘテロシクロアルキル部分である。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、炭素ならびにN、O及びSから独立して選択される1個、2個、または3個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクロアルキル部分である。

【0187】

本明細書で使用される場合、単独でまたは他の用語と組み合わせて用いられる「アリール」という用語は、単環式または多環式（例えば、2つの縮合環を有する）芳香族炭化水素部分を指し、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなどがあるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、アリール基は、6～10個の炭素原子または6個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、アリール基は、単環式または二環式基である。いくつかの実施形態では、アリール基はフェニルである。

【0188】

本明細書で使用される場合、単独でまたは他の用語と組み合わせて用いられる「遺伝子変化」という用語は、遺伝子の変異、融合、再構成（転座、欠失、逆位）及び増幅を指す。

【0189】

本明細書で使用される場合、単独でまたは他の用語と組み合わせて用いられる「ヘテロアリアル」または「ヘテロ芳香族」という用語は、窒素、硫黄及び酸素から独立して選択される1つ以上のヘテロ原子環員を有する、単環式または多環式（例えば、2つもしくは3つの縮合環を有する）芳香族炭化水素部分を指す。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアル基は、窒素、硫黄及び酸素から独立して選択される1個、2個、3個、または4個のヘテロ原子を有する単環式または二環式基である。例示的なヘテロアリアル基としては、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、フリル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、インドリル、ピリル、オキサゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、インダゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、イソチアゾリル、プリニル、カルバゾリル、ベンゾイミダゾリル、インドリニル、ピロリル、アゾリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾイソオキサゾリル、イミダゾ [1, 2-b] チアゾリル、ピリドンなどが挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロアリアル基の環（複数可）内の炭素原子またはヘテロ原子は、酸化されてカルボニル、N-オキシド、もしくはスルホニル基（または他の酸化連結）を形成し得るか、あるいは窒素原子が四級化され得るが、ただし、環の芳香族性が保持されていることとする。一実施形態では、ヘテロアリアル基は、5〜10員ヘテロアリアル基である。別の実施形態では、ヘテロアリアル基は、5〜6員ヘテロアリアル基である。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアルは、炭素ならびにN、O及びSから独立して選択される1個、2個、または3個のヘテロ原子を有する5〜6員ヘテロアリアル部分である。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアルは、炭素ならびにN、O及びSから独立して選択される1個、2個、または3個のヘテロ原子を有する5〜10員ヘテロアリアル部分である。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアルは、5〜6個の環原子ならびに窒素、硫黄及び酸素から独立して選択される1つまたは2つのヘテロ原子環員を有する。いくつかの実施形態では、5員ヘテロアリアル部分の2個以下のヘテロ原子がNである。

【0190】

5員ヘテロアリアル環は、5個の環原子を有するヘテロアリアル基であり、1個以上（例えば、1個、2個または3個）の環原子がN、O及びSから独立して選択される。例示的な5員環ヘテロアリアルとしては、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、テトラゾリル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-トリアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル及び1, 3, 4-オキサジアゾリルが挙げられる。

【0191】

6員ヘテロアリアル環は、6個の環原子を有するヘテロアリアル基であり、1個以上（例えば、1個、2個または3個）の環原子が、N、O及びSから独立して選択される。例示的な6員環ヘテロアリアルは、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、トリアジニル、イソインドリル、及びピリダジニルである。

【0192】

「オキソ」という用語は、二価置換基としての酸素原子を指し、炭素に結合する場合、カルボニル基を形成するか、あるいはヘテロ原子に結合する場合、スルホキシドもしくはスルホン基、またはN-オキシド基を形成する。いくつかの実施形態では、複素環基は、1つまたは2つのオキソ(=O)置換基によって場合により置換されてよい。

【0193】

環形成N原子に関する「酸化された」という用語は、環形成N-オキシドを指す。

【0194】

環形成S原子に関する「酸化された」という用語は、環形成スルホニルまたは環形成スルフィニルを指す。

【0195】

「芳香族」という用語は、芳香族の特性を有する（すなわち、 $(4n+2)$ 個の非局在化 π （パイ）電子を有する（式中、 n は整数である））1つ以上の多価不飽和環を有する炭素環または複素環を指す。

【0196】

ある特定の箇所では、定義または実施形態は、特定の環（例えば、アゼチジン環、ピリジン環など）を指す。別段の指示がない限り、これらの環は、原子の原子価が超過しないことを条件として任意の環員に結合され得る。例えば、アゼチジン環は、環の任意の位置で結合される場合があり、これに対してアゼチジン-3-イル環は3位で結合される。

【0197】

本明細書に記載される化合物は、非対称であり得る（例えば、1つ以上の立体中心を有する）。別段の指示がない限り、全ての立体異性体、例えば、エナンチオマー及びジアステレオマーなどが意図されている。非対称的に置換された炭素原子を含有する本発明の化合物は、光学活性またはラセミ形態で単離され得る。光学的に不活性な出発物質から光学的に活性な形態を調製する手法に関する方法は、当該技術分野において既知であり、ラセミ混合物の分割によるもの、または立体選択的合成によるものなどである。オレフィン、 $C=N$ 二重結合などの多くの幾何異性体も本明細書に記載される化合物中に存在でき、全てのそのような安定した異性体が発明において企図される。本発明の化合物のシス及びトランス幾何異性体が記載されていて、これらは異性体の混合として、または別個の異性体型として単離されてよい。

【0198】

化合物のラセミ混合物の分割は、当該技術分野において既知の方法によって実施され得る。例示的な方法としては、光学的に活性な塩形成有機酸であるキラル分割酸を使用する分別再結晶が挙げられる。分別再結晶法に好適な分割剤は、例えば、光学活性酸、例えば、酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸、乳酸または様々な光学的に活性なカンファースルホン酸のD体及びL体などである。分別結晶法に好適な他の分割剤としては、立体異性的に純粋な形態のメチルベンジルアミン（例えば、S体及びR体、またはジアステレオマー的に純粋な形態）、2-フェニルグリシノール、ノルエフェドリン、エフェドリン、N-メチルエフェドリン、シクロヘキシルエチルアミン、1,2-ジアミノシクロヘキサンなどが挙げられる。

【0199】

ラセミ混合物の分割はまた、光学活性分割剤（例えば、ジニトロベンゾイルフェニルグリシン）を充填したカラム上での溶出によっても実施され得る。好適な溶出溶媒組成は、当業者によって決定され得る。

【0200】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は（R）配置を有する。他の実施形態では、化合物は（S）配置を有する。2つ以上のキラル中心を有する化合物では、別段の指示がない限り、化合物中におけるキラル中心の各々は、独立して（R）または（S）であってよい。

【0201】

本発明の化合物はまた、互変異性型も含む。互変異性型は、単結合と隣接する二重結合との交換と共に、それに付随するプロトンの移動から生じる。互変異性型としては、同じ実験式及び全電荷を有する異性体プロトン化状態であるプロトトロピー互変異性体が挙げられる。例示的なプロトトロピー互変異性体としては、ケトン-エノール対、アミド-イミド酸対、ラクタム-ラクチム対、エナミン-イミン対、ならびにプロトンが複素環系の2つ以上の位置を占有し得る環状形態、例えば、1H-及び3H-イミダゾール、1H-、2H-及び4H-1,2,4-トリアゾール、1H-及び2H-イソインドール、なら

びに 1H-及び 2H-ピラゾールが挙げられる。互変異性型は平衡状態であり得るか、または適切な置換によって 1つの形態に立体的に固定され得る。

【0202】

本発明の化合物はまた、中間体または最終化合物において生じる原子の全ての同位体も含む。同位体は、同じ原子番号を有するが、異なる質量数を有するような原子を含む。例えば、水素の同位体は、トリチウム及び重水素を含む。本発明の化合物の 1個以上の構成原子は、天然または非天然存在度の原子の同位体で置き換えられ得るか、または置換され得る。いくつかの実施形態では、化合物は、少なくとも 1個の重水素原子を含む。例えば、本開示の化合物における 1個以上の水素原子は、重水素で置き換えられ得るか、または置換され得る。いくつかの実施形態では、化合物は、2個以上の重水素原子を含む。いくつかの実施形態では、化合物は、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個または 12個の重水素原子を含む。有機化合物中に同位体を含める合成方法は、当該技術分野において既知である (Deuterium Labeling in Organic Chemistry by Alan F. Thomas (New York, N. Y., Appleton-Century-Crofts, 1971, The Renaissance of H/D Exchange by Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey and Jochen Zimmermann, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 7744-7765, The Organic Chemistry of Isotopic Labelling by James R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011)。同位体標識化合物は、NMR分光法、代謝実験、及び/またはアッセイなどの様々な研究に使用され得る。

10

20

【0203】

重水素などのより重い同位体による置換は、より高い代謝安定性から得られるある特定の治療上の利点、例えば、インビボ半減期の増加または必要投与量の減少をもたらす場合があり、それゆえ状況次第では置換が好ましい場合がある。(A. Kerekes et al. J. Med. Chem. 2011, 54, 201-210, R. Xu et al. J. Label Compd. Radiopharm. 2015, 58, 308-312)。

【0204】

「化合物」という用語は、本明細書で使用される場合、図示される構造の全ての立体異性体、幾何異性体、互変異性体、及び同位体を含むことを意味する。本用語はまた、例えば、合成的に、生物学的プロセス (例えば、代謝もしくは酵素変換)、またはそれらの組合せによって化合物が調製される方法にかかわらず、本発明の化合物を指すことを意味する。

30

【0205】

全ての化合物、及びその薬学的に許容される塩は、水及び溶媒などの他の物質と共に見出され得る (例えば、水和物及び溶媒和物の形態で) か、または単離され得る。固体状態である場合、本明細書に記載される化合物及びその塩は、様々な形態で生じる場合があり、例えば、水和物を含む溶媒和物の形態を取る場合がある。化合物は、多形体または溶媒和物などの任意の固体状態の形態であってよいため、別段の明確な指示がない限り、本明細書における化合物及びその塩への言及は、化合物の任意の固体状態の形態を包含すると理解されるべきである。

40

【0206】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物、またはその塩は、実質的に単離されている。「実質的に単離されている」とは、化合物が形成または検出された環境から少なくとも部分的に、または実質的に分離されていることを意味する。部分的な分離は、例えば、本発明の化合物が濃縮された組成物を含み得る。実質的な分離は、本発明の化合物、またはその塩の少なくとも約 50重量%、少なくとも約 60重量%、少なくとも約 70重量%、少なくとも約 80重量%、少なくとも約 90重量%、少なくとも約 95重量%、少なくと

50

も約 97 重量%、または少なくとも約 99 重量%を含有する組成物を含み得る。化合物及びそれらの塩を単離する方法は、当該技術分野において日常的なものである。

【0207】

「薬学的に許容される」という語句は、適切な医学的判断の範囲内でヒト及び動物の組織と接触させて使用するのに好適であり、過度の毒性、刺激、アレルギー応答、もしくは他の問題または合併症を伴うことなく、妥当な利益／リスク比に見合うような化合物、物質、組成物、及び／または剤形を指すために本明細書で用いられる。

【0208】

本発明はまた、本明細書に記載される化合物の薬学的に許容される塩も含む。本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」は、開示される化合物の誘導体を指し、既存の酸または塩基部分をその塩形態に変換することによって親化合物が改変される。薬学的に許容される塩の例としては、アミンなどの塩基性残基の鉱酸塩または有機酸塩、カルボン酸などの酸性残基のアルカリ塩または有機塩などが挙げられるが、これらに限定されない。本発明の薬学的に許容される塩は、例えば、非毒性の無機または有機酸から形成される親化合物の非毒性塩を含む。本発明の薬学的に許容される塩は、従来の化学的方法によって塩基または酸部分を含有する親化合物から合成され得る。一般に、そのような塩は、それらの化合物の遊離酸または塩基形態を、化学量論量の適切な塩基または酸と、水中もしくは有機溶媒中で、またはそれら 2 つの混合物中で反応させることによって調製され得、一般にエーテル、酢酸エチル、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、もしくはブタノール）またはアセトニトリル（ACN）のような非水性媒体が好ましい。好適な塩の一覧は、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 及び Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977) に見出され、その各々の全体が参照によって本明細書に組み込まれる。

【0209】

以下の略語が、本明細書で使用されてよい：AcOH（酢酸）、Ac₂O（無水酢酸）、aq.（水性）、atm.（気圧（複数可））、Boc（t-ブトキシカルボニル）、br（幅広線）、Cbz（カルボキシベンジル）、calc.（算出した）、d（二重線）、dd（二重線の二重線）、DCM（ジクロロメタン）、DEAD（ジエチルアゾジカルボキシレート）、DIAD（N, N'-ジイソプロピルアジドジカルボキシレート）、DIPEA（N, N'-ジイソプロピルエチルアミン）、DMF（N, N'-ジメチルホルムアミド）、Et（エチル）、EtOAc（酢酸エチル）、g（グラム（複数可））、h（時間（複数可））、HATU（N, N, N', N'-テトラメチルーO-（7-アザベンゾトリアゾール-1-イル）ウロニウムヘキサフルオロホスフェート）、HCl（塩酸）、HPLC（高速液体クロマトグラフィー）、Hz（ヘルツ）、J（結合定数）、LCMS（液体クロマトグラフィー-質量分析）、m（多重線）、M（モル）、mCPBA（3-クロロ過安息香酸（3-chloroperoxybenzoic acid））、MgSO₄（硫酸マグネシウム）、MS（質量分析）、Me（メチル）、MeCN（アセトニトリル）、MeOH（メタノール）、mg（ミリグラム（複数可））、min.（分（複数可））、mL（ミリリットル（複数可））、mmol（ミリモル（複数可））、N（正常）、NaHCO₃（重炭酸ナトリウム）、NaOH（水酸化ナトリウム）、Na₂SO₄（硫酸ナトリウム）、NH₄Cl（塩化アンモニウム）、NH₄OH（水酸化アンモニウム）、NIS（N-ヨードスクシンイミド）、nM（ナノモル）、NMR（核磁気共鳴分光法）、OTf（トリフルオロメタンスルホネート）、Pd（パラジウム）、Ph（フェニル）、pM（ピコモル）、PMB（パラ-メトキシベンジル）、POCl₃（塩化ホスホリル）、RP-HPLC（逆相高速液体クロマトグラフィー）、S（一重線）、SEM（2-トリメチルシリルエトキシメチル）、t（三重線または三級）、TBS（tert-ブチルジメチルシリル）、tert（三級）、tt（三重線の三重線）、t-Bu（tert-ブチル）、TFA（トリフルオロ酢酸）、THF（テトラヒドロフラン）、μg（マ

イクログラム（複数可））、 μL （マイクロリットル（複数可））、 μM （マイクロモル）、 $\text{wt}\%$ （重量パーセント）。

【0210】

合成

本発明の化合物は、その塩を含めて、既知の有機合成手法を使用し、種々の可能な合成経路に従って調製され得る。

【0211】

本発明の化合物を調製するための反応は、有機合成の当業者によって容易に選択され得る好適な溶媒中において実施され得る。好適な溶媒は、反応が実施される温度、例えば、溶媒の凍結温度から溶媒の沸騰温度の範囲であり得る温度で、出発物質（反応物）、中間体、または生成物と実質的に非反応性であり得る。所与の反応は、1つの溶媒または2つ以上の溶媒の混合物中で実施され得る。特定の反応ステップに応じて、特定の反応ステップに好適な溶媒が当業者によって選択され得る。

【0212】

本発明の化合物の調製は、様々な化学基の保護及び脱保護を含み得る。保護及び脱保護の必要性、ならびに適切な保護基の選択は、当業者によって容易に決定され得る。保護基の化学的性質は、例えば、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd. Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999)に見出され得、その全体が参照によって本明細書に組み込まれる。

【0213】

反応は、当該技術分野において既知の任意の好適な方法に従ってモニターされ得る。例えば、生成物形成は、分光手段、例えば、核磁気共鳴分光法（例えば、 ^1H もしくは ^{13}C ）、赤外分光法、分光光度法（例えば、紫外可視）、または質量分析法などによって、あるいはクロマトグラフィー、例えば、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）または薄層クロマトグラフィーなどによってモニターされ得る。

【0214】

「周囲温度」、「室温（room temperature）」、及び「室温（r. t.）」という表現は、本明細書で使用される場合、当該技術分野において理解されていて、一般に温度、例えば、反応が行われる部屋の温度、例えば、約 20°C ～約 30°C の温度に近い反応温度を指す。

【0215】

位置Cy¹に様々な置換を有する式（I）の化合物は、スキーム1に図示されるようなプロセスを使用して調製され得る。スキーム1に図示されるプロセスでは、式1-1の化合物中のハロ置換基が、Suzuki（Tetrahedron 2002, 58, 9633-9695）（例えば、Xphos Pd G2などのパラジウム触媒、及びリン酸カリウムなどの塩基の存在下で）、Negishi（ACS Catalysis 2016, 6, 1540-1552）またはStille（ACS Catalysis 2015, 5, 3040-3053）（例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）などのパラジウム（0）触媒の存在下で）などを含む、クロスカップリング反応を受けて、式1-2の化合物を得ることができる。式1-2の化合物中の保護基は、酸性条件下（例えば、TFAまたはHClの存在下）で除去され、式1-3の化合物を得ることができる。これらの化合物は、ハロゲン化剤（例えば、NISまたはヨウ素）の1つでさらにハロゲン化され、続いて好適な保護基（例えば、Boc）でNH保護を行い、式1-4の化合物を得ることができる。Suzuki（例えば、Xphos Pd G2などのパラジウム触媒、及びリン酸カリウムなどの塩基の存在下で）、NegishiまたはStille（例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）などのパラジウム（0）触媒の存在下で）を含む、1-4のクロスカップリング反応に続いて、保護基の脱保護を行うと、式（I）の化合物が得られる。

10

20

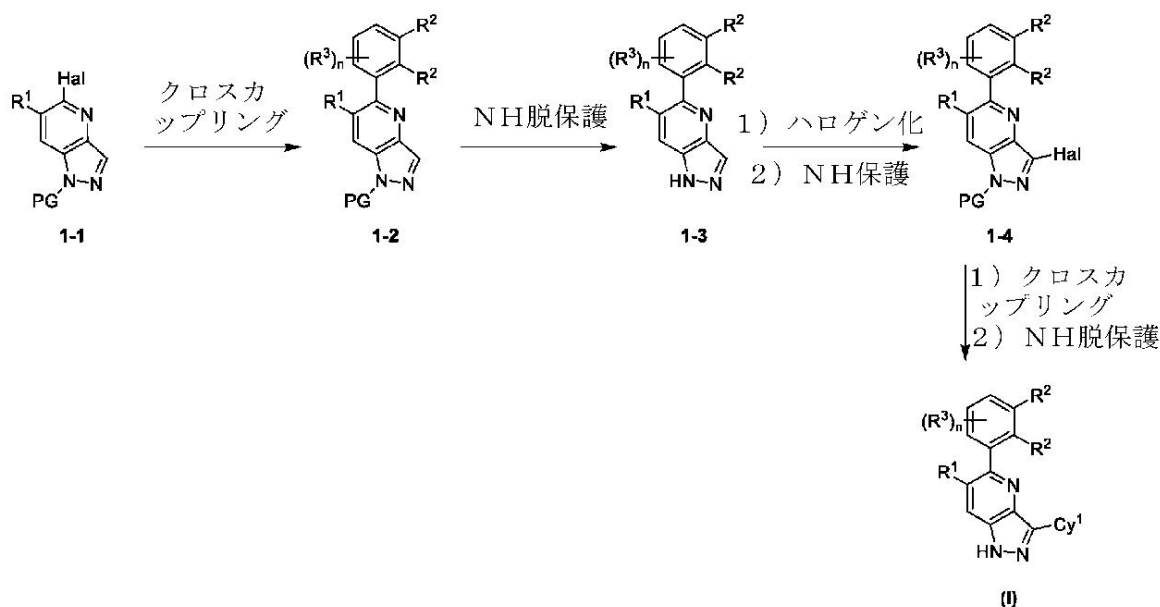
30

40

50

【化 1 7】

スキーム 1

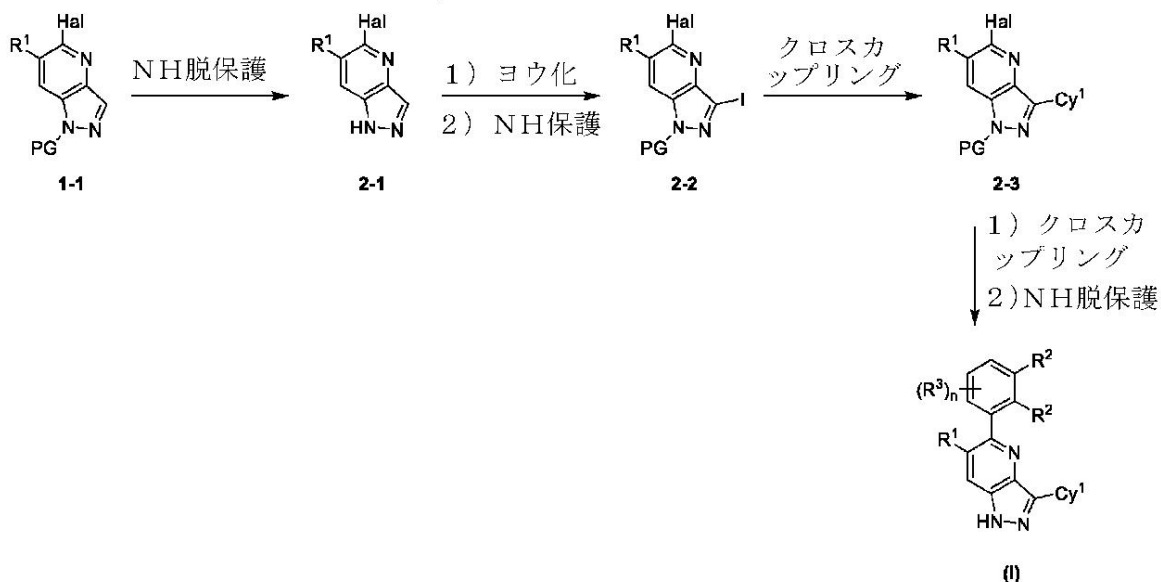


【0 2 1 6】

あるいは、式 (I) の化合物は、スキーム 2 に図示されるようなプロセスを使用して調製され得る。式 1-1 の化合物中の保護基は、酸性条件下（例えば、TFA または HCl の存在下）で除去され、式 2-1 の化合物を得ることができる。これらの化合物は、ヨウ化剤（例えば、NIS またはヨウ素）の 1 つでさらにヨウ化され、続いて好適な保護基（例えば、Boc）で NH 保護を行い、式 2-2 の化合物を得ることができる。Suzuki（例えば、Pd(dppf)Cl₂ などのパラジウム触媒、及びリン酸カリウムなどの塩基の存在下）を含む、2-2 のクロスカップリング反応によって、式 2-3 の化合物の形成がもたらされる。Suzuki（例えば、Xphos Pd G2 などのパラジウム触媒、及びリン酸カリウムなどの塩基の存在下）、Negishi または Stille（例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム (0) などのパラジウム (0) 触媒の存在下）を含む、2-3 の第 2 クロスカップリング反応に続いて、保護基の脱保護を行うと、式 (I) の化合物が得られる。

【化 1 8】

スキーム 2



【0217】

使用の方法

本開示の化合物は、FGFR酵素の活性を阻害し得る。例えば、本開示の化合物は、細胞、個体、または患者に阻害量の本開示の1つ以上の化合物を投与することによって、酵素の阻害を必要とする細胞中で、または個体もしくは患者内でFGFR酵素の活性を阻害するために使用され得る。本開示の化合物は、細胞、個体、または患者に阻害量の本開示の1つ以上の化合物を投与することによって、酵素の阻害を必要とする細胞中で、または個体もしくは患者内でFGFR3酵素の活性を阻害するために使用され得る。本開示の化合物は、細胞、個体、または患者に阻害量の本開示の1つ以上の化合物を投与することによって、酵素の阻害を必要とする細胞中で、または個体もしくは患者内でFGFR2酵素の活性を阻害するために使用され得る。本開示の化合物は、細胞、個体、または患者に阻害量の本開示の化合物を投与することによって、酵素の阻害を必要とする細胞中で、または個体もしくは患者内でFGFR3及びFGFR2酵素の活性を阻害するために使用され得る。

10

【0218】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、FGFR1よりも酵素FGFR3に対して選択的阻害活性を有する。いくつかの実施形態では、FGFR1と比較したFGFR3に対する本開示の化合物の選択性は、10倍～25倍、または25倍～50倍である。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、FGFR4よりも酵素FGFR3に対して選択的阻害活性を有する。いくつかの実施形態では、FGFR4と比較したFGFR3に対する本開示の化合物の選択性は、10倍～25倍、25倍～50倍、または50倍～100倍である。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、FGFR2よりも酵素FGFR3に対して選択的阻害活性を有する。いくつかの実施形態では、FGFR2と比較したFGFR3に対する本開示の化合物の選択性は、1.5倍～2倍、または2倍～3倍である。

20

【0219】

いくつかの実施形態では、US2018/0072718の化合物のFGFR3に対する阻害活性と比較した、実施例1～98の化合物のFGFR3に対する阻害活性は、10倍以上、例えば、50倍、100倍、250倍、500倍、750倍、1000倍などである。

30

【0220】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、FGFR1よりも酵素FGFR3に対して選択的阻害活性を有する。特定の理論に束縛されるものではないが、FGFR1は、FGFR1誘導低リン血症などのある特定の副作用と関連していると考えられている。本開示の化合物は、非選択的FGFR阻害剤（例えば、FGFR1及びFGFR3の両方に対して同様の阻害活性を有する化合物）よりも有利であり得、その理由としては、本開示の化合物は、FGFR1誘導低リン血症の副作用がほとんどまたは全くなく、FGFR1と関連する副作用を回避しながら、より高い最大投与量を潜在的に可能にする可能性を有するからである。

【0221】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、FGFR1よりも酵素FGFR2に対して選択的阻害活性を有する。いくつかの実施形態では、FGFR1と比較したFGFR2に対する本開示の化合物の選択性は、10倍～25倍、または25倍～50倍である。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、FGFR4よりも酵素FGFR2に対して選択的阻害活性を有する。いくつかの実施形態では、FGFR4と比較したFGFR2に対する本開示の化合物の選択性は、10倍～25倍、25倍～50倍、または50倍～100倍である。

40

【0222】

FGFR阻害剤として、本開示の化合物は、FGFR酵素またはFGFRリガンドの異常な発現または活性と関連する様々な疾患の処置に有用である。FGFRを阻害する化合

50

物は、特に血管新生を阻害することによって、腫瘍の成長を防止する手段またはアポトーシスを誘導する手段を提供するのに有用であることになる。したがって、本開示の化合物は、がんなどの増殖性障害の処置または予防に有用であることが証明されることになると予想される。特に、受容体チロシンキナーゼの活性化変異体を有するか、または受容体チロシンキナーゼの上方制御を伴う腫瘍は、阻害剤に対する感度が特に高い場合がある。

【0223】

ある特定の実施形態では、本開示は、FGFR媒介性障害の処置を必要とする患者においてFGFR媒介性障害を処置する方法を提供し、本方法は、その患者に本発明による化合物、またはその薬学的に許容される組成物を投与するステップを含む。

【0224】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物を使用して処置可能な疾患及び適応症としては、血液癌、肉腫、肺癌、胃腸癌、尿生殖路癌、肝臓癌、骨癌、神経系癌、婦人科癌、及び皮膚癌が挙げられるが、これらに限定されない。

【0225】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物を使用して処置可能ながんは、腺癌、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、胆管癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌、食道癌、胆嚢癌、胃癌、神経膠腫、頭頸部癌、肝細胞癌、腎臓癌、肝臓癌、肺癌、黒色腫、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、横紋筋肉腫、皮膚癌、甲状腺癌、白血病、多発性骨髄腫、慢性リンパ球性リンパ腫、成人T細胞白血病、B細胞リンパ腫、急性骨髄性白血病、ホジキンまたは非ホジキンリンパ腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、有毛細胞リンパ腫、及びバーキットリンパ腫から選択される。

【0226】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物を使用して処置可能ながんは、肝細胞癌、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌、胃癌、頭頸部癌、腎臓癌、肝臓癌、肺癌、卵巣癌、前立腺癌、食道癌、胆嚢癌、膵臓癌、甲状腺癌、皮膚癌、白血病、多発性骨髄腫、慢性リンパ球性リンパ腫、成人T細胞白血病、B細胞リンパ腫、急性骨髄性白血病、ホジキンまたは非ホジキンリンパ腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、有毛細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、膠芽腫、黒色腫、及び横紋筋肉腫から選択される。

【0227】

いくつかの実施形態では、がんは、腺癌、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、胆管癌、子宮内膜癌、胃癌、神経膠腫、頭頸部癌、肺癌、卵巣癌、白血病、及び多発性骨髄腫から選択される。

【0228】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物を使用して処置可能ながんは、肝細胞癌、乳癌、膀胱癌、結腸直腸癌、黒色腫、中皮腫、肺癌、前立腺癌、膵臓癌、精巣癌、甲状腺癌、扁平上皮癌、膠芽腫、神経芽細胞腫、子宮癌、及び横紋肉腫から選択される。

【0229】

FGFR2及び／またはFGFR3の変化を特徴とするがんとしては、膀胱癌（FGFR3変異または融合）、胆管癌（FGFR2融合）及び胃癌（FGFR2増幅）が挙げられる。

【0230】

本発明の化合物は、変異、融合、再構成、及び増幅を含む、FGFR2／3の変化を有するがん患者を処置するために使用され得る。FGFR2／3の変化は、胆管癌、尿路上皮癌、多発性骨髄腫、胃腺癌、神経膠腫、子宮内膜癌、卵巣癌、子宮頸癌、肺癌及び乳癌のサブセットで発見された。さらに、本発明の化合物は、ゲートキーパー変異（FGFR3のV555M／L／F／I、FGFR2のV564M／L／F／I）の獲得を理由として、汎FGFR阻害剤処置が進行している患者を標的とするために使用され得る。また、本発明の化合物は、FGFR2／3シグナル伝達が、他の標的療法に対する耐性に関与するがんを処置するために使用され得、例えば、化合物は、ER陽性乳癌におけるCDK4／6阻害剤に対する耐性を克服する可能性を有する。

10

20

30

40

50

【0231】

例示的な血液癌としては、リンパ腫及び白血病、例えば、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、急性前骨髄球性白血病（APL）、慢性リンパ性白血病（CLL）、慢性骨髄性白血病（CML）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、マントル細胞リンパ腫、非ホジキンリンパ腫（再発性または難治性NHL及び再発濾胞性を含む）、ホジキンリンパ腫、骨髄増殖性疾患（例えば、原発性骨髄線維症（PMF）、真性多血症（PV）、本態性血小板増加症（ET）、8p11骨髄増殖性症候群）、骨髄異形成症候群（MDS）、T細胞急性リンパ芽球性リンパ腫（T-ALL）、多発性骨髄腫、皮膚T細胞リンパ腫、成人T細胞白血病、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、有毛細胞リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、慢性骨髄性リンパ腫ならびにバーキットリンパ腫などが挙げられる。

10

【0232】

例示的な肉腫としては、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、骨肉腫、横紋筋肉腫（rhabdomyosarcoma）、血管肉腫、線維肉腫、脂肪肉腫、粘液腫、横紋筋腫、横紋筋肉腫（rhabdosarcoma）、線維腫、脂肪腫、過誤腫、リンパ肉腫、平滑筋肉腫、及び奇形腫が挙げられる。

【0233】

例示的な肺癌としては、非小細胞肺癌（NSCLC）、小細胞肺癌、気管支原性肺癌（扁平上皮細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌）、肺泡（細気管支）癌、気管支腺腫、軟骨性過誤腫、中皮腫、小細胞及び非小細胞癌、気管支腺腫ならびに胸膜肺芽腫が挙げられる。

20

【0234】

例示的な胃腸癌としては、食道のがん（扁平上皮癌、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃のがん（癌腫、リンパ腫、平滑筋肉腫）、膵臓のがん（外分泌膵臓癌、管腺癌、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、ビポーマ）、小腸のがん（腺癌、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カポジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫）、大腸のがん（腺癌、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫）、結腸直腸癌、胆嚢癌及び肛門癌が挙げられる。

【0235】

例示的な尿生殖路癌としては、腎臓のがん（腺癌、ウィルムス腫瘍〔腎芽細胞腫〕、腎細胞癌）、膀胱癌及び尿道のがん（扁平上皮癌、移行上皮癌、腺癌）、前立腺のがん（腺癌、肉腫）、精巣のがん（精上皮腫、奇形腫、胎児性癌、奇形癌、絨毛癌、肉腫、間質細胞癌、線維腫、線維腺腫、腺腫様腫瘍、脂肪腫）ならびに尿路上皮癌が挙げられる。

30

【0236】

例示的な肝臓癌としては、ヘパトーマ（肝細胞癌）、胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、及び血管腫が挙げられる。

【0237】

例示的な骨癌としては、例えば、骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫瘍脊索腫、骨軟骨腫（骨軟骨性外骨腫）、良性軟骨腫瘍、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨骨腫、及び巨細胞腫瘍が挙げられる。

40

【0238】

例示的な神経系癌としては、頭蓋のがん（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜のがん（髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症）、脳のがん（星細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫（松果体腫）、膠芽腫、多形性膠芽腫、乏突起膠腫、神経鞘腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍、神経外胚葉性腫瘍）、及び脊髄のがん（神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫）、神経芽細胞腫、レルミット・デュクロ病ならびに松果体腫瘍が挙げられる。

【0239】

例示的な婦人科癌としては、乳房のがん（乳管癌、小葉癌、乳房肉腫、トリプルネガテ

50

イブ乳癌、HER2陽性乳癌、炎症性乳癌、乳頭癌)、子宮のがん(子宮内膜癌)、子宮頸部のがん(子宮頸癌、前腫瘍子宮頸部異形成)、卵巣のがん(卵巣癌(漿液性嚢胞腺癌、粘液性嚢胞腺癌、分類不能癌)、顆粒膜-莢膜細胞腫瘍、セルトリ・ライディッヒ細胞腫瘍、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫)、外陰部のがん(扁平上皮癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、黒色腫)、膣のがん(明細胞癌、扁平上皮癌、ブドウ状肉腫(胎児性横紋筋肉腫)、及び卵管のがん(癌腫)が挙げられる。

【0240】

例示的な皮膚癌としては、黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮癌、カポジ肉腫、メルケル細胞皮膚癌、ほくろ異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、及びケロイドが挙げられる。

【0241】

例示的な頭頸部癌としては、膠芽腫、黒色腫、横紋筋肉腫、リンパ肉腫、骨肉腫、扁平上皮癌、腺癌、口腔癌、喉頭癌、上咽頭癌、鼻腔及び副鼻腔癌、甲状腺及び副甲状腺癌、眼の腫瘍、唇及び口腔の腫瘍ならびに扁平上皮頭頸部癌が挙げられる。

【0242】

本開示の化合物はまた、腫瘍転移の阻害に有用であり得る。

【0243】

発がん性新生物に加えて、本発明の化合物は、軟骨無形成症、軟骨低形成症、小人症、タナトフォリック骨異形成症(TD)(臨床型TD I及びTD II)、アペール症候群、クルーゾン症候群、ジャクソン-ワイス症候群、ベーレースティープンソン脳回状頭皮症候群、ファイファー症候群、ならびに頭蓋骨縫合早期癒合症候群を含むが、これらに限定されない骨格及び軟骨細胞障害の処置に有用である。いくつかの実施形態では、本開示は、骨格及び軟骨細胞障害に罹患している患者を処置する方法を提供する。

【0244】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、アルツハイマー病、HIV、または結核を処置するために使用され得る。

【0245】

本明細書で使用される場合、「8p11骨髄増殖性症候群」という用語は、好酸球増加及びFGFR1の異常と関連する骨髄系/リンパ系新生物を指すことを意味する。

【0246】

本明細書で使用される場合、「細胞」という用語は、インビトロ、エクスピボまたはインビボの細胞を指すことを意味する。いくつかの実施形態では、エクスピボ細胞は、哺乳動物などの生物から切除された組織試料の一部であり得る。いくつかの実施形態では、インビトロ細胞は、細胞培養物中の細胞であり得る。いくつかの実施形態では、インビボ細胞は、哺乳動物などの生物中に生息する細胞である。

【0247】

本明細書で使用される場合、「接触させること」という用語は、インビトロ系またはインビボ系で示された部分を一緒にすることを指す。例えば、FGFR酵素を本明細書に記載される化合物と「接触させること」は、本明細書に記載される化合物を、FGFRを有するヒトなどの個体または患者に投与することに加えて、例えば、FGFR酵素を含有する細胞調製物または精製調製物を含有する試料に本明細書に記載される化合物を導入することも含む。

【0248】

本明細書で使用される場合、交換可能に使用される「個体」または「患者」という用語は、哺乳動物、好ましくはマウス、ラット、他のげっ歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマ、または霊長類を含む任意の動物、最も好ましくはヒトを指す。

【0249】

本明細書で使用される場合、「治療有効量」という語句は、研究者、獣医、医師または他の臨床医によって求められている、組織、系、動物、個体またはヒトにおける生物学的応答または薬物応答を誘発する活性化合物または医薬品の量、例えば、本明細書で開示されるような固体形態またはその塩のいずれかの量などを指す。任意の個々の場合における

10

20

30

40

50

適切な「有効」量は、当業者に既知の手法を使用して決定されてよい。

【0250】

「薬学的に許容される」という語句は、適切な医学的判断の範囲内でヒト及び動物の組織と接触させて使用するのに好適であり、過度の毒性、刺激、アレルギー応答、免疫原性もしくは他の問題または合併症を伴うことなく、妥当な利益／リスク比に見合うような化合物、物質、組成物、及び／または剤形を指すために本明細書で使用される。

【0251】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される担体または賦形剤」という語句は、薬学的に許容される物質、組成物、またはビヒクル、例えば、液体または固体の充填剤、希釈剤、溶媒、または封入材料などを指す。賦形剤または担体は、一般に安全で非毒性であり、生物学的に望ましくないものでも、またはさもなければ望ましくないものでもなく、獣医学的用途に加えてヒトの医薬用途に許容される賦形剤または担体を含む。一実施形態では、各構成成分は、本明細書で定義されるように「薬学的に許容される」。例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, Pa., 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th ed.; Rowe et al., Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009; Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd ed.; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2nd ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, Fla., 2009を参照のこと。

【0252】

本明細書で使用される場合、「処置すること」または「処置」という用語は、疾患を阻害すること、例えば、疾患、状態または障害の病原または総体症状を経験しているか、または示している個体の疾患、状態または障害を阻害すること（すなわち、病原及び／または総体症状のさらなる発生を阻止すること）、あるいは疾患を改善すること、例えば、疾患、状態または障害の病原または総体症状を経験しているか、または示している個体の疾患、状態または障害を改善すること（すなわち、病原及び／または総体症状を逆転させること）、例えば、疾患の重症度を低減させることなどを指す。

【0253】

明確にするために、別個の実施形態と関連して記載される、本発明のある特定の特徴はまた、単一の実施形態で組み合わせて提供され得ると理解される（一方で実施形態は、多数項従属形態で記載されているかのように組み合わせられることが意図される）。逆に、簡潔にするために単一の実施形態と関連して記載される、本発明の様々な特徴はまた、別個に、または任意の好適な部分的組合せで提供され得る。

【0254】

併用療法

1つ以上の追加の医薬品または処置方法、例えば、抗ウイルス剤、化学療法薬もしくは他の抗がん剤、免疫増強剤、免疫抑制剤、放射線、抗腫瘍及び抗ウイルスワクチン、サイトカイン療法（例えば、IL2、GM-CSFなど）、及び／またはチロシンキナーゼ阻害剤などは、FGFR関連疾患、障害もしくは状態、または本明細書に記載されるような疾患もしくは状態の処置のために、本明細書に記載される化合物と組み合わせて使用され得る。薬剤は、単一剤形で本化合物と組み合わせられ得るか、または薬剤は、別個の剤形として同時にもしくは連続して投与され得る。

【0255】

本明細書に記載される化合物は、複数のシグナル伝達経路によって影響を受けるがんなどの疾患を処置するために、1つ以上の他のキナーゼ阻害剤と組み合わせて使用され得る

。例えば、組合せとしては、がんの処置を目的とした以下のキナーゼの1つ以上の阻害剤が挙げられ得る：Akt1、Akt2、Akt3、TGF-βR、Pim、PKA、PKG、PKC、CaM-キナーゼ、ホスホリラーゼキナーゼ、MEKK、ERK、MAPK、mTOR、EGFR、HER2、HER3、HER4、INS-R、IGF-1R、IR-R、PDGFαR、PDGFβR、CSF1R、KIT、FLK-II、KDR/FLK-1、FLK-4、flt-1、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、c-Met、Ron、Sea、TRKA、TRKB、TRKC、FLT3、VEGFR/Flt2、Flt4、EphA1、EphA2、EphA3、EphB2、EphB4、Tie2、Src、Fyn、Lck、Fgr、Btk、Fak、SYK、FRK、JAK、ABL、ALK及びB-Raf。さらに、本明細書に記載されるようなFGFR阻害剤の固体形態は、PIK3/Akt/mTORシグナル伝達経路と関連したキナーゼ、例えば、PI3K、Akt (Akt1、Akt2及びAkt3を含む) ならびにmTORキナーゼなどの阻害剤と組み合わせられ得る。

【0256】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、疾患及び障害の処置のために、酵素またはタンパク質受容体、例えば、HPK1、SBLB、TUT4、A2A/A2B、CD47、CDK2、STING、ALK2、LIN28、ADAR1、MAT2a、RIOK1、HDAC8、WDR5、SMARCA2、及びDCLK1などの1つ以上の阻害剤と組み合わせて使用され得る。例示的な疾患及び障害としては、がん、感染症、炎症及び神経変性障害が挙げられる。

【0257】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、エピジェネティック制御因子を標的とする治療剤と組み合わせて使用され得る。エピジェネティック制御因子の例としては、プロモドメイン阻害剤、ヒストンリジンメチルトランスフェラーゼ、ヒストンアルギニンメチルトランスフェラーゼ、ヒストンデメチラーゼ、ヒストンデアセチラーゼ、ヒストンアセチラーゼ、及びDNAメチルトランスフェラーゼが挙げられる。ヒストンデアセチラーゼ阻害剤としては、例えば、ボリノスタットが挙げられる。

【0258】

がん及び他の増殖性疾患を処置するために、本明細書に記載される化合物は、JAKキナーゼ阻害剤 (ルキソリチニブ、追加のJAK1/2及びJAK1-選択的、バリシチニブもしくはINCB39110)、Pimキナーゼ阻害剤 (例えば、LGH447、INCB053914及びSGI-1776)、PI3K-デルタ選択的及び広域スペクトルPI3K阻害剤 (例えば、INCB50465及びINCB54707)、PI3K-ガンマ選択的阻害剤などのPI3K-ガンマ阻害剤を含む、PI3キナーゼ阻害剤、MEK阻害剤、CSF1R阻害剤 (例えば、PLX3397及びLY3022855)、TAM受容体チロシンキナーゼ阻害剤 (Tyro-3、Axl、及びMer、例えば、INCB81776)、血管新生阻害剤、インターロイキン受容体阻害剤、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤、BRAF阻害剤、mTOR阻害剤、プロテアソーム阻害剤 (ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ)、HDAC阻害剤 (パノビノスタット、ボリノスタット)、DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤、デキサメタゾン、プロモ及び余剰末端ファミリーメンバー阻害剤 (例えば、プロモドメイン阻害剤もしくはBET阻害剤、例えば、OTX015、CPI-0610、INCB54329もしくはINCB57643など)、LSD1阻害剤 (例えば、GSK2979552、INCB59872及びINCB60003)、アルギナーゼ阻害剤 (例えば、INCB1158)、インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ阻害剤 (例えば、エパカドスタット、NLG919もしくはBMS-986205)、PARP阻害剤 (例えば、オラパリブもしくはルカパリブ)、イブルチニブなどのBTKの阻害剤、c-MET阻害剤 (例えば、カプマチニブ)、ALK2阻害剤 (例えば、INCB00928)、またはそれらの組合せを含む、標的療法と組み合わせて使用され得る。

【0259】

がん及び他の増殖性疾患を処置するために、本明細書に記載される化合物は、化学療法剤、核内受容体のアゴニストもしくはアンタゴニスト、または他の抗増殖剤と組み合わせて使用され得る。本明細書に記載される化合物はまた、医学療法、例えば、外科手術または放射線療法、例えば、ガンマ線照射、中性子線放射線療法、電子線放射線療法、陽子療法、近接照射療法、及び全身放射性同位体などと組み合わせて使用され得る。

【0260】

好適な化学療法剤の例としては、アバレリクス、アビラテロン、アフアチニブ、アフリベルセプト、アルデスロイキン、アテムツズマブ、アリトレチノイン、アロプリノール、アルトレタミン、アミドックス、アムサクリン、アナストロゾール、アフィジコロン、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、アキシチニブ、アザシチジン、ベバシズマブ、ベキサロテン、バリシチニブ、ベンダムスチン、ビカルタミド、ブレオマイシン、ボルテゾミブ (bortezomibi)、ボルテゾミブ (bortezomib)、ブリバニブ、ブパルリシブ、ブスルファン静注、ブスルファン経口、カルステロン、campotosar、カペシタビン、カルボプラチン、カルムスチン、セディラニブ、セツキシマブ、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリビン、クロファラビン、クリゾチニブ、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダコミチニブ、ダクチノマイシン、ダルテパリンナトリウム、ダサチニブ、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デシタビン、デガレリクス、デニロイキン、デニロイキンジフチトクス、デオキシコホルマイシン、デクスラゾキサン、ジドックス、ドセタキセル、ドキシソルピシン、ドロロキサフィン (droloxafine)、プロピオン酸ドロモスタノロン、エクリズマブ、エンザルタミド、エピドフィロトキシ (epidophyllotoxin)、エピルビシン、エポチロン、エルロチニブ、エストラムスチン、リン酸エトポシド、エトポシド、エキセメスタン、クエン酸フェンタニル、フィルグラスチム、フロクスウリジン、フルダラビン、フルオロウラシル、フルタミド、フルベストラント、ゲフィチニブ、ゲムシタビン、ゲムツズマブオゾガマイシン、酢酸ゴセレリン、酢酸ヒストレリン、イブリツモマブチウキセタン、イダルビシン、イデラリシブ、イホスファミド、メシル酸イマチニブ、インターフェロンアルファ2a、イリノテカン、ラパチニブジトシレート、レナリドミド、レトロゾール、ロイコボリン、酢酸ロイプロリド、レバミソール、ロナファルニブ、ロムスチン、メクロレタミン (mellorethamine)、酢酸メゲストロール、メルファラン、メルカプトプリン、メトトレキサート、メトキサレン、ミトラマイシン、マイトマイシンC、ミトタン、ミトキサントロン、フェンプロピオン酸ナンドロロン、navelbine、ネシツムマブ、ネララビン、ネラチニブ、ニロチニブ、ニルタミド、ニラパリブ、ノフェツモマブ、オセレリン (oserelin)、オキサリプラチン、パクリタキセル、パミドロネート、パニツムマブ、パノビノスタット、パゾパニブ、ペグアスパラガーゼ、ペグフィルグラスチム、ペメトレキセド二ナトリウム、ペントスタチン、ピララリシブ、ピボプロマン、プリカマイシン、ポナチニブ、ポルフィマー、プレドニゾン、プロカルバジン、キナクリン、ラニビズマブ、ラスブリカーゼ、レゴラフェニブ、レロキサフィン、revlimid、リツキシマブ、ルカパリブ、ルキシソリチニブ、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、スニチニブ、マレイン酸スニチニブ、タモキシファン、テガフル、テモゾロマイド、テニポシド、テストラクトン、テザシタビン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、チピファルニブ、トポテカン、トレミフェン、トシツモマブ、トラスツズマブ、トレチノイン、triapine、トリミドックス、トリプトレリン、ウラシルマスタード、バルルビシン、バンデタニブ、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ピンデシン、ビノレルビン、ボリノスタット、ベリパリブ、タラゾパリブ、及びゾレドロネートのいずれかが挙げられる。

【0261】

がん細胞の増殖及び生存は、複数のシグナル伝達経路の機能不全に影響を受け得る。したがって、異なる酵素／タンパク質／受容体阻害剤が、標的の活性を調節するような標的において異なる選択性を示すそれらを組み合わせて、そのような状態を処置することが有用である。2つ以上のシグナル伝達経路（または所与のシグナル伝達経路に関与する2つ以上の生体分子）を標的とすることは、細胞集団内で生じる薬剤抵抗性の可能性を減少

10

20

30

40

50

させ、及び／または処置の毒性を減少させる場合がある。

【0262】

1つ以上の追加の医薬品、例えば、化学療法薬、抗炎症剤、ステロイド、免疫抑制剤、がん免疫療法剤、代謝酵素阻害剤、ケモカイン受容体阻害剤、及びホスファターゼ阻害剤などに加えて、標的療法、例えば、Bcr-Abl、Flt-3、EGFR、HER2、JAK、c-MET、VEGFR、PDGFR、c-Kit、IGF-1R、RAF、FAK、CDK2、及びCDK4/6キナーゼ阻害剤など、例えば、WO2006/056399に記載されるものなどが、がん及び固形腫瘍を処置するために本開示の処置方法及びレジメンと組み合わせて使用され得る。治療用抗体などの他の薬剤が、がん及び固形腫瘍を処置するために本開示の処置方法及びレジメンと組み合わせて使用され得る。1つ以上の追加の医薬品が、患者に同時にまたは連続して投与され得る。

【0263】

本明細書に開示されるような処置方法は、がんなどの疾患及び本明細書に記載される他の疾患または障害を処置するために、1つ以上の他の酵素／タンパク質／受容体阻害剤療法と組み合わせて使用され得る。例えば、本開示の処置方法及びレジメンは、がんの処置を目的とした以下のキナーゼの1つ以上の阻害剤と組み合わされ得る：Akt1、Akt2、Akt3、BCL2、CDK2、CDK4/6、TGF-βR、PKA、PKG、PKC、CaMキナーゼ、ホスホリラーゼキナーゼ、MEKK、ERK、MAPK、mTOR、EGFR、HER2、HER3、HER4、INS-R、IDH2、IGF-1R、IR-R、PDGFαR、PDGFβR、PI3K（アルファ、ベータ、ガンマ、デルタ、及び複数または選択的）、CSF1R、KIT、FLK-II、KDR/FLK-1、FLK-4、flt-1、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、c-Met、PARP、Ron、Sea、TRKA、TRKB、TRKC、TAMキナーゼ（Axl、Mer、Tyro3）、FLT3、VEGFR/Flt2、Flt4、EphA1、EphA2、EphA3、EphB2、EphB4、Tie2、Src、Fyn、Lck、Fgr、Btk、Fak、SYK、FRK、JAK、ABL、ALKならびにB-Raf。がんを処置するために本開示の処置方法及びレジメンと組み合わされ得る阻害剤の非限定的な例としては、FGFR阻害剤（FGFR1、FGFR2、FGFR3またはFGFR4、例えば、ペミガチニブ（INCB54828）、INCB62079）、EGFR阻害剤（Erb-1またはHER-1としても知られている、例えば、エルロチニブ、ゲフィチニブ、バンデタニブ、オルシメルチニブ、セツキシマブ、ネシツムマブ、またはパニツムマブ）、VEGFR阻害剤または経路遮断薬（例えば、ベバシズマブ、パゾパニブ、スニチニブ、ソラフェニブ、アキシチニブ、レゴラフェニブ、ポナチニブ、カボザンチニブ、バンデタニブ、ラムシルマブ、レンバチニブ、ziv-アフリベルセプト）、PARP阻害剤（例えば、オラパリブ、ルカパリブ、ベリパリブまたはニラパリブ）、JAK阻害剤（JAK1及び／またはJAK2、例えば、ルキソリチニブ、バリシチニブ、イタシチニブ（INCB39110）、LSD1阻害剤（例えば、INCB59872及びINCB60003）、TDO阻害剤、PI3K-デルタ阻害剤（例えば、INCB50465及びINCB50797）、PI3K-ガンマ阻害剤、例えば、PI3K-ガンマ選択的阻害剤など、Pim阻害剤（例えば、INCB53914）、CSF1R阻害剤、TAM受容体チロシンキナーゼ（Tyro-3、Axl、及びMer）、アデノシン受容体アンタゴニスト（例えば、A2a/A2b受容体アンタゴニスト）、HPK1阻害剤、ケモカイン受容体阻害剤（例えば、CCR2またはCCR5阻害剤）、SHP1/2ホスファターゼ阻害剤、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤（HDAC）、例えば、HDAC8阻害剤など、血管新生阻害剤、インターロイキン受容体阻害剤、プロモ及び余剰末端ファミリーメンバー阻害剤（例えば、プロモドメイン阻害剤またはBET阻害剤、例えば、INCB54329及びINCB57643など）、c-MET阻害剤（例えば、カプマチニブ）、抗CD19抗体（例えば、タファシタマブ）、ALK2阻害剤（例えば、INCB00928）、あるいはそれらの組合せが挙げられる。

【0264】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される処置方法は、P I 3 K δ 阻害剤の投与と組み合わせられる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される処置方法は、J A K 阻害剤の投与と組み合わせられる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される処置方法は、J A K 1 または J A K 2 阻害剤（例えば、バリシチニブまたはルキシロチニブ）の投与と組み合わせられる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される処置方法は、J A K 1 阻害剤の投与と組み合わせられる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される処置方法は、J A K 2 よりも選択的である J A K 1 阻害剤の投与と組み合わせられる。

【0265】

併用療法で投与され得る例示的な抗体としては、トラスツズマブ（例えば、抗 H E R 2）、ラニビズマブ（例えば、抗 V E G F - A）、ベバシズマブ（A V A S T I N（商標）、例えば、抗 V E G F）、パニツムマブ（例えば、抗 E G F R）、セツキシマブ（例えば、抗 E G F R）、r i t u x a n（例えば、抗 C D 2 0）、及び c - M E T を対象とする抗体が挙げられるが、これらに限定されない。

【0266】

以下の薬剤のうち1つ以上が、本開示の処置方法と組み合わせて患者に投与されてよく、非限定的な一覧として提示される：細胞増殖抑制剤のシスプラチン、ドキソルビシン、t a x o t e r e、タキソール、エトポシド、イリノテカン、c a m p t o s a r、トポテカン、パクリタキセル、ドセタキセル、エポチロン、タモキシフェン、5-フルオロウラシル、メトトレキサート、テモゾロミド、シクロホスファミド、S C H 6 6 3 3 6、R 1 1 5 7 7 7、L 7 7 8、1 2 3、B M S 2 1 4 6 6 2、I R E S S A（商標）（ゲフィチニブ）、T A R C E V A（商標）（エルロチニブ）、E G F R に対する抗体、イントロン、a r a - C、アドリアマイシン、c y t o x a n、ゲムシタビン、ウラシルマスタード、クロルメチン、イホスファミド、メルファラン、クロラムブシル、ピボプロマン、トリエチレンメラミン、トリエチレンチオホスホラミン、プスルファン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ダカルバジン、フロクスリジン、シタラビン、6-メルカプトプリン、6-チオグアニン、リン酸フルダラビン、オキサリプラチン、ロイコボリン、E L O X A T I N（商標）（オキサリプラチン）、ペントスタチン、ビンブラスチン、ピンクリスチン、ビンデシン、ブレオマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、ミトラマイシン、デオキシコホルマイシン、マイトマイシン-C、L-アスパラギナーゼ、テニポシド 1 7、アルファ-エチニルエストラジオール、ジエチルステルベストロール、テストステロン、プレドニゾン、フルオキシメステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、テストラクトン、酢酸メゲストロール、メチルプレドニゾロン、メチルテストステロン、プレドニゾロン、トリアムシノロン、クロロトリアニセン、ヒドロキシプロゲステロン、アミノグルテチミド、エストラムスチン、酢酸メドロキシプロゲステロン、ロイプロリド、フルタミド、トレミフェン、ゴセレリン、カルボプラチン、ヒドロキシ尿素、アムサクリン、プロカルバジン、ミトタン、ミトキサントロン、レバミソール、n a v e l b i n e、アナストラゾール、レトラゾール（l e t r a z o l e）、カペシタビン、レロキサフィン、ドロロキサフィン、ヘキサメチルメラミン、a v a s t i n、H E R C E P T I N（商標）（トラスツズマブ）、B E X X A R（商標）（トシツモマブ）、V E L C A D E（商標）（ボルテゾミブ）、Z E V A L I N（商標）（イブリツモマブチウキセタン）、T R I S E N O X（商標）（三酸化ヒ素）、X E L O D A（商標）（カペシタビン）、ビノレルビン、ポルフィマー、E R B I T U X（商標）（セツキシマブ）、チオテパ、アルトレタミン、メルファラン、トラスツズマブ、レロゾール（l e r o z o l e）、フルベストラント、エキセメスタン、イホスファミド、リツキシマブ、C 2 2 5（セツキシマブ）、C a m p a t h（アレムツズマブ）、クロファラビン、クラドリビン、アフィジコロン、r i t u x a n、スニチニブ、ダサチニブ、テザシタビン、S m l 1、フルダラビン、ペントスタチン、t r i a p i n e、ジドックス（d i d o x）、トリミドックス、アミドックス（a m i d o x）、3-AP、及び M D L - 1 0 1、7 3 1。

【0267】

本開示の処置方法及びレジメンは、例えば、化学療法、放射線療法、腫瘍標的療法、アジュバント療法、免疫療法または外科手術によって、がんを処置する他の方法と組み合わせてさらに使用され得る。免疫療法の例としては、サイトカイン処置（例えば、インターフェロン、GM-CSF、G-CSF、IL-2）、CRS-207免疫療法、がんワクチン、モノクローナル抗体、二重特異性または多重特異性抗体、抗体薬物複合体、養子T細胞移入、Toll受容体アゴニスト、RIG-Iアゴニスト、腫瘍溶解性ウイルス療法及び免疫調節小分子、例えば、サリドマイドまたはJAK1/2阻害剤、PI3Kδ阻害剤などを含むものが挙げられる。化合物は、1つ以上の抗がん薬、例えば、化学療法剤などと組み合わせて投与され得る。化学療法薬の例としては、アバレリクス、アルデスロイキン、アレムツズマブ、アリトレチノイン、アロプリノール、アルトレタミン、アナストロゾール、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、アザシチジン、ベバシズマブ、ベキサロテン、バリシチニブ、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、ブスルファン静注、ブスルファン経口、カルステロン、カペシタビン、カルボプラチン、カルムスチン、セツキシマブ、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリビン、クロファラビン、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダルテパリンナトリウム、ダサチニブ、ダウノルビシン、デシタビン、デニロイキン、デニロイキンジフチトクス、デクスラゾキサン、ドセタキセル、ドキソルビシン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エクリズマブ、エパカドスタット、エピルビシン、エルロチニブ、エストラムスチン、リン酸エトポシド、エトポシド、エキセメスタン、クエン酸フェンタニル、フィルグラスチム、フロクスウリジン、フルダラビン、フルオロウラシル、フルベストラント、ゲフィチニブ、ゲムシタビン、ゲムツズマブオゾガマイシン、酢酸ゴセレリン、酢酸ヒストレリン、イブリツモマブチウキセタン、イダルビシン、イホスファミド、メシル酸イマチニブ、インターフェロンアルファ2a、イリノテカン、ラパチニブジトシレート、レナリドミド、レトロゾール、ロイコボリン、酢酸ロイプロリド、レバミソール、ロムスチン、メクロレタミン、酢酸メゲストロール、メルファラン、メルカプトプリン、メトトレキサート、メトキサレン、マイトマイシンC、ミトタン、ミトキサントロン、フェンプロピオン酸ナンドロロン、ネララビン、ノフェツモマブ、オキサリプラチン、パクリタキセル、パミドロネート、パニツムマブ、ペグアスパラガーゼ、ペグフィルグラスチム、ペメトレキセドニナトリウム、ペントスタチン、ピボプロマン、プリカマイシン、プロカルバジン、キナクリン、ラスブリカーゼ、リツキシマブ、ルキソリチニブ、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、スニチニブ、マレイン酸スニチニブ、タモキシフェン、テモゾロミド、テニポシド、テストラクトン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、トボテカン、トレミフェン、トシツモマブ、トラスツズマブ、トレチノイン、ウラシルマスタード、バルルビシン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビノレルビン、ボリノスタット、及びゾレドネートのいずれかが挙げられる。

【0268】

化学療法薬の追加の例としては、プロテオソーム阻害剤（例えば、ボルテゾミブ）、サリドマイド、revlimid、及びDNA損傷剤、例えば、メルファラン、ドキソルビシン、シクロホスファミド、ビンクリスチン、エトポシド、カルムスチンなどが挙げられる。

【0269】

例示的なステロイドとしては、コルチコステロイド、例えば、デキサメタゾンまたはプレドニゾンなどが挙げられる。

【0270】

例示的なBcr-Abl阻害剤としては、メシル酸イマチニブ（GLEEVEC（商標））、ニロチニブ、ダサチニブ、ボスチニブ、及びボナチニブ、ならびに薬学的に許容される塩が挙げられる。他の例示的で好適なBcr-Abl阻害剤としては、米国特許第5,521,184号、WO04/005281、及び米国第60/578,491号に開示される属及び種の化合物、及びその薬学的に許容される塩が挙げられる。

【0271】

例示的で好適なF l t-3阻害剤としては、ミドスタウリン、レスタウルチニブ、リニファニブ、スニチニブ、スニチニブ、マレエート、ソラフェニブ、キザルチニブ、クレノラニブ、パクリチニブ、タンズチニブ、P L X 3 3 9 7及びA S P 2 2 1 5、ならびにそれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。他の例示的で好適なF l t-3阻害剤としては、W O 0 3 / 0 3 7 3 4 7、W O 0 3 / 0 9 9 7 7 1、及びW O 0 4 / 0 4 6 1 2 0に開示されるような化合物、及びそれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。

【0272】

例示的で好適なR A F阻害剤としては、ダブラフェニブ、ソラフェニブ、及びベムラフェニブ、ならびにそれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。他の例示的で好適なR A F阻害剤としては、W O 0 0 / 0 9 4 9 5及びW O 0 5 / 0 2 8 4 4 4に開示されるような化合物、及びそれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。

10

【0273】

例示的で好適なF A K阻害剤としては、V S - 4 7 1 8、V S - 5 0 9 5、V S - 6 0 6 2、V S - 6 0 6 3、B I 8 5 3 5 2 0、及びG S K 2 2 5 6 0 9 8、ならびにそれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。他の例示的で好適なF A K阻害剤としては、W O 0 4 / 0 8 0 9 8 0、W O 0 4 / 0 5 6 7 8 6、W O 0 3 / 0 2 4 9 6 7、W O 0 1 / 0 6 4 6 5 5、W O 0 0 / 0 5 3 5 9 5、及びW O 0 1 / 0 1 4 4 0 2に開示されるような化合物、及びそれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。

【0274】

例示的で好適なC D K 4 / 6阻害剤としては、パルボシクリブ、リボシクリブ、トリラシクリブ、レロシクリブ、及びアベマシクリブ、ならびにそれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。他の例示的で好適なC D K 4 / 6阻害剤としては、W O 0 9 / 0 8 5 1 8 5、W O 1 2 / 1 2 9 3 4 4、W O 1 1 / 1 0 1 4 0 9、W O 0 3 / 0 6 2 2 3 6、W O 1 0 / 0 7 5 0 7 4、及びW O 1 2 / 0 6 1 1 5 6に開示されるような化合物、及びそれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。

20

【0275】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、特にイマチニブまたは他のキナーゼ阻害剤に耐性がある患者を処置するために、イマチニブを含む1つ以上の他のキナーゼ阻害剤と組み合わせて使用され得る。

【0276】

いくつかの実施形態では、本開示の処置方法は、がんの処置において化学療法薬と組み合わせて使用され得、その毒性作用の憎悪をもたらすことなく、化学療法剤単独での応答と比較した場合に処置応答を改善する場合がある。いくつかの実施形態では、本開示の処置方法は、本明細書で提供される化学療法薬と組み合わせて使用され得る。例えば、多発性骨髄腫の処置に使用される追加の医薬品としては、メルファラン、メルファランとプレドニゾン [M P]、ドキシソルピシン、デキサメタゾン、及びV e l c a d e (ボルテゾミブ)が挙げられ得るが、これらに限定されない。多発性骨髄腫の処置に使用されるさらに追加の薬剤としては、B c r - A b l、F l t-3、R A F及びF A Kキナーゼ阻害剤が挙げられる。いくつかの実施形態では、薬剤は、アルキル化剤、プロテアソーム阻害剤、コルチコステロイド、または免疫調節剤である。アルキル化剤の例としては、シクロホスファミド (C Y)、メルファラン (M E L)、及びベンダムスチンが挙げられる。いくつかの実施形態では、プロテアソーム阻害剤はカルフィルゾミブである。いくつかの実施形態では、コルチコステロイドはデキサメタゾン (D E X)である。いくつかの実施形態では、免疫調節剤は、レナリドミド (L E N)またはボマリドミド (P O M)である。相加効果または相乗効果は、本開示の処置方法を追加の薬剤と組み合わせる場合の望ましい結果である。

30

40

【0277】

薬剤は、単一のまたは連続した剤形で本処置方法の、ヒトP D-1もしくはヒトP D-L 1と結合する化合物1及び／または抗体、またはその抗原結合断片と組み合わせられ得るか、あるいは薬剤は、別個の剤形として同時にまたは連続して投与され得る。

50

【0278】

いくつかの実施形態では、デキサメタゾンなどのコルチコステロイドは、本開示の処置方法と組み合わせて患者に投与され、その場合にデキサメタゾンは、連続的とは対照的に間欠的に投与される。

【0279】

本明細書に記載される処置方法は、別の免疫原性剤、例えば、がん性細胞、精製した腫瘍抗原（組換えタンパク質、ペプチド、及び炭水化物分子を含む）、細胞、ならびに免疫刺激サイトカインをコードする遺伝子でトランスフェクトした細胞などと組み合わせられ得る。使用され得る腫瘍ワクチンの非限定的な例としては、黒色腫抗原のペプチド、例えば、gp100、MAGE抗原、Trp-2、MART1及び／またはチロシナーゼのペプチドなど、あるいはサイトカインGM-CSFを発現するようにトランスフェクトした腫瘍細胞が挙げられる。

10

【0280】

本明細書に記載される処置方法は、がんを処置するためのワクチン接種プロトコールと組み合わせて使用され得る。いくつかの実施形態では、腫瘍細胞は、GM-CSFを発現するように形質導入される。いくつかの実施形態では、腫瘍ワクチンとしては、ヒトのがんに関連するウイルス、例えば、ヒトパピローマウイルス（HPV）、肝炎ウイルス（HBV及びHCV）ならびにカポジヘルペス肉腫ウイルス（KHSV）などに由来するタンパク質が挙げられる。いくつかの実施形態では、本開示の処置方法及びレジメンは、腫瘍特異的抗原、例えば、腫瘍組織自体から単離された熱ショックタンパク質などと組み合わせて使用され得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される処置方法は、強力な抗腫瘍応答を活性化するために、樹状細胞免疫化と組み合わせられ得る。

20

【0281】

本開示の処置方法及びレジメンは、腫瘍細胞をFeアルファまたはFeガンマ受容体発現エフェクター細胞の標的とする二重特異性大環状ペプチドと組み合わせて使用され得る。本開示の処置方法及びレジメンはまた、宿主の免疫応答性を活性化する大環状ペプチドとも組み合わせられ得る。

【0282】

いくつかのさらなる実施形態では、本開示の処置方法は、骨髄移植または幹細胞移植の前、その間、及び／またはその後他の治療剤を患者に投与することと組み合わせられる。本開示の処置方法及びレジメンは、造血起源の様々な腫瘍を処置するために骨髄移植と組み合わせて使用され得る。

30

【0283】

2つ以上の医薬品が、上記実施形態のいずれかで述べられているように患者に投与される場合、それらは同時に、別々に、順次、または（例えば、3つ以上の薬剤の場合に）組み合わせて投与され得る。

【0284】

これらの化学療法剤の多くを安全かつ効果的に投与する方法が、当業者に既知である。加えて、それらの投与は標準的な文献に記載されている。例えば、化学療法剤の多くの投与は、「Physicians' Desk Reference」（PDR、例えば、1996 edition, Medical Economics Company, Montvale, NJ）に記載されていて、その開示はその全体が記載されているかのように参照によって本明細書に組み込まれる。

40

【0285】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて使用され得る。例示的な免疫チェックポイント阻害剤としては、免疫チェックポイント分子、例えば、CD27、CD28、CD40、CD122、CD96、CD73、CD47、OX40、GITR、CSF1R、JAK、PI3Kデルタ、PI3Kガンマ、TAM、アルギナーゼ、CD137（4-1BBとしても知られる）、ICOS、A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、LAG3（例えば

50

、INCA GN2385)、TIM3 (例えば、INCB2390)、VISTA、PD-1、PD-L1及びPD-L2などに対する阻害剤が挙げられる。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子は、CD27、CD28、CD40、ICOS、OX40 (例えば、INCA GN1949)、GITR (例えば、INCA GN1876) 及びCD137から選択される刺激性チェックポイント分子である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子は、A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、IDO、KIR、LAG3、PD-1、TIM3、及びVISTAから選択される阻害チェックポイント分子である。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、KIR阻害剤、TIGIT阻害剤、LAIR1阻害剤、CD160阻害剤、2B4阻害剤及びTGFRベータ阻害剤から選択される1つ以上の薬剤と組み合わせて使用され得る。

10

【0286】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、小分子PD-L1阻害剤である。いくつかの実施形態では、小分子PD-L1阻害剤は、米国特許公開番号US20170107216、US20170145025、US20170174671、US20170174679、US20170320875、US20170342060、US20170362253、及びUS20180016260 (その各々の全体が、あらゆる目的のために参照によって組み込まれる) に記載されているPD-L1アッセイにおいて、1 µM未満、100 nM未満、10 nM未満または1 nM未満のIC50を有する。

20

【0287】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、PD-1の阻害剤、例えば、抗PD-1モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、抗PD-1モノクローナル抗体は、MGA012、ニボルマブ、ペンブロリズマブ (MK-3475としても知られる)、ピジリズマブ、SHR-1210、PDR001、イピルミマブ (ipilimumab) またはAMP-224である。いくつかの実施形態では、抗PD-1モノクローナル抗体は、ニボルマブまたはペンブロリズマブである。いくつかの実施形態では、抗PD1抗体はペンブロリズマブである。いくつかの実施形態では、抗PD1抗体はニボルマブである。いくつかの実施形態では、抗PD-1モノクローナル抗体は、MGA012 (レチファンリマブ) である。いくつかの実施形態では、抗PD1抗体はSHR-1210である。他の抗がん剤 (複数可) としては、4-1BBなどの抗体治療薬 (例えば、ウレルマブ、ウトミルマブ) が挙げられる。

30

【0288】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、INCB086550と組み合わせて使用され得る。

【0289】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、PD-L1の阻害剤、例えば、抗PD-L1モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、抗PD-L1モノクローナル抗体は、BMS-935559、MED14736、MPDL3280A (RG7446としても知られる)、またはMSB0010718Cである。いくつかの実施形態では、抗PD-L1モノクローナル抗体は、MPDL3280AまたはMED14736である。

40

【0290】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、CTLA-4の阻害剤、例えば、抗CTLA-4抗体である。いくつかの実施形態では、抗CTLA-4抗体は、イピリムマブ、トレメリムマブ、AGEN1884、またはCP-675,206である。

【0291】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、LAG3の阻害剤、例えば、抗LAG3抗体である。いくつかの実施形態では、抗LAG3抗体は、BMS-

50

986016、LAG525、またはINCAGN2385である。

【0292】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、TIM3の阻害剤、例えば、抗TIM3抗体である。いくつかの実施形態では、抗TIM3抗体は、INCAGN2390、MBG453、またはTSR-022である。

【0293】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、GITRの阻害剤、例えば、抗GITR抗体である。いくつかの実施形態では、抗GITR抗体は、TRX518、MK-4166、INCAGN1876、MK-1248、AMG228、BMS-986156、GWN323、またはMEDI1873である。

10

【0294】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、OX40のアゴニスト、例えば、OX40アゴニスト抗体またはOX40L融合タンパク質である。いくつかの実施形態では、抗OX40抗体は、MEDI0562、MOXR-0916、PF-04518600、GSK3174998、またはBMS-986178である。いくつかの実施形態では、OX40L融合タンパク質は、MEDI6383である。

【0295】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、CD20の阻害剤、例えば、抗CD20抗体である。いくつかの実施形態では、抗CD20抗体は、オビヌツズマブまたはリツキシマブである。

20

【0296】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、CD19の阻害剤、例えば、抗CD19抗体である。いくつかの実施形態では、抗CD19抗体は、タファシタマブである。

【0297】

本開示の化合物は、二重特異性抗体と組み合わせて使用され得る。いくつかの実施形態では、二重特異性抗体のドメインのうち1つが、PD-1、PD-L1、CTLA-4、GITR、OX40、TIM3、LAG3、CD137、ICOS、CD3またはTGFB受容体を標的とする。

【0298】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、1つ以上の代謝酵素阻害剤と組み合わせて使用され得る。いくつかの実施形態では、代謝酵素阻害剤は、IDO1、TDO、またはアルギナーゼの阻害剤である。IDO1阻害剤の例としては、エパカドスタット、NLG919、BMS-986205、PF-06840003、IOM2983、RG-70099及びLY338196が挙げられる。

30

【0299】

本開示の化合物は、疾患、例えば、がんまたは感染症などを処置するために1つ以上の免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて使用され得る。例示的な免疫チェックポイント阻害剤としては、免疫チェックポイント分子、例えば、CBL-B、CD20、CD28、CD40、CD70、CD122、CD96、CD73、CD47、CDK2、GITR、CSF1R、JAK、PI3Kデルタ、PI3Kガンマ、TAM、アルギナーゼ、HPK1、CD137（4-1BBとしても知られる）、ICOS、A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、LAG3、TIM3、TLR（TLR7/8）、TIGIT、CD112R、VISTA、PD-1、PD-L1及びPD-L2などに対する阻害剤が挙げられる。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子は、CD27、CD28、CD40、ICOS、OX40、GITR及びCD137から選択される刺激性チェックポイント分子である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子は、A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、IDO、KIR、LAG3、PD-1、TIM3、TIGIT、及びVISTAから選択される阻害チェックポイント分子である。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は

40

50

、K I R阻害剤、T I G I T阻害剤、L A I R 1阻害剤、C D 1 6 0阻害剤、2 B 4阻害剤及びT G F Rベータ阻害剤から選択される1つ以上の薬剤と組み合わせて使用され得る。

【0300】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、免疫チェックポイント分子、例えば、O X 4 0、C D 2 7、G I T R、及びC D 1 3 7（4-1 B Bとしても知られる）の1つ以上のアゴニストと組み合わせて使用され得る。

【0301】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、抗P D 1抗体、抗P D-L 1抗体、または抗C T L A-4抗体である。

【0302】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、P D-1またはP D-L 1の阻害剤、例えば、抗P D-1または抗P D-L 1モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、抗P D-1または抗P D-L 1抗体は、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、アテゾリズマブ、デュルバルマブ、アベルマブ、セミプリマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、チスレリズマブ、スパルタリズマブ（P D R 0 0 1）、セトレリマブ（J N J-6 3 7 2 3 2 8 3）、トリパリマブ（J S 0 0 1）、カムレリズマブ（S H R-1 2 1 0）、シンチリマブ（I B I 3 0 8）、A B 1 2 2（G L S-0 1 0）、A M P-2 2 4、A M P-5 1 4/M E D I-0 6 8 0、B M S 9 3 6 5 5 9、J T X-4 0 1 4、B G B-1 0 8、S H R-1 2 1 0、M E D I 4 7 3 6、F A Z 0 5 3、B C D-1 0 0、K N 0 3 5、C S 1 0 0 1、B A T 1 3 0 6、L Z M 0 0 9、A K 1 0 5、H L X 1 0、S H R-1 3 1 6、C B T-5 0 2（T Q B 2 4 5 0）、A 1 6 7（K L-A 1 6 7）、S T I-A 1 0 1（Z K A B 0 0 1）、C K-3 0 1、B G B-A 3 3 3、M S B-2 3 1 1、H L X 2 0、T S R-0 4 2、またはL Y 3 3 0 0 0 5 4である。いくつかの実施形態では、P D-1またはP D-L 1の阻害剤は、米国特許第7, 488, 802号、同第7, 943, 743号、同第8, 008, 449号、同第8, 168, 757号、同第8, 217, 149号、もしくは同第10, 308, 644号、米国公開第2017/0145025号、同第2017/0174671号、同第2017/0174679号、同第2017/0320875号、同第2017/0342060号、同第2017/0362253号、同第2018/0016260号、同第2018/0057486号、同第2018/0177784号、同第2018/0177870号、同第2018/0179179号、同第2018/0179201号、同第2018/0179202号、同第2018/0273519号、同第2019/0040082号、同第2019/0062345号、同第2019/0071439号、同第2019/0127467号、同第2019/0144439号、同第2019/0202824号、同第2019/0225601号、同第2019/0300524号、もしくは同第2019/0345170号、またはP C T公開番号W O 0 3 0 4 2 4 0 2、W O 2 0 0 8 1 5 6 7 1 2、W O 2 0 1 0 0 8 9 4 1 1、W O 2 0 1 0 0 3 6 9 5 9、W O 2 0 1 1 0 6 6 3 4 2、W O 2 0 1 1 1 5 9 8 7 7、W O 2 0 1 1 0 8 2 4 0 0、もしくはW O 2 0 1 1 1 6 1 6 9 9に開示されるものであり、その各々の全体が参照によって本明細書に組み込まれる。いくつかの実施形態では、P D-L 1の阻害剤は、I N C B 0 8 6 5 5 0である。

【0303】

いくつかの実施形態では、抗体は抗P D-1抗体、例えば、抗P D-1モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、抗P D-1抗体は、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、セミプリマブ、スパルタリズマブ、カムレリズマブ、セトレリマブ、トリパリマブ、シンチリマブ、A B 1 2 2、A M P-2 2 4、J T X-4 0 1 4、B G B-1 0 8、B C D-1 0 0、B A T 1 3 0 6、L Z M 0 0 9、A K 1 0 5、H L X 1 0、またはT S R-0 4 2である。いくつかの実施形態では、抗P D-1抗体は、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、セミプリマブ、スパルタリズマブ、カムレリズマブ、セトレリマブ、トリパリマブ、またはシンチリマブである。いくつかの実施形態では、抗P D-1抗体はペンブロリズマブである。いくつかの実施形態では、抗P D-1抗体はニボルマブである。いくつかの

10

20

30

40

50

実施形態では、抗PD-1抗体はセンプリマブである。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体はスパルタリズマブである。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体はカムレリズマブである。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体はセトレリマブである。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体はトリパリマブである。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体はシンチリマブである。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体はAB122である。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体はAMP-224である。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体はJTX-4014である。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体はBGB-108である。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体はBCD-100である。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体はBAT1306である。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体はLZM009である。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体はAK105である。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体はHLX10である。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体はTSR-042である。いくつかの実施形態では、抗PD-1モノクローナル抗体は、ニボルマブまたはペンブロリズマブである。いくつかの実施形態では、抗PD1抗体はSHR-1210である。他の抗がん剤（複数可）としては、抗体治療薬、例えば、4-1BB（例えば、ウレルマブ、ウトミルマブ）などが挙げられる。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、PD-L1の阻害剤、例えば、抗PD-L1モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、抗PD-L1モノクローナル抗体は、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、チスレリズマブ、BMS-935559、MED14736、アテゾリズマブ（MPDL3280A、RG7446としても知られる）、アベルマブ（MSB0010718C）、FAZ053、KN035、CS1001、SHR-1316、CBT-502、A167、STI-A101、CK-301、BGB-A333、MSB-2311、HLX20、またはLY3300054である。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体は、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、またはチスレリズマブである。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体はアテゾリズマブである。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体はアベルマブである。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体はデュルバルマブである。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体はチスレリズマブである。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体はBMS-935559である。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体はMED14736である。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体はFAZ053である。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体はKN035である。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体はCS1001である。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体はSHR-1316である。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体はCBT-502である。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体はA167である。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体はSTI-A101である。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体はCK-301である。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体はBGB-A333である。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体はMSB-2311である。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体はHLX20である。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体はLY3300054である。

【0304】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、PD-L1に結合する小分子、またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、PD-L1に結合して内在化させる小分子、またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、US2018/0179201、US2018/0179197、US2018/0179179、US2018/0179202、US2018/0177784、US2018/0177870、米国第16/369,654号（2019年3月29日出願）、及び米国第62/688,164号におけるものから選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、その各々の全体が参照によって本明細書に組み込まれる。

【0305】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、K I R、T I G I T、L A I R 1、C D 1 6 0、2 B 4 及び T G F R ベータの阻害剤である。

【0306】

いくつかの実施形態では、阻害剤は M C L A - 1 4 5 である。

【0307】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、C T L A - 4 の阻害剤、例えば、抗 C T L A - 4 抗体である。いくつかの実施形態では、抗 C T L A - 4 抗体は、イピリムマブ、トレメリムマブ、A G E N 1 8 8 4、または C P - 6 7 5、2 0 6 である。

【0308】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、L A G 3 の阻害剤、例えば、抗 L A G 3 抗体である。いくつかの実施形態では、抗 L A G 3 抗体は、B M S - 9 8 6 0 1 6、L A G 5 2 5、I N C A G N 2 3 8 5、またはエフチラギモドアルファ (I M P 3 2 1) である。

【0309】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、C D 7 3 の阻害剤である。いくつかの実施形態では、C D 7 3 の阻害剤はオレクルマブである。

【0310】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、T I G I T の阻害剤である。いくつかの実施形態では、T I G I T の阻害剤は O M P - 3 1 M 3 2 である。

【0311】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、V I S T A の阻害剤である。いくつかの実施形態では、V I S T A の阻害剤は、J N J - 6 1 6 1 0 5 8 8 または C A - 1 7 0 である。

【0312】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、B 7 - H 3 の阻害剤である。いくつかの実施形態では、B 7 - H 3 の阻害剤は、エノブリツズマブ、M G D 0 0 9、または 8 H 9 である。

【0313】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、K I R の阻害剤である。いくつかの実施形態では、K I R の阻害剤は、リリルマブまたは I P H 4 1 0 2 である。

【0314】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、A 2 a R の阻害剤である。いくつかの実施形態では、A 2 a R の阻害剤は、C P I - 4 4 4 である。

【0315】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、T G F - ベータの阻害剤である。いくつかの実施形態では、T G F - ベータの阻害剤は、トラベデルセン、ガルセルチニブ (g a l u s e r t i n i b)、または M 7 8 2 4 である。

【0316】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、P I 3 K - ガンマの阻害剤である。いくつかの実施形態では、P I 3 K - ガンマの阻害剤は I P I - 5 4 9 である。

【0317】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、C D 4 7 の阻害剤である。いくつかの実施形態では、C D 4 7 の阻害剤は、H u 5 F 9 - G 4 または T T I - 6 2 1 である。

【0318】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、C D 7 3 の阻害剤である。いくつかの実施形態では、C D 7 3 の阻害剤は、M E D I 9 4 4 7 である。

10

20

30

40

50

【0319】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、CD70の阻害剤である。いくつかの実施形態では、CD70の阻害剤は、クサツズマブまたはBMS-936561である。

【0320】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、TIM3の阻害剤、例えば、抗TIM3抗体である。いくつかの実施形態では、抗TIM3抗体は、INCAGN2390、MBG453、またはTSR-022である。

【0321】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、CD20の阻害剤、例えば、抗CD20抗体である。いくつかの実施形態では、抗CD20抗体は、オビヌツズマブまたはリツキシマブである。

10

【0322】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子のアゴニストは、OX40、CD27、CD28、GITR、ICOS、CD40、TLR7/8、及びCD137（4-1BBとしても知られる）のアゴニストである。

【0323】

いくつかの実施形態では、CD137のアゴニストはウレルマブである。いくつかの実施形態では、CD137のアゴニストはウトミルマブである。

【0324】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子のアゴニストは、GITRの阻害剤である。いくつかの実施形態では、GITRのアゴニストは、TRX518、MK-4166、INCAGN1876、MK-1248、AMG228、BMS-986156、GWN323、MEDI1873、またはMEDI6469である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子のアゴニストは、OX40のアゴニスト、例えば、OX40アゴニスト抗体またはOX40L融合タンパク質である。いくつかの実施形態では、抗OX40抗体は、INCAGN01949、MEDI0562（タボリマブ）、MOXR-0916、PF-04518600、GSK3174998、BMS-986178、または9B12である。いくつかの実施形態では、OX40L融合タンパク質は、MEDI6383である。

20

【0325】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子のアゴニストは、CD40のアゴニストである。いくつかの実施形態では、CD40のアゴニストは、CP-870893、ADC-1013、CDX-1140、SEA-CD40、RO7009789、JNJ-64457107、APX-005M、またはChilob 7/4である。

【0326】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子のアゴニストは、ICOSのアゴニストである。いくつかの実施形態では、ICOSのアゴニストは、GSK-3359609、JTX-2011、またはMEDI-570である。

【0327】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子のアゴニストは、CD28のアゴニストである。いくつかの実施形態では、CD28のアゴニストはセラリズマブである。

40

【0328】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子のアゴニストは、CD27のアゴニストである。いくつかの実施形態では、CD27のアゴニストはバルリルマブである。

【0329】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子のアゴニストは、TLR7/8のアゴニストである。いくつかの実施形態では、TLR7/8のアゴニストはMEDI9197である。

【0330】

50

本開示の化合物は、二重特異性抗体と組み合わせて使用され得る。いくつかの実施形態では、二重特異性抗体のドメインのうち1つが、PD-1、PD-L1、CTLA-4、GITR、OX40、TIM3、LAG3、CD137、ICOS、CD3またはTGFβ受容体を標的とする。いくつかの実施形態では、二重特異性抗体は、PD-1及びPD-L1に結合する。いくつかの実施形態では、PD-1及びPD-L1に結合する二重特異性抗体は、MCLA-136である。いくつかの実施形態では、二重特異性抗体は、PD-L1及びCTLA-4に結合する。いくつかの実施形態では、PD-L1及びCTLA-4に結合する二重特異性抗体は、AK104である。

【0331】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、1つ以上の代謝酵素阻害剤と組み合わせて使用され得る。いくつかの実施形態では、代謝酵素阻害剤は、IDO1、TDO、またはアルギナーゼの阻害剤である。IDO1阻害剤の例としては、エパカドスタット、NLG919、BMS-986205、PF-06840003、IOM2983、RG-70099及びLY338196が挙げられる。アルギナーゼ阻害剤の阻害剤としては、INCBI158が挙げられる。

【0332】

全体を通して提供されるように、追加の化合物、阻害剤、薬剤などは、単一のもしくは連続した剤形で本化合物と組み合わせられ得るか、またはそれらは、別個の剤形として同時にもしくは連続して投与され得る。

【0333】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、がんなどの疾患を処置するために1つ以上の薬剤と組み合わせて使用され得る。いくつかの実施形態では、薬剤は、アルキル化剤、プロテアソーム阻害剤、コルチコステロイド、または免疫調節剤である。アルキル化剤の例としては、シクロホスファミド(CY)、メルファラン(MEL)、及びベンダムスチンが挙げられる。いくつかの実施形態では、プロテアソーム阻害剤はカルフィルゾミブである。いくつかの実施形態では、コルチコステロイドはデキサメタゾン(DEX)である。いくつかの実施形態では、免疫調節剤は、レナリドミド(LEN)またはポマリドミド(POM)である。

【0334】

本開示の化合物と組み合わせた使用が企図される好適な抗ウイルス剤は、ヌクレオシド及びヌクレオチド逆転写酵素阻害剤(NRTI)、非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤(NNRTI)、プロテアーゼ阻害剤ならびに他の抗ウイルス薬を含み得る。

【0335】

例示的で好適なNRTIとしては、ジドブジン(AZT)、ジダノシン(ddI)、ザルシタビン(ddC)、スタブジン(d4T)、ラミブジン(3TC)、アバカビル(1592U89)、アデホビルジピボキシル[ビス(POM)-PMEA]、ロブカビル(BMS-180194)、BCH-10652、エミトリシタビン(emitricitabine)[(-)-FTC]、ベータ-L-FD4(ベータ-L-D4Cとも呼ばれ、ベータ-L-2'、3'-ジクレオキシ-5-フルオロシチデンと命名される)、DAPD、((-)-ベータ-D-2,6-ジアミノ-プリンジオキソラン)、及びロデノシン(FddA)が挙げられる。典型的で好適なNNRTIとしては、ネビラピン(BI-RG-587)、デラビラジン(delaviradine)(BHAP、U-90152)、エファビレンツ(DMP-266)、PNU-142721、AG-1549、MKC-442(1-(エトキシメチル)-5-(1-メチルエチル)-6-(フェニルメチル)-2,4(1H,3H)-ピリミジンジオン)、ならびに(+)-カラノリドA(NSC-675451)及びBが挙げられる。典型的で好適なプロテアーゼ阻害剤としては、サキナビル(Ro31-8959)、リトナビル(ABT-538)、インジナビル(MK-639)、ネルフナビル(nelfinavir)(AG-1343)、アンブレナビル(141W94)、ラシナビル(BMS-234475)、DMP-450、BMS-2322623、ABT-378、及びAG-1549が挙げられる。他の

10

20

30

40

50

抗ウイルス剤としては、ヒドロキシ尿素、リバビリン、IL-2、IL-12、ペンタフシド及びYissum Project No. 11607が挙げられる。

【0336】

がんを処置するために本明細書に記載される化合物と組み合わせて使用するのに好適な薬剤としては、化学療法剤、標的がん療法、免疫療法または放射線療法が挙げられる。本明細書に記載される化合物は、乳癌及び他の腫瘍を処置するために抗ホルモン剤と組み合わせると効果的な場合がある。好適な例は、タモキシフェン及びトレミフェンを含むが、これらに限定されない抗エストロゲン剤、レトロゾール、アナストロゾール、及びエキセメスタンを含むが、これらに限定されないアロマターゼ阻害剤、副腎皮質ステロイド（例えば、プレドニゾン）、プロゲステン（例えば、酢酸メゲストロール）、ならびにエストロゲン受容体アンタゴニスト（例えば、フルベストラント）である。前立腺癌及び他のがんの処置に使用される好適な抗ホルモン剤もまた、本明細書に記載される化合物と組み合わせられてよい。これらとしては、フルタミド、ビカルタミド、及びニルタミドを含むが、これらに限定されない抗アンドロゲン、ロイプロリド、ゴセレリン、トリプトレリン、及びヒストレリンを含む黄体形成ホルモン放出ホルモン（LHRH）類似体、LHRHアンタゴニスト（例えば、デガレリクス）、アンドロゲン受容体遮断薬（例えば、エンザルタミド）ならびにアンドロゲン産生を阻害する薬剤（例えば、アピラテロン）が挙げられる。

10

【0337】

本明細書に記載される化合物は、特に標的療法に対して一次または獲得耐性を発現している患者のために、膜受容体キナーゼに対する他の薬剤と組み合わせられてよいが、またはそれらと順に組み合わせられてよい。これらの治療剤としては、EGFR、Her2、VEGFR、c-Met、Ret、IGFR1、またはFlt-3に対する、ならびにBcr-Abl及びEML4-Ablなどのがん関連融合プロテインキナーゼに対する阻害剤または抗体が挙げられる。EGFRに対する阻害剤としては、ゲフィチニブ及びエルロチニブが挙げられ、EGFR/Her2に対する阻害剤としては、ダコミチニブ、アファチニブ、ラピチニブ（lapatinib）及びネラチニブが挙げられるが、これらに限定されない。EGFRに対する抗体としては、セツキシマブ、パニツムマブ及びネシツムマブが挙げられるが、これらに限定されない。c-Metの阻害剤は、FGFR阻害剤と組み合わせられてよい。これらとしては、オナルツムズマブ（onartumzumab）、チバンチニブ、及びINC-280が挙げられる。Abl（またはBcr-Abl）に対する薬剤としては、イマチニブ、ダサチニブ、ニロチニブ、及びボナチニブが挙げられ、Abl（またはEML4-Abl）に対する薬剤としては、クリゾチニブが挙げられる。

20

30

【0338】

血管新生阻害剤は、FGFR阻害剤と組み合わせると一部の腫瘍で有効な場合がある。これらとしては、VEGFもしくはVEGFRに対する抗体またはVEGFRのキナーゼ阻害剤が挙げられる。VEGFに対する抗体または他の治療用タンパク質としては、ベバシズマブ及びアフリベルセプトが挙げられる。VEGFRキナーゼの阻害剤及び他の抗血管新生阻害剤としては、スニチニブ、ソラフェニブ、アキシチニブ、セジラニブ、パゾパニブ、レゴラフェニブ、ブリバニブ、及びバンデタニブが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0339】

細胞内シグナル伝達経路の活性化は、がんでは頻繁であり、これらの経路の構成要素を標的とする薬剤は、有効性を高めて、耐性を減少させるために受容体標的化剤と組み合わされている。本明細書に記載される化合物と組み合わせられる場合がある薬剤の例としては、PI3K-AKT-mTOR経路の阻害剤、Raf-MAPK経路の阻害剤、JAK-STAT経路の阻害剤、ならびにタンパク質シャペロン及び細胞周期進行の阻害剤が挙げられる。

【0340】

PI3キナーゼに対する薬剤としては、トピララリシブ（topilralalisib

50

）、イデラリシブ、ブパルリシブが挙げられるが、これらに限定されない。mTORの阻害剤、例えば、ラパマイシン、シロリムス、テムシロリムス、及びエベロリムスなどは、FGFR阻害剤と組み合わせられてよい。他の好適な例としては、ベムラフェニブ及びダブラフェニブ（Raf阻害剤）ならびにトラメチニブ、セルメチニブ及びGDC-0973（MEK阻害剤）が挙げられるが、これらに限定されない。1つ以上のJAKの阻害剤（例えば、ルキソリチニブ、バリシチニブ、トファシチニブ）、Hsp90の阻害剤（例えば、タネスピマイシン）、サイクリン依存性キナーゼの阻害剤（例えば、パルボシクリブ）、HDACの阻害剤（例えば、パノビノスタット）、PARPの阻害剤（例えば、オラパリブ）、及びプロテアソームの阻害剤（例えば、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ）もまた、本明細書に記載される化合物と組み合わせられ得る。いくつかの実施形態では、JAK阻害剤は、JAK2及びJAK3よりもJAK1に対して選択的である。

10

【0341】

本明細書に記載される化合物と組み合わせて使用するための他の好適な薬剤としては、化学療法の組合せ、例えば、肺癌及び他の固形腫瘍に使用される白金系ダブレット（シスプラチンもしくはカルボプラチンとゲムシタビン、シスプラチンもしくはカルボプラチンとドセタキセル、シスプラチンもしくはカルボプラチンとパクリタキセル、シスプラチンもしくはカルボプラチンとペメトレキセド）またはゲムシタビンとパクリタキセル結合粒子（Abraxane（登録商標））などが挙げられる。

【0342】

好適な化学療法剤または他の抗がん剤としては、例えば、アルキル化剤（ナイトロジェンマスタード、エチレンイミン誘導体、スルホン酸アルキル、ニトロソウレア及びトリアゼンを含むが、これらに限定されない）、例えば、ウラシルマスタード、クロルメチン、シクロホスファミド（Cytosan（商標））、イホスファミド、メルファラン、クロラムブシル、ピボプロマン、トリエチレン-メラミン、トリエチレンチオホスホラミン、ブスルファン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ダカルバジン、及びテモゾロミドなどが挙げられる。

20

【0343】

本明細書に記載される化合物と組み合わせて使用するための他の好適な薬剤としては、ステロイド、例えば、17アルファ-エチニルエストラジオール、ジエチルスチルベストロール、テストステロン、プレドニゾン、フルオキシメステロン、メチルプレドニゾン、メチルテストステロン、プレドニゾロン、トリアムシノロン、クロロトリアニセン、ヒドロキシプロゲステロン、アミノグルテチミド、及び酢酸メドロキシプロゲステロンを含むものが挙げられる。

30

【0344】

本明細書に記載される化合物と組み合わせて使用するための他の好適な薬剤としては、場合により、カルムスチン（BCNU）及びシスプラチンなどの他の化学療法薬を伴うダカルバジン（DTIC）、DTIC、BCNU、シスプラチン及びタモキシフェンからなる「Dartmouthレジメン」、シスプラチン、ビンブラスチン、及びDTICの組合せ、またはテモゾロミドが挙げられる。本明細書に記載される化合物はまた、インターフェロンアルファ、インターロイキン2、及び腫瘍壊死因子（TNF）などのサイトカインを含む、免疫療法薬と組み合わせられてもよい。

40

【0345】

好適な化学療法剤または他の抗がん剤としては、例えば、代謝拮抗薬（葉酸アンタゴニスト、ピリミジン類似体、プリン類似体及びアデノシンデアミナーゼ阻害剤を含むが、これらに限定されない）、例えば、メトトレキサート、5-フルオロウラシル、フロクスウリジン、シタラビン、6-メルカプトプリン、6-チオグアニン、リン酸フルダラビン、ペントスタチン、及びゲムシタビンなどが挙げられる。

【0346】

好適な化学療法剤または他の抗がん剤としてはさらに、例えば、ある特定の天然物及びそれらの誘導体（例えば、ピンカアルカロイド、抗腫瘍抗生物質、酵素、リンホカイン及

50

びエピポドフィロトキシン)、例えば、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ブレオマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、ara-C、パクリタキセル(TAXOL(商標))、ミトラマイシン、デオキシコホルマイシン、マイトマイシン-C、L-アスパラギナーゼ、インターフェロン(特にIFN- α)、エトポシド、及びテニポシドなどが挙げられる。

【0347】

他の細胞傷害剤としては、navelbine、CPT-11、アナストロゾール、レトラゾール、カペシタビン、レロキサフィン、シクロホスファミド、イホサミド(ifosamide)、及びドロロキサフィンが挙げられる。

【0348】

また好適なのは、エピドフィロトキシンなどの細胞傷害剤、抗腫瘍酵素、トポイソメラーゼ阻害剤、プロカルバジン、ミトキサントロン、シスプラチン及びカルボプラチンなどの白金配位錯体、生物学的応答調節剤、成長阻害剤、抗ホルモン治療剤、ロイコボリン、テガフル、ならびに造血成長因子である。

【0349】

他の抗がん剤(複数可)としては、トラスツズマブ(Herceptin)などの抗体治療薬、CTLA-4、4-1BB、PD-L1及びPD-1抗体などの共刺激分子に対する抗体、またはサイトカイン(IL-10、TGF- β など)に対する抗体が挙げられる。

【0350】

他の抗がん剤としては、CCR2及びCCR4を含む、ケモカイン受容体に対するアンタゴニストなどの、免疫細胞遊走を遮断するものも挙げられる。

【0351】

他の抗がん剤としては、アジュバントまたは養子T細胞移入などの免疫系を増強するものも挙げられる。

【0352】

抗がんワクチンとしては、樹状細胞、合成ペプチド、DNAワクチン及び組換えウイルスが挙げられる。いくつかの実施形態では、腫瘍ワクチンとしては、ヒトのがんに関与するウイルス、例えば、ヒトパピローマウイルス(HPV)、肝炎ウイルス(HBV及びHCV)ならびにカポジヘルペス肉腫ウイルス(KHSV)などに由来するタンパク質が挙げられる。使用され得る腫瘍ワクチンの非限定的な例としては、黒色腫抗原のペプチド、例えば、gp100、MAGE抗原、Trp-2、MART1及び/またはチロシナーゼのペプチドなど、あるいはサイトカインGM-CSFを発現するようにトランスフェクトした腫瘍細胞が挙げられる。

【0353】

本開示の化合物は、造血起源の様々な腫瘍を処置するために骨髄移植と組み合わせて使用され得る。

【0354】

これらの化学療法剤の多くを安全かつ効果的に投与方法が、当業者に既知である。加えて、それらの投与は標準的な文献に記載されている。例えば、化学療法剤の多くの投与は、「Physicians' Desk Reference」(PDR、例えば、1996 edition, Medical Economics Company, Montvale, NJ)に記載されていて、その開示はその全体が記載されているかのように参照によって本明細書に組み込まれる。

【0355】

全体を通して提供されるように、追加の化合物、阻害剤、薬剤などは、単一のもしくは連続した剤形で本化合物と組み合わせられ得るか、またはそれらは、別個の剤形として同時にもしくは連続して投与され得る。

【0356】

医薬製剤及び剤形

10

20

30

40

50

医薬品として用いられる場合、本明細書に記載される化合物は、本明細書に記載される1つ以上の化合物と、少なくとも1つの薬学的に許容される担体または賦形剤との組合せを指す医薬組成物の形態で投与され得る。これらの組成物は、医薬分野において周知の方法で調製され得、局所処置または全身処置のどちらが望ましいか、及び処置される領域に応じて様々な経路によって投与され得る。投与は、局所（経眼ならびに鼻腔内、腔内及び直腸送達を含む経粘膜を含む）、肺（例えば、噴霧器によるものを含む、粉末もしくはエアロゾルの吸入もしくは吹送によるもの、気管内、鼻腔内、表皮及び経皮）、眼球、経口または非経口であってよい。眼球送達の方法は、局所投与（点眼）、結膜下、眼周囲もしくは硝子体内注射または結膜嚢内に外科的に配置したバルーンカテーテルもしくは眼挿入物による導入を含み得る。非経口投与としては、静脈内、動脈内、皮下、腹腔内、もしくは筋肉内注射もしくは注入、または頭蓋内、例えば、髄腔内もしくは脳室内投与が挙げられる。非経口投与は、単回ボラス用量の形態であり得るか、または例えば、連続した灌流ポンプによるものであってよい。局所投与のための医薬組成物及び製剤としては、経皮パッチ、軟膏、ローション、クリーム、ゲル、点滴、坐剤、スプレー、液体及び粉末が挙げられてよい。従来の医薬担体、水性基剤、粉末基剤または油性基剤、増粘剤などが、必須または望ましい場合がある。

【0357】

本開示はまた、1つ以上の薬学的に許容される担体または賦形剤と組み合わせて、本明細書に記載される1つ以上の化合物を活性成分として含有する医薬組成物を含む。本明細書に記載される組成物を作製する際に、活性成分は、典型的には賦形剤と混合され、賦形剤によって希釈されるか、または例えば、カプセル、サシェ、紙、もしくは他の容器の形態のそのような担体内に密封される。賦形剤が希釈剤として機能する場合、それは固体、半固体、または液体材料であり得、それは活性成分のためのビヒクル、担体または媒体として作用する。したがって、組成物は、錠剤、丸剤、粉末、ロゼンジ剤、サシェ剤、カシェ剤、エリキシル剤、懸濁液、エマルジョン、溶液、シロップ剤、エアロゾル剤（固体として、または液体媒体で）、例えば、最大10重量%の活性化合物を含有する軟膏剤、軟ゼラチン及び硬ゼラチンカプセル剤、坐剤、滅菌注射用溶液、ならびに滅菌包装粉末の形態であり得る。いくつかの実施形態では、組成物は、局所投与に好適である。

【0358】

製剤を調製する際、活性化合物は、他の成分と組み合わせる前に適切な粒径を提供するために粉碎され得る。活性化合物が実質的に不溶性である場合、それは200メッシュ未満の粒径まで粉碎され得る。活性化合物が実質的に水溶性である場合、粒径は、製剤中で実質的に均一な分布を提供するために粉碎によって調整され、例えば、約40メッシュであり得る。

【0359】

本発明の化合物は、錠剤形成に、及び他の製剤種類に適した粒径を得るために、湿式粉碎などの既知の粉碎手順を使用して粉碎されてよい。本発明の化合物の微粉化（ナノ粒子）調製物は、当該技術分野において既知のプロセスによって調製され得、例えば、WO 2002/000196を参照のこと。

【0360】

好適な賦形剤のいくつかの例としては、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アカシアゴム、リン酸カルシウム、アルギン酸塩、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、水、シロップ、及びメチルセルロースが挙げられる。製剤としては、滑沢剤、例えば、タルク、ステアリン酸マグネシウム、及び鉱油など、湿潤剤、乳化剤及び懸濁化剤、保存剤、例えば、安息香酸メチル及び安息香酸プロピルヒドロキシなど、甘味剤、ならびに香味剤がさらに挙げられ得る。本明細書に記載される組成物は、当該技術分野において既知の手順を用いることによって患者に投与した後、活性成分の迅速な、持続または遅延放出を提供するように製剤化され得る。

【0361】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、ケイ化微結晶セルロース（SMCC）及び本明細書に記載される少なくとも1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、ケイ化微結晶セルロースは、約98w/w%の微結晶セルロース及び約2w/w%の二酸化ケイ素を含む。

【0362】

いくつかの実施形態では、組成物は、本明細書に記載される少なくとも1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、及び少なくとも1つの薬学的に許容される担体または賦形剤を含む持続放出組成物である。いくつかの実施形態では、組成物は、本明細書に記載される少なくとも1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、ならびに微結晶セルロース、ラクトース一水和物、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びポリエチレンオキシドから選択される少なくとも1つの構成成分を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、本明細書に記載される少なくとも1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、ならびに微結晶セルロース、ラクトース一水和物及びヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、本明細書に記載される少なくとも1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、ならびに微結晶セルロース、ラクトース一水和物及びポリエチレンオキシドを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、さらにステアリン酸マグネシウムまたは二酸化ケイ素を含む。いくつかの実施形態では、微結晶セルロースは、Avicel PH102（商標）である。いくつかの実施形態では、ラクトース一水和物は、Fast-flow 316（商標）である。いくつかの実施形態では、ヒドロキシプロピルメチルセルロースは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2208 K4M（例えば、Methocel K4 M Premier（商標））及び／またはヒドロキシプロピルメチルセルロース2208 K100LV（例えば、Methocel K100LV（商標））である。いくつかの実施形態では、ポリエチレンオキシドは、ポリエチレンオキシドWSR 1105（例えば、Polyox WSR 1105（商標））である。

【0363】

いくつかの実施形態では、湿式造粒プロセスが、組成物を作製するために使用される。いくつかの実施形態では、乾式造粒プロセスが、組成物を作製するために使用される。

【0364】

組成物は、単位剤形で製剤化され得、各投与量は、例えば、約5mg～約1000mg、約5mg～約100mg、約100mg～約500mgまたは約10～約30mgの活性成分を含有する。いくつかの実施形態では、各投与量は、約10mgの活性成分を含有する。いくつかの実施形態では、各投与量は、約50mgの活性成分を含有する。いくつかの実施形態では、各投与量は、約25mgの活性成分を含有する。「単位剤形」という用語は、ヒト対象及び他の哺乳動物に対する単位投与量として好適な物理的に個別の単位を指し、各単位が、好適な医薬賦形剤と関連して所望の治療効果をもたらすように算出された所定量の活性物質を含有する。

【0365】

医薬組成物を製剤化するために使用される構成成分は、高純度のものであり、有害な汚染物質の可能性のあるものを実質的に含まない（例えば、少なくとも国の食品グレード、一般に少なくとも分析グレード、より典型的には少なくとも医薬グレード）。特にヒト消費の場合、組成物は、好ましくは米国食品医薬品局の適用規則で定義されるような医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に従って製造または製剤化される。例えば、好適な製剤は、滅菌及び／または実質的に等張性であり、及び／または全ての米国食品医薬品局の医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準規則を完全に順守する可能性がある。

【0366】

活性化合物は、広範な投与量範囲にわたって効果的であり得、一般に薬学的有効量で投与される。しかしながら、実際に投与される化合物の量は通常、処置される状態、選択した投与経路、実際に投与される化合物、個々の患者の年齢、体重、及び応答、患者の症状

の重症度などを含む関連状況に従って、医師によって決定されると理解されることになる。

【0367】

本発明の化合物の治療投与量は、例えば、処置が行われる特定の用途、化合物の投与方法、患者の健康状態及び状態、ならびに処方医の判断に従って変動し得る。医薬組成物における本発明の化合物の比率または濃度は、投与量、化学的特性（例えば、疎水性）、及び投与経路を含む多数の因子に応じて変動し得る。例えば、本発明の化合物は、非経口投与の場合、約0.1～約10w/v%の化合物を含有する生理的緩衝水溶液中で提供され得る。いくつかの典型的な用量範囲は、1日当たり約1μg/kg～約1g/kg体重である。いくつかの実施形態では、用量範囲は、1日当たり約0.01mg/kg～約100mg/kg体重である。投与量は、疾患または障害の種類及び進行の程度、特定の患者の全体的な健康状態、選択された化合物の相対的な生物学的有効性、賦形剤の製剤化、ならびにその投与経路のような変数に依存する可能性がある。有効用量は、インビトロまたは動物モデル試験システムから得られる用量反応曲線から外挿され得る。

10

【0368】

錠剤などの固体組成物を調製するために、主要な活性成分が、本明細書に記載される1つ以上の化合物の均一混合物を含有する固体の予備製剤組成物を形成するために医薬賦形剤と混合される。これらの予備製剤組成物が均一であると言及される場合、活性成分は、典型的には組成物が錠剤、丸剤及びカプセル剤などの等しく効果的な単位剤形に容易に細分化され得るように、組成物全体に均一に分散される。次いで、この固体予備製剤は、例えば、0.1～約500mgの本開示の活性成分を含有する、上に記載される種類の単位剤形に細分化される。

20

【0369】

本開示の錠剤または丸剤は、長期的作用という利点をもたらす剤形を提供するために、コーティングされ得るか、またはさもなければ配合され得る。例えば、錠剤または丸剤は、内部投与及び外部投与構成成分を含み得、後者は前者よりも被覆物の形態である。2つの構成成分は、胃での崩壊に耐え、内部構成成分が無傷のまま十二指腸内まで通過するか、またはその放出の遅延を可能にするように機能する腸溶性層によって分離され得る。様々な材料がそのような腸溶性層またはコーティングに使用され得、そのような材料としては、多数のポリマー酸ならびにポリマー酸とシェラック、セチルアルコール、及び酢酸セルロースのような材料との混合物が挙げられる。

30

【0370】

本明細書に記載される化合物、または組成物が経口または注射による投与のために組み込まれ得る液体形態としては、水溶液、好適には風味付けしたシロップ、水性または油性懸濁液、及び食用油、例えば、綿実油、ゴマ油、ココナッツ油、またはピーナッツ油などで風味付けしたエマルジョンに加えて、エリキシル剤及び同様の薬学的ビヒクルが挙げられる。

【0371】

吸入または吹送のための組成物としては、薬学的に許容される水性溶媒もしくは有機溶媒、またはそれらの混合物中の溶液及び懸濁液、ならびに粉末が挙げられる。液体または固体組成物は、上記のような好適な薬学的に許容される賦形剤を含有してよい。いくつかの実施形態では、組成物は、局所または全身作用のために経口または経鼻呼吸経路によって投与される。組成物は、不活性ガスの使用によって噴霧され得る。噴霧溶液は、噴霧デバイスから直接吸気されてよいが、または噴霧デバイスは、フェイスマスクテント、もしくは間欠的な陽圧呼吸器に取り付けられ得る。溶液、懸濁液、または粉末組成物は、適切な方法で製剤を送達するデバイスから経口または経鼻投与され得る。

40

【0372】

局所製剤は、1つ以上の従来の担体を含有し得る。いくつかの実施形態では、軟膏は、水及び例えば、流動パラフィン、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、プロピレングリコール、白色ワセリンなどから選択される1つ以上の疎水性担体を含有し得る。クリーム

50

の担体組成物は、水と、グリセロール及び1つ以上の他の構成成分、例えば、モノステア

リン酸グリセリン、PEG-モノステアリン酸グリセリン及びセチルステアリルアルコールとの組合せに基づき得る。ゲルは、イソプロピルアルコール及び水を使用し、好適には他の構成成分、例えば、グリセロール、ヒドロキシエチルセルロースなどと組み合わせて製剤化され得る。いくつかの実施形態では、局所製剤は、少なくとも約0.1wt%、少なくとも約0.25wt%、少なくとも約0.5wt%、少なくとも約1wt%、少なくとも約2wt%または少なくとも約5wt%の本発明の化合物を含有する。局所製剤は、選択した適応症、例えば、乾癬または他の皮膚状態を処置するための説明書の場合により伴う、例えば、100gのチューブ中に好適には包装され得る。

【0373】

患者に投与される化合物または組成物の量は、投与されるもの、予防または治療などの投与の目的、患者の状態、投与方法などに応じて変動することになる。治療用途では、組成物は、疾患及びその合併症の症状を治癒させるか、または少なくとも部分的に停止させるのに十分な量で、すでに疾患に罹患している患者に投与され得る。有効用量は、処置されている疾患病態に加えて、因子、例えば、疾患の重症度、患者の年齢、体重及び全身の状態などに応じた担当臨床医の判断に依存することになる。

【0374】

患者に投与される組成物は、上に記載される医薬組成物の形態であり得る。これらの組成物は、従来の滅菌手法によって滅菌され得るか、または滅菌濾過されてよい。水溶液は、そのまま使用するために包装され得るか、または凍結乾燥され得、凍結乾燥調製物は投与前に滅菌水性担体と組み合わせられる。化合物調製物のpHは、典型的には3~11、より好ましくは5~9、最も好ましくは7~8となる。前述の賦形剤、担体、または安定剤のいくつかの使用によって、医薬塩が形成されることになると理解されることになる。

【0375】

本開示の化合物の治療投与量は、例えば、処置が行われる特定の用途、化合物の投与方法、患者の健康状態及び状態、ならびに処方医の判断に従って変動し得る。医薬組成物中における化合物の比率または濃度は、投与量、化学的特性（例えば、疎水性）、及び投与経路を含む多数の因子に応じて変動し得る。例えば、本開示の化合物は、非経口投与の場合、約0.1~約10w/v%の化合物を含有する生理的緩衝水溶液中で提供され得る。いくつかの典型的な用量範囲は、1日当たり約1µg/kg~約1g/kg体重である。いくつかの実施形態では、用量範囲は、1日当たり約0.01mg/kg~約100mg/kg体重である。投与量は、疾患または障害の種類及び進行の程度、特定の患者の全体的な健康状態、選択された化合物の相対的な生物学的有効性、賦形剤の製剤化、ならびにその投与経路のような変数に依存する可能性がある。有効用量は、インビトロまたは動物モデル試験システムから得られる用量反応曲線から外挿され得る。

【0376】

本明細書に記載される化合物はまた、1つ以上の追加の活性成分と組み合わせて製剤化され得、これらとしては、任意の医薬品、例えば、抗ウイルス剤、ワクチン、抗体、免疫増強剤、免疫抑制剤、抗炎症剤などが挙げられ得る。

【0377】

標識化合物及びアッセイ法

本発明の別の態様は、標識化合物の阻害結合によって、ヒトを含む組織試料中でFGFR3タンパク質の位置を特定して定量化するために、及びFGFR3リガンドを同定するために、撮像技術だけでなく、インビトロ及びインビボの両方でのアッセイにも有用となる本開示の標識化合物（放射性標識、蛍光標識など）に関する。本開示の化合物の原子のうち1つ以上の置換はまた、差異化されたADME（吸収、分布、代謝及び排泄）をもたらす際にも有用であり得る。したがって、本発明は、そのような標識または置換化合物を含有するFGFR結合アッセイを含む。

【0378】

本開示は、本開示の同位体標識化合物をさらに含む。「同位体標識」または「放射性標識」化合物は、1個以上の原子が、通常は天然に見られる（すなわち、天然に存在する）

10

20

30

40

50

原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子によって置き換えられているか、または置換されている本開示の化合物である。本開示の化合物に組み込まれてよい好適な放射性核種としては、 ^2H （重水素についてはDとも記載される）、 ^3H （トリチウムについてはTとも記載される）、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 及び ^{131}I が挙げられるが、これらに限定されない。例えば、本開示の化合物中における1個以上の水素原子が、重水素原子によって置き換えられ得る（例えば、式（I）の $\text{C}_1\sim 6$ アルキル基の1個以上の水素原子は、 $-\text{CH}_3$ が $-\text{CD}_3$ で置換されるなど、重水素原子で場合により置換され得る）。いくつかの実施形態では、式（I）のアルキル基は、完全に重水素化され得る。

10

【0379】

本明細書に提示される化合物の1個以上の構成原子は、天然または非天然存在度の原子の同位体で置き換えられ得るか、または置換され得る。いくつかの実施形態では、化合物は、少なくとも1個の重水素原子を含む。いくつかの実施形態では、化合物は、2個以上の重水素原子を含む。いくつかの実施形態では、化合物は、1～2個、1～3個、1～4個、1～5個、または1～6個の重水素原子を含む。いくつかの実施形態では、化合物中における全ての水素原子が、重水素原子によって置き換えられ得るか、または置換され得る。

【0380】

有機化合物中に同位体を含める合成方法は、当該技術分野において既知である（Deuterium Labeling in Organic Chemistry by Alan F. Thomas (New York, N. Y., Appleton-Century-Crofts, 1971, The Renaissance of H/D Exchange by Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey and Jochen Zimmermann, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 7744-7765, The Organic Chemistry of Isotopic Labelling by James R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011)。同位体標識化合物は、NMR分光法、代謝実験、及び／またはアッセイなどの様々な研究に使用され得る。

20

【0381】

重水素などのより重い同位体による置換は、より高い代謝安定性から得られるある特定の治療上の利点、例えば、インビボ半減期の増加または必要投与量の減少をもたらす場合があり、それゆえ状況次第では置換が好ましい場合がある。（例えば、A. Keres et. al. J. Med. Chem. 2011, 54, 201-210, R. Xu et. al. J. Label Compd. Radiopharm. 2015, 58, 308-312を参照のこと）。特に、1つ以上の代謝部位での置換は、治療上の利点のうち1つ以上をもたらす可能性がある。

30

【0382】

本放射性標識化合物に組み込まれる放射性核種は、その放射性標識化合物の特定の用途に依存することになる。例えば、インビトロアデノシン受容体標識及び競合アッセイの場合、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{82}Br 、 ^{125}I 、 ^{131}I または ^{35}S を組み込む化合物が有用であり得る。放射性イメージング用途の場合、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{125}I 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br または ^{77}Br が有用であり得る。

40

【0383】

「放射性標識」または「標識化合物」は、少なくとも1つの放射性核種を組み込んだ化合物であると理解される。いくつかの実施形態では、放射性核種は、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{125}I 、 ^{35}S 及び ^{82}Br からなる群から選択される。

【0384】

本開示は、放射性同位体を本開示の化合物中に組み込む合成方法をさらに含み得る。放射性同位体を有機化合物中に組み込む合成方法は、当該技術分野において周知であり、当

50

業者は、本開示の化合物に適用可能な方法を容易に認識することになる。

【0385】

本発明の標識化合物は、化合物を同定及び／または評価するためのスクリーニングアッセイで使用され得る。例えば、標識されている新しく合成または同定した化合物（すなわち、試験化合物）は、F G F R 3と接触させる場合に、標識の追跡を介してその濃度変化をモニターすることによってF G F R 3タンパク質と結合するその能力について評価され得る。例えば、（標識された）試験化合物は、F G F R 3タンパク質に結合することが知られている別の化合物（すなわち、標準化合物）の結合を減少させるその能力について評価され得る。したがって、F G F R 3タンパク質への結合について標準化合物と競合する試験化合物の能力は、その結合親和性に直接関連している。逆に、一部の他のスクリー

10

【0386】

キット

本発明はまた、治療有効量の本開示の化合物を含む医薬組成物を含有する1つ以上の容器を含む、本明細書で言及される、例えば、F G F R 関連疾患または障害、例えば、がん及び他の疾患などの処置または予防に有用な医薬キットも含む。そのようなキットは、当業者には容易に明らかとなるように、所望により、様々な従来の医薬キット構成要素のうち1つ以上、例えば、1つ以上の薬学的に許容される担体を有する容器、追加の容器などをさらに含み得る。挿入物またはラベルのいずれかとして、投与される構成成分の量、投与のガイドライン、及び／または構成成分の混合に関するガイドラインを示す説明書も、キット内に含まれ得る。

20

【0387】

本発明は、特定の実施例によってより詳細に記載されることになる。以下の実施例は、例示目的のために提供され、いかなる方法によっても本発明を限定することを意図しない。当業者は、本質的に同じ結果をもたらすように変更または修正され得る、重要でない様々なパラメータを容易に認識することになる。実施例の化合物は、以下に記載されるようにF G F R 3の阻害剤であることが見出された。

【実施例】

30

【0388】

本発明の化合物の実験手順を以下に提供する。調製した化合物の一部の分取LC-MS精製（Preparatory LC-MS purification）を、Watersの質量分析分画システムで実施した。これらのシステムの操作を目的とした基本的な機器のセットアップ、プロトコル、及び制御ソフトウェアは、文献に詳細に記載されている。例えば、“Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS”, K. Blom, J. Combi. Chem., 4, 295 (2002)、“Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification”, K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, J. Combi. Chem., 5, 670 (2003)、及び“Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization”, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Combi. Chem., 6, 874-883 (2004)を参照のこと。分離した化合物を、典型的には以下の条件下において純度分析のために分析用液体クロマトグラフィー質量分析（LCMS）に供した：機器：Agilent 1100シリーズ、LC/MSD、カラム：Waters Sunfire（商標）C₁₈ 5 µm、2.1×50mm、緩衝液：移動相A：0.025%のTFA水溶液及び移動相B：アセトニトリル、3分間でグラジエント2%～80%のBで、流

40

50

速 2.0 mL / 分。

【0389】

調製した化合物の一部を、実施例に示したように、MS検出器を備えた逆相高速液体クロマトグラフィー（RP-HPLC）またはフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル）によって分取スケールでも分離した。典型的な分取逆相高速液体クロマトグラフィー（RP-HPLC）カラム条件は、以下の通りである：

【0390】

pH=2の精製：Waters Sunfire（商標）C₁₈ 5 μm、19×100 mmカラム、移動相A：0.1%のTFA（トリフルオロ酢酸）水溶液及び移動相B：アセトニトリルで溶出し、流速は30 mL / 分であり、分離グラジエントを、文献[“Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization”, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)を参照のこと]に記載されるような化合物特異的方法最適化（Compound Specific Method Optimization）プロトコルを使用して各化合物について最適化した。典型的には、30×100 mmカラムで使用した流速は、60 mL / 分であった。

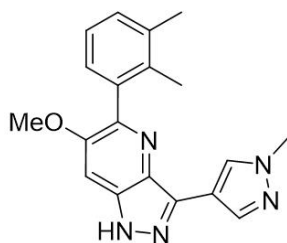
【0391】

pH=10の精製：Waters Xbridge C₁₈ 5 μm、19×100 mmカラム、移動相A：0.15%のNH₄OH水溶液及び移動相B：アセトニトリルで溶出し、流速は30 mL / 分であり、分離グラジエントを、文献[“Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization”, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)を参照のこと]に記載されるような化合物特異的方法最適化プロトコルを使用して各化合物について最適化した。典型的には、30×100 mmカラムで使用した流速は、60 mL / 分であった。

【0392】

実施例1. 5-（2,3-ジメチルフェニル）-6-メトキシ-3-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

【化19】



ステップ1. 6-ブロモ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

10

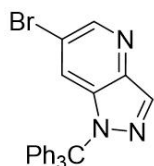
20

30

40

50

【化 20】

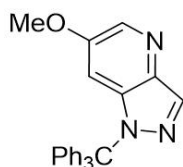


NaH（鋇油中60%、2.46g、61.6mmol）を、DMF（70ml）中の6-ブロモ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン（10.16g、51.3mmol）の溶液に0℃でゆっくりと添加した。室温で20分間攪拌した後、（クロロメタントリイル）トリベンゼン（15.73g、56.4mmol）をゆっくりと添加し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、水を添加し、析出した生成物を濾過によって収集し、水で洗浄して風乾させた。それを、さらに精製することなく次のステップに使用した。 $C_{25}H_{19}BrN_3$ （M+H）⁺に対するLC-MS計算値： $m/z = 440.1$ 及び 442.1 ；実測値 440.0 及び 442.0 。

【0393】

ステップ2. 6-メトキシ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

【化 21】

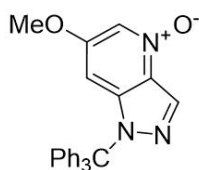


トルエン（150ml）中の6-ブロモ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン（25.0g、56.8mmol）、炭酸セシウム（25.9g、79mmol）、メタノール（6.89ml、170mmol）及び^tBuXPhos Pd G3（1.52g、1.7mmol）の混合物を、80℃で1時間加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物を濾過して溶媒を真空中で蒸発させ、粗物質をBiotage Isoleraによって精製した。 $C_{26}H_{22}N_3O$ （M+H）⁺に対するLCMS計算値： $m/z = 392.2$ ；実測値： 392.1 。

【0394】

ステップ3. 6-メトキシ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン4-オキシド

【化 22】



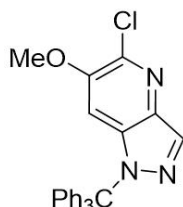
m-CPBA（14.5g、64.6mmol）を、DCM（150ml）中の6-メトキシ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン（16.8g、43.0mmol）の溶液に0℃でゆっくりと添加した。室温で一晩攪拌した後、反応物をNa₂

S₂O₃ 溶液及び 1 M NaOH 溶液でクエンチした。室温で 30 分間攪拌した後、有機相を分離し、1 M NaOH 溶液で 3 回及びブライン溶液で 2 回洗浄した。次いで、有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して溶媒を真空中で除去した。得られた生成物を、さらに精製することなく次のステップに使用した。C₂₆H₂₂N₃O₂ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 408.2; 実測値 408.2.

【0395】

ステップ 4. 5-クロロ-6-メトキシ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

【化23】

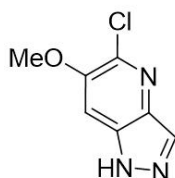


DCM 中の塩化オキサリル (5.36 ml, 61.3 mmol) の溶液を、DCM (100 ml) 中の 6-メトキシ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン 4-オキシド (16.65 g, 40.9 mmol) 及び DIPEA (14.27 ml, 82 mmol) の溶液に 0℃ でゆっくり添加した。0℃ で 1 時間攪拌した後、反応物を DCM で希釈し、水で慎重にクエンチした。有機相を分離し、水で 3 回、飽和 NaHCO₃ 溶液で 2 回、ブラインで 2 回洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を真空中で除去した後、得られた生成物をさらに精製することなく次のステップに使用した。C₂₆H₂₁ClN₃O (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 426.1; 実測値 426.2.

【0396】

ステップ 5. 5-クロロ-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

【化24】

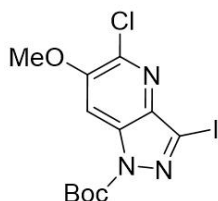


TFA (29 ml, 376 mmol) 及び水 (1.35 ml, 75 mmol) を、DCM (75 ml) 中の 5-クロロ-6-メトキシ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン (16 g, 37.6 mmol) の溶液に添加した。室温で 30 分間攪拌した後、CH₃CN 及び水を添加し、DCM を真空中で蒸発させた。析出した固体を濾取した。反応混合物をさらに水で希釈し、EtOAc/ヘキサンの 1:1 混合物で 3 回洗浄した。水相を分離し、全ての溶媒を真空中で除去した。残留物を DCM 中に再溶解し、NaHCO₃ 溶液中で中和した。有機相をさらに NaHCO₃ 溶液、ブラインで 2 回洗浄し、次いで硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を真空中で蒸発させた。得られた粗生成物を、さらに精製することなく次のステップに使用した。C₇H₇ClN₃O (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 184.0; 実測値 184.1.

【0397】

ステップ 6. 5-クロロ-3-ヨード-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピ

リジン-1-カルボン酸tert-ブチル
【化25】



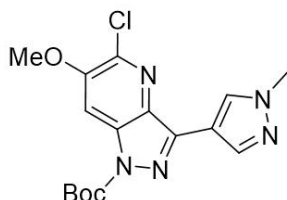
10

NIS (6.87 g、30.6 mmol) を、DMF (60 ml) 中の5-クロロ-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン (5.5 g、30.0 mmol) の溶液に添加した。60℃で2時間攪拌した後、反応混合物を室温まで冷却し、トリエチルアミン (6.26 ml、44.9 mmol) 及びBoc無水物 (8.17 g、37.4 mmol) を添加した。さらに室温で1時間攪拌した後、水を添加し、析出した生成物を濾過によって収集した。固体生成物を風乾させ、さらに精製することなく次のステップに使用した。 $C_{12}H_{14}ClIN_3O_3$ (M+H)⁺ に対するLC-MS計算値: m/z = 410.0; 実測値 410.1.

【0398】

20

ステップ7. 5-クロロ-6-メトキシ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチル
【化26】



30

5-クロロ-3-ヨード-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (8.73 g、21.31 mmol)、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (5.32 g、25.6 mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 付加物 (3.48 g、4.26 mmol) 及びリン酸カリウム (6.79 g、32.0 mmol) をフラスコ内に入れ、フラスコを排気してN₂で3回充填した。次いで、1,4-ジオキサン (150 ml) 及び水 (15 ml) を添加し、反応物を80℃で1時間攪拌した。室温まで冷却した後、水を添加し、所望の生成物をEtOAcで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶媒を真空中で蒸発させた。粗物質をBiotage Isoleraによって精製した。 $C_{16}H_{19}ClN_5O_3$ (M+H)⁺ に対するLCMS計算値: m/z = 364.1; 実測値: 364.0.

40

【0399】

ステップ8. 5-(2,3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

5-クロロ-6-メトキシ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (8 mg、0.022 mmol)、(2,3-ジメチルフェニル) ボロン酸 (4.95 mg、0.033 mmol)、クロロ (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル

50

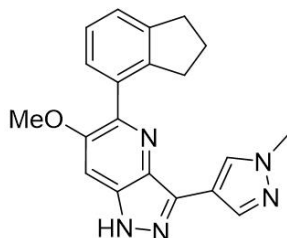
-1, 1'-ビフェニル) [2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (1.7 mg、2.2 μmol) 及びリン酸カリウム (9.34 mg、0.044 mmol) をバイアル内に入れ、バイアルを排気して N_2 で3回充填した。1, 4-ジオキサン (1 mL) 及び水 (100 μL) を添加した後、反応混合物を100℃で1時間攪拌した。次いで、反応物を濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。DCM (1 mL) 及びTFA (0.5 mL) を添加し、反応混合物を室温で30分間攪拌した。次いで、それを CH_3CN 及び水で希釈し、分取LCMS (XBridge C18カラム、0.1% TFAを含有するアセトニトリル/水のグラジエントで、60 mL/分の流速で溶出) で精製した。生成物をTFA塩として単離した。 $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺に対するLCMS計算値： $m/z = 334.2$ ；実測値：334.2。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.27 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.25 – 7.20 (m, 1H), 7.19 – 7.14 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.12 – 7.09 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.96 (s, 3H) ppm.

【0400】

10

実施例2. 5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン【化27】

20



本化合物を、実施例1に記載した手順に従って調製し、出発物質として(2, 3-ジメチルフェニル)ボロン酸の代わりに、2-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランを使用した。生成物をTFA塩として単離した。 $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺に対するLCMS計算値： $m/z = 346.2$ ；実測値：346.2。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.34 – 8.29 (s, 1H), 8.09 – 8.01 (s, 1H), 7.51 – 7.44 (s, 1H), 7.30 – 7.25 (m, 2H), 7.25 – 7.19 (m, 1H), 3.94 – 3.90 (s, 3H), 3.90 – 3.84 (s, 3H), 2.99 – 2.91 (t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 2H), 2.85 – 2.75 (t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 2H), 2.02 – 1.91 (p, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 2H) ppm.

30

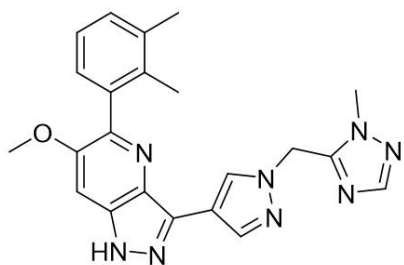
【0401】

40

実施例3. 5-(2, 3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-3-(1-(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン

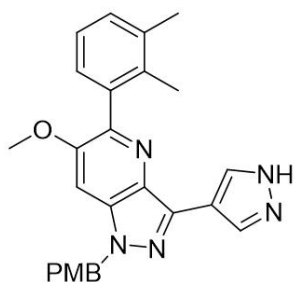
50

【化 28】



10

ステップ 1. 5-(2,3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-3-(1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン
【化 29】



20

1,4-ジオキササン (3 mL) 及び水 (0.3 mL) 中の 5-(2,3-ジメチルフェニル)-3-ヨード-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン (実施例 69、100 mg、0.2 mmol) の溶液に、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 (118 mg、0.4 mmol)、リン酸カリウム (128 mg、0.6 mmol)、及び [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]-ジクロロパラジウム (II) (1:1) (16 mg、0.02 mmol) を添加した。反応物を N₂ でパージし、80℃で2時間攪拌した。その後、それを室温まで冷却し、EtOAc で希釈した。次いで、それを水、飽和 NaCl 溶液で順次洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させた。有機相を濾過して濃縮乾固した。残留物を Biotage Isolera によって精製し、所望の生成物を得た。C₂₆H₂₆N₅O₂ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 440.2; 実測値 440.2。

30

【0402】

ステップ 2. 5-(2,3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-3-(1-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

40

アセトニトリル (3 mL) 中の 5-(2,3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-3-(1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン (90 mg、0.2 mmol) の溶液に、5-(クロロメチル)-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール (70 mg、0.53 mmol) 及び炭酸セシウム (400 mg、1.23 mmol) を添加した。反応物を 80℃で12時間攪拌した。その後、それを室温まで冷却し、EtOAc で希釈した。次いで、それを水、飽和 NaCl 溶液で順次洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させた。有機相を濾過して濃縮乾固した。残留物を TFA (1 mL) 中に溶解し、80℃まで1時間加熱した。次いで、反応混

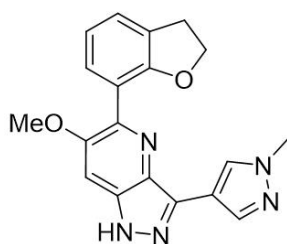
50

合物をMeOHで希釈し、分取LCMS (XBridge C18カラム、0.1% TFAを含有するアセトリル／水のグラジエントで、60 mL／分の流速で溶出) によって精製した。生成物をTFA塩として単離した。 $C_{22}H_{23}N_8O$ ($M+H$)⁺に対するLC-MS計算値： $m/z = 415.2$ ；実測値 415.2。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8.55 – 8.45 (s, 1H), 8.14 – 8.03 (s, 1H), 7.93 – 7.82 (s, 1H), 7.52 – 7.42 (s, 1H), 7.25 – 7.21 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.19 – 7.14 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.13 – 7.08 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.75 – 5.60 (s, 2H), 3.91 – 3.86 (s, 2H), 3.86 – 3.76 (s, 3H), 2.34 – 2.27 (s, 3H), 2.01 – 1.90 (s, 3H) ppm.

10

【0403】

実施例4. 5 – (2, 3 – ジヒドロベンゾフラン – 7 – イル) – 6 – メトキシ – 3 – (1 – メチル – 1H – ピラゾール – 4 – イル) – 1H – ピラゾロ [4, 3 – b] ピリジン
【化30】



20

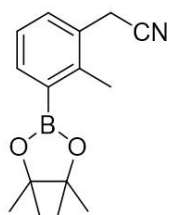
本化合物を、実施例1に記載した手順に従って調製し、出発物質として(2, 3 – ジメチルフェニル) ボロン酸の代わりに(2, 3 – ジヒドロベンゾフラン – 7 – イル) ボロン酸を使用した。生成物をTFA塩として単離した。 $C_{19}H_{18}N_5O_2$ ($M+H$)⁺に対するLCMS計算値： $m/z = 348.1$ ；実測値：348.1。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.33 – 8.29 (s, 1H), 8.06 – 8.02 (s, 1H), 7.45 – 7.40 (s, 1H), 7.31 – 7.25 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.21 – 7.16 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 6.96 – 6.86 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.54 – 4.44 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.94 – 3.90 (s, 3H), 3.87 – 3.82 (s, 3H), 3.29 – 3.20 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H) ppm.

30

【0404】

中間体1. 2 – (2 – メチル – 3 – (4, 4, 5, 5 – テトラメチル – 1, 3, 2 – ジオキサボロラン – 2 – イル) フェニル) アセトリル
【化31】

40



4, 4, 5, 5, 4', 4', 5', 5' – オクタメチル – [2, 2'] ビ [[1, 3, 2] ジオキサボロラニル] (1.28 g、5.1 mmol)、酢酸カリウム (0.57 g、5

50

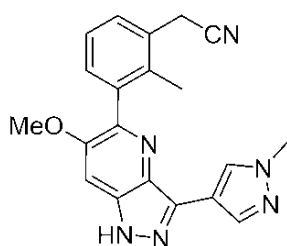
・ 83 mmol) 及び [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン] ジクロロパラジウム (II) のジクロロメタンとの錯体 (1:1) (0.318 g、0.389 mmol) の混合物に、窒素下において 1, 4-ジオキサン (30 mL) 中の 2-(3-ヨード-2-メチルフェニル) アセトニトリル (1 g、3.89 mmol) の溶液を添加した。反応混合物を窒素下において 100°C で 3 日間撹拌した。室温まで冷却した後、混合物を DCM で希釈して濾過した。濾液を真空中で濃縮し、得られた残留物を Biota g e I s o l e r a によって精製して所望の生成物を得た。

【0405】

実施例 5. 2-(3-(6-メトキシ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-5-イル)-2-メチルフェニル) アセトニトリル

10

【化32】



20

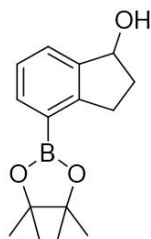
本化合物を、実施例 1 に記載した手順に従って調製し、出発物質として (2, 3-ジメチルフェニル) ボロン酸の代わりに、2-(2-メチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル) アセトニトリル (中間体 1) を使用した。生成物を TFA 塩として単離した。C₂₀H₁₉N₆O (M+H)⁺ に対する LCMS 計算値: m/z = 359.2; 実測値: 359.2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.33 – 8.22 (s, 1H), 8.05 – 7.95 (s, 1H), 7.53 – 7.48 (s, 1H), 7.47 – 7.41 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.36 – 7.30 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 – 7.25 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.13 – 4.05 (s, 2H), 3.92 – 3.87 (s, 3H), 3.85 – 3.80 (s, 3H), 2.08 – 2.01 (s, 3H) ppm.

30

【0406】

中間体 2. 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)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オール

【化33】



40

4, 4, 5, 5, 4', 4', 5', 5'-オクタメチル-[2, 2']ビ[[1, 3, 2]ジオキサボロラニル] (626 mg、2.46 mmol)、酢酸カリウム (322 mg、3.29 mmol) 及び [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン] ジクロロ

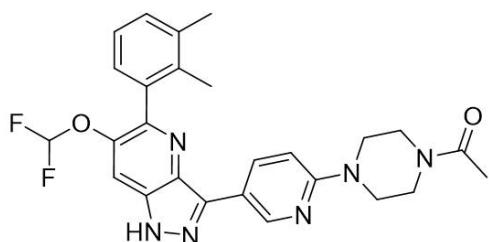
50

パラジウム (II) のジクロロメタンとの錯体 (1 : 1) (201 mg、0.246 mmol) の混合物に、窒素下において 1, 4-ジオキサン (15 mL) 中の 4-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オール (350 mg、1.643 mmol) の溶液を添加した。反応混合物を窒素下において 100 °C で一晩攪拌した。室温まで冷却した後、混合物を DCM で希釈して濾過した。濾液を真空中で濃縮し、得られた残留物を Biota g e I s o l e r a によって精製して所望の生成物を得た。

【0407】

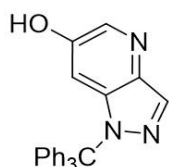
実施例 6. 1-(4-(5-(6-(ジフルオロメトキシ)-5-(2, 3-ジメチルフェニル)-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) エタン-1-オン

【化 34】



ステップ 1. 1-トリチル-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-6-オール

【化 35】



1, 4-ジオキサン (100 mL) 水 (100 mL) 中の 6-ブロモ-1-トリチル-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン (実施例 1、ステップ 1、20 g、45.4 mmol)、KOH (12.74 g、227 mmol)、及び ^tBuXPhos Pd G3 (0.727 g、0.908 mmol) の混合物を、100 °C で 3 時間加熱した。その後、それを室温まで冷却し、水で希釈して EtOAc で抽出した。組み合わせた有機相を飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させて濾過し、濃縮乾固した。粗物質をさらに精製することなく次のステップに使用した。C₂₅H₂₀N₃O (M+H)⁺ に対する LCMS 計算値： m/z = 378.2；実測値： 378.1。

【0408】

ステップ 2. 6-(ジフルオロメトキシ)-1-トリチル-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン

10

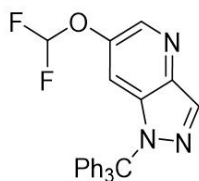
20

30

40

50

【化 3 6】

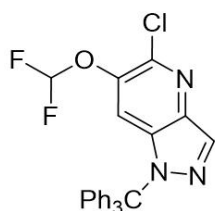


アセトニトリル（100 mL）及び水（10 mL）中の1-トリチル-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-6-オール（17 g、45 mmol）及びKOH（12.62 g、225 mmol）の混合物に、（ブロモジフルオロメチル）-ホスホン酸ジエチル（16.02 mL、90 mmol）を0℃で添加した。添加後、反応物を室温で一晩攪拌した。次いで、水を添加し、生成物をEtOAcで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶媒を真空中で蒸発させた。粗物質をBiotage Isoleraによって精製した。C₂₆H₂₀F₂N₃O（M+H）⁺に対するLCMS計算値：m/z = 428.2；実測値：428.2。

【0409】

ステップ3. 5-クロロ-6-（ジフルオロメトキシ）-1-トリチル-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン

【化 3 7】



3-クロロ過安息香酸（3-Chlorobenzoperoxoic acid）（7.64 g、33.2 mmol）を、DCM（100 mL）中の6-（ジフルオロメトキシ）-1-トリチル-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン（7.1 g、16.61 mmol）の溶液に0℃でゆっくりと添加した。室温で一晩攪拌した後、反応物をNa₂S₂O₃溶液及び1M NaOH溶液で処理した。室温で30分間攪拌した後、有機相を分離し、1M NaOH溶液で3回及びブライン溶液で2回洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して溶媒を真空中で除去した。

【0410】

得られた生成物をDCM（100 mL）中に溶解した。この溶液に、DIEA（7.25 mL、41.5 mmol）及び塩化オキサリル（2.91 mL、33.2 mmol）を0℃で順次添加した。反応混合物を室温まで加温し、この温度で一晩攪拌した。反応混合物をDCMで希釈し、水で慎重に処理した。有機相を分離し、水で3回、飽和NaHCO₃溶液で2回、ブラインで2回洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を真空中で除去した後、粗物質をBiotage Isoleraによって精製した。C₂₆H₁₉ClF₂N₃O（M+H）⁺に対するLCMS計算値：m/z = 462.1；実測値：462.1。

【0411】

ステップ4. 6-（ジフルオロメトキシ）-5-（2,3-ジメチルフェニル）-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン

10

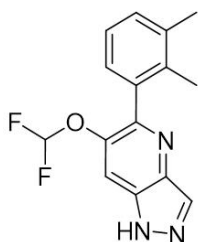
20

30

40

50

【化 3 8】



10

5-クロロ-6-(ジフルオロメトキシ)-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン(2.2 g、4.76 mmol)、(2,3-ジメチルフェニル)ボロン酸(1.072 g、7.14 mmol)、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(0.38 g、0.47 mmol)及びK₃PO₄(2.1 g、9.53 mmol)をフラスコ内に入れ、フラスコを排気してN₂で3回充填した。1,4-ジオキサン(20 mL)及び水(2 mL)を添加した後、反応混合物を100℃で1時間攪拌した。室温まで冷却した後、水を添加し、所望の生成物をEtOAcで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶媒を真空中で蒸発させた。

20

【0412】

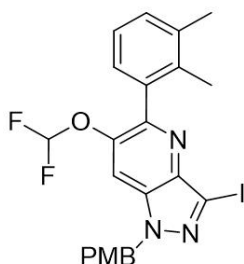
粗物質をTFA(2 mL)、DCM(10 mL)、及び水(2 mL)中に溶解した。室温で30分間攪拌した後、CH₃CN及び水を添加し、DCMを真空中で蒸発させた。析出した固体を濾取した。反応混合物をさらに水で希釈し、EtOAc/ヘキサンの1:1混合物で3回洗浄した。水相を分離し、全ての溶媒を真空中で除去した。残留物をDCM中に溶解し、NaHCO₃溶液で中和した。有機相をNaHCO₃溶液で2回、ブラインで1回洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させて真空中で濃縮した。得られた粗生成物を、さらに精製することなく次のステップに使用した。C₁₅H₁₄F₂N₃O (M+H)⁺に対するLC-MS計算値: m/z = 290.1; 実測値 290.1。

【0413】

30

ステップ5. 6-(ジフルオロメトキシ)-5-(2,3-ジメチルフェニル)-3-ヨード-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

【化 3 9】



40

1-ヨードピロリジン-2,5-ジオン(1.5 g、6.57 mmol)を、DMF(25 mL)中の6-(ジフルオロメトキシ)-5-(2,3-ジメチルフェニル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン(1.9 g、6.57 mmol)の溶液に添加した。80℃で1時間攪拌した後、反応混合物を室温まで冷却し、Cs₂CO₃(5.35 g、16.42 mmol)及び1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼン(1.714 mL、13.14 mmol)を添加した。さらに80℃で1時間攪拌した後、水を添加して

50

所望の生成物を E t O A c で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶媒を真空中で蒸発させた。粗物質を B i o t a g e I s o l e r a によって精製した。C₂₃H₂₁F₂IN₃O₂ (M+H)⁺ に対する L C M S 計算値: m/z = 536.1; 実測値: 536.1.

【0414】

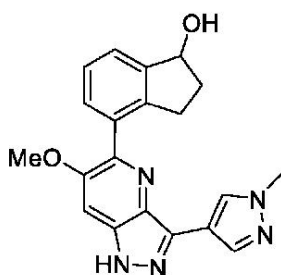
ステップ6. 1-(4-(5-(6-(ジフルオロメトキシ)-5-(2,3-ジメチルフェニル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)エタン-1-オン

水(0.100ml)及びジオキサン(1ml)中の6-(ジフルオロメトキシ)-5-(2,3-ジメチルフェニル)-3-ヨード-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン(27mg、0.050mmol)、1-(4-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)エタン-1-オン(56mg、0.17mmol)、X p h o s P d G 2 (4mg、5μmol)、リン酸カリウム(44mg、0.21mmol)の溶液を、80℃まで2時間加熱した。その後、それを室温まで冷却し、水で希釈してE t O A c で抽出した。組み合わせた有機相を飽和N a C l 水溶液で洗浄してN a₂S O₄上で乾燥させ、次いで濾過して濃縮乾固した。残留物をトリフル酸(0.5ml)中に溶解した。混合物を室温で1時間攪拌し、C H₃C N で希釈して分取L C M S (X B r i d g e C 18カラム、0.1% T F A を含有するアセトニトリル/水のグラジエントで、60ml/分の流速で溶出)によって精製した。生成物をT F A 塩として単離した。C₂₆H₂₇F₂N₆O₂ (M+H)⁺ に対するL C M S 計算値: m/z = 493.2; 実測値 493.3. ¹H N M R (500 M H z, D M S O - d₆) δ 13.47 (s, 1H), 9.16 (d, J = 2.2 H z, 1H), 8.50 (dd, J = 9.0, 2.4 H z, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.46-7.01 (m, 5H), 3.66-3.58 (m, 8H), 2.35 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.02 (s, 3H) p p m.

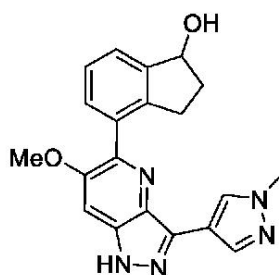
【0415】

実施例7及び実施例8. 4-(6-メトキシ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オール、2つのエナンチオマー

【化40】



ピーク 1



ピーク 2

5-クロロ-6-メトキシ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-1-カルボン酸 t e r t -ブチル(35mg、0.096mmol)、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)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オール(32mg、0.12mmol)、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(15mg、0.02mmol)及びリン酸カリウム(30mg、0.14mmol)をバイアル内に入れ、バイアルを排気してN₂で3回充填した。1,4-ジオキサン(2ml)及び水(200μl)を添加した後、反応混合物を100℃で1時間攪拌した。室温ま

で冷却した後、混合物をDCMで希釈して濾過した。濾液を真空中で濃縮し、得られた残留物をBiotage Isoleraによって精製した。

【0416】

精製物質を1,4-ジオキサン(2ml)及び水(2ml)中に再溶解した。炭酸セシウム(31.3mg、0.096mmol)及びホルホルン(0.3ml)の添加後、反応混合物を100℃で2時間加熱した。室温まで冷却した後、混合物をDCMで希釈してブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させて溶媒を真空中で蒸発させた。

【0417】

次いで、2つのエナンチオマーを、キラル分取HPLC(Phenomenex Lux 5um Amylose-1、21.2×250mm、25%EtOHのヘキサン溶液を用いて20mL/分の流速で溶出、 t_R , ピーク1=15.4分、 t_R , ピーク2=17.6分)で分離した。溶媒を真空中で蒸発させた後、両方のエナンチオマーを分取LCMS(XBridge C18カラム、0.1%TFAを含有するアセトニトリル/水のグラジエントで、60mL/分の流速で溶出)によって精製した。生成物をTFA塩として単離した。

【0418】

実施例7. ピーク1: $C_{20}H_{20}N_5O_2$ (M+H)⁺に対するLCMS計算値: $m/z = 362.2$; 実測値: 362.2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.32 – 8.25 (s, 1H), 8.07 – 8.00 (s, 1H), 7.49 – 7.44 (s, 1H), 7.41 – 7.38 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.38 – 7.35 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.33 – 7.28 (m, 1H), 5.18 – 5.09 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 3.95 – 3.88 (s, 3H), 3.88 – 3.82 (s, 3H), 2.87 – 2.75 (m, 1H), 2.75 – 2.65 (m, 1H), 2.35 – 2.28 (m, 1H), 1.83 – 1.68 (m, 1H) ppm.

【0419】

実施例8. ピーク2: $C_{20}H_{20}N_5O_2$ (M+H)⁺に対するLCMS計算値: $m/z = 362.2$; 実測値: 362.2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.33 – 8.28 (s, 1H), 8.06 – 8.02 (s, 1H), 7.49 – 7.45 (s, 1H), 7.42 – 7.38 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.38 – 7.35 (m, 1H), 7.33 – 7.28 (m, 1H), 5.19 – 5.07 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 3.93 – 3.89 (s, 3H), 3.89 – 3.85 (s, 3H), 2.86 – 2.75 (m, 1H), 2.75 – 2.66 (m, 1H), 2.36 – 2.22 (m, 1H), 1.82 – 1.67 (m, 1H) ppm.

【0420】

実施例9. 4-(6-メトキシ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボニトリル

10

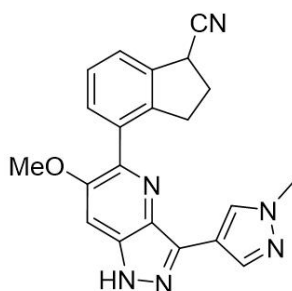
20

30

40

50

【化 4 1】



10

塩化メタンスルホニル（5 mg、0.04 mmol）を、DCM（1 mL）中のトリエチルアミン（6.04 μ l、0.043 mmol）及び5-（1-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル）-6-メトキシ-3-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（実施例8からの中間体、10 mg、0.022 mmol）の溶液に添加した。室温で30分間攪拌した後、反応混合物をシリカゲルパッドに通して濾過してフィルターをDCM及びメタノールで洗浄し、有機画分を組み合わせ、溶媒を真空中で蒸発させた。得られた残留物をDMF（1 mL）中に溶解し、シアン化カリウム（2.82 mg、0.043 mmol）及び18-クラウン-6（11 mg、0.043 mmol）を添加した。反応混合物を80℃で2時間攪拌してから、水を添加して所望の生成物をDCMで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、溶媒を真空中で蒸発させた。得られた物質をDCM（1 mL）及びTFA（0.5 mL）中に溶解し、反応混合物を室温で30分間攪拌した。次いで、それをCH₃CN及び水で希釈し、分取LCMS（XBridge C18カラム、0.1% TFAを含有するアセトニトリル／水のグラジエントで、60 mL／分の流速で溶出）で精製した。生成物をTFA塩として単離した。C₂₁H₁₉N₆O（M+H）⁺に対するLCMS計算値：m/z = 371.2；実測値：371.2。

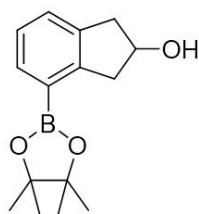
20

【0421】

中間体3.4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-オール

30

【化 4 2】



40

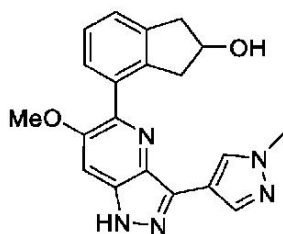
本化合物を、中間体2に記載した手順に従って調製し、出発物質として4-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オール代わりに4-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-オールを使用した。

【0422】

実施例10.4-（6-メトキシ-3-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-オール

50

【化 4 3】



ピーク 2

10

5-クロロ-6-メトキシ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(35mg、0.096mmol)、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)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-オール(32mg、0.12mmol)、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(15mg、0.02mmol)及びリン酸カリウム(30mg、0.14mmol)をバイアル内に入れ、バイアルを排気してN₂で3回充填した。1,4-ジオキサン(2ml)及び水(200μl)を添加した後、反応混合物を100℃で1時間攪拌した。室温まで冷却した後、混合物をDCMで希釈して濾過した。濾液を真空中で濃縮し、得られた残留物をBiotage Isoleraによって精製した。

20

【0423】

2つのエナンチオマーを、キラル分取HPLC(Phenomenex LUX Cellulose-1 5um 21.2×250mm、20%IPA(2mMのNH₃を含む))のヘキサン溶液を用いて65mL/分の流速で溶出、t_R,ピーク1=6.5分、t_R,ピーク2=7.5分)で分離した。ピーク2を収集し、溶媒を真空中で蒸発させた。得られた物質を1,4-ジオキサン(2ml)及び水(2ml)中に再溶解した。炭酸セシウム(31.3mg、0.096mmol)及びモルホリン(0.3ml)の添加後、反応混合物を100℃で2時間加熱した。室温まで冷却した後、混合物をCH₃CNで希釈して分取LCMS(XBridge C18カラム、0.1%TFAを含むアセトニトリル/水のグラジエントで、60mL/分の流速で溶出)によって精製した。生成物をTFA塩として単離した。C₂₀H₂₀N₅O₂(M+H)⁺に対するLCMS計算値:m/z=362.2;実測値:362.2。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 8.35-8.29(s, 1H), 8.08-8.03(s, 1H), 7.48-7.45(s, 1H), 7.34-7.28(d, J=7.2Hz, 1H), 7.29-7.25(m, 1H), 7.25-7.20(m, 1H), 4.52-4.45(m, 1H), 3.94-3.90(s, 3H), 3.89-3.84(s, 3H), 3.21-3.11(dd, J=16.0, 6.0Hz, 1H), 3.09-3.00(dd, J=16.4, 5.9Hz, 1H), 2.88-2.78(dd, J=16.0, 3.6Hz, 1H), 2.71-2.64(dd, J=16.4, 3.6Hz, 1H) ppm.

30

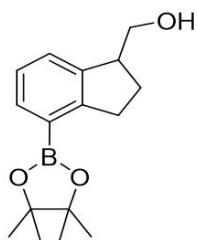
40

【0424】

中間体4.(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)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)メタノール

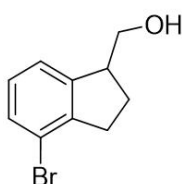
50

【化 4 4】



10

ステップ 1. (4-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) メタノール
【化 4 5】



20

LiHMDS の 1 M THF 溶液 (29.6 ml、29.6 mmol) を、THF (150 ml) 中の (メトキシメチル) トリフェニルホスホニウムクロリド (10.15 g、29.6 mmol) の懸濁液に 0℃ でゆっくりと添加した。この溶液を 0℃ で 1 時間攪拌した後、THF (20 ml) 中の 4-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (5.0 g、23.7 mmol) の溶液をゆっくりと添加し、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。次いで、反応物を水でクエンチして生成物を EtOAc で抽出した。組み合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させて濃縮した。粗生成物を Biotage Isolera によって精製した。

【0 4 2 5】

30

BBr₃ の 1 M DCM 溶液 (21.2 ml、21.2 mmol) を、DCM (50 ml) 中の上記精製物質の溶液に -78℃ で添加した。その温度で 1 時間攪拌した後、反応物を水でクエンチして生成物を DCM で抽出した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶媒を真空中で蒸発させた。粗生成物を Biotage Isolera によって精製した。

【0 4 2 6】

NaBH₄ (0.630 g、16.7 mmol) を、THF (15 ml) 及び MeOH (15 ml) の混合物中の得られた上記物質の溶液に添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した後、水を添加した。所望の生成物を EtOAc で抽出し、有機相をブラインで洗浄して硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶媒を真空中で蒸発させた。得られた粗生成物を、さらに精製することなく次のステップに使用した。

40

【0 4 2 7】

ステップ 2. (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)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) メタノール

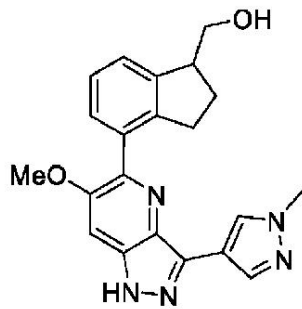
本化合物を、中間体 2 に記載した手順に従って調製し、出発物質として (4-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オール) の代わりに (4-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) メタノールを使用した。

【0 4 2 8】

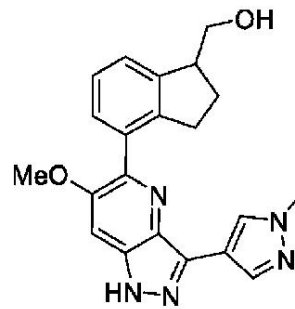
実施例 11 及び実施例 12. (4-(6-メトキシ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒド

50

ロー 1H-インデン-1-イル) メタノール、2つのエナンチオマー
【化 4 6】



ピーク 1



ピーク 2

これらの化合物を、実施例 7 に記載した手順に従って調製し、出発物質として 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) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オールに代わり、(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) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) メタノール (中間体 4) を使用した。

【0 4 2 9】

2つのエナンチオマーを、キラル分取 HPLC (Phenomenex Lux 5 μm Amylose-1、21.2 × 250 mm、60% EtOH のヘキサン溶液を用いて 20 mL/分の流速で溶出、 t_R , ピーク 1 = 4.2 分、 t_R , ピーク 2 = 7.6 分) で分離した。溶媒を真空中で蒸発させた後、両方のエナンチオマーを分取 LCMS (XBridge C18 カラム、0.1% TFA を含有するアセトニトリル/水のグラジエントで、60 mL/分の流速で溶出) によって精製した。生成物を TFA 塩として単離した。

【0 4 3 0】

実施例 11. ピーク 1: $C_{21}H_{22}N_5O_2$ ($M+H$)⁺ に対する LCMS 計算値: $m/z = 376.2$; 実測値: 376.2. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.34 – 8.28 (s, 1H), 8.07 – 8.00 (s, 1H), 7.49 – 7.45 (s, 1H), 7.36 – 7.34 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.31 – 7.28 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.27 – 7.20 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.95 – 3.89 (s, 3H), 3.89 – 3.84 (s, 3H), 3.74 – 3.66 (dd, $J = 10.4, 5.8$ Hz, 1H), 3.58 – 3.51 (dd, $J = 10.4, 7.3$ Hz, 1H), 3.34 – 3.20 (p, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.83 – 2.74 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.23 – 2.06 (dq, $J = 14.6, 7.3$ Hz, 1H), 1.87 – 1.71 (dq, $J = 14.4, 7.6$ Hz, 1H) ppm.

【0 4 3 1】

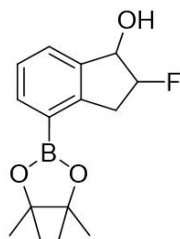
実施例 12. ピーク 2: $C_{21}H_{22}N_5O_2$ ($M+H$)⁺ に対する LCMS 計算値: $m/z = 376.2$; 実測値: 376.2. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.34 – 8.29 (s, 1H), 8.09 – 8.01 (s, 1H), 7.48 – 7.44 (s, 1H), 7.37 – 7.34 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.32 – 7.27 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.25 – 7.20 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.94 – 3.87 (s, 3H), 3.88 – 3.83 (s, 3H), 3.74 – 3.67 (dd, $J = 10.4, 5.8$ Hz, 1H), 3.58 – 3.50 (dd, $J = 10.4, 7.3$ Hz, 1H), 3.35 – 3.23 (p, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.86 – 2.68 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.19 – 2.05 (dq, $J = 14.5, 7.2$

H z , 1 H) , 1 . 8 6 - 1 . 7 3 (m , 1 H) p p m .

【 0 4 3 2 】

中間体 5 . 2 -フルオロ - 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) - 2 , 3 -ジヒドロ - 1 H -インデン - 1 -オール

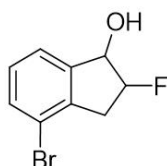
【 化 4 7 】



10

ステップ 1 . 4 -ブromo - 2 -フルオロ - 2 , 3 -ジヒドロ - 1 H -インデン - 1 -オール

【 化 4 8 】



20

S e l e c t f l u o r (6 7 1 m g , 1 . 9 m m o l) を、アセトニトリル (1 5 m l) 中の 4 -ブromo - 2 , 3 -ジヒドロ - 1 H -インデン - 1 -オン (2 0 0 m g , 0 . 9 4 8 m m o l) の溶液に添加した。反応混合物を還流状態で一晩攪拌した後、溶媒を真空中で蒸発させ、粗物質を B i o t a g e I s o l e r a によって精製した。

【 0 4 3 3 】

30

N a B H ₄ (6 2 m g , 1 . 6 m m o l) を、T H F (2 m l) 及び M e O H (2 m l) の混合物中の上記精製物質の溶液に添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した後、水を添加した。所望の生成物を E t O A c で抽出し、有機相をブラインで洗浄して硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶媒を真空中で蒸発させた。得られた粗生成物を、さらに精製することなく次のステップに使用した。

【 0 4 3 4 】

ステップ 2 . 2 -フルオロ - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 -テトラメチル - 1 , 3 , 2 -ジオキサ
サボロラン - 2 -イル) - 2 , 3 -ジヒドロ - 1 H -インデン - 1 -オール

本化合物を、中間体 2 に記載した手順に従って調製し、出発物質として 4 -ブromo - 2 , 3 -ジヒドロ - 1 H -インデン - 1 -オールの代わりに 4 -ブromo - 2 -フルオロ - 2 , 3 -ジヒドロ - 1 H -インデン - 1 -オールを使用した。中間体 5 をシス異性体として単離し、トランス異性体はごくわずかであった。

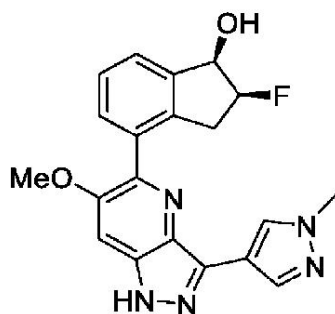
40

【 0 4 3 5 】

実施例 1 3 . 2 -フルオロ - 4 - (6 -メトキシ - 3 - (1 -メチル - 1 H -ピラゾール - 4 -イル) - 1 H -ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 5 -イル) - 2 , 3 -ジヒドロ - 1 H -インデン - 1 -オール

50

【化 4 9】



ピーク 2

本化合物を、実施例 7 に記載した手順に従って調製し、出発物質として 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)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オール(中間体 5)の代わりに、2-フルオロ-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)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オール(中間体 5)を使用した。

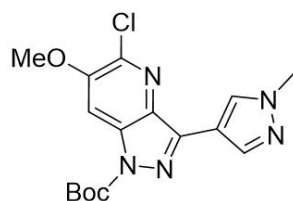
【0436】

2つのエナンチオマーを、キラル分取HPLC(Phenomenex Lux 5um Amylose-1, 21.2×250mm, 35% EtOHのヘキサン溶液を用いて20mL/分の流速で溶出、 t_R , ピーク1=7.8分、 t_R , ピーク2=9.8分)で分離した。ピーク2を収集した。溶媒を真空中で蒸発させた後、生成物を分取LCMS(XBridge C18カラム、0.1% TFAを含有するアセトニトリル/水のグラジエントで、60mL/分の流速で溶出)によって精製した。生成物をTFA塩として単離した。 $C_{20}H_{19}FN_5O_2$ ($M+H$)⁺に対するLCMS計算値： $m/z = 380.2$ ；実測値： 380.2 。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.35 – 8.31 (s, 1H), 8.07 – 8.04 (s, 1H), 7.51 – 7.47 (s, 1H), 7.48 – 7.44 (m, 1H), 7.43 – 7.34 (m, 2H), 5.28 – 5.13 (m, 1H), 5.13 – 5.07 (m, 1H), 3.94 – 3.89 (s, 3H), 3.89 – 3.86 (s, 3H), 3.24 – 3.06 (ddd, $J = 35.5, 17.3, 4.1$ Hz, 1H), 2.97 – 2.86 (dd, $J = 22.2, 17.0$ Hz, 1H) ppm. シス異性体である中間体 5 で単結晶X線を実施し、その絶対立体化学を決定して表題化合物の絶対立体化学を確認した。

【0437】

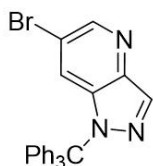
本実施例で出発物質として使用する、5-クロロ-6-メトキシ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの調製を以下に記載する：

【化 5 0】



ステップ1. 6-ブロモ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン

【化 5 1】



NaH（鋇油中60%、2.46g、61.6mmol）を、DMF（70ml）中の6-ブロモ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン（10.16g、51.3mmol）の溶液に0℃でゆっくりと添加した。室温で20分間攪拌した後、（クロロメタントリイル）トリベンゼン（15.73g、56.4mmol）をゆっくりと添加し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、水を添加し、析出した生成物を濾過によって収集し、水で洗浄して風乾させた。それを、さらに精製することなく次のステップに使用した。 $C_{25}H_{19}BrN_3$ （M+H）⁺に対するLC-MS計算値： $m/z = 440.1$ 及び 442.1 ；実測値 440.0 及び 442.0 。

【0438】

ステップ2. 6-メトキシ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

【化 5 2】

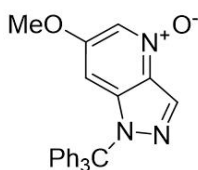


トルエン（150ml）中の6-ブロモ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン（25.0g、56.8mmol）、炭酸セシウム（25.9g、79mmol）、メタノール（6.89ml、170mmol）及び^tBuXPhos Pd G3（1.52g、1.7mmol）の混合物を、80℃で1時間加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物を濾過して溶媒を真空中で蒸発させ、粗物質をBiotage Isoleraによって精製した。 $C_{26}H_{22}N_3O$ （M+H）⁺に対するLCMS計算値： $m/z = 392.2$ ；実測値： 392.1 。

【0439】

ステップ3. 6-メトキシ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン4-オキシド

【化 5 3】



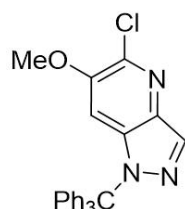
m-CPBA（14.5g、64.6mmol）を、DCM（150ml）中の6-メトキシ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン（16.8g、43.0mmol）の溶液に0℃でゆっくりと添加した。室温で一晩攪拌した後、反応物をNa₂

S₂O₃ 溶液及び 1 M NaOH 溶液でクエンチした。室温で 30 分間攪拌した後、有機相を分離し、1 M NaOH 溶液で 3 回及びブライン溶液で 2 回洗浄した。次いで、有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して溶媒を真空中で除去した。得られた生成物を、さらに精製することなく次のステップに使用した。C₂₆H₂₂N₃O₂ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 408.2; 実測値 408.2.

【0440】

ステップ 4. 5-クロロ-6-メトキシ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

【化54】

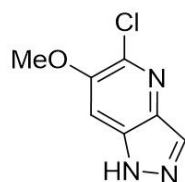


DCM 中の塩化オキサリル (5.36 ml, 61.3 mmol) の溶液を、DCM (100 ml) 中の 6-メトキシ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン 4-オキシド (16.65 g, 40.9 mmol) 及び DIPEA (14.27 ml, 82 mmol) の溶液に 0℃ でゆっくり添加した。0℃ で 1 時間攪拌した後、反応物を DCM で希釈し、水で慎重にクエンチした。有機相を分離し、水で 3 回、飽和 NaHCO₃ 溶液で 2 回、ブラインで 2 回洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を真空中で除去した後、得られた生成物をさらに精製することなく次のステップに使用した。C₂₆H₂₁ClN₃O (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 426.1; 実測値 426.2.

【0441】

ステップ 5. 5-クロロ-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

【化55】

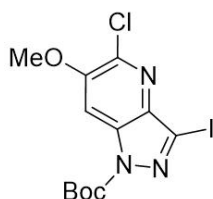


TFA (29 ml, 376 mmol) 及び水 (1.35 ml, 75 mmol) を、DCM (75 ml) 中の 5-クロロ-6-メトキシ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン (16 g, 37.6 mmol) の溶液に添加した。室温で 30 分間攪拌した後、CH₃CN 及び水を添加し、DCM を真空中で蒸発させた。析出した固体を濾取した。反応混合物をさらに水で希釈し、EtOAc/ヘキサンの 1:1 混合物で 3 回洗浄した。水相を分離し、全ての溶媒を真空中で除去した。残留物を DCM 中に再溶解し、NaHCO₃ 溶液中で中和した。有機相をさらに NaHCO₃ 溶液、ブラインで 2 回洗浄し、次いで硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を真空中で蒸発させた。得られた粗生成物を、さらに精製することなく次のステップに使用した。C₇H₇ClN₃O (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 184.0; 実測値 184.1.

【0442】

ステップ 6. 5-クロロ-3-ヨード-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピ

リジン-1-カルボン酸tert-ブチル
【化56】



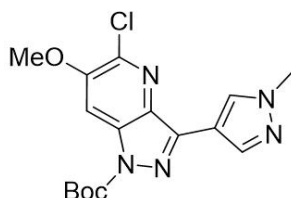
10

NIS (6.87 g、30.6 mmol) を、DMF (60 ml) 中の5-クロロ-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン (5.5 g、30.0 mmol) の溶液に添加した。60℃で2時間攪拌した後、反応混合物を室温まで冷却し、トリエチルアミン (6.26 ml、44.9 mmol) 及びBoc無水物 (8.17 g、37.4 mmol) を添加した。さらに室温で1時間攪拌した後、水を添加し、析出した生成物を濾過によって収集した。固体生成物を風乾させ、さらに精製することなく次のステップに使用した。 $C_{12}H_{14}ClIN_3O_3$ ($M+H$)⁺ に対するLC-MS計算値: $m/z = 410.0$; 実測値 410.1。

【0443】

20

ステップ7. 5-クロロ-6-メトキシ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチル
【化57】



30

5-クロロ-3-ヨード-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (8.73 g、21.31 mmol)、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (5.32 g、25.6 mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 付加物 (3.48 g、4.26 mmol) 及びリン酸カリウム (6.79 g、32.0 mmol) をフラスコに入れ、フラスコを排気してN₂で3回充填した。次いで、1,4-ジオキサン (150 ml) 及び水 (15 ml) を添加し、反応物を80℃で1時間攪拌した。室温まで冷却した後、水を添加し、所望の生成物をEtOAcで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶媒を真空中で蒸発させた。粗物質をBiotage Isoleraによって精製した。 $C_{16}H_{19}ClN_5O_3$ ($M+H$)⁺ に対するLCMS計算値: $m/z = 364.1$; 実測値: 364.0。

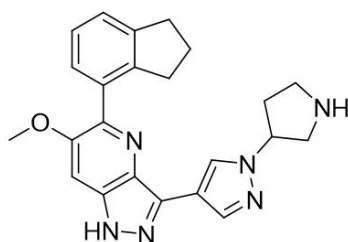
40

【0444】

実施例14. 5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-3-(1-(ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

50

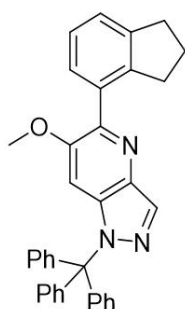
【化 5 8】



10

ステップ 1. 5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

【化 5 9】



20

5-クロロ-6-メトキシ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン（実施例 1、ステップ 4、0.50 g、1.174 mmol）、2-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン（0.32 g、1.31 mmol）、クロロ（2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル）[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム（102 mg、0.13 mmol）及びリン酸カリウム（274 mg、1.3 mmol）をバイアル内に入れ、バイアルを排気して N₂ で 3 回充填した。1,4-ジオキサン（10 ml）及び水（1 ml）を添加した後、反応混合物を 80℃ で 2 時間攪拌した。室温まで冷却した後、水を添加し、所望の生成物を EtOAc で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶媒を真空中で蒸発させた。粗物質を Biotage Isolera によって精製し、白色固体（0.59 g、99%）を得た。C₃₅H₃₀N₃O（M+H）⁺ に対する LCMS 計算値：m/z = 508.2；実測値 508.1。

30

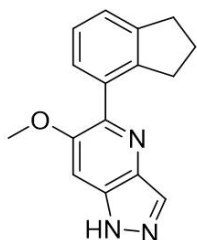
【0445】

40

ステップ 2. 5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

50

【化 60】



10

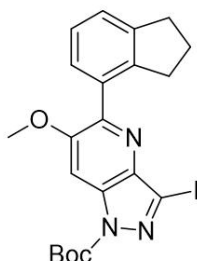
DCM (10 ml) 及び TFA (4 ml) の混合物中の 5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン (0.58 g, 1.143 mmol) を、室温で 1 時間攪拌した。次いで、反応物を真空中で濃縮し、DCM 中に溶解して NaHCO₃ 溶液で中和した。有機相を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥させて真空中で濃縮した。粗物質を Biotage Isolera によって精製し、白色固体 (0.2 g, 66%) を得た。C₁₆H₁₆N₃O (M+H)⁺ に対する LCMS 計算値: m/z = 266.1; 実測値 266.1.

【0446】

ステップ 3. 5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-3-ヨード-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

20

【化 61】



30

NIS (0.220 g, 0.978 mmol) を、DMF (10 ml) 中の 5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン (0.20 g, 0.754 mmol) の溶液に添加した。80℃で 2 時間攪拌した後、反応混合物を室温まで冷却し、トリエチルアミン (0.3 ml, 2.2 mmol) 及び Boc 無水物 (0.411 g, 1.885 mmol) を添加した。さらに室温で 1 時間攪拌した後、水を添加して析出した生成物を濾過によって収集し、風乾させた。粗物質を Biotage Isolera によって精製し、白色固体 (0.29 g, 78%) を得た。C₂₁H₂₃IN₃O₃ (M+H)⁺ に対する LCMS 計算値: m/z = 492.1; 実測値 492.1.

40

【0447】

ステップ 4. 5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-3-(1-(ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-3-ヨード-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.10 g, 0.204 mmol)、(1-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル) ボロン酸 (0.114 g, 0.407 mmol)

50

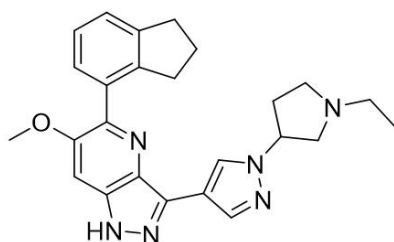
l)、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)]パラジウム(17 mg、22 μmol)及びリン酸カリウム(40 mg、0.18 mmol)をバイアル内に入れ、バイアルを排気して N_2 で3回充填した。1, 4-ジオキサン(3 mL)及び水(300 μL)を添加した後、反応混合物を80℃で2時間攪拌した。次いで、反応物を濾過して溶媒を真空中で蒸発させた。HClのジオキサン4N溶液(2 mL)を得られた残留物に添加し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、混合物を CH_3CN 及び水で希釈し、分取LCMS(XBridge C18カラム、0.1% TFAを含有するアセトニトリル/水のグラジエントで、60 mL/分の流速で溶出)で精製した。生成物をTFA塩として単離した。 $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_6\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺に対するLCMS計算値： $m/z = 401.1$ ；実測値：401.1。

10

【0448】

実施例15. 5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-3-(1-(1-エチルピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン

【化62】



20

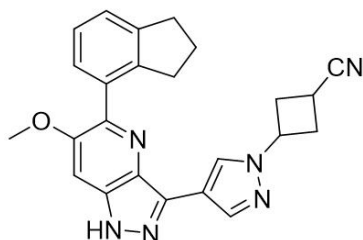
アセトアルデヒド(11 mg、0.24 mmol)及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(25 mg、0.12 mmol)を、DCE(1 mL)中の5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-3-(1-(ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン(25 mg、0.062 mmol)及び1滴の酢酸の溶液に添加した。室温で一晩攪拌した後、次いで、反応物を CH_3CN 及び水で希釈し、分取LCMS(XBridge C18カラム、0.1% TFAを含有するアセトニトリル/水のグラジエントで、60 mL/分の流速で溶出)で精製した。生成物をTFA塩として単離した。 $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺に対するLCMS計算値： $m/z = 429.1$ ；実測値：429.1。

30

【0449】

実施例16. 3-(4-(5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)シクロブタンカルボニトリル

【化63】



40

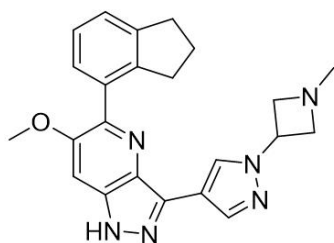
50

本化合物を、実施例 14 に記載した手順に従って調製し、出発物質として (1- (1- (tert-ブトキシカルボニル) ピロリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) ボロン酸の代わりに、3- (4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -1H-ピラゾール-1-イル) シクロブタン-1-カルボニトリルを使用した。生成物を TFA 塩として単離した。C₂₄H₂₃N₆O (M+H)⁺ に対する LCMS 計算値: m/z = 411.2; 実測値: 411.2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.44 - 8.37 (s, 1H), 8.20 - 8.15 (s, 1H), 7.50 - 7.44 (s, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 2H), 7.25 - 7.20 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.39 - 5.27 (p, J = 8.0 Hz, 1H), 3.92 - 3.82 (s, 3H), 3.02 - 2.88 (m, 4H), 2.85 - 2.73 (m, 4H), 2.06 - 1.91 (p, J = 7.4 Hz, 3H) ppm.

【0450】

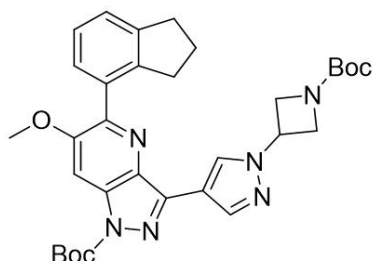
実施例 17. 5- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) -6-メトキシ-3- (1- (1-メチルアゼチジン-3-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) -1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン

【化 64】



ステップ 1. 3- (1- (1- (tert-ブトキシカルボニル) アゼチジン-3-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) -5- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) -6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

【化 65】



本化合物を、実施例 14 に記載した手順に従って調製し、出発物質として (1- (1- (tert-ブトキシカルボニル) ピロリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) ボロン酸の代わりに、3- (4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -1H-ピラゾール-1-イル) アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを使用した。C₃₂H₃₉N₆O₅ (M+H)⁺ に対する LCMS 計算値: m/z = 587.3; 実測値: 587.3.

【0451】

10

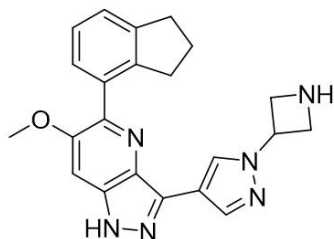
20

30

40

50

ステップ 2. 3 - (1 - (アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン
【化 6 6】



DCM (2 ml) 及び TFA (2 ml) の混合物中の 3 - (1 - (1 - (tert - ブトキシカルボニル) アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (0.14 g、0.239 mmol) の溶液を、室温で 2 時間攪拌した。次いで、溶媒を真空中で蒸発させ、粗生成物をさらに精製することなく次のステップに直接使用した。 $C_{22}H_{23}N_6O$ ($M+H$)⁺ に対する LCMS 計算値: $m/z = 387.2$; 実測値: 387.2.

【0452】

ステップ 3. 5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 3 - (1 - (1 - メチルアゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン

ホルムアルデヒド溶液 (0.02 ml) 及び トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (25 mg、0.12 mmol) を、DCE (1 ml) 中の 3 - (1 - (アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン (24 mg、0.062 mmol) 及び 1 滴の酢酸の溶液に添加した。室温で一晩攪拌した後、次いで、反応物を CH_3CN 及び水で希釈し、分取 LCMS (XBridge C18 カラム、0.1% TFA を含有するアセトニトリル / 水のグラジエントで、60 mL / 分の流速で溶出) で精製した。生成物を TFA 塩として単離した。 $C_{23}H_{25}N_6O$ ($M+H$)⁺ に対する LCMS 計算値: $m/z = 401.2$; 実測値: 401.2. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.97 - 12.91 (s, 1H), 8.50 - 8.39 (s, 1H), 8.16 - 8.10 (s, 1H), 7.51 - 7.45 (s, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 2H), 7.26 - 7.18 (m, 1H), 5.16 - 5.00 (dt, $J = 13.6, 6.7$ Hz, 1H), 3.90 - 3.83 (s, 3H), 3.75 - 3.65 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.45 - 3.36 (m, 2H), 3.01 - 2.89 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.88 - 2.77 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.36 - 2.29 (s, 3H), 2.03 - 1.90 (dt, $J = 14.8, 7.4$ Hz, 2H) ppm.

【0453】

実施例 18. 5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 3 - (1 - (1 - エチルアゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン

10

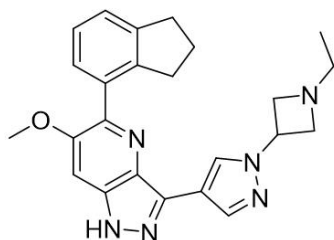
20

30

40

50

【化 6 7】



10

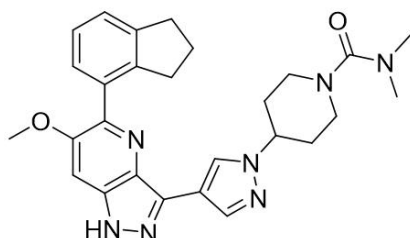
本化合物を、実施例 17 に記載した手順に従って調製し、出発物質としてホルムアルデヒドの代わりにアセトアルデヒドを使用した。生成物を TFA 塩として単離した。C₂₄H₂₇N₆O (M+H)⁺ に対する LCMS 計算値: m/z = 415.2; 実測値: 415.2.

【0454】

実施例 19. 4-(4-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-N,N-ジメチルピペリジン-1-カルボキサミド

【化 6 8】

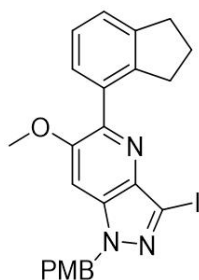
20



30

ステップ 1. 5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-3-ヨード-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

【化 6 9】



40

1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼン (0.149 g, 0.951 mmol) を、DMF (5 ml) 中の 5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-3-ヨード-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン (実施例 14、ステップ 3、0.31 g, 0.792 mmol) 及び炭酸セシウム (500 mg, 1.54 mmol) の混合物に添加した。80℃で1時間攪拌した後、反応物を DCM で希釈し、水及びブラインで洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶媒を真空中で蒸発させた

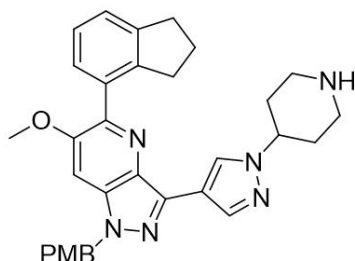
50

。粗物質を Biotage Isolera によって精製した (0.40、99%)。C₂₄H₂₃N₃O₂ (M+H)⁺ に対する LCMS 計算値: m/z = 512.1; 実測値: 512.1。

【0455】

ステップ2. 5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-3-(1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

【化70】

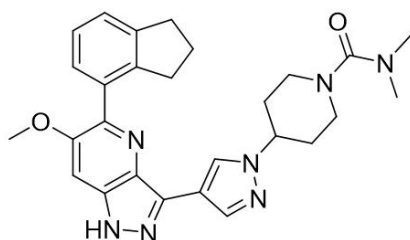


5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-3-ヨード-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン (0.200 g、0.391 mmol)、4-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.177 g、0.469 mmol)、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル) [2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム (17 mg、22 μmol) 及びリン酸カリウム (100 mg、0.44 mmol) をバイアル内に入れ、バイアルを排気して N₂ で3回充填した。1,4-ジオキサン (3 mL) 及び水 (300 μL) を添加した後、反応混合物を 100 °C で1時間攪拌した。次いで、反応物を濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。Biotage Isolera によって精製した後、DCM (1 mL) 及び TFA (1 mL) を精製物質に添加し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、反応混合物を DCM で希釈し、NaHCO₃ 溶液で中和した。生成物を DCM で抽出し、有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させて真空中で濃縮した。得られた生成物を、さらに精製することなく次のステップに使用した。C₃₂H₃₅N₆O₂ (M+H)⁺ に対する LCMS 計算値: m/z = 535.2; 実測値: 535.2。

【0456】

ステップ3. 4-(4-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-N,N-ジメチルピペリジン-1-カルボキサミド

【化71】



10

20

30

40

50

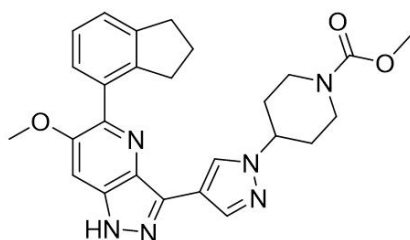
1, 4-ジオキサン (0.5 ml) 及び Et_3N (0.02 ml) 中の 5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-3-(1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン (10 mg、0.019 mmol) の溶液に、ジメチルカルバミン酸クロリド (10 mg、0.094 mmol) を添加した。室温で1時間攪拌した後、反応物を真空中で濃縮した。TFA (1 ml) を粗物質に添加し、得られた溶液を100°Cで2時間加熱した。次いで、反応物を CH_3CN 及び水で希釈し、分取LCMS (X Bridge C18カラム、0.1% TFAを含有するアセトニトリル/水のグラジエントで、60 mL/分の流速で溶出) で精製した。生成物をTFA塩として単離した。 $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_7\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ に対するLCMS計算値: $m/z = 486.2$; 実測値: 486.2。

10

【0457】

実施例20. 4-(4-(5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸メチル

【化72】



20

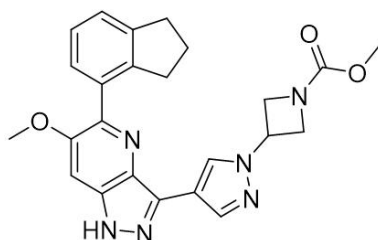
本化合物を、実施例19に記載した手順に従って調製し、ジメチルカルバミン酸クロリドの代わりにクロロギ酸メチルを使用した。生成物をTFA塩として単離した。 $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ に対するLC-MS計算値: $m/z = 473.2$; 実測値: 473.2。

30

【0458】

実施例21. 3-(4-(5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボン酸メチル

【化73】

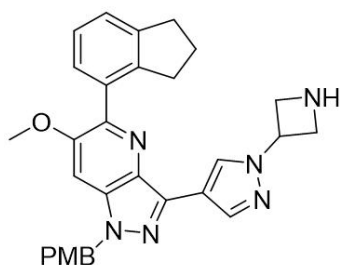


40

ステップ1. 3-(1-(アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン

50

【化 7 4】



10

本化合物を、実施例 19 に記載した手順に従って調製し、4-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの代わりに、3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを使用した。 $C_{30}H_{31}N_6O_2$ ($M+H$)⁺ に対する LC-MS 計算値: $m/z = 507.2$; 実測値: 507.2.

【0459】

20

ステップ 2. 3-(4-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボン酸メチル

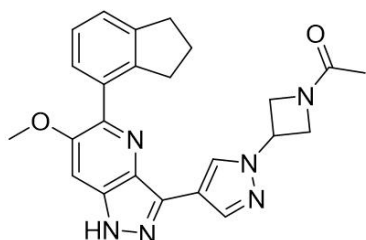
本化合物を、実施例 19 に記載した手順に従って調製し、5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-3-(1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンの代わりに、3-(1-(アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンを使用し、ジメチルカルバミン酸クロリドの代わりにクロロギ酸メチルを使用した。生成物を TFA 塩として単離した。 $C_{24}H_{25}N_6O_3$ ($M+H$)⁺ に対する LC-MS 計算値: $m/z = 445.1$; 実測値: 445.1.

30

【0460】

実施例 22. 1-(3-(4-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル)エタン-1-オン

【化 7 5】



40

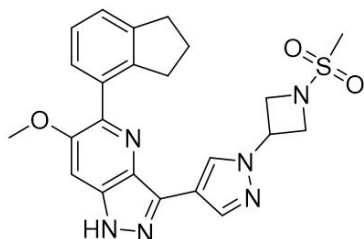
本化合物を、実施例 21 に記載した手順に従って調製し、クロロギ酸メチルの代わりに塩化アセチルを使用した。生成物を TFA 塩として単離した。 $C_{24}H_{25}N_6O_2$ ($M+H$)⁺ に対する LC-MS 計算値: $m/z = 429.1$; 実測値: 429.1.

50

【 0 4 6 1 】

実施例 23. 5 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メトキシ-3-(1-(1-(メチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン

【化 7 6】



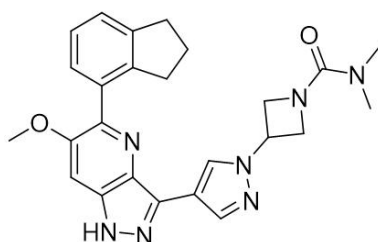
10

本化合物を、実施例 21 に記載した手順に従って調製し、クロロギ酸メチルの代わりにメタンスルホニルクロリドを使用した。生成物を TFA 塩として単離した。 $C_{23}H_{25}N_6O_3S$ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: $m/z = 465.1$; 実測値: 465.1.

【 0 4 6 2 】

実施例 24. 3-(4-(5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-N, N-ジメチルアゼチジン-1-カルボキサミド

【化 7 7】



30

本化合物を、実施例 21 に記載した手順に従って調製し、クロロギ酸メチルの代わりにジメチルカルバミン酸クロリドを使用した。生成物を TFA 塩として単離した。 $C_{25}H_{28}N_7O_2$ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: $m/z = 458.1$; 実測値: 458.1.

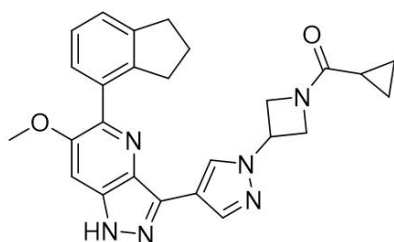
【 0 4 6 3 】

実施例 25. シクロプロピル(3-(4-(5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル)メタノン

40

50

【化 7 8】



10

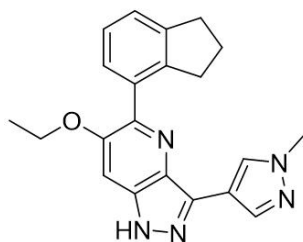
本化合物を、実施例 21 に記載した手順に従って調製し、クロロギ酸メチルの代わりにシクロプロパンカルボニルクロリドを使用した。生成物を TFA 塩として単離した。C₂₆H₂₇N₆O₂ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 455.1; 実測値: 455.1. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.52 – 8.44 (s, 1H), 8.26 – 8.16 (s, 1H), 7.51 – 7.43 (s, 1H), 7.31 – 7.25 (m, 2H), 7.25 – 7.18 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.52 – 5.41 (m, 1H), 4.75 – 4.69 (m, 1H), 4.60 – 4.52 (m, 1H), 4.36 – 4.26 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 4.21 – 4.11 (dd, J = 10.1, 5.1 Hz, 1H), 3.90 – 3.84 (s, 3H), 3.01 – 2.93 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.85 – 2.77 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.03 – 1.90 (p, J = 7.4 Hz, 2H), 1.66 – 1.53 (m, 1H), 0.82 – 0.70 (m, 4H) ppm.

20

【0464】

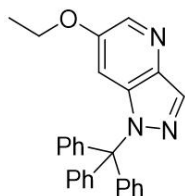
実施例 26. 5 – (2, 3 – ジヒドロ – 1H – インデン – 4 – イル) – 6 – エトキシ – 3 – (1 – メチル – 1H – ピラゾール – 4 – イル) – 1H – ピラゾロ [4, 3 – b] ピリジン
【化 7 9】

30



ステップ 1. 6 – エトキシ – 1 – トリチル – 1H – ピラゾロ [4, 3 – b] ピリジン
【化 8 0】

40



トルエン (30 ml) 中の 6 – ブロモ – 1 – トリチル – 1H – ピラゾロ [4, 3 – b]

50

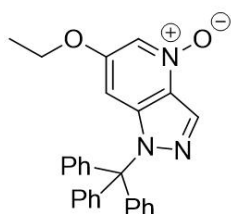
ピリジン (2.5 g、5.7 mmol)、炭酸セシウム (2.6 g、8 mmol)、エタノール (0.7 ml、12 mmol) 及び $t\text{BuXPhos Pd G3}$ (0.15 g、0.17 mmol) の混合物を、80℃で1時間加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物を濾過して溶媒を真空中で蒸発させ、粗物質を *Biotage Isolera* によって精製した。 $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ に対する LC-MS 計算値: $m/z = 406.1$; 実測値 406.1.

【0465】

ステップ2. 6-エトキシ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン4-オキシド

【化81】

10



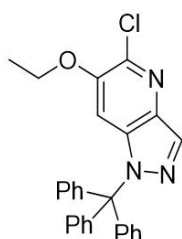
10 mL の DCM 中の 6-エトキシ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン (1.08 g、2.66 mmol) の溶液に、0℃で3-クロロ過安息香酸 (1.5 g、6.52 mmol) を添加した。反応物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を DCM で希釈し、有機相を $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液で洗浄し、続いて NaHCO_3 溶液で洗浄した。溶媒を真空中で濃縮した後、粗物質を *Biotage Isolera* によって精製し、白色固体 (0.80 g、71%) を得た。 $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ に対する LC-MS 計算値: $m/z = 422.1$; 実測値 422.1.

【0466】

ステップ3. 5-クロロ-6-エトキシ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

【化82】

30



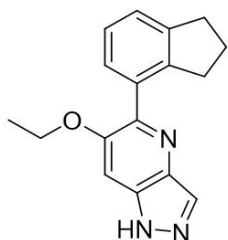
20 mL の DCM 中の 6-エトキシ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン4-オキシド (0.80 g、1.9 mmol) の溶液に、1.0 mL の Et_3N を添加した。混合物を氷浴中で0℃まで冷却し、塩化オキサリル (0.60 g、4.7 mmol) をゆっくりと添加した。反応混合物を0℃で1時間攪拌してから、 NaHCO_3 溶液で中和した。有機相を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥させて真空中で濃縮した。粗物質を *Biotage Isolera* によって精製し、白色固体 (0.26 g、31%) を得た。 $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{ClN}_3\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ に対する LC-MS 計算値: $m/z = 440.2$; 実測値 440.2.

【0467】

ステップ4. 5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-エトキシ-1

50

H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン
【化 8 3】



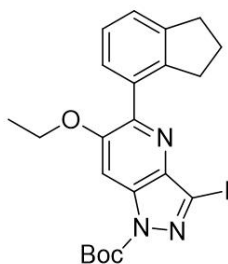
10

本化合物を、実施例 14 に記載した手順に従って調製し、5-クロロ-6-メトキシ-1-トリチル-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジンの代わりに、5-クロロ-6-エトキシ-1-トリチル-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジンを使用した。C₁₇H₁₈N₃O (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 280.1; 実測値 280.1.

【0468】

ステップ 5. 5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-エトキシ-3-ヨード-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル
【化 8 4】

20



30

本化合物を、実施例 21、ステップ 2 に記載した手順に従って調製し、5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジンの代わりに、5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-エトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジンを使用した。C₂₂H₂₅IN₃O₃ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 506.1; 実測値 506.1.

【0469】

ステップ 6. 5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-エトキシ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン
1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (20 mg, 0.096 mmol)、5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-エトキシ-3-ヨード-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (7 mg, 0.014 mmol)、X-Phos Pd G2 (4 mg, 0.001 mmol) 及び K₃PO₄ (10 mg, 0.05 mmol) の混合物を、ジオキサン (1 mL) 及び水 (0.1 mL) と組み合わせ、反応混合物を 80 °C で 2 時間加熱した。室温まで冷却した後、反応物を濾過して 2 mL の 4 N HCl のジオキサン溶液を添加した。反応混合物を室温でさらに 1 時間攪拌してから、それを真空中で濃縮した。次いで、残留物を CH₃CN 及び水の混合物中に溶解し、生成物を分取 LCMS (XBridge C18 カラム, 0.1% TFA を含有するア

40

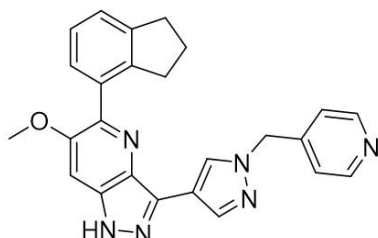
50

セトニトリル／水のグラジエントで、60 mL／分の流速で溶出）で精製した。生成物を TFA 塩として単離した。C₂₁H₂₂N₅O (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値：m/z = 360.1；実測値：360.1。

【0470】

実施例 27. 5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-3-(1-(ピリジン-4-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

【化85】



本化合物を、実施例 14 に記載した手順に従って調製し、出発物質として (1-(1-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl) boronic acid の代わりに、4-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxasporan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)methyl) pyridine を使用した。

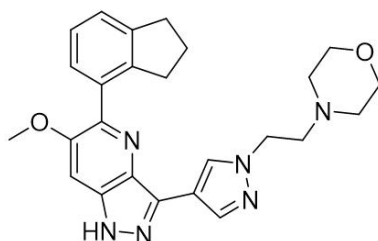
【0471】

生成物を TFA 塩として単離した。C₂₅H₂₃N₆O (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値：m/z = 423.1；実測値：423.1。

【0472】

実施例 28. 4-(2-(4-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)モルホリン

【化86】



本化合物を、実施例 14 に記載した手順に従って調製し、出発物質として (1-(1-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl) boronic acid の代わりに、4-(2-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxasporan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)ethyl)morpholine を使用した。生成物を TFA 塩として単離した。C₂₅H₂₉N₆O₂ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値：m/z = 445.1；実測値：445.1。

【0473】

実施例 29. 3-(1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]

10

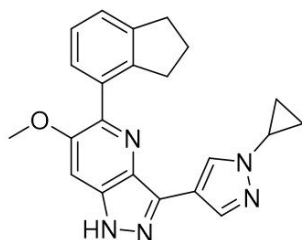
20

30

40

50

】ピリジン
【化 87】



10

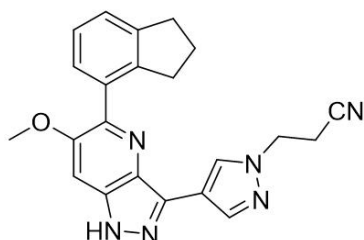
本化合物を、実施例 14 に記載した手順に従って調製し、出発物質として（1-（1-（tert-ブトキシカルボニル）ピロリジン-3-イル）-1H-ピラゾール-4-イル）ボロン酸の代わりに、1-シクロプロピル-4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-ピラゾールを使用した。生成物を TFA 塩として単離した。 $C_{22}H_{22}N_5O$ ($M+H$)⁺ に対する LC-MS 計算値： $m/z = 372.1$ ；実測値： 372.1 。

【0474】

実施例 30. 3-（4-（5-（2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル）-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル）-1H-ピラゾール-1-イル）プロパンニトリル

20

【化 88】



30

本化合物を、実施例 14 に記載した手順に従って調製し、出発物質として（1-（1-（tert-ブトキシカルボニル）ピロリジン-3-イル）-1H-ピラゾール-4-イル）ボロン酸の代わりに、3-（4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-ピラゾール-1-イル）プロパンニトリルを使用した。生成物を TFA 塩として単離した。 $C_{22}H_{21}N_6O$ ($M+H$)⁺ に対する LC-MS 計算値： $m/z = 385.1$ ；実測値： 385.1 。

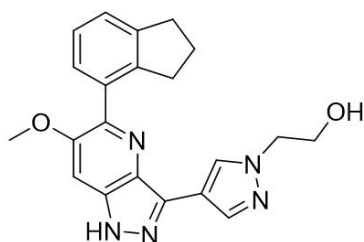
【0475】

40

実施例 31. 2-（4-（5-（2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル）-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル）-1H-ピラゾール-1-イル）エタン-1-オール

50

【化 8 9】



10

本化合物を、実施例 14 に記載した手順に従って調製し、出発物質として (1-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル) ボロン酸の代わりに、2-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル) エタン-1-オールを使用した。生成物を TFA 塩として単離した。C₂₁H₂₂N₅O₂ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 376.1; 実測値: 376.1. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.38 – 8.30 (s, 1H), 8.11 – 8.04 (s, 1H), 7.50 – 7.42 (s, 1H), 7.33 – 7.26 (m, 2H), 7.25 – 7.17 (m, 1H), 4.29 – 4.17 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.92 – 3.83 (s, 3H), 3.79 – 3.73 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.00 – 2.91 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.84 – 2.78 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.07 – 1.92 (p, J = 7.5 Hz, 2H) ppm.

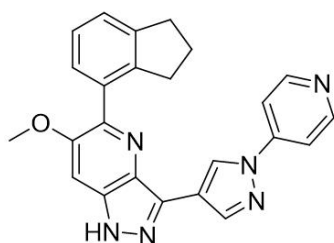
20

【0476】

実施例 32. 5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-3-(1-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

【化 90】

30



本化合物を、実施例 14 に記載した手順に従って調製し、出発物質として (1-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル) ボロン酸の代わりに、4-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル) ピリジンを使用した。生成物を TFA 塩として単離した。C₂₄H₂₁N₆O (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 409.1; 実測値: 409.1.

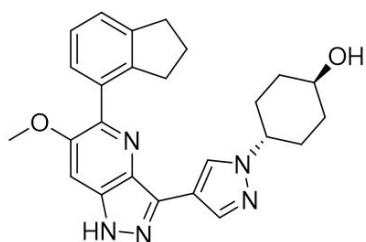
40

【0477】

実施例 33. (trans)-4-(4-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル) シクロヘキサン-1-オール

50

【化 9 1】



10

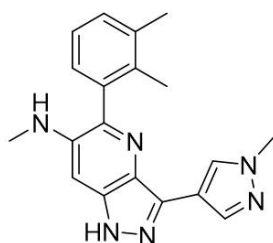
本化合物を、実施例 14 に記載した手順に従って調製し、出発物質として（1-（1-（tert-ブトキシカルボニル）ピロリジン-3-イル）-1H-ピラゾール-4-イル）ボロン酸の代わりに、（（trans）-4-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロヘキシル）-4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-ピラゾールを使用した。生成物を TFA 塩として単離した。 $C_{25}H_{28}N_5O_2$ ($M+H$)⁺ に対する LC-MS 計算値： $m/z = 430.1$ ；実測値： 430.1 。

【0478】

実施例 34. 5-（2,3-ジメチルフェニル）-N-メチル-3-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-6-アミン

20

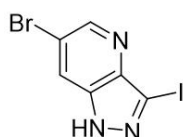
【化 9 2】



30

ステップ 1. 6-ブロモ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

【化 9 3】



40

60 ml の DMF 中の 6-ブロモ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン（8.0 g、40.4 mmol）の溶液に、1-ヨードピロリジン-2,5-ジオン（7.69 g、44.4 mmol）を添加し、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を水（300 ml）中に注ぎ、さらに 10 分間攪拌した。得られた固体を濾過によって収集し、水で洗浄した。それを風乾させ、さらに精製することなく次のステップに使用した。 $C_6H_4BrIN_3$ ($M+H$)⁺ に対する LC-MS 計算値： $m/z = 323.9$ ；実測値 323.9 。

【0479】

ステップ 2. 6-ブロモ-3-ヨード-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピ

50

リジン

【化 9 4】



10

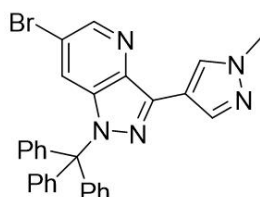
DMF (100 ml) 中の NaH (1.63 g、40.8 mmol) の懸濁液に 0℃で、20 ml の DMF 中の 6-ブロモ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン (12.0 g、37.0 mmol) の溶液を滴下した。添加完了後、反応混合物を室温まで加温し、その温度で 30 分間攪拌した。次いで、混合物を 0℃まで冷却して戻し、20 ml の DMF 中の (クロロメタントリイル) トリベンゼン (11.4 g、40.8 mmol) の溶液で処理した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。次いで、水を添加し、生成物を DCM で抽出した。有機相を真空中で濃縮した。得られた固体を濾過によって収集し、風乾させた。C₂₅H₁₈BrIN₃ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 566.0; 実測値 566.0.

20

【0480】

ステップ 3. 6-ブロモ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

【化 9 5】



30

6-ブロモ-3-ヨード-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン (5.0 g、8.83 mmol)、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (1.837 g、8.83 mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 付加物 (0.7 g、0.883 mmol) 及びリン酸カリウム (2.81 g、13.25 mmol) を丸底フラスコ内に入れ、それを排気して N₂ で 3 回充填した。次いで、1,4-ジオキサン (100 ml) 及び水 (10 ml) を添加し、反応物を 70℃で 1 時間攪拌した。次いで、水を添加し、生成物を EtOAc で抽出した。溶液をブラインで洗浄し、乾燥させて濃縮した。残留物を Bio tage Isolera によって精製し、所望の生成物を得た。C₂₉H₂₃BrN₅ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 520.2; 実測値: 520.2.

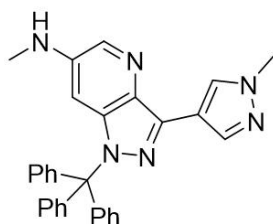
40

【0481】

ステップ 4. N-メチル-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-6-アミン

50

【化 9 6】



10

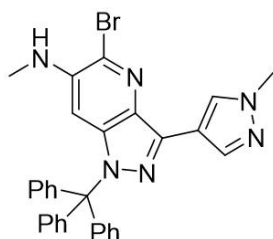
6-ブロモ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン(0.460g、0.884mmol)、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジ-*i*-プロポキシ-1,1'-ビフェニル)(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル-2-イル)パラジウム(II)(0.069g、0.088mmol)及び炭酸セシウム(0.576g、1.768mmol)を含有するマイクロ波バイアルを密封し、排気して窒素で3回充填した。1,4-ジオキサン(12ml)及びメタンアミンの溶液(1.105ml、2.210mmol)を添加した。反応混合物を100℃まで2時間加熱した。次いで、水を添加し、生成物をEtOAcで抽出した。組み合わせた有機相をブラインで洗浄し、乾燥させて濃縮した。残留物をBiota
 tage Isoleraによって精製し、所望の生成物を得た。 $C_{30}H_{27}N_6$ ($M+H$)⁺に対するLC-MS計算値： $m/z = 471.2$ ；実測値 471.2。

20

【0482】

ステップ5. 5-ブロモ-N-メチル-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-6-アミン

【化 9 7】



30

DMF(5ml)中のN-メチル-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-6-アミン(300mg、0.638mmol)の溶液に、NBS(125mg、0.701mmol)を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、次いで水で処理した。生成物をDCMで抽出した。有機相を水及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させて濃縮した。残留物をBiota
 tage Isoleraによって精製し、所望の生成物を得た。 $C_{30}H_{26}BrN_6$ ($M+H$)⁺に対するLC-MS計算値： $m/z = 549.2$ ；実測値 549.2。

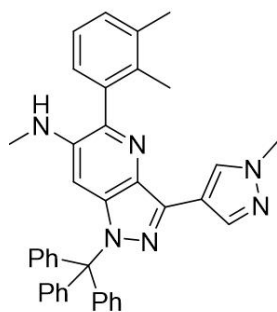
40

【0483】

ステップ6. 5-(2,3-ジメチルフェニル)-N-メチル-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-6-アミン

50

【化 98】



5-ブロモ-N-メチル-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-6-アミン(100mg、0.182mmol)、(2,3-ジメチルフェニル)ボロン酸(0.030g、0.200mmol)、Cs₂CO₃(0.089g、0.273mmol)、Xphos PdG2(3.46mg、9.10μmol)をバイアル内に入れ、バイアルを排気して窒素で3回充填した。1,4-ジオキサン(5ml)及び水(1.25ml)を添加し、反応混合物を70℃で1時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機相を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させて濃縮した。残留物をBiotage Isoleraによって精製し、所望の生成物を得た。C₃₈H₃₅N₆ (M+H)⁺に対するLC-MS計算値：m/z = 575.2；実測値：575.2。

【0484】

ステップ7. 5-(2,3-ジメチルフェニル)-N-メチル-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-6-アミン

5-(2,3-ジメチルフェニル)-N-メチル-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-6-アミン(0.060g、0.100mmol)を、2mlの塩化メチレン中に溶解し、2mlのTFAを添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。溶媒の大部分を真空中で除去し、残留物を水で処理した。生成物を酢酸エチルで抽出し、飽和NaHCO₃溶液でpH約7まで中和した。有機相を分離して水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させて濃縮した。残留物を、分取LCMS(XBridge C18カラム、0.1%TFAを含有するアセトニトリル/水のグラジエントで、60mL/分の流速で溶出)によって精製した。生成物をTFA塩として単離した。C₁₉H₂₁N₆ (M+H)⁺に対するLC-MS計算値：m/z = 333.2；実測値：333.2。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 8.25 - 8.19 (s, 1H), 7.98 - 7.94 (s, 1H), 7.31 - 7.26 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.25 - 7.20 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.12 - 7.05 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 6.80 - 6.73 (s, 1H), 3.91 - 3.86 (s, 3H), 2.75 - 2.68 (s, 3H), 2.36 - 2.31 (s, 3H), 1.99 - 1.88 (s, 3H) ppm。

【0485】

実施例35. 6-(ジフルオロメチル)-5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

10

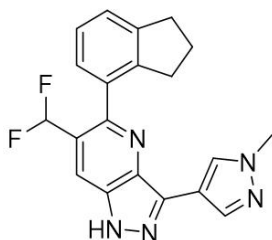
20

30

40

50

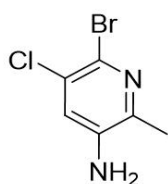
【化 9 9】



10

ステップ 1. 6-ブロモ-5-クロロ-2-メチルピリジン-3-アミン

【化 1 0 0】



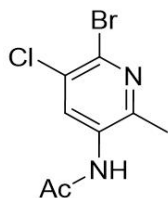
20

NBS (6.51 g、36.6 mmol) を、DMF (349 mL) 中の 5-クロロ-2-メチルピリジン-3-アミン (4.97 g、34.9 mmol) の溶液に添加した。室温で 30 分間攪拌した後、水を添加して析出した生成物を濾過によって収集し、一晩風乾させた。粗生成物を、さらに精製することなく次のステップに使用した。 $C_6H_7N_2BrCl$ (M+H)⁺ に対する LCMS 計算値: $m/z = 221.0$; 実測値 221.0. 【0486】

ステップ 2. N-(6-ブロモ-5-クロロ-2-メチルピリジン-3-イル) アセトアミド

【化 1 0 1】

30



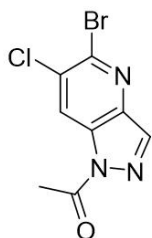
酢酸 (79 mL) 中の 6-ブロモ-5-クロロ-2-メチルピリジン-3-アミン (7.0 g、31.6 mmol) の溶液に、無水酢酸 (3.73 mL、39.5 mmol) を添加した。反応物を 50 °C で 1 時間攪拌し、次いで水を添加し、析出した生成物を濾過によって収集した。それを、さらに精製することなく次のステップに使用した。 $C_8H_9N_2BrClO$ (M+H)⁺ に対する LCMS 計算値: $m/z = 263.0$; 実測値 263.0. 【0487】

40

ステップ 3. 1-(5-ブロモ-6-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-1-イル) エタン-1-オン

50

【化102】



10

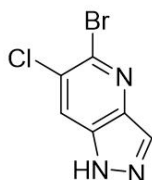
トルエン（137ml）中のN-（6-ブロモ-5-クロロ-2-メチルピリジン-3-イル）アセトアミド（7.2g、27.3mmol）の懸濁液に、無水酢酸（7.73ml、82mmol）、酢酸カリウム（3.22g、32.8mmol）及び亜硝酸イソペンチル（5.87ml、43.7mmol）を添加した。反応混合物を100℃で2時間加熱してから、EtOAcで希釈した。混合物を飽和NaHCO₃及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させた。溶媒を真空下で除去して褐色固体を粗生成物として得て、これを精製することなく次のステップに直接使用した。C₈H₆N₃BrClO（M+H）⁺に対するLCMS計算値：m/z = 274.0；実測値 274.0。

【0488】

20

ステップ4. 5-ブロモ-6-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

【化103】



30

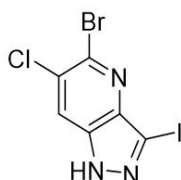
THF（31.9ml）及びメタノール（31.9ml）中の1-（5-ブロモ-6-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-1-イル）エタン-1-オン（7g、25.5mmol）の溶液に、水酸化ナトリウムの1M溶液（38.3ml、38.3mmol）を添加した。混合物を50℃で1時間攪拌した。完了後、溶媒の大部分を蒸発させてから1N HCl（40mL）を添加し、続いて200mLの水を添加した。反応物の攪拌中に褐色固体がゆっくりと形成された。粗生成物を濾過によって収集し、さらに精製することなく次のステップに使用した。C₆H₄N₃BrCl（M+H）⁺に対するLCMS計算値：m/z = 232.0；実測値 232.0。

【0489】

ステップ5. 5-ブロモ-6-クロロ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

40

【化104】



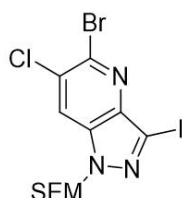
50

30 mLのDMF中の5-ブロモ-6-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン(4.0 g、17.2 mmol)の溶液に、1-ヨードピロリジン-2,5-ジオン(4.3 g、19.0 mmol)を添加し、反応混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を水(200 mL)中に注ぎ、さらに10分間攪拌した。得られた固体を濾過して風乾させた。得られた物質を、さらに精製することなく次のステップに使用した。 $C_6H_3BrClIN_3$ (M+H)⁺に対するLC-MS計算値: m/z = 358.0; 実測値 358.0.

【0490】

ステップ6. 5-ブロモ-6-クロロ-3-ヨード-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

【化105】

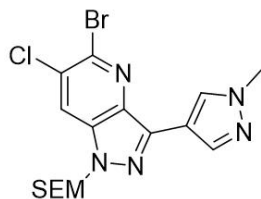


DMF(40 mL)中の5-ブロモ-6-クロロ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン(5.0 g、14.0 mmol)の懸濁液に0℃で、60%NaH(0.72 g、18.0 mmol)を添加した。添加完了後、反応物を室温まで加温して室温で30分間攪拌した。10 mLのDMF中の(2-(クロロメトキシ)エチル)トリメチルシラン(3.0 g、18.0 mmol)の溶液を添加した場合に、混合物を0℃まで冷却して戻した。反応物を室温で2時間攪拌した。水を反応混合物に添加し、生成物をDCMで抽出した。有機相を分離して硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶媒を真空中で蒸発させた。残留物をBiotage Isoleraによって精製し、所望の生成物を得た。 $C_{12}H_{17}BrClIN_3OSi$ (M+H)⁺に対するLC-MS計算値: m/z = 488.2; 実測値: 488.2.

【0491】

ステップ7. 5-ブロモ-6-クロロ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

【化106】



5-ブロモ-6-クロロ-3-ヨード-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン(1.50 g、3.07 mmol)、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(0.652 g、3.13 mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂付加物(0.251 g、0.307 mmol)及びリン酸カリウム(912 mg、4.30 mmol)をバイアル内に入れ、バイアルを排気してN₂で3回充

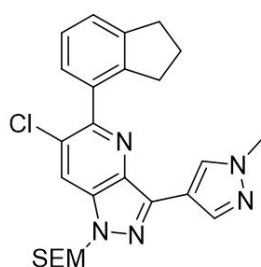
填した。1, 4-ジオキサン (10 ml) 及び水 (2.0 ml) を添加し、反応物を 65 °C で 1 時間攪拌した。次いで、水を添加し、生成物を EtOAc で抽出した。溶液をブラインで洗浄し、乾燥させて濃縮した。残留物を Biotage Isolera によって精製し、所望の生成物を得た。C₁₆H₂₂BrClN₅OSi (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 442.2; 実測値: 442.2.

【0492】

ステップ 8. 6-クロロ-5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン

【化107】

10



20

5-ブromo-6-クロロ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン (700 mg, 1.58 mmol)、2-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (463 mg, 1.9 mmol)、^tBuXPhos Pd G3 (175 mg, 0.22 mmol) 及びリン酸カリウム (0.356 ml, 4.30 mmol) をバイアルに入れ、バイアルを排気して N₂ で 3 回充填した。1, 4-ジオキサン (10 ml) 及び水 (2.0 ml) を添加し、反応物を 80 °C で 1 時間攪拌した。次いで、水を添加し、生成物を EtOAc で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥させて濃縮した。残留物を Biotage Isolera によって精製し、所望の生成物を得た。C₂₅H₃₁ClN₅OSi (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 480.2; 実測値: 480.2.

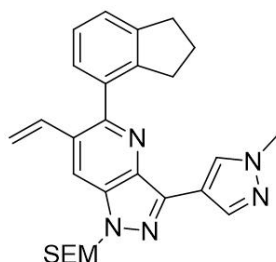
30

【0493】

ステップ 9. 5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-6-ビニル-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン

【化108】

40



6-クロロ-5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン

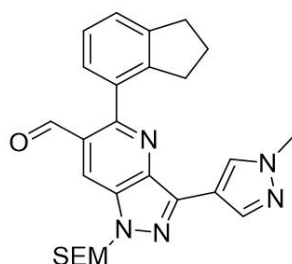
50

ル) - 1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン(200mg、0.42mmol)、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-ビニル-1, 3, 2-ジオキサボロラン(83mg、0.542mmol)、 Cs_2CO_3 (271mg、0.833mmol)及びXphos Pd G2(31.7mg、0.083mmol)をバイアルに入れ、バイアルを排気して N_2 で3回充填した。1, 4-ジオキサン(5ml)及び水(1ml)を添加し、反応物を75℃で1時間攪拌した。次いで、水を添加し、生成物をEtOAcで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させて濃縮した。残留物をBio tage Isoleraによって精製し、所望の生成物を得た。 $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{OSi}$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺に対するLC-MS計算値： $m/z = 472.2$ ；実測値：472.2。

【0494】

ステップ10. 5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-6-カルバルデヒド

【化109】



テトラヒドロフラン(5ml)及び水(1.5ml)中の5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-6-ビニル-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン(0.250g、0.530mmol)及び過ヨウ素酸ナトリウム(0.57g、2.65mmol)の混合物に、酸化オスmium(VIII)の4%水溶液(0.337g、0.053mmol)を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。それを飽和チオ硫酸ナトリウム溶液でクエンチした。生成物をDCM(3回)で抽出した。組み合わせた抽出物を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。粗物質をさらに精製することなく次のステップに使用した。 $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_2\text{Si}$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺に対するLC-MS計算値： $m/z = 474.2$ ；実測値：474.2。

【0495】

ステップ11. 6-(ジフルオロメチル)-5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン

塩化メチレン(2ml)中の5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-6-カルバルデヒド(20mg、0.042mmol)の溶液に、三フッ化ジエチルアミノ硫黄(11.22μl、0.084mmol)を添加した。室温で一晩攪拌した後、 NaHCO_3 溶液を添加して生成物をDCMで抽出し、有機相をブラインで洗浄して Na_2SO_4 上で乾燥させて濃縮した。

【0496】

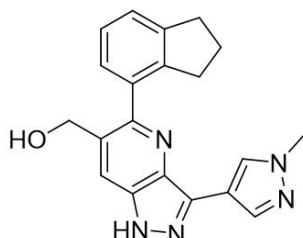
得られた残留物を、50%のTFAの CH_2Cl_2 溶液中に再溶解した。30分間室温で攪拌した後、溶媒を蒸発させてアンモニア水を添加した。室温でさらに30分間攪拌した後、反応物を CH_3CN 及び水で希釈し、分取LCMS(XBridge C18カラ

ム、0.1% TFA を含有するアセトニトリル／水のグラジエントで、60 mL／分の流速で溶出) で精製した。生成物を TFA 塩として単離した。C₂₀H₁₈F₂N₅ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 366.2; 実測値: 366.2.

【0497】

実施例 36. (5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-6-イル) メタノール

【化110】

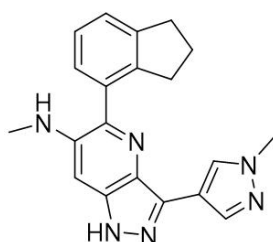


THF (2.0 mL) 及び MeOH (1.0 mL) 中の 5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-6-カルバルデヒド (実施例 35、ステップ 10) (20 mg、0.042 mmol) の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (8 mg、0.21 mmol) を 0°C で添加した。室温で 1 時間攪拌した後、NaHCO₃ 溶液を添加して生成物を EtOAc で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させて真空中で濃縮した。得られた残留物を、50% の TFA の CH₂Cl₂ 溶液中に溶解した。30 分間室温で攪拌した後、溶媒を蒸発させてアンモニア水を添加した。室温でさらに 30 分間攪拌した後、反応物を CH₃CN 及び水で希釈し、分取 LCMS (XBridge C18 カラム、0.1% TFA を含有するアセトニトリル／水のグラジエントで、60 mL／分の流速で溶出) で精製した。生成物を TFA 塩として単離した。C₂₀H₂₀N₅O (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 346.2; 実測値: 346.2.

【0498】

実施例 37. 5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-N-メチル-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-6-アミン

【化111】

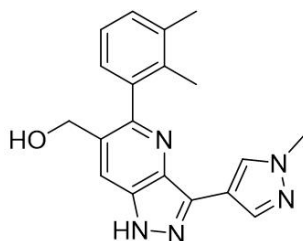


本化合物を、実施例 34 に記載した手順に従って調製し、(2,3-ジメチルフェニル) ボロン酸の代わりに 2-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランを使用した。生成物を TFA 塩として単離した。C₂₀H₂₁N₆ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 3

45.2; 実測値 345.2.

【0499】

実施例38. (5-(2,3-ジメチルフェニル)-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-6-イル)メタノール
【化112】



10

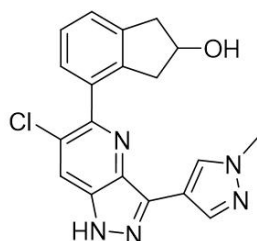
本化合物を、実施例35及び36に記載した手順に従って調製し、2-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランの代わりに(2,3-ジメチルフェニル)ボロン酸を使用した。生成物をTFA塩として単離した。 $C_{19}H_{20}N_5O$ ($M+H$)⁺ に対するLC-MS計算値: $m/z = 334.2$; 実測値 334.2. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.34 – 8.26 (s, 1H), 8.08 – 8.05 (s, 1H), 8.05 – 8.01 (s, 1H), 7.29 – 7.23 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.23 – 7.16 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.08 – 7.00 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.36 – 4.17 (m, 2H), 3.95 – 3.87 (s, 3H), 2.38 – 2.28 (s, 3H), 1.92 – 1.81 (s, 3H) ppm.

20

【0500】

実施例39. 4-(6-クロロ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-オール
【化113】

30

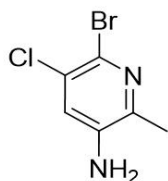


40

ステップ1. 6-ブロモ-5-クロロ-2-メチルピリジン-3-アミン

50

【化 1 1 4】

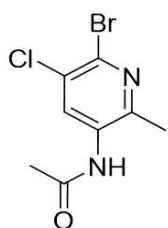


NBS (10.4 g、58.4 mmol) を、DMF (100 ml) 中の 5-クロロ-2-メチルピリジン-3-アミン (7.9 g、55.6 mmol) の溶液に添加した。室温で 10 分間攪拌した後、水を添加し、析出した生成物を濾過によって収集した。得られた生成物を水で洗浄し、風乾させた。それを、さらに精製することなく次のステップに使用した。 $C_6H_7BrClN_2$ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: $m/z = 221.0$ 及び 223.0 ; 実測値 221.0 及び 223.0 。

【0501】

ステップ 2. N-(6-ブロモ-5-クロロ-2-メチルピリジン-3-イル) アセトアミド

【化 1 1 5】

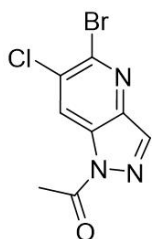


無水酢酸 (6.3 ml、66.3 mmol) を、酢酸 (130 ml) 中の 6-ブロモ-5-クロロ-2-メチルピリジン-3-アミン (11.75 g、53.1 mmol) の溶液に添加した。50℃で 1 時間攪拌した後、水を添加し、析出した生成物を濾過によって収集した。得られた生成物を水で洗浄し、風乾させた。それを、さらに精製することなく次のステップに使用した。 $C_8H_9BrClN_2O$ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: $m/z = 263.0$ 及び 265.0 ; 実測値 263.0 及び 265.0 。

【0502】

ステップ 3. 1-(5-ブロモ-6-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-1-イル) エタン-1-オン

【化 1 1 6】



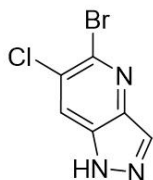
トルエン (120 ml) 中の N-(6-ブロモ-5-クロロ-2-メチルピリジン-3

ール) アセトアミド (12.7 g、48.2 mmol) の懸濁液に、無水酢酸 (13.6 ml、145 mmol)、酢酸カリウム (5.7 g、57.8 mmol) 及び亜硝酸イソペンチル (10.4 ml、77 mmol) を添加した。110℃で2時間加熱した後、反応混合物を室温まで冷却してEtOAcを添加した。次いで、有機相をNaHCO₃溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して溶媒を真空中で除去した。得られた粗生成物をBiotage Isoleraによって精製し、所望の化合物を得た。

【0503】

ステップ4. 5-ブロモ-6-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

【化117】

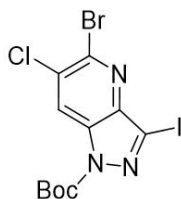


炭酸カリウム (7.40 g、53.6 mmol) を、メタノール (100 ml) 中の1-(5-ブロモ-6-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-1-イル) エタノン-1-オン (13.37 g、48.7 mmol) の溶液に添加した。60℃で1時間攪拌した後、水を添加し、析出した生成物を濾過によって収集した。得られた生成物を水で洗浄し、風乾させた。それを、さらに精製することなく次のステップに使用した。C₆H₄BrClN₃ (M+H)⁺に対するLC-MS計算値: m/z = 232.0 及び 234.0; 実測値 232.0 及び 234.0。

【0504】

ステップ5. 5-ブロモ-6-クロロ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【化118】



NIS (4.95 g、22 mmol) を、DMF (50 ml) 中の5-ブロモ-6-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン (5 g、21.55 mmol) の溶液に添加した。60℃で2時間攪拌した後、反応混合物を室温まで冷却し、トリエチルアミン (6.26 ml、44.9 mmol) 及びBoc無水物 (8.17 g、37.4 mmol) を添加した。さらに室温で1時間攪拌した後、水を添加して析出した固体を濾過によって収集し、風乾させた。得られた生成物を、さらに精製することなく次のステップに使用した。C₁₁H₁₁BrClIN₃O₂ (M+H)⁺に対するLC-MS計算値: m/z = 457.9 及び 459.9; 実測値 457.9 及び 459.9。

【0505】

ステップ6. 5-ブロモ-6-クロロ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

10

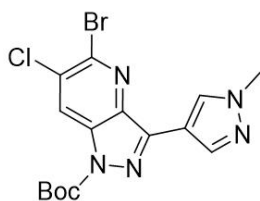
20

30

40

50

【化 1 1 9】

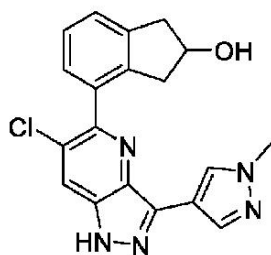


5-ブロモ-6-クロロ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(5.36g、11.69mmol)、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(2.48g、11.92mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂付加物(0.96g、1.17mmol)及びリン酸カリウム(3.47g、16.37mmol)をフラスコ内に入れ、フラスコを排気してN₂で3回充填した。次いで、1,4-ジオキサン(100ml)及び水(10ml)を添加し、反応物を80℃で1時間攪拌した。室温まで冷却した後、水を添加し、所望の生成物をEtOAcで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶媒を真空中で除去した。粗物質をBiotage Isoleraによって精製した。C₁₅H₁₆BrClN₅O₂ (M+H)⁺に対するLC-MS計算値：m/z = 412.0 及び 414.0；実測値 412.0 及び 414.0。

【0506】

ステップ7. 4-(6-クロロ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-オール

【化 1 2 0】



ピーク 2

5-ブロモ-6-クロロ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(265mg、0.642mmol)、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)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-オール(175mg、0.674mmol)、クロロ[(トリ-tert-ブチルホスフィン)-2-(2-アミノビフェニル)]パラジウム(II)(33.0mg、0.064mmol)及びリン酸カリウム(204mg、0.963mmol)をバイアル内に入れ、バイアルを排気してN₂で3回充填した。1,4-ジオキサン(4ml)及び水(400μl)を添加した後、反応混合物を80℃で1時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、DCMで希釈して濾過した。濾液を真空中で濃縮し、得られた残留物をBiotage Isoleraによって精製した。

【0507】

得られた精製物質を1,4-ジオキサン(6ml)及び水(6ml)中に溶解した。炭

酸セシウム（313 mg、0.96 mmol）及びモルホリン（1 ml）の添加後、反応混合物を100℃で2時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、DCMで希釈してブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させて溶媒を真空中で除去した。

【0508】

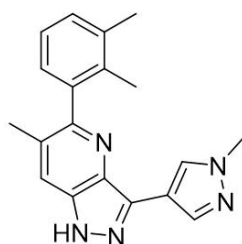
生成物の2つのエナンチオマーを、キラルSFC-PR-2（Phenomenex LUX i-Cellulose-5 5um 21.2×250mm、30%のIPAのCO₂溶液を用いて60 mL／分の流速で溶出、 t_R , ピーク1=8.2分、 t_R , ピーク2=9.9分）で分離した。溶媒を真空中で蒸発させた後、ピーク2を分取LCMS（XBridge C18カラム、0.1% TFAを含有するアセトニトリル／水のグラジエントで、60 mL／分の流速で溶出）によって精製した。生成物をTFA塩として単離した。
。C₁₉H₁₇ClN₅O（M+H）⁺に対するLC-MS計算値： m/z = 366.1；実測値 366.1。

10

【0509】

実施例40. 5-（2,3-ジメチルフェニル）-6-メチル-3-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

【化121】



20

バイアルに、6-クロロ-5-（2,3-ジメチルフェニル）-3-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（20 mg、0.046 mmol、実施例35、ステップ1～8と同様の方法で調製）、2,4,6-トリメチル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリボリナン（11 mg、0.09 mmol）、Cs₂CO₃（30 mg、0.091 mmol）、XPhos PdG2（4 mg、0.009 mmol）を添加した。バイアルを密封し、次いで排気してN₂で3回充填した。トルエン（1.0 ml）及び水（0.2 ml）を添加した後、反応混合物を75℃で1時間加熱した。次いで、水を添加し、生成物をEtOAcで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させて濃縮した。得られた残留物を、50%のTFAのCH₂Cl₂溶液中に溶解した。室温で30分間攪拌した後、反応物をCH₃CN及び水で希釈し、分取LCMS（XBridge C18カラム、0.1% TFAを含有するアセトニトリル／水のグラジエントで、60 mL／分の流速で溶出）で精製した。生成物をTFA塩として単離した。C₁₉H₂₀N₅（M+H）⁺に対するLC-MS計算値： m/z = 318.2；実測値：318.2。

30

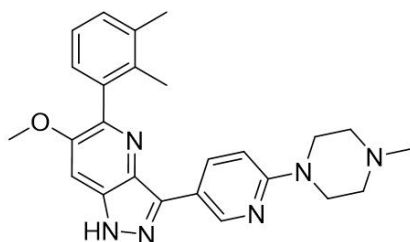
40

【0510】

実施例41. 5-（2,3-ジメチルフェニル）-6-メトキシ-3-（6-（4-メチルピペラジン-1-イル）ピリジン-3-イル）-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

50

【化122】



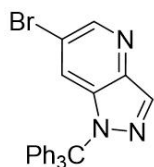
水 (0.100 mL) 及びジオキサン (1 mL) 中の 5-(2,3-ジメチルフェニル)-3-ヨード-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (実施例 66、25 mg、0.052 mmol)、1-メチル-4-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン (47.4 mg、0.156 mmol)、Xphos Pd G2 (4.10 mg、5.22 μ mol)、リン酸カリウム (44.3 mg、0.209 mmol) の溶液を、80℃まで20時間加熱した。その後、それを室温まで冷却し、水で希釈して EtOAc で抽出した。組み合わせた有機相を飽和 NaCl 水溶液で洗浄して Na₂SO₄ 上で乾燥させ、次いで濾過して濃縮乾固した。次いで、残留物を DCM (1 mL) 中に溶解し、TFA (1 mL) を添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、分取 LCMS (XBridge C18 カラム、0.1% TFA を含有するアセトニトリル/水のグラジエントで、60 mL/分の流速で溶出) によって精製した。生成物を TFA 塩として単離した。C₂₅H₂₉N₆O (M+H)⁺ に対する LCMS 計算値: m/z = 429.2; 実測値 429.0. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.02 (s, 1H), 9.21 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.50 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.23 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 2H), 4.46 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.57 - 3.46 (m, 2H), 3.25 - 3.02 (m, 4H), 2.85 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.98 (s, 3H) ppm.

【0511】

5-(2,3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-3-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンの代替の合成:

ステップ1. 6-ブロモ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

【化123】



NaH (鋇油中60%、2.46 g、61.6 mmol) を、DMF (70 mL) 中の 6-ブロモ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン (10.16 g、51.3 mmol) の溶液に0℃でゆっくりと添加した。室温で20分間攪拌した後、(クロロメタントリイル)トリベンゼン (15.73 g、56.4 mmol) をゆっくりと添加し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、水を添加し、析出した生成物を濾過によって収集し

、水で洗浄して風乾させた。それを、さらに精製することなく次のステップに使用した。
 $C_{25}H_{19}BrN_3$ ($M+H$)⁺に対するLC-MS計算値： $m/z = 440.1$ 及び 442.1 ；実測値 440.0 及び 442.0 。

【0512】

ステップ2．6-メトキシ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

【化124】



10

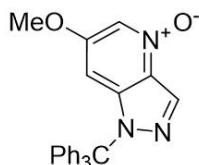
トルエン (150 ml) 中の6-ブロモ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン (25.0 g、56.8 mmol)、炭酸セシウム (25.9 g、79 mmol)、メタノール (6.89 ml、170 mmol) 及び^tBuXPhosPd G3 (1.52 g、1.7 mmol) の混合物を、80℃で1時間加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物を濾過して溶媒を真空中で蒸発させ、粗物質をBiotage Isoleraによって精製した。 $C_{26}H_{22}N_3O$ ($M+H$)⁺に対するLCMS計算値： $m/z = 392.2$ ；実測値： 392.1 。

20

【0513】

ステップ3．6-メトキシ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン4-オキシド

【化125】



30

m-CPBA (14.5 g、64.6 mmol) を、DCM (150 ml) 中の6-メトキシ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン (16.8 g、43.0 mmol) の溶液に0℃でゆっくりと添加した。室温で一晩攪拌した後、反応物を $Na_2S_2O_3$ 溶液及び1M NaOH溶液で処理した。室温で30分間攪拌した後、有機相を分離し、1M NaOH溶液で3回及びブライン溶液で2回洗浄した。次いで、有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して溶媒を真空中で除去した。得られた生成物を、さらに精製することなく次のステップに使用した。 $C_{26}H_{22}N_3O_2$ ($M+H$)⁺に対するLC-MS計算値： $m/z = 408.2$ ；実測値 408.2 。

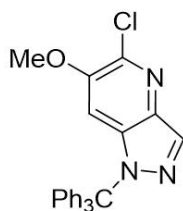
40

【0514】

ステップ4．5-クロロ-6-メトキシ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

50

【化 1 2 6】



10

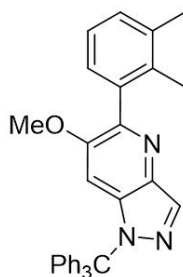
DCM中の塩化オキサリル（5.36 ml、61.3 mmol）の溶液を、DCM（100 ml）中の6-メトキシ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン4-オキシド（16.65 g、40.9 mmol）及びDIPEA（14.27 ml、82 mmol）の溶液に0℃でゆっくり添加した。0℃で1時間攪拌した後、反応物をDCMで希釈し、水で慎重に処理した。有機相を分離し、水で3回、飽和NaHCO₃溶液で2回、ブラインで2回洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を真空中で除去した後、得られた生成物をさらに精製することなく次のステップに使用した。C₂₆H₂₁ClN₃O（M+H）⁺に対するLC-MS計算値：m/z = 426.1；実測値 426.2。

【0 5 1 5】

ステップ5. 5-（2,3-ジメチルフェニル）-6-メトキシ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

20

【化 1 2 7】



30

ジオキサン（100 ml）及び水（10 ml）中の5-クロロ-6-メトキシ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン（11.29 g、26.5 mmol）、（2,3-ジメチルフェニル）ボロン酸（11.93 g、80 mmol）、Xphos Pd G2（4.17 g、5.30 mmol）、及びリン酸カリウム（22.51 g、106 mmol）の混合物を、85℃まで2時間加熱した。その後、溶液を室温まで冷却し、水で希釈してEtOAcで抽出した。組み合わせた有機相を飽和NaCl水溶液で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させて濾過し、濃縮乾固した。得られた粗物質を次のステップに直接使用した。C₃₄H₃₀N₃O（M+H）⁺に対するLCMS計算値：m/z = 496.2；実測値 496.4。

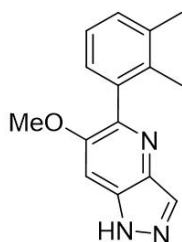
40

【0 5 1 6】

ステップ6. 5-（2,3-ジメチルフェニル）-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

50

【化 1 2 8】



10

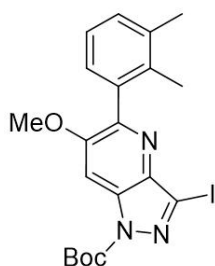
100 mL の CH_2Cl_2 中の 5-(2,3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン (13 g、26.2 mmol) の溶液に、TFA (40 mL) 及び水 (2 mL) を添加し、得られた溶液を室温で攪拌した。1.5 時間後、250 mL の MeCN : H_2O (1 : 1) 溶液を添加した。混合物をさらに 10 分間攪拌し、有機溶媒を真空中で除去した。析出した固体を濾取し、濾液を 200 mL の EtOAc / ヘキサン (1 : 1) で 3 回洗浄した。水相を分離して濃縮した。次いで、得られた粗物質を 100 mL の CH_2Cl_2 及び 100 mL の H_2O で収集した。混合物を NH_4OH 水溶液で中和した。有機相を分離し、水で 2 回洗浄した。次いで、得られた有機相を Na_2SO_4 上で乾燥させて濾過し、濃縮して所望の生成物を得た。 $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}$ (M+H)⁺ に対する LCMS 計算値： $m/z = 254.1$; 実測値 254.2.

20

【0517】

ステップ 7. 5-(2,3-ジメチルフェニル)-3-ヨード-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

【化 1 2 9】



30

N-ヨードスクシンイミド (20.38 g、91 mmol) を、DMF (100 mL) 中の 5-(2,3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン (15.3 g、60.4 mmol) の溶液に添加した。60 °C で 4 時間攪拌した後、反応混合物を室温まで冷却し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (31.6 mL、181 mmol) 及び二炭酸ジ-tert-ブチル (39.5 g、181 mmol) を添加した。次いで、得られた反応混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。次いで、反応混合物を水で処理し、EtOAc で抽出してブラインで洗浄した。組み合わせた有機相を水で 3 回洗浄し、濃縮した。粗物質を MeOH (約 150 mL) で収集し、析出した固体を濾過によって収集し、乾燥させて所望の生成物を得た。 $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{IN}_3\text{O}_3$ (M+H)⁺ に対する LCMS 計算値： $m/z = 480.1$; 実測値 480.2.

40

【0518】

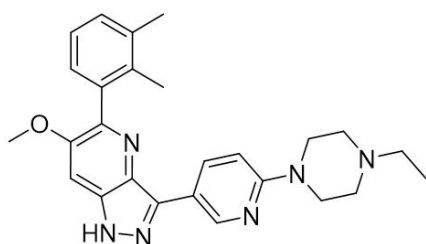
ステップ 8. 5-(2,3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-3-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

50

水 (0.1 mL) 及びジオキサソ (1 mL) 中の 5-(2,3-ジメチルフェニル)-3-ヨード-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (25 mg、0.052 mmol)、1-メチル-4-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン (47.4 mg、0.156 mmol)、XphosPd G2 (4.10 mg、5.22 μ mol)、リン酸カリウム (44.3 mg、0.209 mmol) の溶液を、80℃まで20時間加熱した。その後、それを室温まで冷却し、水で希釈して生成物を EtOAc で抽出した。組み合わせた有機相を飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させて濾過し、濃縮乾固した。次いで、残留物を DCM (1 mL) 中に溶解し、TFA (1 mL) を添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、分取 LCMS (XBridge C18 カラム、0.1% TFA を含有するアセトニトリル/水のグラジエントで、60 mL/分の流速で溶出) によって精製した。表題化合物を TFA 塩として単離した。C₂₅H₂₉N₆O (M+H)⁺ に対する LCMS 計算値: m/z = 429.2; 実測値 429.0. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.02 (s, 1H), 9.21 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.50 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.23 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 2H), 4.46 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.57 - 3.46 (m, 2H), 3.25 - 3.02 (m, 4H), 2.85 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.98 (s, 3H) ppm.

【0519】

実施例 42. 5-(2,3-ジメチルフェニル)-3-(6-(4-エチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン
【化130】



本化合物を、実施例 41 に記載した手順に従って調製し、1-メチル-4-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジンの代わりに、1-エチル-4-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジンを使用した。生成物を TFA 塩として単離した。C₂₆H₃₁N₆O (M+H)⁺ に対する LCMS 計算値: m/z = 443.3; 実測値 443.4.

【0520】

実施例 43. 1-(4-(5-(5-(2,3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)エタン-1-オン

10

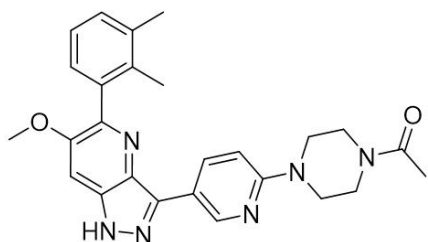
20

30

40

50

【化 1 3 1】



10

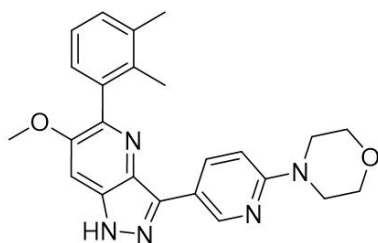
本化合物を、実施例 4 1 に記載した手順に従って調製し、1-メチル-4-(5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジンの代わりに、1-(4-(5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)エタン-1-オンを使用した。生成物を TFA 塩として単離した。C₂₆H₂₉N₆O₂ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 457.2; 実測値 457.1.

【0 5 2 1】

実施例 4 4. 4-(5-(5-(2, 3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)モルホリン

20

【化 1 3 2】



30

本化合物を、実施例 4 1 に記載した手順に従って調製し、1-メチル-4-(5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジンの代わりに、4-(5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)モルホリンを使用した。生成物を TFA 塩として単離した。C₂₄H₂₆N₅O₂ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 416.2; 実測値 416.1.

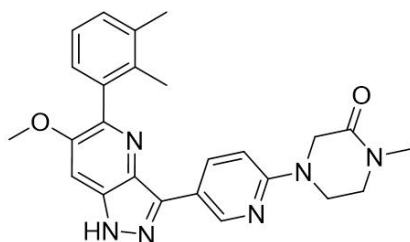
【0 5 2 2】

実施例 4 5. 4-(5-(5-(2, 3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチルピペラジン-2-オン

40

50

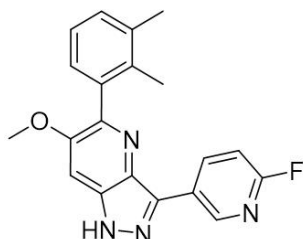
【化 1 3 3】



10

ステップ 1. 5-(2,3-ジメチルフェニル)-3-(6-フルオロピリジン-3-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

【化 1 3 4】



20

ジオキサン (5 mL) 及び水 (0.500 mL) 中の 5-(2,3-ジメチルフェニル)-3-ヨード-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (150 mg、0.313 mmol)、(6-フルオロピリジン-3-イル) ボロン酸 (132 mg、0.939 mmol)、Xphos Pd G2 (24.62 mg、0.031 mmol) 及びリン酸カリウム (266 mg、1.25 mmol) の溶液を、80℃まで12時間加熱した。その後、それを室温まで冷却し、水で希釈して EtOAc で抽出した。組み合わせた有機相を飽和 NaCl 水溶液で洗浄して Na₂SO₄ で乾燥させ、次いで濾過して濃縮乾固した。次いで、残留物を DCM (2 mL) 中に溶解し、TFA (2 mL) を添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物を得た。C₂₀H₁₈FN₄O (M+H)⁺ に対する LCMS 計算値: m/z = 349.1; 実測値 349.1.

30

【0 5 2 3】

ステップ 2. 4-(5-(5-(2,3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチルピペラジン-2-オン

DMSO (0.5 mL) 中の 5-(2,3-ジメチルフェニル)-3-(6-フルオロピリジン-3-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン (20 mg、0.057 mmol)、1-メチルピペラジン-2-オン塩酸塩 (25.9 mg、0.172 mmol)、及び N,N-ジイソプロピルエチルアミン (100 µL、0.574 mmol) の溶液を、120℃まで20時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、分取 LCMS (XBridge C18 カラム、0.1% TFA を含有するアセトニトリル/水のグラジエントで、60 mL/分の流速で溶出) によって精製した。生成物を TFA 塩として単離した。C₂₅H₂₇N₆O₂ (M+H)⁺ に対する LCMS 計算値: m/z = 443.2; 実測値 443.2.

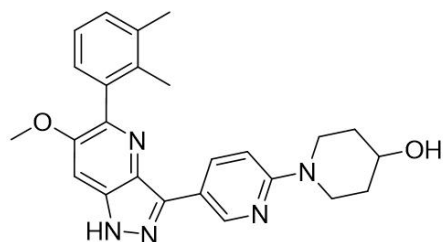
40

【0 5 2 4】

実施例 46. 1-(5-(5-(2,3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-1H-ピ

50

ラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン－３－イル〕ピリジン－２－イル〕ピペリジン－４－オール
【化１３５】



10

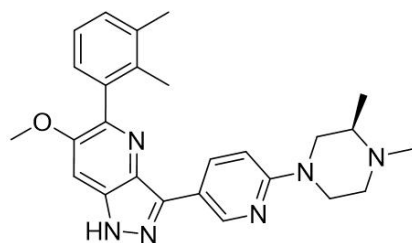
本化合物を、実施例４５に記載した手順に従って調製し、１－メチルピペラジン－２－オン塩酸塩の代わりにピペリジン－４－オールを使用した。生成物をＴＦＡ塩として単離した。 $C_{25}H_{28}N_5O_2$ ($M+H$)⁺ に対するＬＣ－ＭＳ計算値： $m/z = 430.2$ ；実測値 430.2。

【０５２５】

実施例４７．（Ｒ）－５－（２，３－ジメチルフェニル）－３－（６－（３，４－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－メトキシ－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン

20

【化１３６】



30

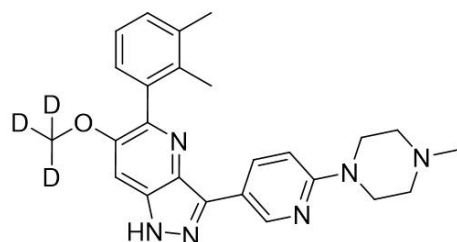
本化合物を、実施例４５に記載した手順に従って調製し、１－メチルピペラジン－２－オン塩酸塩の代わりに（Ｒ）－１，２－ジメチルピペラジン二塩酸塩を使用した。生成物をＴＦＡ塩として単離した。 $C_{26}H_{31}N_6O$ ($M+H$)⁺ に対するＬＣ－ＭＳ計算値： $m/z = 443.3$ ；実測値 443.4。

【０５２６】

実施例４８．５－（２，３－ジメチルフェニル）－６－（メトキシ－*d*３）－３－（６－（４－メチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン

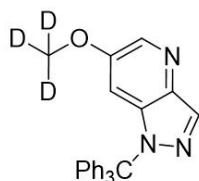
【化１３７】

40



50

ステップ１． 6-（メトキシ-d3）-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン
【化１３８】



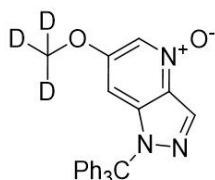
10

トルエン（70 mL）中の6-ブロモ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン（実施例1、ステップ1、10.0 g、22.7 mmol）、炭酸セシウム（11.10 g、34.1 mmol）、メタノール-d₄（6.89 mL）及び^tBuXPhos Pd G3（0.18 g、0.22 mmol）の混合物を、80℃で1時間加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物を濾過して溶媒を真空中で蒸発させ、粗物質をBiota Isoleraによって精製した。C₂₆H₁₉D₃N₃O（M+H）⁺に対するLCMS計算値：m/z = 395.2；実測値：395.2。

【0527】

ステップ２． 6-（メトキシ-d3）-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン4-オキソ
【化１３９】

20



30

3-クロロ過安息香酸（9.33 g、40.6 mmol）を、DCM（100 mL）中の6-（メトキシ-d3）-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン（8 g、20.28 mmol）の溶液に0℃でゆっくりと添加した。室温で一晩攪拌した後、反応物をNa₂S₂O₃溶液及び1 M NaOH溶液で処理した。室温で30分間攪拌した後、有機相を分離し、1 M NaOH溶液で3回及びブライン溶液で2回洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して溶媒を真空中で除去した。得られた生成物を、さらに精製することなく次のステップに使用した。C₂₆H₁₉D₃N₃O₂（M+H）⁺に対するLC-MS計算値：m/z = 411.2；実測値 411.2。

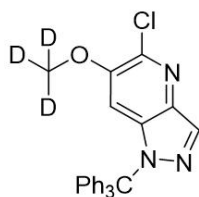
【0528】

ステップ３． 5-クロロ-6-（メトキシ-d3）-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

40

50

【化 1 4 0】

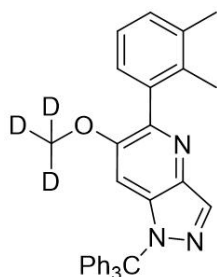


DCM中の塩化オキサリル（2.65 ml、30.3 mmol）の溶液を、DCM（100 ml）中の6-（メトキシ-d₃）-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン4-オキシド（8.3 g、20.22 mmol）及びDIEA（10.59 ml、60.7 mmol）の溶液に0℃でゆっくりと添加した。0℃で1時間攪拌した後、反応物をDCMで希釈し、水で慎重に処理した。有機相を分離し、水で3回、飽和NaHCO₃溶液で2回、ブラインで2回洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を真空中で除去した後、得られた生成物をさらに精製することなく次のステップに使用した。C₂₆H₁₈D₃ClN₃O（M+H）⁺に対するLC-MS計算値：m/z = 429.1；実測値 429.2。

【0529】

ステップ4. 5-（2,3-ジメチルフェニル）-6-（メトキシ-d₃）-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

【化 1 4 1】



5-クロロ-6-（メトキシ-d₃）-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン（1.1 g、2.56 mmol）、（2,3-ジメチルフェニル）ボロン酸（0.577 g、3.85 mmol）、クロロ（2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル）[2-（2'-アミノ-1,1'-ビフェニル）]パラジウム（0.205 g、0.256 mmol）及びK₃PO₄（1.1 g、5.13 mmol）をフラスコ内に入れ、フラスコを排気してN₂で3回充填した。1,4-ジオキサン（10 mL）及び水（1 mL）を添加した後、反応混合物を100℃で1時間攪拌した。室温まで冷却した後、水を添加し、所望の生成物をEtOAcで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶媒を真空中で蒸発させた。粗物質をBiotage Isoleraによって精製した。C₃₄H₂₇D₃N₃O（M+H）⁺に対するLCMS計算値：m/z = 499.3；実測値：499.2。

【0530】

ステップ5. 5-（2,3-ジメチルフェニル）-6-（メトキシ-d₃）-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

10

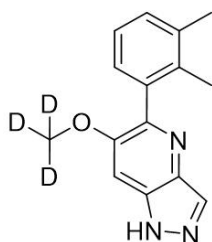
20

30

40

50

【化 1 4 2】



10

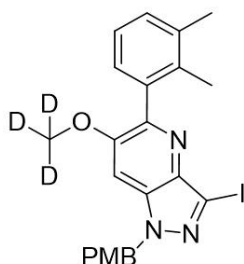
TFA (10 mL) 及び水 (1 mL) を、DCM (10 mL) 中の 5-(2,3-ジメチルフェニル)-6-(メトキシ-d3)-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン (1.0 g、2.0 mmol) の溶液に添加した。室温で 30 分間攪拌した後、CH₃CN 及び水を添加し、DCM を真空中で蒸発させた。析出した固体を濾取した。反応混合物をさらに水で希釈し、EtOAc/ヘキサン の 1:1 混合物で 3 回洗浄した。水相を分離し、全ての溶媒を真空中で除去した。残留物を DCM 中に溶解し、NaHCO₃ 溶液で中和した。有機相をさらに NaHCO₃ 溶液、ブラインで 2 回洗浄し、次いで硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を真空中で蒸発させた。得られた粗生成物を、さらに精製することなく次のステップに使用した。C₁₅H₁₃D₃N₃O (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 257.1; 実測値 257.1.

20

【0531】

ステップ 6. 5-(2,3-ジメチルフェニル)-3-ヨード-6-(メトキシ-d3)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

【化 1 4 3】



30

1-ヨードピロリジン-2,5-ジオン (614 mg、2.73 mmol) を、DMF (5 mL) 中の 5-(2,3-ジメチルフェニル)-6-(メトキシ-d3)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン (700 mg、2.73 mmol) の溶液に添加した。80 °C で 1 時間攪拌した後、反応混合物を室温まで冷却し、Cs₂CO₃ (1.7 g、5.46 mmol) 及び 1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼン (535 µl、4.10 mmol) を添加した。さらに 80 °C で 1 時間攪拌した後、水を添加して所望の生成物を EtOAc で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶媒を真空中で蒸発させた。粗物質を Biotage Isolera によって精製した。C₂₃H₂₀D₃IN₃O₂ (M+H)⁺ に対する LCMS 計算値: m/z = 503.1; 実測値: 503.1.

40

【0532】

ステップ 7. 5-(2,3-ジメチルフェニル)-6-(メトキシ-d3)-3-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

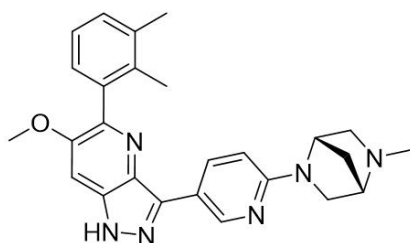
50

水 (0.100 mL) 及び 1, 4-ジオキサン (1 mL) 中の 5-(2, 3-ジメチルフェニル)-3-ヨード-6-(メトキシ-d3)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン (25 mg、0.050 mmol)、1-メチル-4-(5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン (47.4 mg、0.156 mmol)、Xphos Pd G2 (4.10 mg、5.22 μ mol)、リン酸カリウム (44.3 mg、0.209 mmol) の溶液を、80℃まで2時間加熱した。次いで、反応混合物を室温まで冷却し、水で希釈して EtOAc で抽出した。組み合わせた有機相を飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させて濾過し、濃縮乾固した。次いで、残留物をトリフル酸 (0.5 mL) 中に溶解した。混合物を室温で1時間攪拌し、CH₃CN で希釈して分取 LCMS (XBridge C18 カラム、0.1% TFA を含有するアセトニトリル/水のグラジエントで、60 mL/分の流速で溶出) によって精製した。生成物を TFA 塩として単離した。C₂₅H₂₆D₃N₆O (M+H)⁺ に対する LCMS 計算値: m/z = 432.2; 実測値 432.3。

【0533】

実施例 49. 5-(2, 3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-3-(6-((1S, 4S)-5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン

【化144】

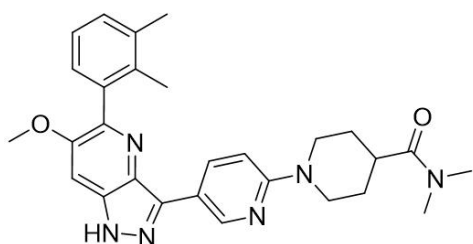


本化合物を、実施例 45 に記載した手順に従って調製し、1-メチルピペラジン-2-オン塩酸塩の代わりに、(1S, 4S)-2-メチル-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン二臭化水素酸塩を使用した。生成物を TFA 塩として単離した。C₂₆H₂₉N₆O (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 441.2; 実測値 441.3。

【0534】

実施例 50. 1-(5-(5-(2, 3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-N, N-ジメチルピペラジン-4-カルボキサミド

【化145】



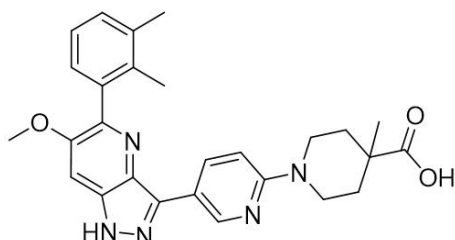
本化合物を、実施例 45 に記載した手順に従って調製し、1-メチルピペラジン-2-

オン塩酸塩の代わりにN，N-ジメチルピペリジン-4-カルボキサミドを使用した。生成物をTFA塩として単離した。 $C_{28}H_{33}N_6O_2$ ($M+H$)⁺ に対するLC-MS計算値： $m/z = 485.3$ ；実測値 485.3。

【0535】

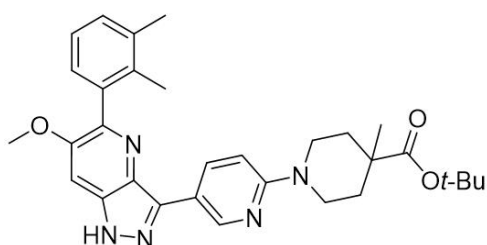
実施例51. 1-(5-(5-(2,3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-カルボン酸

【化146】



ステップ1. 1-(5-(5-(2,3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-カルボン酸tert-ブチル

【化147】



本化合物を、実施例45に記載した手順に従って調製し、1-メチルピペラジン-2-オン塩酸塩の代わりに4-メチルピペリジン-4-カルボン酸tert-ブチル塩酸塩を使用した。 $C_{31}H_{38}N_5O_3$ ($M+H$)⁺ に対するLCMS計算値： $m/z = 528.3$ ；実測値 528.5。

【0536】

ステップ2. 1-(5-(5-(2,3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-カルボン酸

本化合物を、1-(5-(5-(2,3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-カルボン酸tert-ブチルをTFAのDCM溶液で処理し、続いて分取LCMS (XBridge C18カラム、0.1% TFAを含有するアセトニトリル/水のグラジエントで、60 mL/分の流速で溶出) によって精製することで調製した。生成物をTFA塩として単離した。 $C_{27}H_{30}N_5O_3$ ($M+H$)⁺ に対するLC-MS計算値： $m/z = 472.2$ ；実測値 472.4。

【0537】

実施例52. 3-(4-(5-(2-フルオロ-3-メチルフェニル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-

10

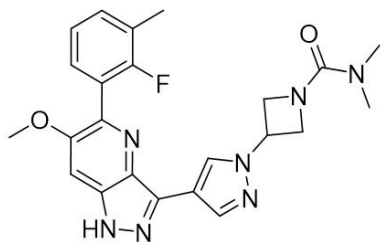
20

30

40

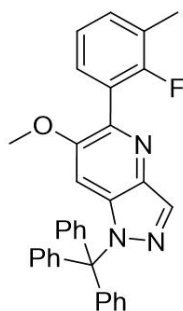
50

N, N-ジメチルアゼチジン-1-カルボキサミド
【化148】



10

ステップ1. 5-(2-フルオロ-3-メチルフェニル)-6-メトキシ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン
【化149】



20

5-クロロ-6-メトキシ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン（実施例14、ステップ4、0.50g、1.174mmol）、(2-フルオロ-3-メチルフェニル)ボロン酸（0.217g、1.41mmol）、クロロ（2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル）[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム（0.094g、0.117mmol）及びリン酸カリウム（0.498g、2.348mmol）をフラスコ内に入れ、フラスコを排気してN₂で3回充填した。1,4-ジオキサン（5ml）及び水（500μl）を添加した後、反応混合物を100℃で1時間攪拌した。その後、それを室温まで冷却し、水で希釈してEtOAcで3回抽出した。組み合わせた有機相を飽和NaClで洗浄してNa₂SO₄で乾燥させ、濾過して濃縮乾固した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物を得た。C₃₃H₂₇FN₃O（M+H）⁺に対するLC-MS計算値：m/z = 500.2；実測値 500.2。

30

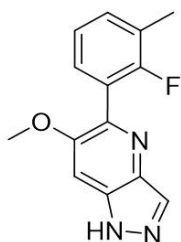
【0538】

40

ステップ2. 5-(2-フルオロ-3-メチルフェニル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

50

【化 1 5 0】



10

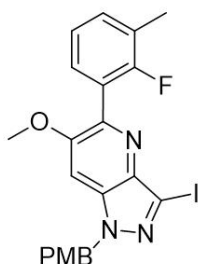
TFA (1.2 mL、1.6 mmol) 及び水 (0.03 mL、1.6 mmol) を、DCM (2 mL) 中の 5-(2-フルオロ-3-メチルフェニル)-6-メトキシ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン (400 mg、0.80 mmol) の溶液に添加した。室温で 30 分間攪拌した後、CH₃CN 及び水を添加し、DCM を真空中で蒸発させた。析出した固体を濾取した。反応混合物をさらに水で希釈し、EtOAc/ヘキサンの 1:1 混合物で 3 回洗浄した。水相を分離し、全ての溶媒を真空中で除去した。残留物を DCM 中に溶解し、NaHCO₃ 溶液で中和した。有機相をさらに NaHCO₃ 溶液、ブラインで 2 回洗浄し、次いで乾燥させて溶媒を真空中で蒸発させた。得られた粗生成物を、さらに精製することなく次のステップに使用した。C₁₄H₁₃FN₃O (M + H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 258.1; 実測値 258.2.

20

【0 5 3 9】

ステップ 3. 5-(2-フルオロ-3-メチルフェニル)-3-ヨード-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

【化 1 5 1】



30

DMF (2 mL) 中の 5-(2-フルオロ-3-メチルフェニル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン (200 mg、0.777 mmol) の溶液に、1-ヨードピロリジン-2,5-ジオン (192 mg、0.855 mmol) を添加した。反応物を 80℃ まで加温し、その温度で 1 時間攪拌した。その後、反応混合物を室温まで冷却し、1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼン (146 mg、0.933 mmol) 及び Cs₂CO₃ (380 mg、1.166 mmol) を添加した。反応混合物を 90℃ で 1 時間攪拌した。その後、それを室温まで冷却し、水で希釈して EtOAc で 3 回抽出した。組み合わせた有機相を飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させて濾過し、濃縮乾固した。残留物を Biotage Isolera によって精製し、所望の生成物を得た。C₂₂H₂₀IFN₃O₂ (M + H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 504.1; 実測値 504.0.

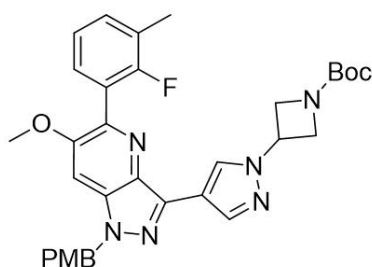
40

【0 5 4 0】

ステップ 4. 3-(4-(5-(2-フルオロ-3-メチルフェニル)-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-

50

1H-ピラゾール-1-イル) アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル
【化152】



10

1, 4-ジオキサン (2 mL) 及び水 (0.4 mL) 中の5-(2-フルオロ-3-メチルフェニル)-3-ヨード-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン (320 mg、0.636 mmol) の溶液に、3-(4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル) アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル (266 mg、0.763 mmol)、リン酸カリウム (270 mg、1.272 mmol)、及び[ジクロロ[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)ジクロロメタン付加物 (51.9 mg、0.064 mmol) を添加した。反応物をN₂で脱気し、80℃で2時間攪拌した。その後、それを室温まで冷却し、EtOAcで希釈して水、飽和NaClで順次洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させた。有機相を濾過して濃縮乾固した。残留物をBiotage Isoleraによって精製し、所望の生成物を得た。C₃₃H₃₆FN₆O₄ (M+H)⁺に対するLC-MS計算値：m/z = 599.3；実測値 599.3。

20

【0541】

ステップ5. 3-(4-(5-(2-フルオロ-3-メチルフェニル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-N, N-ジメチルアゼチジン-1-カルボキサミド

30

DCM (1 mL) 中の3-(4-(5-(2-フルオロ-3-メチルフェニル)-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル) アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル (20 mg、0.033 mmol) の溶液に、0.5 mLのTFAを添加した。反応物を1時間攪拌してから濃縮乾固した。粗物質をDCM (1 mL) 中に溶解し、次いで、それにTEA (9.31 µL、0.067 mmol) 及びジメチルカルバミン酸クロリド (3.95 mg、0.037 mmol) を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、続いて0.5 mLのトリフル酸を添加した。さらに室温で2時間攪拌した後、反応物を水及びMeOHで希釈し、次いで分取LCMS (XBridge C18カラム、0.1% TFAを含有するアセトニトリル/水のグラジエントで、60 mL/分の流速で溶出) によって精製した。生成物をTFA塩として単離した。C₂₃H₂₅FN₇O₂ (M+H)⁺に対するLCMS計算値：m/z = 450.2；実測値 450.2。

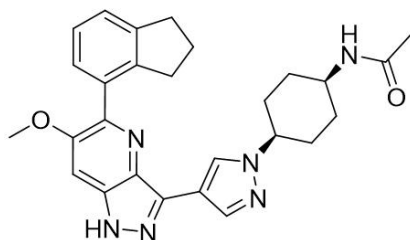
40

【0542】

実施例53. N-((cis)-4-(4-(5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)シクロヘキシル)アセトアミド

50

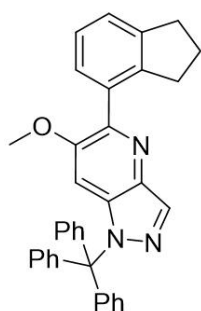
【化 1 5 3】



10

ステップ 1. 5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

【化 1 5 4】



20

5-クロロ-6-メトキシ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン（実施例 14、ステップ 4、0.50 g、1.174 mmol）、2-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン（0.344 g、1.409 mmol）、クロロ（2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル）[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム（0.094 g、0.117 mmol）及びリン酸カリウム（0.498 g、2.348 mmol）をバイアル内に入れ、バイアルを排気して N₂ で 3 回充填した。1,4-ジオキサン（5 ml）及び水（500 μl）を添加した後、反応混合物を 100℃ で 1 時間攪拌した。その後、それを室温まで冷却し、水で希釈して EtOAc で 3 回抽出した。組み合わせた有機相を飽和 NaCl で洗浄して Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して濃縮乾固した。残留物を Biotage Isolera によって精製し、所望の生成物を得た。C₃₅H₃₀N₃O（M+H）⁺ に対する LC-MS 計算値：m/z = 508.2；実測値 508.2。

30

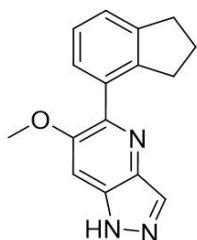
【0 5 4 3】

ステップ 2. 5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

40

50

【化 1 5 5】



10

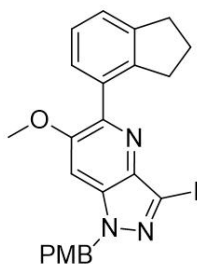
TFA (1.23 mL、1.6 mmol) 及び水 (0.028 mL、1.6 mmol) を、DCM (2 mL) 中の 5-(2-(5-フルオロ-3-メチルフェニル)-6-メトキシ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン (400 mg、0.80 mmol) の溶液に添加した。室温で30分間攪拌した後、CH₃CN 及び水を添加し、DCM を真空中で蒸発させた。析出した固体を濾取した。反応混合物をさらに水で希釈し、EtOAc / ヘキサンの1:1混合物で3回洗浄した。水相を分離し、全ての溶媒を真空中で除去した。残留物をDCM中に溶解し、NaHCO₃ 溶液で中和した。有機相をさらにNaHCO₃ 溶液、ブラインで2回洗浄し、次いで乾燥させて溶媒を真空中で蒸発させた。得られた粗生成物を、さらに精製することなく次のステップに使用した。C₁₆H₁₆N₃O (M+H)⁺ に対するLC-MS計算値: m/z = 266.1; 実測値 266.1.

20

【0 5 4 4】

ステップ3. 5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-3-ヨード-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

【化 1 5 6】



30

DMF (2 mL) 中の 5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン (190 mg、0.74 mmol) の溶液に、1-ヨードピロリジン-2,5-ジオン (180 mg、0.81 mmol) を添加した。反応物を80℃まで加温し、その温度で1時間攪拌した。その後、反応混合物を室温まで冷却し、1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼン (131 mg、0.90 mmol) 及びCs₂CO₃ (380 mg、1.166 mmol) を添加した。反応混合物を90℃で1時間攪拌した。その後、それを室温まで冷却し、水で希釈してEtOAcで3回抽出した。組み合わせた有機相を飽和NaClで洗浄してNa₂SO₄で乾燥させ、濾過して濃縮乾固した。残留物をBiotage Isoleraによって精製し、所望の生成物を得た。C₂₄H₂₃IN₃O₂ (M+H)⁺ に対するLC-MS計算値: m/z = 512.1; 実測値 512.0.

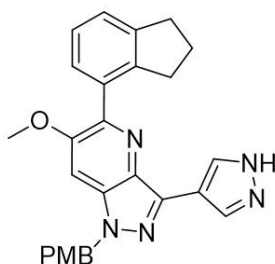
40

【0 5 4 5】

ステップ4. 5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-3-(1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

50

4, 3-b] ピリジン
【化157】



10

1, 4-ジオキサン (2 mL) 及び水 (0.4 mL) 中の 5-(2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-4-イル)-3-ヨード-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン (300 mg、0.587 mmol) の溶液に、4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1 H-ピラゾール-1-カルボン酸 tert-ブチル (207 mg、0.704 mmol)、リン酸カリウム (249 mg、1.173 mmol) 及び [ジクロロ [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) ジクロロメタン付加物 (47.9 mg、0.059 mmol) を添加した。反応物を N₂ で脱気し、80℃で2時間攪拌した。その後、それを室温まで冷却し、2 mL の TFA を添加した。反応物をさらに30分間攪拌してから EtOAc で希釈した。有機溶液を水、飽和 NaCl で順次洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させた。有機相を濾過して濃縮乾固した。残留物を Biotage Isolera によって精製し、所望の生成物を得た。C₂₇H₂₆N₅O₂ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 452.2; 実測値 452.2.

20

【0546】

ステップ5. N-((cis)-4-(4-(5-(2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル)-1 H-ピラゾール-1-イル) シクロヘキシル) アセトアミド

30

バイアル中において、N-((trans)-4-ヒドロキシシクロヘキシル) アセトアミド (13.93 mg、0.089 mmol) 及び TEA (12.4 µl、0.089 mmol) を DCM (1 mL) 中に溶解した。塩化メタンスルホン (6.90 µl、0.089 mmol) を、反応混合物に0℃で5分かけて滴下した。室温で30分間攪拌した後、飽和 NaHCO₃ 溶液を反応混合物に添加し、続いてジクロロメタンで抽出した。組み合わせた有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。5-(2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-3-(1 H-ピラゾール-4-イル)-1 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン (20 mg、0.044 mmol) 及び Cs₂CO₃ (28.9 mg、0.089 mmol) のアセトニトリル (1 mL) 溶液を、得られた物質に添加した。反応混合物を100℃まで加熱した。5時間後、トリフル酸 (0.5 mL) を反応混合物に室温で添加した。10分後、反応混合物を MeOH で希釈し、次いで分取 LCMS (XBridge C18 カラム、0.1% TFA を含有するアセトニトリル/水のグラジエントで、60 mL/分の流速で溶出) によって精製した。生成物を TFA 塩として単離した。C₂₇H₃₁N₆O₂ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 471.2; 実測値 471.2.

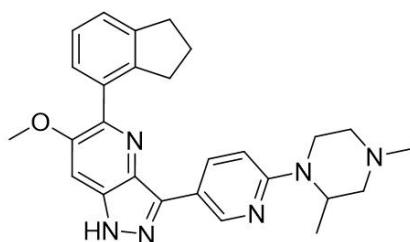
40

【0547】

実施例54. 5-(2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-4-イル)-3-(6-(2, 4-ジメチルピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル)-6-メトキシ-1 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン

50

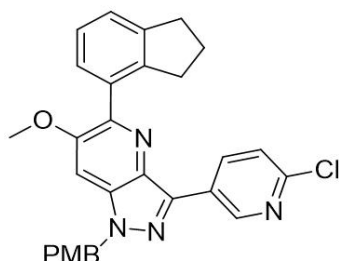
【化 1 5 8】



10

ステップ 1. 3-(6-クロロピリジン-3-イル)-5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ [4,3-b] ピリジン

【化 1 5 9】



20

1,4-ジオキササン (4 mL) 及び水 (1 mL) 中の 5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-3-ヨード-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ [4,3-b] ピリジン (実施例 53、ステップ 3、500 mg、0.98 mmol) の溶液に、(6-クロロピリジン-3-イル) ボロン酸 (185 mg、1.173 mmol)、リン酸カリウム (415 mg、1.956 mmol)、及び [ジクロロ [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) ジクロロメタン付加物 (80 mg、0.098 mmol) を添加した。反応物を N₂ で脱気し、80℃ で 8 時間攪拌した。その後、それを室温まで冷却してから EtOAc で希釈した。得られた溶液を水、飽和 NaCl で順次洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させた。有機相を濾過して濃縮乾固した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物を得た。C₂₉H₂₆ClN₄O₂ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 497.2; 実測値 497.2.

30

【0 5 4 8】

ステップ 2. 5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-3-(6-(2,4-ジメチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4,3-b] ピリジン

40

1,4-ジオキササン (0.5 mL) 中の 3-(6-クロロピリジン-3-イル)-5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ [4,3-b] ピリジン (20 mg、0.040 mmol) の溶液に、1,3-ジメチルピペラジン (4.6 mg、0.04 mmol)、ナトリウム tert-ブトキシド (7.7 mg、0.080 mmol)、及びクロロ (2-ジクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシ-1,1'-ビフェニル) [2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)] パラジウム (II) (3.29 mg、4.02 μmol) を添加した。反応物を N₂ で脱気し、100℃ で攪拌した。1 時間後、トリフル酸 (0

50

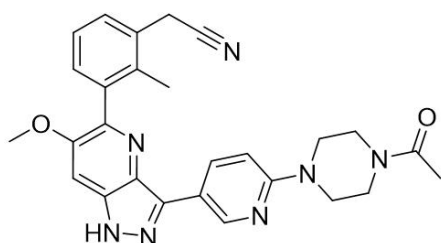
． 5 mL) を反応混合物に室温で添加した。10分後、反応混合物をMeOHで希釈し、次いで分取LCMS (XBridge C18カラム、0.1% TFAを含有するアセトニトリル／水のグラジエントで、60 mL／分の流速で溶出) によって精製した。生成物をTFA塩として単離した。C₂₇H₃₁N₆O (M+H)⁺に対するLC-MS計算値：m/z = 455.3；実測値 455.3。

【0549】

実施例55. 2-(3-(3-(6-(4-アセチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)-2-メチルフェニル)アセトニトリル

【化160】

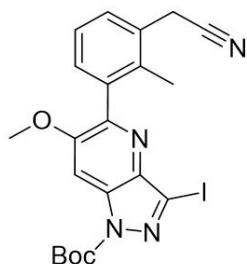
10



20

ステップ1. 5-(3-(シアノメチル)-2-メチルフェニル)-3-ヨード-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【化161】



30

本化合物を、実施例14に記載した手順に従って調製し、出発物質として2-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランの代わりに、2-(2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)アセトニトリル(中間体1)を使用した。C₂₁H₂₂IN₄O₃ (M+H)⁺に対するLC-MS計算値：m/z = 505.1；実測値 505.0。

【0550】

ステップ2. 2-(3-(3-(6-(4-アセチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)-2-メチルフェニル)アセトニトリル

1,4-ジオキササン(0.5 mL)及び水(0.1 mL)中の5-(3-(シアノメチル)-2-メチルフェニル)-3-ヨード-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(20 mg、0.040 mmol)の溶液に、1-(4-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)エタン-1-オン(16 mg、0.048 mmol)、リン酸カリウム(16 mg、0.079 mmol)、及び[ジ

40

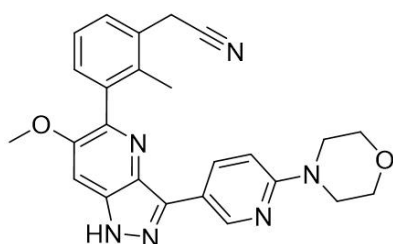
50

クロロ [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) ジクロロメタン付加物 (3 mg、4 μmol) を添加した。反応物を N_2 で脱気し、80°C で2時間攪拌した。その後、それを室温まで冷却し、1 mL の TFA を添加した。反応物をさらに30分間攪拌してから、それを MeOH で希釈し、分取 LCMS (XBridge C18 カラム、0.1% TFA を含有するアセトニトリル/水のグラジエントで、60 mL/分の流速で溶出) によって精製した。生成物を TFA 塩として単離した。C₂₇H₂₈N₇O₂ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: $m/z = 482.2$; 実測値 482.3.

【0551】

実施例 56. 2-(3-(6-メトキシ-3-(6-モルホリノピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-5-イル)-2-メチルフェニル)アセトニトリル

【化162】

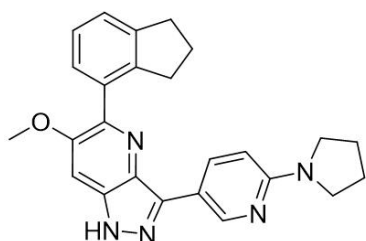


本化合物を、実施例 55 に記載した手順に従って調製し、1-(4-(5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)エタン-1-オンの代わりに、4-(5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)モルホリンを使用した。生成物を TFA 塩として単離した。C₂₅H₂₅N₆O₂ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: $m/z = 441.2$; 実測値 441.2.

【0552】

実施例 57. 5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-3-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン

【化163】



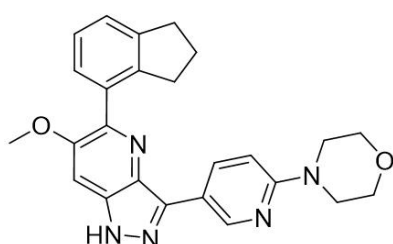
1, 4-ジオキサン (0.5 mL) 及び水 (0.1 mL) 中の 5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-3-ヨード-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン (実施例 53、ステップ 3、20 mg、0.04 mmol) の溶液に、2-(ピロリジン-1-イル)-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン (13 mg、0.047 mmol)、リン酸カリウム (17 mg、0.078 mmol)、及び [ジクロロ [1

， 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（II）ジクロロメタン付加物（3 mg、4 μ mol）を添加した。反応物を N_2 で脱気して 80℃ で攪拌した。2 時間後、トリフル酸（0.5 mL）を反応混合物に室温で添加した。10 分後、反応混合物を MeOH で希釈し、分取 LCMS（XBridge C18 カラム、0.1% TFA を含有するアセトニトリル／水のグラジエントで、60 mL／分の流速で溶出）によって精製した。生成物を TFA 塩として単離した。C₂₅H₂₆N₅O（M+H）⁺ に対する LC-MS 計算値：m/z = 412.2；実測値 412.2。

【0553】

実施例 58. 4-（5-（5-（2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル）-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル）ピリジン-2-イル）モルホリン

【化164】

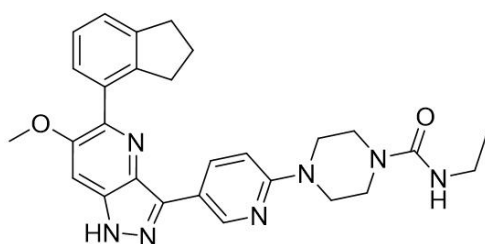


本化合物を、実施例 57 に記載した手順に従って調製し、2-（ピロリジン-1-イル）-5-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ピリジンの代わりに、4-（5-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ピリジン-2-イル）モルホリンを使用した。生成物を TFA 塩として単離した。C₂₅H₂₆N₅O₂（M+H）⁺ に対する LC-MS 計算値：m/z = 428.2；実測値 428.2。1H NMR（600 MHz，DMSO-d₆） δ 13.20（s，1H），9.18（d，J = 2.2 Hz，1H），8.55（dd，J = 9.1，2.4 Hz，1H），7.53（s，1H），7.33 - 7.20（m，3H），7.14（s，1H），4.49（bs，3H），3.85（s，3H），3.75（t，J = 4.9 Hz，4H），2.93（t，J = 7.4 Hz，2H），2.79（t，J = 7.3 Hz，2H），2.48（s，1H），1.98（m，2H）ppm。

【0554】

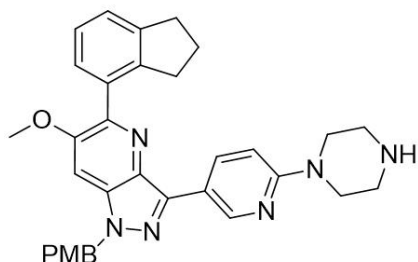
実施例 59. 4-（5-（5-（2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル）-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル）ピリジン-2-イル）-N-エチルピペラジン-1-カルボキサミド

【化165】



ステップ 1. 5-（2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル）-6-メトキシ-1

－（４－メトキシベンジル）－３－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン
【化１６６】



10

１，４－ジオキサン（５ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中の５－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）－３－ヨード－６－メトキシ－１－（４－メトキシベンジル）－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン（実施例５３、ステップ３、２００ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）の溶液に、４－（５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１８３ｍｇ、０．４６９ｍｍｏｌ）、リン酸カリウム（１６６ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）、及び〔ジクロロ〔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）ジクロロメタン付加物（３２ｍｇ、０．０３９ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を N_2 で脱気し、８０℃で８時間攪拌した。その後、それを室温まで冷却し、２ｍＬのＴＦＡを添加した。反応物をさらに３０分間攪拌してからＥｔＯＡｃで希釈した。溶液を水、飽和ＮａＣｌで順次洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させた。有機相を濾過して濃縮乾固した。残留物をＢｉｏｔａｇｅ Ｉｓｏｌｅｒａによって精製し、所望の生成物を得た。 $C_{33}H_{35}N_6O_2$ （ $M+H$ ） $^+$ に対するＬＣ－ＭＳ計算値： $m/z = 547.3$ ；実測値 547.3。

20

【０５５５】

ステップ２．４－（５－（５－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）－６－メトキシ－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン－３－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ－エチルピペラジン－１－カルボキサミド

30

ＤＣＭ（１ｍＬ）中の５－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）－６－メトキシ－１－（４－メトキシベンジル）－３－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン（２０ｍｇ、０．０３７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＥＡ（１０μＬ、０．０７３ｍｍｏｌ）、及びイソシアナトエタン（３ｍｇ、０．０４０ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で１時間攪拌してから濃縮乾固した。トリフル酸（０．５ｍＬ）を粗物質に添加し、反応物を室温で１０分間攪拌した。次いで、反応物を水及びＭｅＯＨで希釈し、次いで分取ＬＣＭＳ（ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８カラム、０．１％ＴＦＡを含有するアセトニトリル／水のグラジエントで、６０ｍＬ／分の流速で溶出）によって精製した。生成物をＴＦＡ塩として単離した。 $C_{28}H_{32}N_7O_2$ （ $M+H$ ） $^+$ に対するＬＣＭＳ計算値： $m/z = 498.2$ ；実測値 498.3。

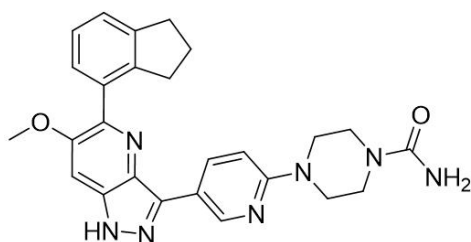
40

【０５５６】

実施例６０．４－（５－（５－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）－６－メトキシ－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン－３－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド

50

【化 1 6 7】



10

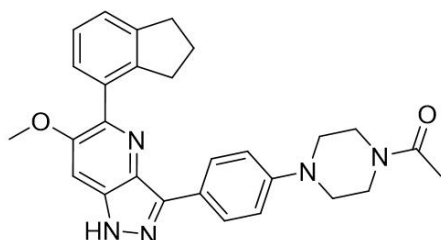
本化合物を、実施例 5 9 に記載した手順に従って調製し、イソシアナトエタンの代わりにイソシアナトトリメチルシランを使用した。生成物を T F A 塩として単離した。 $C_{26}H_{28}N_7O_2$ (M+H)⁺ に対する L C - M S 計算値: $m/z = 470.2$; 実測値 470.2.

【 0 5 5 7】

実施例 6 1. 1 - (4 - (4 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) フェニル) ピペラジン - 1 - イル) エタン - 1 - オン

【化 1 6 8】

20



30

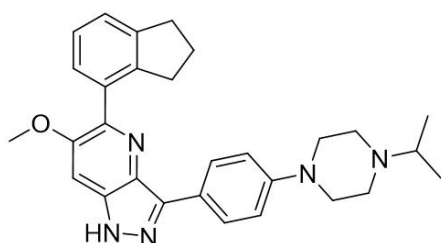
本化合物を、実施例 5 7 に記載した手順に従って調製し、2 - (ピロリジン - 1 - イル) - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジンの代わりに、1 - (4 - (4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) ピペラジン - 1 - イル) エタン - 1 - オンを使用した。生成物を T F A 塩として単離した。 $C_{28}H_{30}N_5O_2$ (M+H)⁺ に対する L C - M S 計算値: $m/z = 468.2$; 実測値 468.2.

【 0 5 5 8】

実施例 6 2. 5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 3 - (4 - (4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン

【化 1 6 9】

40



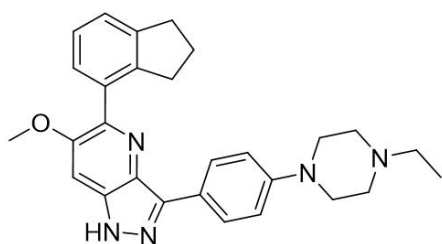
50

本化合物を、実施例 57 に記載した手順に従って調製し、2-（ピロリジン-1-イル）-5-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ピリジンの代わりに、1-イソプロピル-4-（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）フェニル）ピペラジンを使用した。生成物を TFA 塩として単離した。 $C_{29}H_{34}N_5O$ ($M+H$)⁺ に対する LC-MS 計算値： $m/z = 468.3$ ；実測値 468.3。

【0559】

実施例 63. 5-（2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル）-3-（4-（4-エチルピペラジン-1-イル）フェニル）-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

【化170】

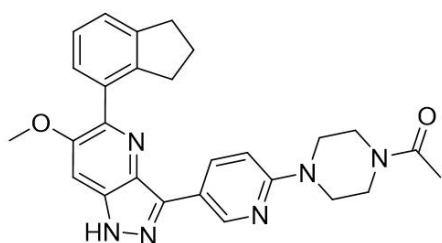


本化合物を、実施例 57 に記載した手順に従って調製し、2-（ピロリジン-1-イル）-5-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ピリジンの代わりに、1-エチル-4-（4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）フェニル）ピペラジンを使用した。生成物を TFA 塩として単離した。 $C_{28}H_{32}N_5O$ ($M+H$)⁺ に対する LC-MS 計算値： $m/z = 454.3$ ；実測値 454.3。

【0560】

実施例 64. 1-（4-（5-（5-（2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル）-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル）ピリジン-2-イル）ピペラジン-1-イル）エタン-1-オン

【化171】



本化合物を、実施例 57 に記載した手順に従って調製し、2-（ピロリジン-1-イル）-5-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ピリジンの代わりに、1-（4-（5-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ピリジン-2-イル）ピペラジン-1-イル）エタン-1-オンを使用した。生成物を TFA 塩として単離した。 $C_{27}H_{29}N_6O_2$ ($M+H$)⁺ に対する LC-MS 計算値： $m/z = 469.2$ ；実測値 469.2。

【0561】

実施例 65. 8-（5-（5-（2,3-ジメチルフェニル）-6-メトキシ-1H-ピ

10

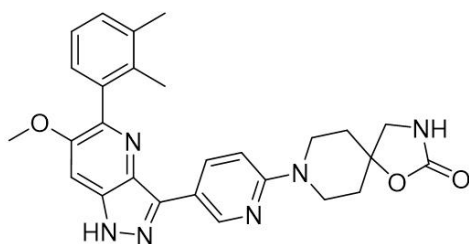
20

30

40

50

ラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン－３－イル〕ピリジン－２－イル〕－１－オキサ－３，８－ジアザスピロ〔４．５〕デカン－２－オン
【化１７２】



10

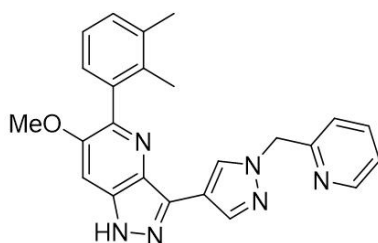
本化合物を、実施例４５に記載した手順に従って調製し、１－メチルピペラジン－２－オン塩酸塩の代わりに１－オキサ－３，８－ジアザスピロ〔４．５〕デカン－２－オン塩酸塩を使用した。生成物をＴＦＡ塩として単離した。 $C_{27}H_{29}N_6O_3$ ($M+H$)⁺ に対するＬＣ－ＭＳ計算値： $m/z = 485.2$ ；実測値 485.2。

【０５６２】

実施例６６．５－（２，３－ジメチルフェニル）－６－メトキシ－３－（１－（ピリジン－２－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン

20

【化１７３】



30

ステップ１．６－ブromo－１－（４－メトキシベンジル）－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン

【化１７４】



40

６－ブromo－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン（１０ｇ、５０．５mmol）、１－（クロロメチル）－４－メトキシベンゼン（８．７ｇ、５５．５mmol）、炭酸カリウム（７．６８ｇ、５５．５mmol）を丸底フラスコ内に入れた。DMF（１６８ml）を添加した後、反応混合物を８０℃で４時間攪拌した。その後、それを室温まで冷却し、水で希釈してEtOAcで３回抽出した。組み合わせた有機相を飽和NaCl溶液で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させて濾過し、濃縮乾固した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物を得た。 $C_{14}H_{13}BrN_3O$ ($M+H$)⁺

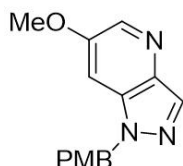
50

に対する LC-MS 計算値: $m/z = 318.2$; 実測値 318.2 .

【0563】

ステップ2. 6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

【化175】



10

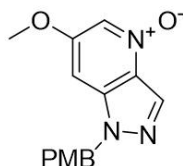
250 mL の丸底フラスコに、 Cs_2CO_3 (4.67 g、14.3 mmol)、 t -ブチルXPhos Pd G3 (0.47 g、0.6 mmol)、MeOH (10 mL)、トルエン (50 mL) 及び 6-ブロモ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン (3.8 g、11.9 mmol) を添加した。混合物を排気して N_2 で3回充填し、 100°C で4時間加熱した。得られた混合物を濾過して濃縮乾固した。残留物を Biotage Isolera によって精製し、所望の生成物を得た。 $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ に対する LC-MS 計算値: $m/z = 270.1$; 実測値 270.1 .

20

【0564】

ステップ3. 6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン4-オキシド

【化176】



30

水浴で冷却した DCM (100 mL) 中の 6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン (13.3 g、49.3 mmol) の溶液に、3-クロロ過安息香酸 (16.6 g、74 mmol) を添加した。反応物を室温で2時間攪拌した。混合物を $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 飽和溶液で洗浄し、続いて NaHCO_3 飽和溶液で洗浄した。組み合わせた有機相を飽和 NaCl で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させて濾過し、濃縮乾固した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物を得た。 $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ に対する LC-MS 計算値: $m/z = 286.2$; 実測値 286.2 .

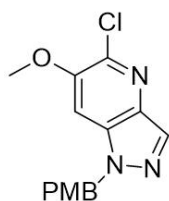
40

【0565】

ステップ4. 5-クロロ-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

50

【化 1 7 7】

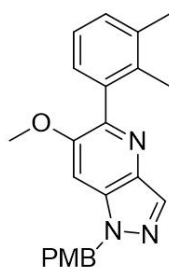


DCM (90 ml) 中の 6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン 4-オキシド (12 g、42.1 mmol) の溶液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (10.9 g、84 mmol) を添加した。混合物を氷浴中で冷却し、塩化オキサリル (8.01 g、63.1 mmol) を添加した。得られた混合物を 0℃ で 1 時間攪拌してから、飽和 NaHCO₃ 溶液でクエンチした。生成物を DCM で抽出し、組み合わせた有機相を飽和 NaCl 溶液で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させて濾過し、濃縮乾固した。残留物を Biotage Isolera によって精製し、所望の生成物を得た。C₁₅H₁₅ClN₃O₂ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値：m/z = 304.1；実測値 304.1。

【0566】

ステップ 5. 5-(2,3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン

【化 1 7 8】



5-クロロ-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン (3.5 g、11.52 mmol)、(2,3-ジメチルフェニル) ボロン酸 (2.07 g、13.83 mmol)、クロロ (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル) [2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (0.90 g、1.15 mmol) 及び炭酸セシウム (7.51 g、23.05 mmol) を丸底フラスコ内に入れ、フラスコを排気して N₂ で 3 回充填した。1,4-ジオキサン (32 ml) 及び水 (6.4 ml) を添加した後、反応混合物を 100℃ で 1 時間攪拌した。その後、それを室温まで冷却し、水で希釈して EtOAc で 3 回抽出した。組み合わせた有機相を飽和 NaCl 溶液で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させて濾過し、濃縮乾固した。残留物を Biotage Isolera によって精製し、所望の生成物を得た。C₂₃H₂₄N₃O₂ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値：m/z = 374.2；実測値 374.2。

【0567】

ステップ 6. 5-(2,3-ジメチルフェニル)-3-ヨード-6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン

10

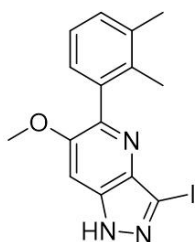
20

30

40

50

【化 1 7 9】



10

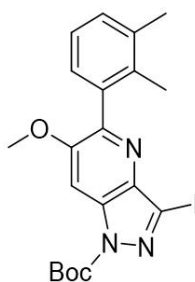
5-(2,3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン(3.87g、10.36mmol)を、TFA(12ml)中に溶解した。混合物を100℃まで1時間加熱してから、それを0℃に冷却し、4N NaOH水溶液で中和した。生成物をDCM(50ml×3)で抽出し、組み合わせた有機相を飽和NaCl溶液で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させて濾過し、濃縮乾固した。残留物に、NIS(2.56g、11.4mmol)及びDMF(20ml)を添加した。得られた混合物を80℃まで2時間加熱した。その後、それを室温まで冷却し、水で希釈してEtOAcで3回抽出した。組み合わせた有機相を飽和NaCl溶液で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させて濾過し、濃縮乾固した。残留物を精製することなく次のステップに直接使用した。C₁₅H₁₅IN₃O (M+H)⁺に対するLC-MS計算値：m/z = 380.2；実測値 380.2。

20

【0568】

ステップ7. 5-(2,3-ジメチルフェニル)-3-ヨード-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【化 1 8 0】



30

DMF(10ml)中の5-(2,3-ジメチルフェニル)-3-ヨード-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン(1.9g、5.01mmol)の溶液に、二炭酸ジtert-ブチル(2.19g、10.02mmol)、トリエチルアミン(1.27g、12.53mmol)及び4-ジメチルアミノピリジン(6mg、0.05mmol)を添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。その後、それを水で希釈してEtOAcで3回抽出した。組み合わせた有機相を飽和NaCl溶液で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させて濾過し、濃縮乾固した。残留物をBiotage Isoleraによって精製し、所望の生成物を得た。C₂₀H₂₃IN₃O₃ (M+H)⁺に対するLC-MS計算値：m/z = 480.2；実測値 480.2。

40

【0569】

ステップ8. 5-(2,3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-3-(1-(ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

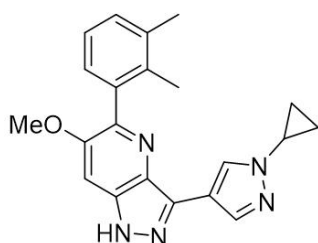
50

1, 4-ジオキサン (0.5 mL) 及び水 (0.05 mL) 中の 5-(2, 3-ジメチルフェニル)-3-ヨード-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (15 mg, 0.031 mmol) の溶液に、2-((4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ピリジン (18 mg, 0.063 mmol)、リン酸カリウム (19.9 mg, 0.094 mmol)、及びクロロ (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル) [2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (2.5 mg, 0.003 mmol) を添加した。反応物を N₂ で脱気し、80℃で3時間攪拌した。その後、それを室温まで冷却し、EtOAc で希釈して水、飽和 NaCl で順次洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させた。有機相を組み合わせ、濾過して濃縮乾固した。残留物を 4N HCl のジオキサン溶液 (1 mL) 中に溶解し、得られた混合物を室温で攪拌した。10分後、反応混合物を MeOH で希釈し、分取 LCMS (XBridge C18 カラム、0.1% TFA を含有するアセトニトリル/水のグラジエントで、60 mL/分の流速で溶出) によって精製した。生成物を TFA 塩として単離した。C₂₄H₂₃N₆O (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 411.2; 実測値 411.2。

【0570】

実施例 67. 3-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(2, 3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン

【化181】



本化合物を、実施例 66 に記載した手順に従って調製し、出発物質として 2-((4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ピリジンの代わりに、1-シクロプロピル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールを使用した。生成物を TFA 塩として単離した。C₂₁H₂₂N₅O (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 360.2; 実測値 360.2。

【0571】

実施例 68. 6-メトキシ-5-(2-メチル-3-(メチル-d3)フェニル)-3-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン

10

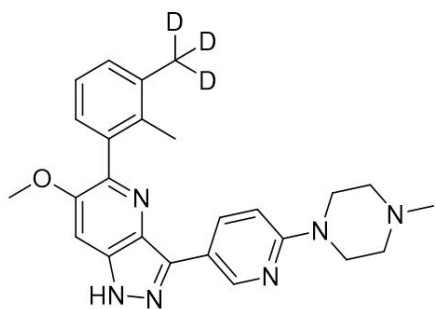
20

30

40

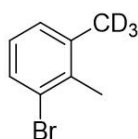
50

【化 1 8 2】



10

ステップ 1. 1-ブロモ-2-メチル-3-(メチル-d3)ベンゼン
【化 1 8 3】



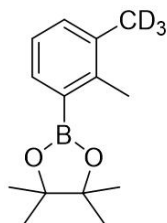
20

THF (3 mL) 中の 1-ブロモ-3-ヨード-2-メチルベンゼン (300 mg、1 mmol) の溶液に、-20℃で THF 中の塩化イソプロピルマグネシウムの 2.0 M 溶液 (0.76 mL、1.5 mmol) をゆっくりと添加した。反応混合物を 0℃で 1 時間攪拌してから、ヨードメタン-d3 を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、次いで EtOAc で希釈した。混合物を水及び飽和 NaCl 溶液で順次洗浄し、Na2SO4 上で乾燥させた。有機相を濾過して濃縮乾固した。残留物を Biotage Isolera によって精製し、所望の生成物を得た。

【0 5 7 2】

30

ステップ 2. 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(2-メチル-3-(メチル-d3)フェニル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン
【化 1 8 4】



40

1, 4-ジオキサン (4 mL) 中の 1-ブロモ-2-メチル-3-(メチル-d3)ベンゼン (112 mg、0.6 mmol) の溶液に、ビス(ピナコラト)ジボロン (302 mg、1.19 mmol)、酢酸カリウム (175 mg、1.79 mmol)、及び [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (1:1) (49 mg、0.06 mmol) を添加した。反応物を N2 でパージし、90℃で 12 時間攪拌した。その後、それを室温まで冷却し、EtOAc で希釈した。次いで、それを水、飽和 NaCl 溶液で順次洗浄し、Na2SO4 上で乾燥させた。有機相を濾過して濃

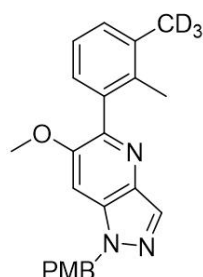
50

縮乾固した。残留物を B i o t a g e I s o l e r a によって精製し、所望の生成物を得た。 $C_{14}H_{19}D_3BO_2$ ($M+H$) $^{+}$ に対する LC-MS 計算値: $m/z = 236.2$; 実測値 236.2.

【0573】

ステップ3. 6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-5-(2-メチル-3-(メチル-d3)フェニル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

【化185】



10

5-クロロ-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン (155 mg、0.51 mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(2-メチル-3-(メチル-d3)フェニル)-1,3,2-ジオキサボロラン (100 mg、0.43 mmol)、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム (33 mg、0.043 mmol) 及び炭酸セシウム (277 mg、0.85 mmol) を丸底フラスコ内に入れ、フラスコを排気して N_2 で3回充填した。1,4-ジオキサン (2.5 mL) 及び水 (0.5 mL) を添加した後、反応混合物を $100^{\circ}C$ で1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水で希釈して EtOAc で3回抽出した。組み合わせた有機相を飽和 NaCl 溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させて濾過し、濃縮乾固した。残留物を B i o t a g e I s o l e r a によって精製し、所望の生成物を得た。 $C_{23}H_{21}D_3N_3O_2$ ($M+H$) $^{+}$ に対する LC-MS 計算値: $m/z = 377.2$; 実測値 377.2.

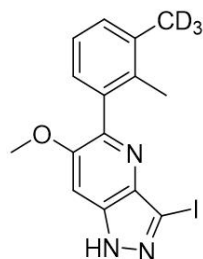
20

30

【0574】

ステップ4. 3-ヨード-6-メトキシ-5-(2-メチル-3-(メチル-d3)フェニル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

【化186】



40

6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-5-(2-メチル-3-(メチル-d3)フェニル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン (0.3 g、0.8 mmol) を、TFA (1 mL) 中に溶解した。混合物を $100^{\circ}C$ まで1時間加熱し、次いで $0^{\circ}C$ に冷却して 4N NaOH 水溶液で中和した。生成物を DCM (5 mL $\times$ 3) で抽出し、組

50

み合わせた有機相を飽和 NaCl 溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させて濾過し、濃縮乾固した。

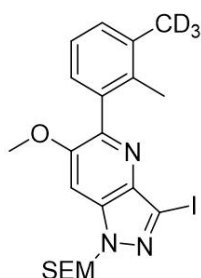
【0575】

残留物に、NIS (0.18 g、0.8 mmol) 及び DMF (4 mL) を添加した。得られた混合物を 80°C まで2時間加熱した。その後、それを室温まで冷却し、水で希釈して EtOAc で3回抽出した。組み合わせた有機相を飽和 NaCl 溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させて濾過し、濃縮乾固した。残留物を精製することなく次のステップに直接使用した。 $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{D}_3\text{IN}_3\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ に対する LC-MS 計算値: $m/z = 383.2$; 実測値 383.2.

【0576】

ステップ5. 3-ヨード-6-メトキシ-5-(2-メチル-3-(メチル-d3)フェニル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

【化187】



DMF (4 mL) 中の3-ヨード-6-メトキシ-5-(2-メチル-3-(メチル-d3)フェニル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン (306 mg、0.8 mmol) の溶液に、2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド (0.2 g、1.2 mmol) 及び炭酸セシウム (0.52 g、1.6 mmol) を添加した。得られた混合物を 80°C で1時間撹拌した。その後、混合物を水で希釈して EtOAc で3回抽出した。組み合わせた有機相を飽和 NaCl 溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させて濾過し、濃縮乾固した。残留物を精製することなく次のステップに直接使用した。 $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{D}_3\text{IN}_3\text{O}_2\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ に対する LC-MS 計算値: $m/z = 513.2$; 実測値 513.2.

【0577】

ステップ6. 6-メトキシ-5-(2-メチル-3-(メチル-d3)フェニル)-3-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

1,4-ジオキササン (1 mL) 及び水 (0.1 mL) 中の3-ヨード-6-メトキシ-5-(2-メチル-3-(メチル-d3)フェニル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン (60 mg、0.12 mmol) の溶液に、1-メチル-4-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン (71 mg、0.23 mmol)、リン酸カリウム (75 mg、0.35 mmol)、及び[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (1:1) (10 mg、0.012 mmol) を添加した。反応物を N_2 でパージし、 80°C で2時間撹拌した。混合物を室温まで冷却し、EtOAc で希釈した。次いで、それを水、飽和 NaCl 溶液で順次洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させた。有機相を濾過して濃縮乾固した。残留物を TFA (0.5 mL) 中に溶解し、室温で1時間撹拌した。混合物を濃縮し、水酸化アンモニウム溶液 (0.5 mL) を添加した。反応混合物を室温で1時間撹拌し、次いで

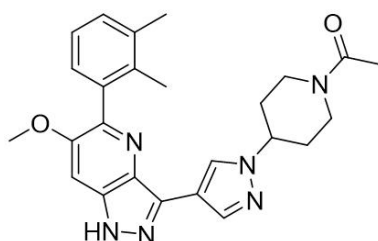
濃縮した。残留物をMeOH中に溶解し、分取LCMS (XBridge C18カラム、0.1% TFAを含有するアセトニトリル／水のグラジエントで、60 mL／分の流速で溶出) によって精製した。生成物をTFA塩として単離した。 $C_{25}H_{26}D_3N_6O$ ($M+H$)⁺に対するLC-MS計算値: $m/z = 432.2$; 実測値 432.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.23 – 9.18 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.53 – 8.46 (dd, $J = 8.9, 2.4$ Hz, 1H), 7.54 – 7.49 (s, 1H), 7.26 – 7.21 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.20 – 7.14 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.12 – 7.06 (m, 2H), 4.50 – 4.42 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 3.87 – 3.82 (s, 3H), 3.22 – 3.05 (dt, $J = 24.7, 12.1$ Hz, 4H), 2.88 – 2.82 (d, $J = 3.7$ Hz, 3H), 2.00 – 1.95 (s, 3H) ppm.

10

【0578】

実施例69. 1 – (4 – (4 – (5 – (2, 3 – ジメチルフェニル) – 6 – メトキシ – 1 H – ピラゾロ [4, 3 – b] ピリジン – 3 – イル) – 1 H – ピラゾール – 1 – イル) ピペリジン – 1 – イル) エタン – 1 – オン

【化188】

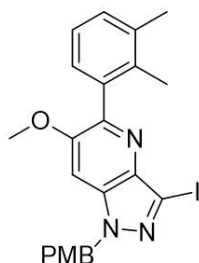


20

ステップ1. 5 – (2, 3 – ジメチルフェニル) – 3 – ヨード – 6 – メトキシ – 1 – (4 – メトキシベンジル) – 1 H – ピラゾロ [4, 3 – b] ピリジン

【化189】

30



40

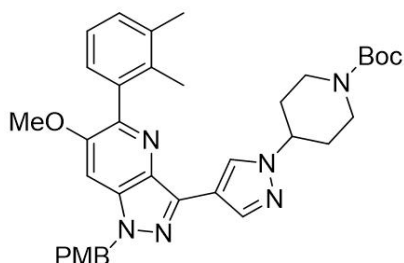
DMF (10 mL) 中の 5 – (2, 3 – ジメチルフェニル) – 3 – ヨード – 6 – メトキシ – 1 H – ピラゾロ [4, 3 – b] ピリジン (実施例66、1.9 g、5.01 mmol) の溶液に、1 – (クロロメチル) – 4 – メトキシベンゼン (1.02 g、6.51 mmol) 及び炭酸カリウム (1.04 g、7.52 mmol) を添加した。得られた混合物を80℃で1時間攪拌した。その後、それを水で希釈し、生成物をEtOAcで3回抽出した。組み合わせた有機相を飽和NaCl溶液で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させて濾過し、濃縮乾固した。残留物を精製することなく次のステップに直接使用した。 $C_{23}H_{23}IN_3O_2$ ($M+H$)⁺に対するLC-MS計算値: $m/z = 500.2$; 実測値 500.2.

50

【0579】

ステップ2. 4-(4-(5-(2,3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【化190】



10

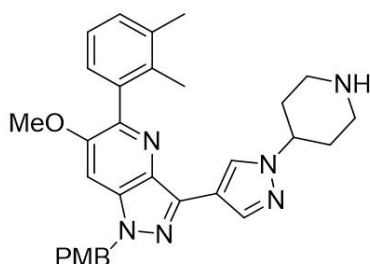
1,4-ジオキサン(3mL)及び水(0.3mL)中の5-(2,3-ジメチルフェニル)-3-ヨード-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン(150mg、0.3mmol)の溶液に、4-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(227mg、0.6mmol)、リン酸カリウム(191mg、0.9mmol)、及びクロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(24mg、0.03mmol)を添加した。反応物をN₂で脱気し、80℃で3時間攪拌した。その後、それを室温まで冷却し、EtOAcで希釈した。得られた溶液を水、飽和NaCl溶液で順次洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させた。有機相を濾過して濃縮乾固した。残留物をBiotage Isoleraによって精製し、所望の生成物を得た。C₃₆H₄₃N₆O₄(M+H)⁺に対するLC-MS計算値：m/z = 623.2；実測値 623.2。

20

【0580】

ステップ3. 5-(2,3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-3-(1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

【化191】



40

4-(4-(5-(2,3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(156mg、0.3mmol)を、4N HClのジオキサン溶液(3mL)中に溶解し、得られた混合物を室温で攪拌した。10分後、反応混合物を濃縮乾固し、粗物質を次のステップに直接使用した。C

50

$31H35N6O2$ ($M+H$)⁺に対するLC-MS計算値： $m/z = 523.2$ ；実測値 523.2.

【0581】

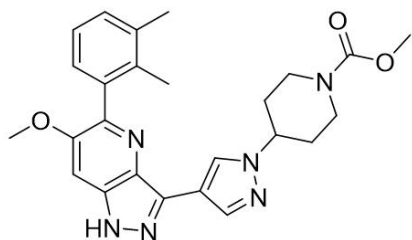
ステップ4. 1-(4-(4-(5-(2,3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン

DCM (0.5 ml) 中の5-(2,3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-3-(1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン (10 mg、0.019 mmol) の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (24 mg、0.19 mmol) 及び塩化アセチル (7.5 mg、0.096 mmol) を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。その後、それをEtOAcで希釈して水、飽和NaCl溶液で順次洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させた。有機相を濾過して濃縮乾固した。残留物をDCM (0.5 ml) 及びトリフル酸 (0.5 ml) 中に溶解した。30分後、反応混合物をMeOHで希釈し、次いで分取LCMS (XBridge C18カラム、0.1% TFAを含有するアセトニトリル/水のグラジエントで、60 mL/分の流速で溶出) によって精製した。生成物をTFA塩として単離した。 $C_{25}H_{29}N_6O_2$ ($M+H$)⁺に対するLC-MS計算値： $m/z = 445.2$ ；実測値 445.2.

【0582】

実施例70. 4-(4-(5-(2,3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸メチル

【化192】



本化合物を、実施例69に記載した手順に従って調製し、出発物質として塩化アセチルの代わりにカルボクロリド酸メチルを使用した。生成物をTFA塩として単離した。 $C_{25}H_{29}N_6O_3$ ($M+H$)⁺に対するLC-MS計算値： $m/z = 461.2$ ；実測値 461.2.

【0583】

実施例71. 3-(4-(5-(2,3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボン酸メチル

10

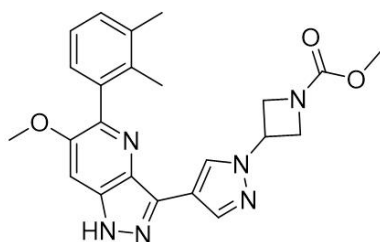
20

30

40

50

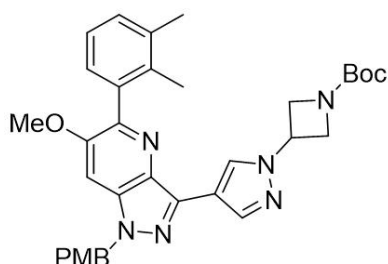
【化 1 9 3】



10

ステップ 1. 3-(4-(5-(2,3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

【化 1 9 4】



20

1,4-ジオキササン (3 mL) 及び水 (0.3 mL) 中の 5-(2,3-ジメチルフェニル)-3-ヨード-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン (実施例 69、150 mg、0.3 mmol) の溶液に、3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (210 mg、0.6 mmol)、リン酸カリウム (191 mg、0.9 mmol)、及びクロロ (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル) [2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)] パラジウム (24 mg、0.03 mmol) を添加した。反応物を N_2 で脱気し、80 °C で 3 時間攪拌した。その後、それを室温まで冷却してから EtOAc で希釈した。次いで、それを水、飽和 NaCl 溶液で順次洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させた。有機相を濾過して濃縮乾固した。残留物を Biotage Isolera によって精製し、所望の生成物を得た。 $C_{34}H_{39}N_6O_4$ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: $m/z = 595.2$; 実測値 595.2.

30

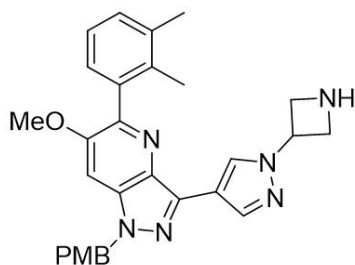
【0584】

40

ステップ 2. 3-(1-(アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(2,3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

50

【化 195】



10

3-(4-(5-(2,3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (178 mg、0.3 mmol) を、4 N HCl のジオキサン溶液 (3 mL) 中に溶解し、得られた混合物を室温で攪拌した。10 分後、反応混合物を濃縮乾固し、粗物質を次のステップに直接使用した。C₂₉H₃₁N₆O₂ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 495.2; 実測値 495.2。

【0585】

20

ステップ 3. 3-(4-(5-(2,3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボン酸メチル

DCM (0.5 mL) 中の 3-(1-(アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(2,3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン (10 mg、0.02 mmol) の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (24 mg、0.19 mmol) 及びカルボノクロリド酸メチル (9 mg、0.096 mmol) を添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌した。その後、それを EtOAc で希釈して水、飽和 NaCl 溶液で順次洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させた。有機相を濾過して濃縮乾固した。残留物を DCM (0.5 mL) 及びトリフル酸 (0.5 mL) 中に溶解した。30 分後、反応混合物を MeOH で希釈し、分取 LCMS (XBridge C18 カラム、0.1% TFA を含有するアセトニトリル/水のグラジエントで、60 mL/分の流速で溶出) によって精製した。生成物を TFA 塩として単離した。C₂₃H₂₅N₆O₃ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 433.2; 実測値 433.2。

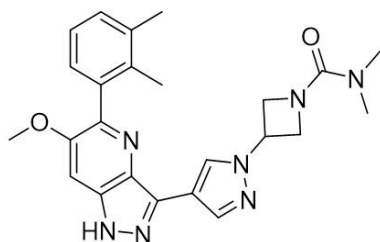
30

【0586】

実施例 72. 3-(4-(5-(2,3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-N,N-ジメチルアゼチジン-1-カルボキサミド

【化 196】

40



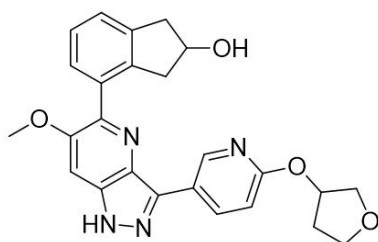
50

DCM (0.5 mL) 中の 3-(1-(アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(2,3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン (実施例 71、10 mg、0.02 mmol) の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (24 mg、0.19 mmol) 及びジメチルカルバミン酸クロリド (11 mg、0.1 mmol) を添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌した。その後、それを EtOAc で希釈して水、飽和 NaCl 溶液で順次洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させた。有機相を濾過して濃縮乾固した。残留物を DCM (0.5 mL) 及びトリフル酸 (0.5 mL) 中に溶解した。30 分後、反応混合物を MeOH で希釈し、次いで分取 LCMS (XBridge C18 カラム、0.1% TFA を含有するアセトニトリル/水のグラジエントで、60 mL/分の流速で溶出) によって精製した。生成物を TFA 塩として単離した。C₂₄H₂₈N₇O₂ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 446.2; 実測値 446.2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.53 – 8.31 (s, 1H), 8.26 – 8.10 (s, 1H), 7.55 – 7.40 (s, 1H), 7.24 – 7.19 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.19 – 7.13 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.11 – 7.07 (dd, J = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 5.47 – 5.24 (m, 1H), 4.32 – 4.26 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 4.26 – 4.20 (dd, J = 8.7, 5.9 Hz, 2H), 3.91 – 3.70 (s, 3H), 2.82 – 2.76 (s, 6H), 2.36 – 2.27 (s, 3H), 2.01 – 1.92 (s, 3H) ppm.

【0587】

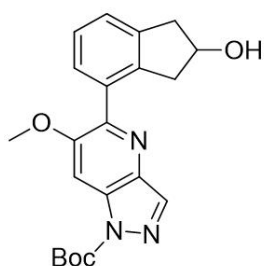
実施例 73. 4-(6-メトキシ-3-(6-(テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-オール

【化197】



ステップ 1. 5-(2-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

【化198】



5-クロロ-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-1-カルボン酸

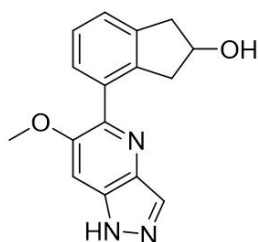
tert-ブチル (2.00 g、7.05 mmol)、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-オール (2.2 g、8.46 mmol)、クロロ (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル) [2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)] パラジウム (120 mg、0.15 mmol) 及びリン酸カリウム (4.6 g、14.1 mmol) をフラスコに入れ、フラスコを排気してN₂で3回充填した。1,4-ジオキサン (20 ml) 及び水 (4 ml) を添加した後、反応混合物を80℃で2時間攪拌した。室温まで冷却した後、水を添加し、所望の生成物をEtOAcで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶媒を真空中で蒸発させた。粗物質をBiotage Isoleraによって精製し、白色固体 (2.40 g、89%) を得た。C₂₁H₂₄N₃O₄ (M+H)⁺に対するLCMS計算値：m/z = 382.2；実測値 382.2。

10

【0588】

ステップ2. 4-(6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-オール

【化199】



20

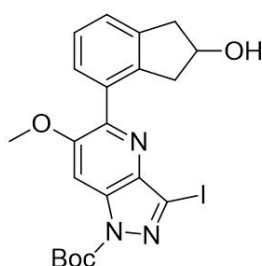
DCM (20 ml) 及びTFA (10 ml) の混合物中の5-(2-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (2.40 g、6.29 mmol) を、室温で1時間攪拌した。次いで、反応混合物を真空中で濃縮し、DCM中に溶解してNaHCO₃溶液で中和した。有機相を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥させて真空中で濃縮した。粗物質をさらに精製することなく次のステップに使用した。C₁₆H₁₆N₃O₂ (M+H)⁺に対するLCMS計算値：m/z = 282.1；実測値 282.1。

30

【0589】

ステップ3. 5-(2-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-3-ヨード-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【化200】



40

NIS (2.1 g、9.38 mmol) を、DMF (20 ml) 中の4-(6-メトキ

50

シー１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン－５－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－２－オール（２．４０ｇ、８．５３ｍｍｏｌ）の溶液に添加した。８０℃で２時間攪拌した後、反応混合物を室温まで冷却し、トリエチルアミン（１．５０ｍｌ、１０．５ｍｍｏｌ）及びＢｏｃ無水物（２．３０ｇ、１０．５ｍｍｏｌ）を添加した。さらに室温で１時間攪拌した後、水を添加して析出した生成物を濾過によって収集し、風乾させた。粗物質をＢｉｏｔａｇｅ Ｉｓｏｌｅｒａによって精製し、白色固体を得た。 $C_{21}H_{23}IN_3O_4$ （ $M+H$ ）⁺に対するＬＣＭＳ計算値： $m/z = 508.3$ ；実測値 508.3。

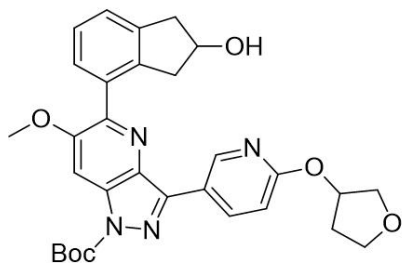
【０５９０】

２つのエナンチオマーを、キラル分取ＨＰＬＣ（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ ＬＵＸ Ａｍｙlose 5 μ m 21.2×250mm、35% MeOH（２ｍＭのNH₃を含有）のCO₂溶液を用いて70mL／分の流速で溶出、 t_R ，ピーク１＝２．９分、 t_R ，ピーク２＝３．６分）で分離した。ピーク２を収集し、溶媒を真空中で蒸発させた。

【０５９１】

ステップ４．５－（２－ヒドロキシ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）－６－メトキシ－３－（６－（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン－１－カルボン酸tert-ブチル

【化２０１】



５－（２－ヒドロキシ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）－３－ヨード－６－メトキシ－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン－１－カルボン酸tert-ブチル（１００ｍｇ、０．１９７ｍｍｏｌ）、２－（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（６８．９ｍｇ、０．２３７ｍｍｏｌ）、クロロ（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル）〔２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）〕パラジウム（１７ｍｇ、２２ μ ｍｏｌ）及びリン酸カリウム（８５ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）をバイアル内に入れ、バイアルを排気してN₂で３回充填した。１，４－ジオキササン（５ｍｌ）及び水（１．０ｍｌ）を添加した後、反応混合物を８０℃で２時間攪拌した。室温まで冷却した後、水を添加し、所望の生成物をEtOAcで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶媒を真空中で蒸発させた。粗物質をＢｉｏｔａｇｅ Ｉｓｏｌｅｒａによって精製し、白色固体（９０ｍｇ、８４％）を得た。 $C_{30}H_{33}N_4O_6$ （ $M+H$ ）⁺に対するＬＣＭＳ計算値： $m/z = 545.2$ ；実測値 545.2。

【０５９２】

ステップ５．４－（６－メトキシ－３－（６－（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン－５－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－２－オール

５－（２－ヒドロキシ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）－６－メトキシ－３－（６－（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン－１－カルボン酸tert-ブチル（９０ｍｇ、０

． 197 mmol) の 2 つのエナンチオマーを、キラル分取 HPLC (Phenomenex LUX i-Cellulose-5 5 μm 21.2 × 250 mm、35% MeOH (2 nM の NH₃) の CO₂ 溶液を用いて 65 mL / 分の流速で溶出、t_R, ピーク 1 = 11.1 分、t_R, ピーク 2 = 12.4 分) で分離した。ピーク 2 を収集し、溶媒を真空中で蒸発させた。

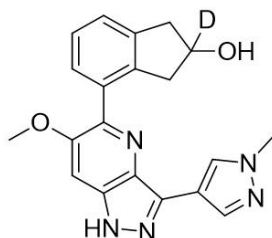
【0593】

得られた物質を 1, 4-ジオキサン (2 mL) 及び水 (2 mL) 中に溶解した。炭酸セシウム (31.3 mg、0.096 mmol) の添加後、反応混合物を 100 °C で 2 時間加熱した。室温まで冷却した後、混合物を CH₃CN で希釈して分取 LCMS (XBridge C18 カラム、0.1% TFA を含有するアセトニトリル / 水のグラジエントで、60 mL / 分の流速で溶出) によって精製した。生成物を TFA 塩として単離した。C₂₅H₂₅N₄O₄ (M+H)⁺ に対する LCMS 計算値: m/z = 445.2; 実測値: 445.2.

【0594】

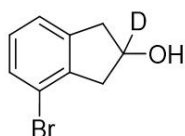
実施例 74. 4-(6-メトキシ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-d-2-オール

【化202】



ステップ 1. 4-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-d-2-オール

【化203】



重水素化ホウ素ナトリウム (0.397 g、9.48 mmol) を、THF (5 mL) 及び MeOH (5 mL) 中の 4-ブロモ-1,3-ジヒドロ-2H-インデン-2-オン (1.00 g、4.74 mmol) の溶液に添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した後、水を添加した。所望の生成物を EtOAc で抽出し、有機相をブラインで洗浄して硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶媒を真空中で蒸発させた。得られた粗生成物を、さらに精製することなく次のステップに使用した。

【0595】

ステップ 2. 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)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-d-2-オール

10

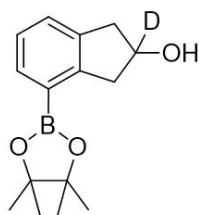
20

30

40

50

【化 2 0 4】



10

本化合物を、中間体 2 に記載した手順に従って調製し、出発物質として 4-ブromo-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オールの代わりに 4-ブromo-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-d-2-オールを使用した。

【0596】

ステップ 3. 4-(6-メトキシ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-5-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-d-2-オール

5-クロロ-6-メトキシ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.05 g、2.89 mmol)、4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-d-2-オール (0.904 g、3.46 mmol)、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)]パラジウム (150 mg、0.20 mmol) 及びリン酸カリウム (150 mg、7.00 mmol) をバイアル内に入れ、バイアルを排気して N₂ で 3 回充填した。1, 4-ジオキサン (10.0 mL) 及び水 (2.0 mL) を添加した後、反応混合物を 100 °C で 1 時間攪拌した。室温まで冷却した後、混合物を DCM で希釈して濾過した。濾液を真空中で濃縮し、得られた残留物を Biotage Isolera によって精製した。

20

【0597】

2つのエナンチオマーを、キラル分取 HPLC (Phenomenex LUX Cellulose-1 5 µm 21.2 × 250 mm、10% EtOH の CO₂ 溶液を用いて 65 mL/分の流速で溶出、t_R, ピーク₁ = 19.5 分、t_R, ピーク₂ = 21.8 分) で分離した。ピーク 2 を収集し、溶媒を真空中で蒸発させた。

30

【0598】

得られた物質を 1, 4-ジオキサン (2 mL) 及び水 (2 mL) 中に溶解した。炭酸セシウム (31.3 mg、0.096 mmol) の添加後、反応混合物を 100 °C で 2 時間加熱した。室温まで冷却した後、混合物を CH₃CN で希釈して分取 LCMS (XBridge C18 カラム、0.1% TFA を含有するアセトニトリル/水のグラジエントで、60 mL/分の流速で溶出) によって精製した。生成物を TFA 塩として単離した。C₂₀DH₁₉N₅O₂ (M+H)⁺ に対する LCMS 計算値: m/z = 363.2; 実測値: 363.2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.35 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.34 - 7.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.16 - 3.11 (d, J = 16.0, 1H), 3.08 - 3.00 (d, J = 16.0, 1H), 2.88 - 2.80 (d, J = 16.0, 1H), 2.70 - 2.64 (d, J = 16.0, 1H) ppm.

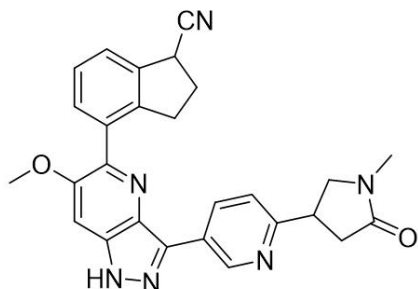
40

【0599】

実施例 75. 4-(6-メトキシ-3-(6-(1-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-5-イル)-

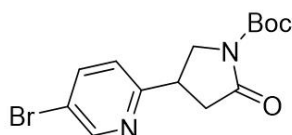
50

2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボニトリル
【化205】



10

ステップ1. 4-(5-ブロモピリジン-2-イル)-2-オキソピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル
【化206】



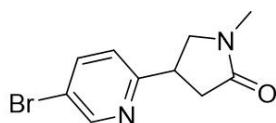
20

攪拌棒を備えた30mLのスクリュートップバイアルに、2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸ジエチル(413mg、1.629mmol)、5-ブロモ-2-ヨードピリジン(300mg、1.057mmol)、 $[\text{Ir}\{\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}\}_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$ (28.1mg、0.025mmol)、及び2-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボン酸tert-ブチル(689mg、3.76mmol)を充填した。バイアルを密封し、真空にして N_2 で充填することによって雰囲気交換した。 N_2 雰囲気下で、シリンジによってチューブに脱気した溶媒(3:1のDMSO: H_2O 、15mL)を充填した。得られた懸濁液を、青色LEDによる照射下で18時間攪拌した。次いで、反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液(60mL)で処理し、酢酸エチル(3×40mL)で抽出した。有機相を組み合わせ、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して真空中で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物を得た。 $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{BrN}_2\text{O}_3$ (M+H)⁺に対するLC-MS計算値： $m/z = 341.0$ ；実測値 341.0。
【0600】

30

ステップ2. 4-(5-ブロモピリジン-2-イル)-1-メチルピロリジン-2-オン
【化207】

40



4-(5-ブロモピリジン-2-イル)-2-オキソピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(294mg、0.865mmol)を1mLのTFA中に溶解し、得られた混合物を室温で攪拌した。10分後、反応混合物を濃縮乾固した。得られた残留物を2mLのDMFで収集し、氷浴を用いて0℃まで冷却した。水素化ナトリウム(41.5m

50

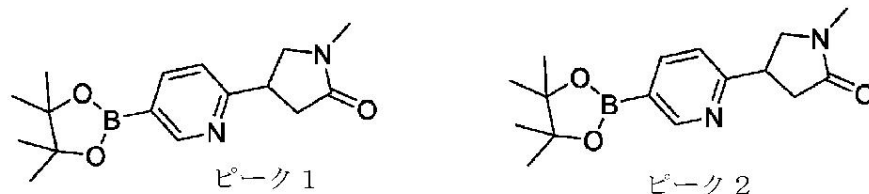
g、1.73 mmol) を添加し、得られた溶液を 0℃で 30 分間攪拌した。次いで、MeI (108 μl、1.73 mmol) を添加し、得られた混合物を室温まで加温して 2 時間攪拌した。反応物を飽和 NH₄Cl 溶液で処理し、DCM で抽出した。有機相を組み合わせ、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して真空下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物を得た。C₁₀H₁₂BrN₂O (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 255.0; 実測値 255.0. 【0601】

2つのエナンチオマーを、キラル分取 HPLC (Phenomenex LUX Amylose-1 5 μm 21.2 × 250 mm、35% MeOH の CO₂ 溶液を用いて 65 mL/分の流速で溶出、t_R, ピーク 1 = 3.6 分、t_R, ピーク 2 = 4.7 分) で分離した。

【0602】

ステップ 3. 1-メチル-4-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-2-オン

【化208】

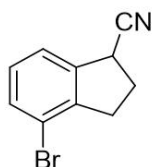


4-(5-ブromoピリジン-2-イル)-1-メチルピロリジン-2-オン (60 mg、0.235 mmol) の 2つのエナンチオマーを、1,4-ジオキサン (1 mL) 中のビス(ピナコラト)ジボロン (65.7 mg、0.259 mmol)、酢酸カリウム (69.2 mg、0.706 mmol)、及び PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ 付加物 (19.21 mg、0.024 mmol) の混合物に個別に添加した。混合物を 100℃まで 8 時間加熱した。その後、それを室温まで冷却した。粗生成物溶液をさらに精製することなく次のステップに直接使用した。C₁₆H₂₄BN₂O₃ (M+H)⁺ に対する LCMS 計算値: m/z = 303.2; 実測値 303.2.

【0603】

ステップ 4. 4-ブromo-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボニトリル

【化209】

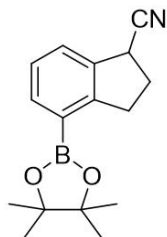


DME (250 mL) 及び ^tBuOH (40 mL) 中の 4-ブromo-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (10 g、47.4 mmol) の溶液に、カリウム *tert*-ブトキシド (10.63 g、95 mmol) 及び トシルメチルイソシアニド (11.10 g、56.9 mmol) を 0℃で添加した。混合物を一晩攪拌してから、水及び 1N HCl で処理した。混合物を EtOAc で抽出し、有機相を組み合わせ、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して真空下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物を得た。C₁₀H₉BrN (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 222.0; 実測値 222.2.

【0604】

ステップ5. 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)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボニトリル

【化210】



10

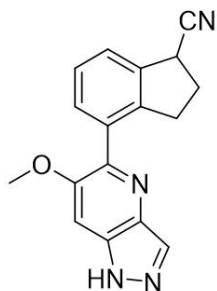
1,4-ジオキサン(100mL)中の4-ブromo-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボニトリル(5.8g、26.5mmol)、酢酸カリウム(7.81g、80mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(8.09g、31.8mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂付加物(1.083g、1.327mmol)の混合物を、100℃まで8時間加熱した。その後、それを室温まで冷却した。粗生成物溶液をさらに精製することなく以下のステップに直接使用した。C₁₆H₂₁BN₂O₂ (M+H)⁺に対するLCMS計算値: m/z = 270.2; 実測値 270.2.

20

【0605】

ステップ6. 4-(6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボニトリル

【化211】



30

5-クロロ-6-メトキシ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン(実施例1、ステップ4)(8.52g、20mmol)、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)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボニトリル(6.46g、24.00mmol)、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(0.80g、1.0mmol)及び水PO₄(8.48g、40.0mmol)を丸底フラスコ内に入れ、フラスコを排気してN₂で3回充填した。1,4-ジオキサン(30mL)及び水(6mL)を添加した後、反応混合物を100℃で1時間攪拌した。その後、それを室温まで冷却し、水で希釈してEtOAcで3回抽出した。組み合わせた有機相を飽和NaCl溶液で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させて濾過し、濃縮乾固した。残留物に20mLのTFAを添加し、溶液を0℃まで冷却してからトリエチルシラン(6.39mL、40.0mmol)をゆっくりと添加した。得られた溶液を室温で4時間攪拌し、次いで濃縮乾固して飽和NaHCO₃で洗浄し、EtOAcで抽出した。組み合わせた有機相を飽和NaCl溶液で洗浄してN

40

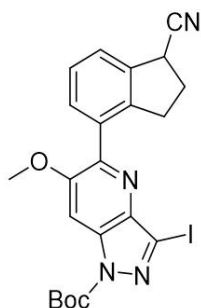
50

Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過して濃縮乾固し、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して所望の生成物を得た。 $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺に対するLC-MS計算値： $m/z = 291.1$ ；実測値 291.1.

【0606】

ステップ7. 5-(1-シアノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-3-ヨード-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

【化212】



NIS (4.26 g、18.94 mmol) を、DMF (60 ml) 中の4-(6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボニトリル (5.0 g、17.22 mmol) の溶液に添加した。60℃で2時間攪拌した後、反応混合物を室温まで冷却し、DIEA (6.02 ml、34.4 mmol) 及びBoc無水物 (5.64 g、25.8 mmol) を添加した。さらに室温で1時間攪拌した後、水を添加し、生成物をEtOAcで抽出した。組み合わせた有機相を飽和NaCl溶液で洗浄して Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過して濃縮乾固し、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して所望の生成物を得た。 $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{IN}_4\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺に対するLC-MS計算値： $m/z = 517.1$ ；実測値 517.1.

【0607】

ステップ8. 4-(6-メトキシ-3-(6-(1-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボニトリル

5-(1-シアノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-3-ヨード-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (50 mg、0.097 mmol)、1-メチル-4-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-2-オン (ステップ5からのピーク1、35.1 mg、0.116 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 付加物 (7.91 mg、9.68 μmol)、及び K_3PO_4 (41.1 mg、0.194 mmol) をバイアル内に入れ、バイアルを排気して N_2 で3回充填した。1,4-ジオキサン (1 ml) 及び水 (100 μl) を添加した後、反応混合物を80℃で1時間攪拌した。次いで、反応物を濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。DCM (1 ml) 及びTFA (0.5 ml) を添加し、反応混合物を室温で30分間攪拌した。次いで、混合物を CH_3CN 及び水で希釈し、分取LCMS (XBridge C18カラム、0.1% TFAを含有するアセトニトリル/水のグラジエントで、60 ml/分の流速で溶出) で精製した。生成物をTFA塩として単離した。

【0608】

生成物を飽和 NaHCO_3 で洗浄し、キラル分取HPLC (Phenomenex Lux 5 μm Cellulose-2、21.2×250 mm、80% EtOHのヘキサ

10

20

30

40

50

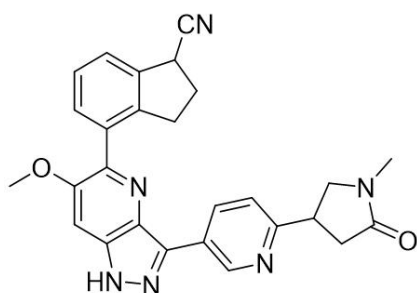
ン溶液を用いて20 mL／分の流速で溶出、 t_R , ピーク1=13分、 t_R , ピーク2=16分)でさらに分離した。ピーク1が所望の生成物である。 $C_{27}H_{25}N_6O_2$ ($M+H$)⁺に対するLCMS計算値: $m/z = 465.2$; 実測値: 465.2. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13.46 (s, 1H), 9.55 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.68 (dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.56 – 7.46 (m, 3H), 7.41 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.58 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.86 – 3.71 (m, 2H), 3.52 (dd, $J = 9.2, 6.4$ Hz, 1H), 3.02 – 2.84 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.68 – 2.53 (m, 3H), 2.21 (dq, $J = 12.5, 8.3$ Hz, 1H) ppm.

10

【0609】

実施例76. 4-(6-メトキシ-3-(6-(1-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボニトリル

【化213】



20

本化合物を、実施例75に記載した手順に従って調製し、ステップ3からのピーク1の代わりに、1-メチル-4-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-2-オンのエナンチオマーのピーク2を使用した。生成物をTFA塩として単離した。

30

【0610】

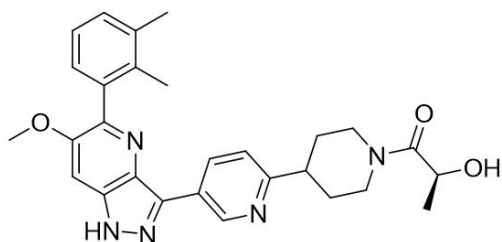
2つのエナンチオマーを、キラル分取HPLC (Phenomenex LUX Amylose-1 5 μ m 21.2 $\times$ 250 mm, 45% EtOH)のヘキサン溶液を用いて20 mL／分の流速で溶出、 t_R , ピーク1=9.7分、 t_R , ピーク2=12.7分)で分離し、その場合にピーク2が所望の生成物である。 $C_{27}H_{25}N_6O_2$ ($M+H$)⁺に対するLCMS計算値: $m/z = 465.2$; 実測値: 465.2.

【0611】

実施例77. (S)-1-(4-(5-(5-(2,3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロパン-1-オン

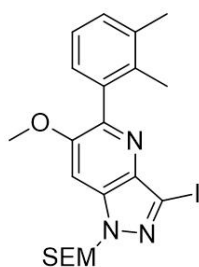
40

【化 2 1 4】



10

ステップ 1. 5-(2,3-ジメチルフェニル)-3-ヨード-6-メトキシ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン
【化 2 1 5】



20

5-(2,3-ジメチルフェニル)-3-ヨード-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン (1.5 g、3.90 mmol) の DMF (10 mL) 溶液に、DIEA (1.363 mL、7.80 mmol) 及び SEM-Cl (1.04 mL、5.85 mmol) を 0℃ で添加した。一晩攪拌した後、反応物を水で処理し、生成物を EtOAc で抽出した。組み合わせた有機相を飽和 NaCl 溶液で洗浄して Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過して濃縮乾固し、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して所望の生成物を得た。C₂₁H₂₉IN₃O₂Si (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値：m/z = 510.1；実測値 510.1。

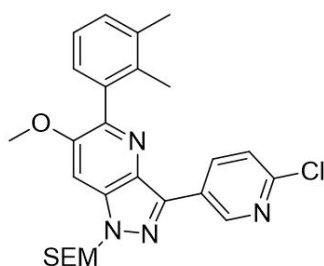
30

【0612】

ステップ 2. 3-(6-クロロピリジン-3-イル)-5-(2,3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

【化 2 1 6】

40



1,4-ジオキサン (5 mL) 及び水 (1 mL) 中の 5-(2,3-ジメチルフェニル

50

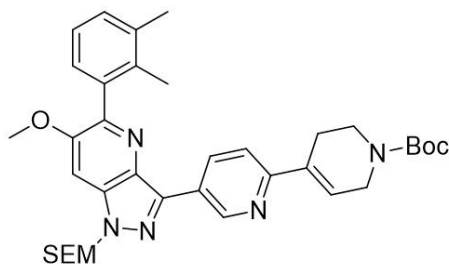
)-3-ヨード-6-メトキシ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン(761mg、1.493mmol)の溶液に、(6-クロロピリジン-3-イル)ボロン酸(282mg、1.792mmol)、 K_3PO_4 (633mg、2.99mmol)、及び $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ 付加物(119mg、0.149mmol)を添加した。反応物を N_2 で脱気し、80℃で3時間攪拌した。その後、それを室温まで冷却し、EtOAcで希釈して水、飽和NaClで順次洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させた。有機相を組み合わせ、濾過して濃縮乾固し、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して所望の生成物を得た。 $C_{26}H_{32}ClN_4O_2Si$ (M+H)⁺に対するLC-MS計算値： $m/z = 495.2$ ；実測値 495.2。

10

【0613】

ステップ3. 5-(5-(2,3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-3',6'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-1'(2'H)-カルボン酸 tert-ブチル

【化217】



20

1,4-ジオキササン(2mL)及び水(0.4mL)中の3-(6-クロロピリジン-3-イル)-5-(2,3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン(99mg、0.201mmol)の溶液に、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル(124mg、0.402mmol)、 K_3PO_4 (85mg、0.402mmol)及びクロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(16mg、0.02mmol)を添加した。反応物を N_2 で脱気し、100℃で3時間攪拌した。その後、それを室温まで冷却し、EtOAcで希釈して水、飽和NaClで順次洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させた。有機相を組み合わせ、濾過して濃縮乾固し、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して所望の生成物を得た。 $C_{36}H_{48}N_5O_4Si$ (M+H)⁺に対するLC-MS計算値： $m/z = 642.3$ ；実測値 642.2。

30

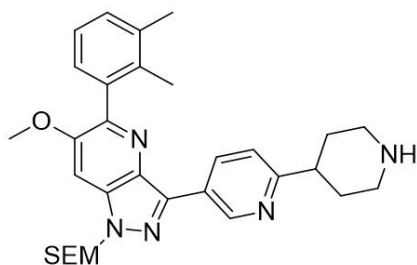
40

【0614】

ステップ4. 5-(2,3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-3-(6-(ピペリジン-4-イル)ピリジン-3-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

50

【化 2 1 8】



10

5-(5-(2,3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-3',6'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-1'-(2'H)-カルボン酸tert-ブチル(100mg、0.156mmol)のMeOH(5mL)溶液に、Pd/C(16.58mg、0.016mmol)を添加した。反応物をH₂でパージし、水素を充填したバルーンに接続して室温で4時間攪拌した。完了後、反応物を短いCeliteピペットに通して濾過して反応物を濃縮した。粗生成物をDCM(2mL)中に溶解し、TFA(0.5mL)を用いて室温で処理した。次いで、混合物を濃縮乾固し、さらに精製することなく次の反応に使用した。C₃₁H₄₂N₅O₂Si (M+H)⁺に対するLC-MS計算値：m/z = 544.3；実測値 544.2.

20

【0615】

ステップ5. (S)-1-(4-(5-(5-(2,3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロパン-1-オン

5-(2,3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-3-(6-(ピペリジン-4-イル)ピリジン-3-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン(20mg、0.037mmol)のTHF(1mL)溶液に、(S)-2-ヒドロキシプロパン酸(3.31mg、0.037mmol)、DIEA(6.42μl、0.037mmol)及びHATU(13.98mg、0.037mmol)を添加した。一晩攪拌した後、1mLの4N HClを反応物に添加し、次いでそれを50℃まで30分間加熱した。MeOHを添加し、反応物を分取LCMS(XBridge C18カラム、0.1%TFAを含有するアセトニトリル/水のグラジエントで、60mL/分の流速で溶出)によって精製した。生成物をTFA塩として単離した。C₂₈H₃₂N₅O₃ (M+H)⁺に対するLC-MS計算値：m/z = 486.2；実測値 486.2. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.41(s, 1H), 9.49(s, 1H), 8.67(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57(s, 1H), 7.49(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.17(m, 3H), 4.47(m, 2H), 4.11(d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.86(s, 3H), 3.14(m, 1H), 3.08-3.00(m, 1H), 2.72(m, 1H), 2.32(s, 3H), 1.98(s, 3H), 1.91(d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.80-1.54(m, 2H), 1.20 m, 3H) ppm.

30

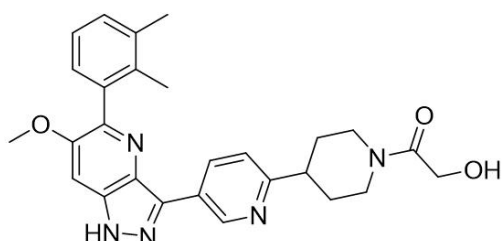
40

【0616】

実施例78. 1-(4-(5-(5-(2,3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-ヒドロキシエタン-1-オン

50

【化 2 1 9】



10

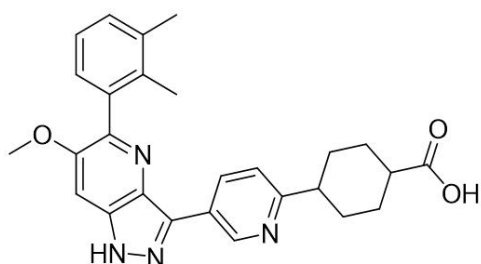
本化合物を、実施例 77 に記載した手順に従って調製し、(S)-2-ヒドロキシプロパン酸の代わりに 2-ヒドロキシ酢酸を使用した。生成物を TFA 塩として単離した。C₂₇H₃₀N₅O₃ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 472.2; 実測値 472.2. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 13.77 (s, 1H), 9.67 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 9.07 – 8.97 (m, 1H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.41 – 7.21 (m, 3H), 4.64 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.98 – 3.92 (m, 2H), 3.29 – 3.20 (m, 2H), 2.87 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.06 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.82 (m, 2H) ppm.

20

【0617】

実施例 79. 4-(5-(5-(2,3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロヘキサノ-1-カルボン酸

【化 2 2 0】



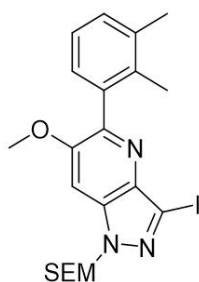
30

ステップ 1. 5-(2,3-ジメチルフェニル)-3-ヨード-6-メトキシ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

40

50

【化 2 2 1】

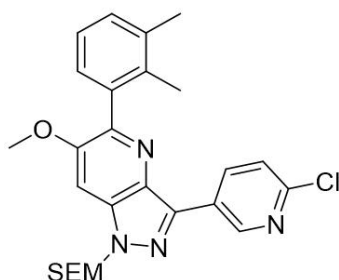


N-ヨードスクシンイミド (0.586 g、2.61 mmol) を、DMF (6 mL) 中の 5-(2,3-ジメチルフェニル)-3-ヨード-6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4,3-b] ピリジン (0.82 g、2.17 mmol) の溶液に添加し、反応物を 60 °C で 1 時間攪拌した。氷浴で冷却した後、混合物を DIPEA (0.455 mL、2.61 mmol) で処理し、続いて SEM-Cl (0.385 mL、2.17 mmol) で処理した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで水で処理して生成物を EtOAc で抽出した。有機相を飽和 Na₂S₂O₃、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。残留物を Biotage Isolera によって精製し、所望の生成物を得た。C₂₁H₂₉IN₃O₂Si (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 510.1; 実測値 510.0.

【0618】

ステップ 2. 3-(6-クロロピリジン-3-イル)-5-(2,3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾロ [4,3-b] ピリジン

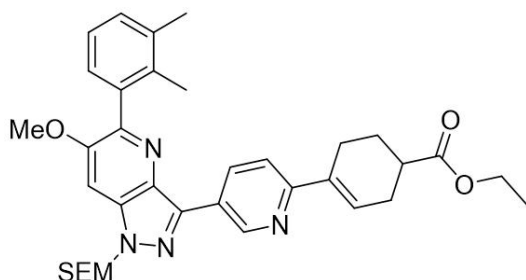
【化 2 2 2】



5-(2,3-ジメチルフェニル)-3-ヨード-6-メトキシ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾロ [4,3-b] ピリジン (0.500 g、0.981 mmol)、(6-クロロピリジン-3-イル) ボロン酸 (0.232 g、1.472 mmol)、ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-ジクロロパラジウム (II) (75 mg、0.09 mmol) 及び K₃PO₄ (0.417 g、1.96 mmol) をセプタム付きバイアル内に入れた。バイアルを排気して N₂ で 3 回充填し、1,4-ジオキサン (5 mL) 及び水 (0.5 mL) を添加して反応物を 60 °C で 1 時間攪拌した。混合物を濾過した。濾液を水と EtOAc との間で分画した。有機相を分離し、ブラインで洗浄して Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。残留物を Biotage Isolera によって精製し、所望の生成物を得た。C₂₆H₃₂ClN₄O₂Si (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 495.2; 実測値 495.3.

【0619】

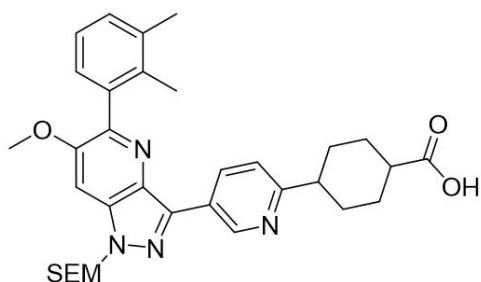
ステップ3. 4-(5-(5-(2,3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸エチル
【化223】



3-(6-クロロピリジン-3-イル)-5-(2,3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)-メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン(430mg、0.869mmol)、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)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート(365mg、1.3mmol)、ジシクロヘキシル(2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル-2-イル)ホスフィン-(2'-アミノビフェニル-2-イル)(クロロ)パラジウム(68mg、0.087mmol)及び K_3PO_4 (221mg、1.042mmol)をセブタム付きバイアル内に入れた。バイアルを排気して N_2 で3回充填し、1,4-ジオキサン(5mL)及び水(1.0mL)を添加して反応混合物を80℃で7時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応物を水で処理し、生成物をEtOAcで抽出した。有機相を分離してブラインで洗浄し、乾燥させて濃縮した。残留物をBiotage Isoleraによって精製し、所望の生成物を得た。 $C_{35}H_{45}N_4O_4Si$ (M+H)⁺に対するLC-MS計算値： $m/z = 613.3$ ；実測値 613.5。

【0620】

ステップ4. 4-(5-(5-(2,3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロヘキサ-1-カルボン酸
【化224】



酢酸エチル(10mL)中の4-(5-(5-(2,3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)-メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロヘキサ-1-カルボン酸エチル(0.53g、0.865mmol)及び酸化白金(IV)水和物(0.068g

、 0.259 mmol ）の混合物を、水素のバルーン下において室温で一晩攪拌した。次いで、反応物を Celite パッドに通して濾過し、EtOAc ですすいだ。真空中で濃縮した後、残留物を Biotage Isolera によって精製し、エステル中間体を得た。エステルを THF (2 mL)、MeOH (2 mL)、及び水 (2 mL) 混合物中に溶解した。水酸化ナトリウムの 1 M 溶液 (4.32 mL 、 4.32 mmol) を、得られた溶液に添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。有機溶媒を真空中で除去し、得られた溶液の pH を 1 N HCl 溶液で $4\sim 5$ に調整した。形成された固体を濾過によって収集し、水で洗浄して風乾させ、所望の生成物を得た。 $\text{C}_{33}\text{H}_{43}\text{N}_4\text{O}_4\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ に対する LC-MS 計算値： $m/z = 587.3$ ；実測値 587.4 。

【0621】

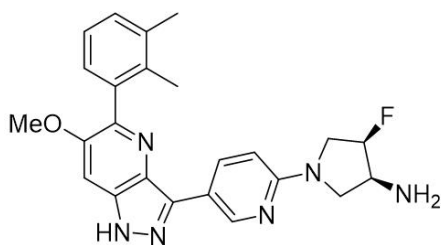
ステップ 5. 4-(5-(5-(2,3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロヘキサン-1-カルボン酸

TFA (0.5 mL 、 2.60 mmol) を、DCM (0.5 mL) 中の 4-(5-(5-(2,3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロヘキサン-1-カルボン酸 (20 mg 、 0.034 mmol) の溶液に添加し、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。真空中で濃縮した後、残留物を水酸化アンモニウム水溶液 (28%) (0.5 mL) 及び MeOH (1 mL) で処理した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。次いで、反応物を水及び MeOH で希釈し、分取 LCMS (X Bridge C18 カラム、 0.1% TFA を含有するアセトニトリル/水のグラジエントで、 60 mL/分 の流速で溶出) によって精製した。生成物を TFA 塩として単離した。 $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ に対する LCMS 計算値： $m/z = 457.2$ ；実測値 457.2 。

【0622】

実施例 80. (3S, 4R)-1-(5-(5-(2,3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-4-フルオロピロリジン-3-アミン

【化 225】



ステップ 1. 5-(2,3-ジメチルフェニル)-3-(6-フルオロピリジン-3-イル)-6-メトキシ-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

10

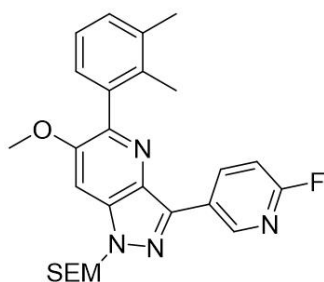
20

30

40

50

【化 2 2 6】



10

5-(2,3-ジメチルフェニル)-3-ヨード-6-メトキシ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン(0.830 g、1.629 mmol)、(6-フルオロピリジン-3-イル)ボロン酸(0.344 g、2.444 mmol)、ジシクロヘキシル(2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル-2-イル)ホスフィン(2'-アミノビフェニル-2-イル)(クロロ)パラジウム(0.128 g、0.163 mmol)及び K_3PO_4 (0.69 g、3.26 mmol)をセプタム付きバイアル内に入れた。バイアルを排気して N_2 で3回充填し、1,4-ジオキサン(10 mL)及び水(2 mL)を添加して反応混合物を60℃で1時間攪拌した。混合物を濾過した。濾液を水とEtOAcとの間で分画した。有機相を分離し、ブラインで洗浄して Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。残留物をBiotage Isoleraによって精製し、所望の生成物を得た。 $C_{26}H_{32}FN_4O_2Si$ (M+H)⁺に対するLC-MS計算値： $m/z = 479.2$ ；実測値 479.1。

20

【0623】

ステップ2. (3S,4R)-1-(5-(5-(2,3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-4-フルオロピロリジン-3-アミン

DMSO(0.2 mL)中の5-(2,3-ジメチルフェニル)-3-(6-フルオロピリジン-3-イル)-6-メトキシ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン(20 mg、0.042 mmol)、((3S,4R)-4-フルオロピロリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル(8.53 mg、0.042 mmol)及びDIPEA(21.89 μ L、0.125 mmol)の混合物を、110℃で一晩攪拌した。室温まで冷却した後、混合物を水とEtOAcとの間で分画した。有機相を分離してブラインで洗浄し、乾燥させて濃縮した。残留物をDCM(0.5 mL)中に溶解し、TFA(0.5 mL、2.60 mmol)で処理して室温で1時間攪拌した。真空中で濃縮した後、残留物を水酸化アンモニウム水溶液(28%)(0.5 mL)及びMeOH(1 mL)で処理した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、反応物を水及びMeOHで希釈し、分取LCMS(XBridge C18カラム、0.1% TFAを含有するアセトニトリル/水のグラジエントで、60 mL/分の流速で溶出)によって精製した。生成物をTFA塩として単離した。 $C_{24}H_{26}FN_6O$ (M+H)⁺に対するLCMS計算値： $m/z = 433.2$ ；実測値 433.2。¹H NMR(600 MHz, DMSO-d₆) δ 9.18 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 8.53 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 7.17 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.50 (dt, J = 53.9, 3.5 Hz, 1H), 4.25 - 4.08 (m, 1H), 4.05 - 3.98 (m, 1H), 3.95 - 3.86 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.78 (dd, J = 13.2, 3.5 Hz, 1H), 3.48 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 2.32 (s,

30

40

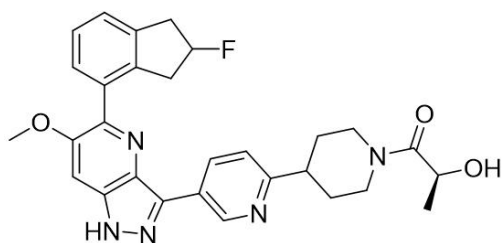
50

3 H), 1.98 (s, 3 H) ppm.

【0624】

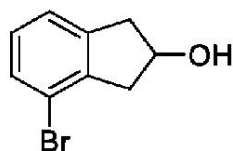
実施例 81. (2S)-1-(4-(5-(5-(2-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロパン-1-オン

【化227】



10

ステップ 1. 4-ブromo-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-オールのカラル分離
【化228】



ピーク 2

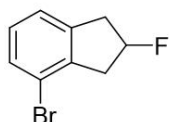
20

市販の 4-ブromo-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-オールの 2 つのエナンチオマーを、カラル分取 SFC (Chiral Tech IG 5um 21×250mm、15% EtOH (2mM のアンモニアを含有)) を用いて 70 mL/分の流速で溶出、 t_R , ピーク 1 = 3.2 分、 t_R , ピーク 2 = 3.9 分) によって分離した。ピーク 2 を収集し、溶媒を真空中で蒸発させた。

30

【0625】

ステップ 2. 4-ブromo-2-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン
【化229】



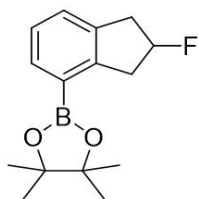
40

DCM (5 mL) 中の 4-ブromo-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-オール (0.50 g、2.3 mmol) (ステップ 1 のカラル分離からのピーク 2) の溶液を、ドライアイス/アセトン浴中で冷却してから DAST (0.4 mL、3.03 mmol) をゆっくりと添加した。30 分後、混合物を室温まで加温した。反応物を氷で処理し、生成物を DCM で抽出した。有機相を分離してブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させて溶媒を真空中で除去した。得られた粗物質を Biotage Isolera によって精製した。

【0626】

50

ステップ 3. 2- (2-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) -4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン
【化 230】



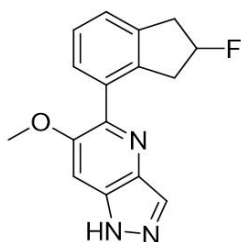
10

ジオキサン (5 mL) 中の 4-ブromo-2-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン (0.20 g、0.930 mmol)、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ (1, 3, 2-ジオキサボロラン) (0.472 g、1.9 mmol)、[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) -フェロセン] -ジクロロパラジウム (II) (25 mg、0.03 mmol) 及び酢酸カリウム (0.5 g) の混合物を、80°C で一晩攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を濾過して溶媒を真空中で蒸発させ、粗物質を Biotage Isolera によって精製した。

【0627】

20

ステップ 4. 5- (2-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) -6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン
【化 231】



30

ジオキサン (4 mL) 及び水 (0.4 mL) 中の 2- (2-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) -4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (0.25 g、0.95 mmol)、5-クロロ-6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.27 g、0.954 mmol)、クロロ (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル) [2- (2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (25 mg、33 mmol) 及び K₃PO₄ (300 mg) の混合物を、80°C で窒素下において一晩攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を濾過して溶媒を真空中で蒸発させ、粗物質を Biotage Isolera によって精製した。

【0628】

40

次いで、4 N HCl のジオキサン溶液 (2 mL) を所望の生成物に添加し、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。それを酢酸エチルで希釈し、NaHCO₃ 溶液で中和した。有機相を分離してブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させて濾過し、溶媒を真空中で除去した。C₁₆H₁₅FN₃O (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 284.1; 実測値 284.2.

【0629】

ステップ 5. 5- (2-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) -3

50

COC1=CC=C2C(=C1)N(C2)c3c(C4=CC=CC5C4CC(F)C5)nn3C(=O)OC(C)(C)C

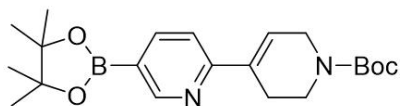
【 0 6 3 0 】

Brc1ccc(cc1)-c2ccncc2N(C(=O)OC(C)(C)C)C3=CC=CC=C3

【 0 6 3 1 】

40

【化 2 3 4】



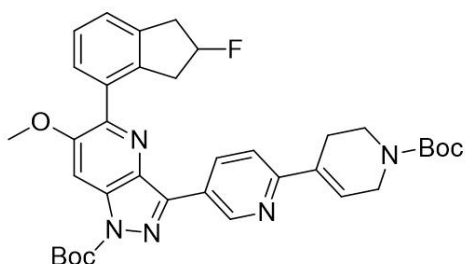
ジオキサン (3 mL) 中の 4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5' - オクタメチル - 2, 2' - ビ (1, 3, 2 - ジオキサボロラン) (0.275 g、1.085 mmol)、5 - ブ
ロモ - 3', 6' - ジヒドロ - [2, 4' - ビピリジン] - 1' (2' H) - カルボン酸 tert
ブチル (0.23 g、0.678 mmol)、酢酸カリウム (0.2 g) 及び [1,
1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] - ジクロロパラジウム (II) (50 m
g、0.06 mmol) の混合物を 80℃ で一晩攪拌した。室温まで冷却した後、反応混
合物を濾過して溶媒を真空中で蒸発させ、粗物質を Biotage Isolera によ
って精製した。C₂₁H₃₂BN₂O₄ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z
= 387.2; 実測値 387.2.

【0632】

ステップ 8. 3 - (1' - (tert-ブトキシカルボニル) - 1', 2', 3', 6' - テト
ラヒドロ - [2, 4' - ビピリジン] - 5 - イル) - 5 - (2 - フルオロ - 2, 3 - ジヒド
ロ - 1H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジ
ン - 1 - カルボン酸 tert-ブチル

20

【化 2 3 5】



30

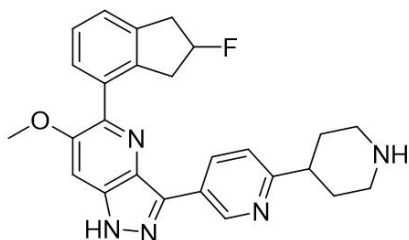
ジオキサン (3 mL) 及び水 (0.3 mL) 中の 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル
- 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 3', 6' - ジヒドロ - [2, 4' - ビピリ
ジン] - 1' (2' H) - カルボン酸 tert-ブチル (0.050 g、0.130 mmol)、5 - (2 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 4 - イル) - 3 - ヨー
ド - 6 - メトキシ - 1H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 1 - カルボン酸 tert-
ブチル (0.066 g、0.130 mmol)、クロロ (2 - ジシクロヘキシルホスフィ
ノ - 2', 4', 6' - トリイソプロピル - 1, 1' - ビフェニル) [2 - (2' - アミノ - 1
40
, 1' - ビフェニル)] パラジウム (8 mg、11 µmol) 及び K₃PO₄ (0.050
g) の混合物を、80℃ で一晩攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を濾過して溶
媒を真空中で蒸発させた。粗物質をメタノール中に溶解し、分取 LCMS (XBridge
C18 カラム、0.1% TFA を含有するアセトニトリル/水のグラジエントで、6
0 mL/分の流速で溶出) によって精製した。C₃₆H₄₁FN₅O₅ (M+H)⁺ に対す
る LC-MS 計算値: m/z = 642.3, 実測値 642.3.

【0633】

ステップ 9. 5 - (2 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 4 - イル) - 6
- メトキシ - 3 - (6 - (ピペリジン - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾ
ロ [4, 3 - b] ピリジン

50

【化 2 3 6】



10

メタノール（5 mL）中の 3-（1'-（tert-ブトキシカルボニル）-1', 2', 3', 6'-テトラヒドロ-[2, 4'-ビピリジン]-5-イル）-5-（2-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル）-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（0.010 g、0.016 mmol）及びパラジウム炭素（5 mg、10%）の混合物を、水素を充填したバルーンに接続し、反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。次いで、反応混合物を濾過して真空中で濃縮した。次いで、4 N HCl のジオキサン溶液を添加し、反応物を室温で 30 分間攪拌した。次いで、それをメタノールで希釈し、分取 LCMS（XBridge C18 カラム、0.1% TFA を含有するアセトニトリル／水のグラジエントで、60 mL／分の流速で溶出）によって精製した。C₂₆H₂₇FN₅O（M+H）⁺ に対する LC-MS 計算値：m/z = 444.1，実測値 444.1。

20

【0634】

ステップ 10. (2S)-1-（4-（5-（5-（2-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル）-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-3-イル）ピリジン-2-イル）ピペリジン-1-イル）-2-ヒドロキシプロパン-1-オン

HATU（35 mg、0.09 mmol）を、DMF（1 mL）中の (S)-2-ヒドロキシプロパン酸（32 mg、0.355 mmol）、5-（2-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル）-6-メトキシ-3-（6-（ピペリジン-4-イル）ピリジン-3-イル）-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン（5 mg、0.015 μmol）及び DIPEA（0.05 mL）の溶液に添加した。室温で 1 時間攪拌した後、反応混合物をメタノールで希釈し、濾過して分取 LCMS（XBridge C18 カラム、0.1% TFA を含有するアセトニトリル／水のグラジエントで、60 mL／分の流速で溶出）で精製した。生成物を TFA 塩として単離した。C₂₉H₃₁FN₅O₃（M+H）⁺ に対する LC-MS 計算値：m/z = 516.3，実測値 516.3。

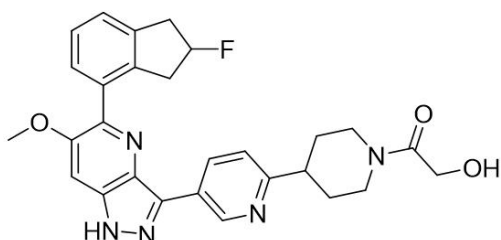
30

【0635】

実施例 82. 1-（4-（5-（5-（2-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル）-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-3-イル）ピリジン-2-イル）ピペリジン-1-イル）-2-ヒドロキシアタン-1-オン

40

【化 2 3 7】



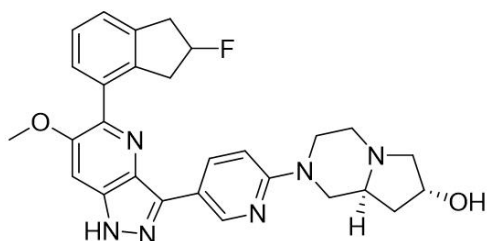
50

本化合物を、実施例 8 1 に記載した手順に従って調製し、出発物質として (S) - 2 - ヒドロシプロパン酸の代わりに 2 - ヒドロキシ酢酸を使用した。生成物を TFA 塩として単離した。C₂₈H₂₉FN₅O₃ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 502.2, 実測値 502.2.

【0636】

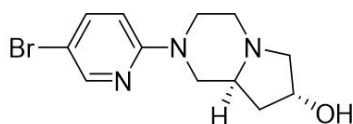
実施例 83. (7R, 8aS) - 2 - (5 - (5 - (2 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1H - ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) オクタヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン - 7 - オール
【化 238】

10



ステップ 1. (7R, 8aS) - 2 - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) オクタヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン - 7 - オール
【化 239】

20



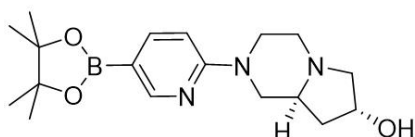
DMF (1 mL) 中の (7R, 8aS) - オクタヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン - 7 - オール (0.045 g, 0.316 mmol)、5 - ブロモ - 2 - フルオロピリジン (0.056 g, 0.316 mmol) 及び Cs₂CO₃ (120 mg, 0.369 mmol) の混合物を 80 °C で 4 時間攪拌した。次いで、溶媒を真空中で蒸発させ、残留物を Biotage Isolera によって精製した。C₁₂H₁₇BrN₃O (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 298.1, 300.1, 実測値 297.9, 299.9.

30

【0637】

ステップ 2. (7R, 8aS) - 2 - (5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) オクタヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン - 7 - オール
【化 240】

40



ジオキサン (2 mL) 中の 4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5' - オクタメチル - 2, 2' - ビ (1, 3, 2 - ジオキサボロラン) (0.061 g, 0.241 mmol)、(7R

50

， 8 a S) - 2 - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) オクタヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 7 - オール (0.045 g、0.151 mmol)、酢酸カリウム (0.050 g) 及び [1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] - ジクロロパラジウム (II) (16 mg、0.02 mmol) の混合物を 80℃で一晩攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を濾過して溶媒を真空中で蒸発させ、粗物質を分取 LCMS (XBridge C18 カラム、0.1% TFA を含有するアセトニトリル/水のグラジエントで、60 mL/分の流速で溶出) によって精製した。C₁₈H₂₉BN₃O₃ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 346.2, 実測値 346.2.

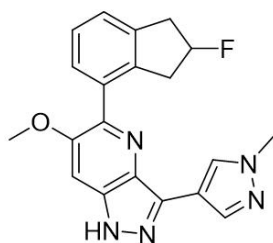
【0638】

ステップ 3. (7R, 8a S) - 2 - (5 - (5 - (2 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) オクタヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 7 - オール ジオキサン (1 mL) 及び水 (0.1 mL) 中の (7R, 8a S) - 2 - (5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) オクタヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 7 - オール (0.027 g、0.079 mmol)、5 - (2 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 4 - イル) - 3 - ヨード - 6 - メトキシ - 1H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (0.020 g、0.039 mmol)、クロロ (2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 4', 6' - トリイソプロピル - 1, 1' - ビフェニル) [2 - (2' - アミノ - 1, 1' - ビフェニル)] パラジウム (8 mg、10 μmol) 及び K₃PO₄ (10 mg) の混合物を、80℃で一晩攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。メタノール (1 mL) 及び 4N HCl のジオキサン溶液 (1 mL) を添加した後、得られた反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。次いで、それをメタノールで希釈して濾過し、分取 LCMS (XBridge C18 カラム、0.1% TFA を含有するアセトニトリル/水のグラジエントで、60 mL/分の流速で溶出) によって精製した。生成物を TFA 塩として単離した。C₂₈H₃₀FN₆O₂ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 501.3, 実測値 501.2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.30 - 9.19 (m, 1H), 8.52 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 2H), 7.32 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.49 (dt, J = 53.5, 4.8 Hz, 1H), 4.71 (dd, J = 102.1, 13.9 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 14.5, 4.5 Hz, 1H), 4.18 - 4.04 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.85 - 3.75 (m, 1H), 3.73 - 3.59 (m, 2H), 3.56 - 3.11 (m, 6H), 2.96 (dd, J = 25.8, 17.8 Hz, 1H), 2.15 - 1.94 (m, 2H) ppm.

【0639】

実施例 84. 5 - (2 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 3 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン

【化 241】

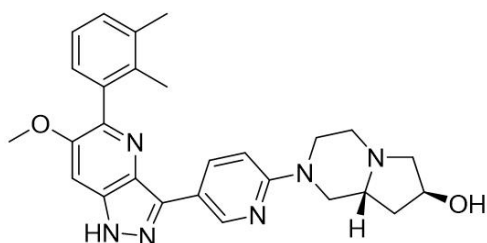


本化合物を、実施例 83 に記載した手順に従って調製し、出発物質として (7R, 8aS) - 2 - (5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) オクタヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン - 7 - オールの代わりに、1 - メチル - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - ピラゾールを使用した。生成物を TFA 塩として単離した。C₂₀H₁₉FN₅O (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 364.1, 実測値 364.1. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8.29 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.38 - 7.34 (m, 1H), 7.33 - 7.29 (m, 1H), 5.62 - 5.36 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.45 - 3.13 (m, 3H), 3.01 (dd, J = 25.9, 17.8 Hz, 1H) ppm.

【0640】

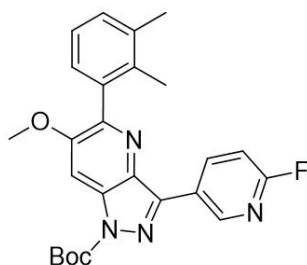
実施例 85. (7S, 8aR) - 2 - (5 - (5 - (2, 3 - ジメチルフェニル) - 6 - メトキシ - 1H - ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) オクタヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン - 7 - オール

【化 242】



ステップ 1. 5 - (2, 3 - ジメチルフェニル) - 3 - (6 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 6 - メトキシ - 1H - ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

【化 243】



ジオキサン (5 mL) 及び水 (0.5 mL) 中の 5 - (2, 3 - ジメチルフェニル) - 3 - ヨード - 6 - メトキシ - 1H - ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (200 mg, 0.417 mmol)、2 - フルオロ - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン (186 mg, 0.835 mmol)、Xphos Pd G2 (32.8 mg, 0.042 mmol)、及びリン酸カリウム (354 mg, 1.669 mmol) の混合物を、80℃まで2時間加熱した。その後、溶液を室温まで冷却し、水で希釈して EtOAc で抽出した。組み合わせた有機相を飽和 NaCl 水溶液で洗浄して Na₂SO₄ 上で乾燥させ、次いで濾過

して濃縮乾固した。残留物を Biotage Isolera によって精製し、所望の生成物を得た。C₂₅H₂₆FN₄O₃ (M+H)⁺ に対する LCMS 計算値: m/z = 449.2; 実測値 449.2.

【0641】

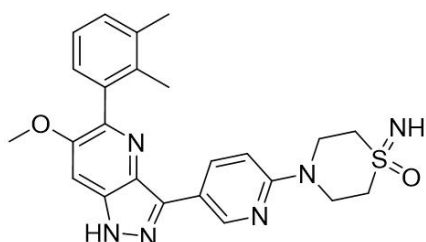
ステップ2. (7S, 8aR) - 2 - (5 - (5 - (2, 3 - ジメチルフェニル) - 6 - メトキシ - 1H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) オクタヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 7 - オール

DMSO (1 mL) 中の 5 - (2, 3 - ジメチルフェニル) - 3 - (6 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 6 - メトキシ - 1H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (20 mg, 0.045 mmol)、(7S, 8aR) - オクタヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 7 - オール二塩酸塩 (28.8 mg, 0.134 mmol)、及び N, N - ジイソプロピルエチルアミン (78 µL, 0.45 mmol) の溶液を、100 °C で 20 時間加熱した。その後、溶液を室温まで冷却し、水で希釈して EtOAc で抽出した。組み合わせた有機相を飽和 NaCl 水溶液で洗浄して Na₂SO₄ 上で乾燥させ、次いで濾過して濃縮乾固した。次いで、残留物を DCM (1 mL) 中に溶解し、TFA (1 mL) を添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌し、分取 LCMS (XBridge C18 カラム、0.1% TFA を含有するアセトニトリル / 水のグラジエントで、60 mL / 分の流速で溶出) によって精製した。生成物を TFA 塩として単離した。C₂₇H₃₁N₆O₂ (M+H)⁺ に対する LCMS 計算値: m/z = 471.2; 実測値 471.5.

【0642】

実施例 86. 4 - (5 - (5 - (2, 3 - ジメチルフェニル) - 6 - メトキシ - 1H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 - イミノ - 1 λ⁶ - チオモルホリン 1 - オキシド

【化 244】

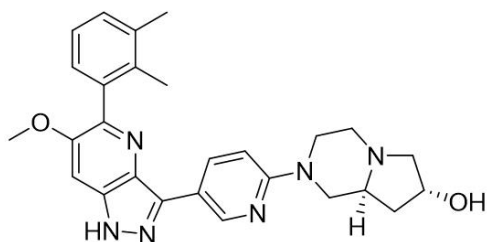


本化合物を、実施例 85 に記載した手順に従って調製し、出発物質として (7S, 8aR) - オクタヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 7 - オール二塩酸塩の代わりに、1 - イミノ - 1 λ⁶ - チオモルホリン 1 - オキシド塩酸塩を使用した。生成物を TFA 塩として単離した。C₂₄H₂₇N₆O₂S (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 463.2; 実測値 463.2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.23 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.52 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.25 - 7.14 (m, 3H), 7.11 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 4.59 (dt, J = 15.1, 4.1 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.81 - 3.72 (m, 2H), 3.72 - 3.64 (m, 2H), 3.60 - 3.52 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.98 (s, 3H) ppm.

【0643】

実施例 87. (7R, 8aS) - 2 - (5 - (5 - (2, 3 - ジメチルフェニル) - 6 - メトキシ - 1H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) オクタヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 7 - オール

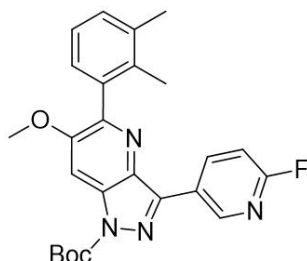
【化 2 4 5】



10

ステップ 1. 5-(2,3-ジメチルフェニル)-3-(6-フルオロピリジン-3-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

【化 2 4 6】



20

ジオキサン (5 ml) 及び水 (0.5 ml) 中の 5-(2,3-ジメチルフェニル)-3-ヨード-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (200 mg、0.417 mmol) (実施例 41、ステップ 7)、2-フルオロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン (186 mg、0.835 mmol)、Xphos Pd G2 (32.8 mg、0.042 mmol)、及びリン酸カリウム (354 mg、1.669 mmol) の混合物を、80℃まで 2 時間加熱した。その後、溶液を室温まで冷却し、水で希釈して EtOAc で抽出した。組み合わせた有機相を飽和 NaCl 水溶液で洗浄して Na₂SO₄ 上で乾燥させ、次いで濾過して濃縮乾固した。次いで、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物を得た。C₂₅H₂₆FN₄O₃ (M+H)⁺ に対する LCMS 計算値: m/z = 449.2; 実測値 449.2.

30

【0644】

ステップ 2. (7R, 8aS)-2-(5-(5-(2,3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)オクタヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-7-オール

40

DMSO (1 ml) 中の 5-(2,3-ジメチルフェニル)-3-(6-フルオロピリジン-3-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (20 mg、0.045 mmol)、(7R, 8aS)-オクタヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-7-オール (19.0 mg、0.134 mmol)、及び N,N-ジイソプロピルエチルアミン (38.9 µl、0.223 mmol) の溶液を、100℃で 20 時間加熱した。その後、溶液を室温まで冷却し、水で希釈して EtOAc で抽出した。組み合わせた有機相を飽和 NaCl 水溶液で洗浄して Na₂SO₄ 上で乾燥させ、次いで濾過して濃縮乾固した。次いで、残留物を DCM (1 mL) 中に溶解し、TFA (1 mL) を添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌し、分取 LCMS (XBr

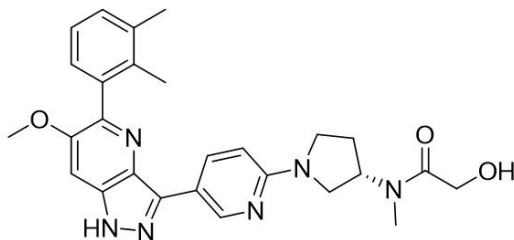
50

idge C18カラム、0.1% TFAを含有するアセトニトリル／水のグラジエントで、60 mL／分の流速で溶出）によって精製した。生成物をTFA塩として単離した。 $C_{27}H_{31}N_6O_2$ ($M+H$)⁺に対するLCMS計算値： $m/z = 471.2$ ；実測値 471.5。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 遊離塩基形態について) δ 9.15 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.41 (dd, $J = 9.1, 2.4$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.46 – 4.35 (m, 1H), 4.29 – 4.20 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.45 – 3.18 (m, 2H), 3.00 – 2.92 (m, 1H), 2.84 (td, $J = 12.2, 3.4$ Hz, 1H), 2.47 (t, $J = 11.1$ Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.30 – 2.14 (m, 2H), 1.99 – 1.94 (m, 4H), 1.69 – 1.58 (m, 2H)。

【0645】

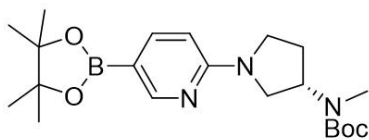
実施例 88. (S)-N-(1-(5-(5-(2,3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド

【化247】



ステップ 1. (S)-メチル(1-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル

【化248】



本化合物を、実施例 83、ステップ 1～2 に記載した手順に従って調製し、出発物質として(7R, 8aS)-オクタヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-7-オールの代わりに、(S)-メチル(ピロリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルを使用した。 $C_{21}H_{35}BN_3O_4$ ($M+H$)⁺に対するLC-MS計算値： $m/z = 404.3$ ，実測値 404.2。

【0646】

ステップ 2. (S)-1-(5-(5-(2,3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-N-メチルピロリジン-3-アミン

10

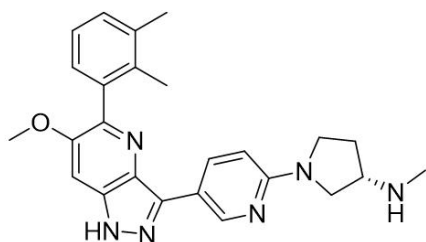
20

30

40

50

【化 2 4 9】



10

ジオキサン（5 mL）及び水（0.5 mL）中の 5-（2,3-ジメチルフェニル）-3-ヨード-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（0.20 g、0.42 mmol）、（S）-メチル（1-（5-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ピリジン-2-イル）ピロリジン-3-イル）カルバミン酸 tert-ブチル（0.26 g、0.81 mmol）、XPhosPd G2（20 mg、25 μmol）及び K₃PO₄（0.050 g、0.24 mmol）の混合物を、80℃で一晩撹拌した。室温まで冷却した後、反応物を濾過して溶媒を真空中で蒸発させ、残留物を Biotage Isolera によって精製した。所望の生成物を含む画分を組み合わせ、真空中で濃縮した。4 N HCl のジオキサン溶液（2 mL）を得られた物質に添加し、反応混合物を室温で 1 時間撹拌した。次いで、それを真空中で濃縮し、さらに精製することなく次のステップに直接使用した。C₂₅H₂₉N₆O（M+H）⁺ に対する LC-MS 計算値：m/z = 429.2, 実測値 429.1

20

【0647】

ステップ 3. （S）-N-（1-（5-（5-（2,3-ジメチルフェニル）-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル）ピリジン-2-イル）ピロリジン-3-イル）-2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド

HATU（100 mg、0.263 mmol）を、DMF（2 mL）中の（S）-1-（5-（5-（2,3-ジメチルフェニル）-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル）ピリジン-2-イル）-N-メチルピロリジン-3-アミン（0.078 g、0.18 mmol）、2-ヒドロキシ酢酸（0.100 g、1.32 mmol）及び DIPEA（0.05 mL、0.29 mmol）の溶液に添加した。室温で 1 時間撹拌した後、反応混合物をメタノールで希釈し、濾過して分取 LCMS（XBridge C18 カラム、0.1% TFA を含有するアセトニトリル／水のグラジエントで、60 mL／分の流速で溶出）によって精製した。生成物を TFA 塩として単離した。C₂₇H₃₁N₆O₃（M+H）⁺ に対する LC-MS 計算値：m/z = 487.3, 実測値 487.2

30

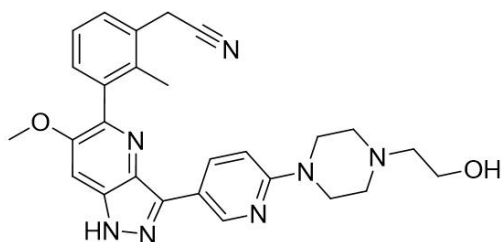
【0648】

実施例 89. 2-（3-（3-（6-（4-（2-ヒドロキシエチル）ピペラジン-1-イル）ピリジン-3-イル）-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル）-2-メチルフェニル）アセトニトリル

40

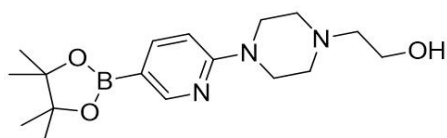
50

【化 2 5 0】



10

ステップ 1. 2- (4- (5- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) エタン-1-オール
【化 2 5 1】



20

1, 4-ジオキササン (0.62 mL) 中の 1- (5- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジン-2-イル) ピペラジン (25 mg、0.086 mmol) 及び炭酸セシウム (85 mg、0.26 mmol) の溶液に、2-ブromoエタン-1-オール (12 μ L、0.18 mmol) を添加した。反応物を 50℃で 3 時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を濾過して溶媒を真空中で蒸発させ、粗物質をさらに精製することなく次のステップに使用した。C₁₁H₁₉BN₃O₃ (ボロン酸, M+H)⁺ に対する LCMS 計算値: m/z = 252.2, 実測値: 252.3.

【0 6 4 9】

30

ステップ 2. 2- (3- (3- (6- (4- (2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル) -6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル) -2-メチルフェニル) アセトニトリル

1, 4-ジオキササン (0.27 mL) 及び水 (27 μ L) 中の 5- (3- (シアノメチル) -2-メチルフェニル) -3-ヨード-6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (実施例 55、ステップ 1、30 mg、0.059 mmol) の溶液に、2- (4- (5- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) エタン-1-オール (25 mg、0.074 mmol)、リン酸カリウム (19 mg、0.089 mmol)、及び Xphos Pd G2 (9 mg、0.01 mmol) を添加した。反応物を N₂ で脱気し、80℃で 1 時間攪拌した。その後、それを室温まで冷却し、1 mL の TFA を添加した。反応物をさらに 30 分間攪拌してから、それを MeOH で希釈し、分取 LCMS (XBridge C18 カラム、0.1% TFA を含有するアセトニトリル/水のグラジエントで、60 mL/分の流速で溶出し、続いて第 2 C18 カラム、0.15% NH₄OH を含有するアセトニトリル/水のグラジエントで、60 mL/分の流速で溶出) によって精製した。生成物を TFA 塩として単離した。C₂₇H₃₀N₇O₂ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 484.3, 実測値 484.4. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 13.30 - 13.10 (s, 1H), 9.74 - 9.64 (s, 1H), 9.19 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.47 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H)

40

50

), 7.44 (dd, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 13.9$ Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (dd, $J = 6.1, 4.3$ Hz, 2H), 3.58 (d, $J = 12.1$ Hz, 2H), 3.33 – 3.18 (m, 4H), 3.17 – 3.08 (m, 2H), 2.05 (s, 3H) ppm.

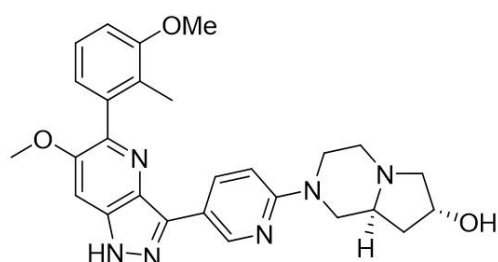
【0650】

実施例90. (7R, 8aS) – 2 – (5 – (6 – メトキシ – 5 – (3 – メトキシ – 2 – メチルフェニル) – 1H – ピラゾロ [4, 3 – b] ピリジン – 3 – イル) ピリジン – 2 –

10

イル) オクタヒドロピロロ [1, 2 – a] ピラジン – 7 – オール

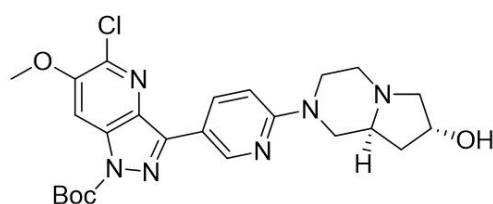
【化252】



20

ステップ1. 5 – クロロ – 3 – (6 – ((7R, 8aS) – 7 – ヒドロキシヘキサヒドロピロロ [1, 2 – a] ピラジン – 2 (1H) – イル) ピリジン – 3 – イル) – 6 – メトキシ – 1H – ピラゾロ [4, 3 – b] ピリジン – 1 – カルボン酸 tert – ブチル

【化253】



30

本化合物を、実施例1、ステップ1～7に記載した手順に従って調製し、出発物質として1 – メチル – 4 – (4, 4, 5, 5 – テトラメチル – 1, 3, 2 – ジオキサボロラン – 2 – イル) – 1H – ピラゾールの代わりに、(7R, 8aS) – 2 – (5 – (4, 4, 5, 5 – テトラメチル – 1, 3, 2 – ジオキサボロラン – 2 – イル) ピリジン – 2 – イル) オクタヒドロピロロ [1, 2 – a] ピラジン – 7 – オール (実施例83、ステップ1～2) を使用した。C₂₄H₃₀ClN₆O₄ (M+H)⁺ に対する LCMS 計算値: m/z = 501.2, 実測値: 501.2.

40

【0651】

ステップ2. (7R, 8aS) – 2 – (5 – (6 – メトキシ – 5 – (3 – メトキシ – 2 – メチルフェニル) – 1H – ピラゾロ [4, 3 – b] ピリジン – 3 – イル) ピリジン – 2 – イル) オクタヒドロピロロ [1, 2 – a] ピラジン – 7 – オール

5 – クロロ – 3 – (6 – ((7R, 8aS) – 7 – ヒドロキシヘキサヒドロピロロ [1, 2 – a] ピラジン – 2 (1H) – イル) ピリジン – 3 – イル) – 6 – メトキシ – 1H – ピラゾロ [4, 3 – b] ピリジン – 1 – カルボン酸 tert – ブチル (8mg, 0.02

50

mmol)、(3-メトキシ-2-メチルフェニル) ボロン酸 (5.30mg、0.032mmol)、XphosPd G2 (1.9mg、2.4μmol) 及びリン酸カリウム (5.1mg、0.024mmol) をバイアル内に入れ、バイアルを排気してN₂で3回充填した。1, 4-ジオキサン (1mL) 及び水 (100μL) を添加した後、反応混合物を100℃で1時間攪拌した。次いで、反応物を濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。DCM (1mL) 及びTFA (0.5mL) を添加し、反応混合物を室温で30分間攪拌した。次いで、それをCH₃CN及び水で希釈し、分取LCMS (XBridge C18カラム、0.1% TFAを含有するアセトニトリル/水のグラジエントで、60mL/分の流速で溶出) で精製した。生成物をTFA塩として単離した。C₂₇H₃₁N₆O₃ (M+H)⁺に対するLCMS計算値: m/z = 487.3, 実測値: 487.3. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.23 – 9.16 (m, 1H), 8.51 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.25 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 4.52 – 4.43 (m, 1H), 4.35 – 4.23 (m, 1H), 4.16 – 4.00 (m, 1H), 3.89 – 3.83 (m, 6H), 3.82 – 3.75 (m, 1H), 3.73 – 3.60 (m, 3H), 3.56 – 3.47 (m, 1H), 3.47 – 3.40 (m, 2H), 2.19 – 1.95 (m, 2H), 1.92 (s, 3H) ppm.

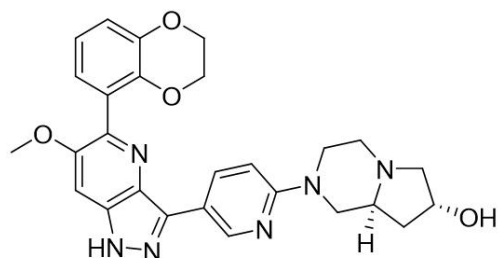
10

【0652】

20

実施例91. (7R, 8aS) – 2 – (5 – (5 – (2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシシン-5-イル) – 6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) オクタヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-7-オール

【化254】



30

本化合物を、実施例90に記載した手順に従って調製し、出発物質として(3-メトキシ-2-メチルフェニル) ボロン酸の代わりに、2 – (2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシシン-5-イル) – 4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランを使用した。生成物をTFA塩として単離した。C₂₇H₂₉N₆O₄ (M+H)⁺に対するLCMS計算値: m/z = 501.2; 実測値: 501.2.

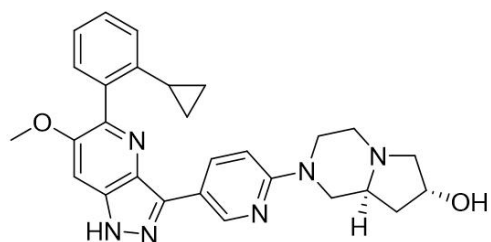
40

【0653】

実施例92. (7R, 8aS) – 2 – (5 – (5 – (2-シクロプロピルフェニル) – 6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) オクタヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-7-オール

50

【化 2 5 5】



10

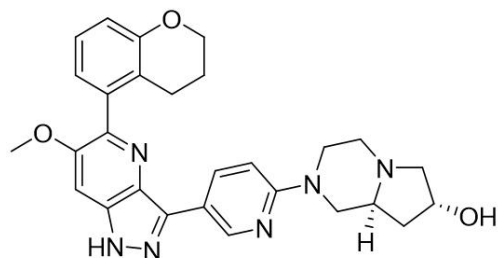
本化合物を、実施例 90 に記載した手順に従って調製し、出発物質として（3-メトキシ-2-メチルフェニル）ボロン酸の代わりに、（2-シクロプロピルフェニル）ボロン酸を使用した。生成物を TFA 塩として単離した。C₂₈H₃₁N₆O₂ (M+H)⁺ に対する LCMS 計算値：m/z = 483.2；実測値：483.3。

【0654】

実施例 93. (7R, 8aS)-2-(5-(5-(クロマン-5-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)オクタヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-7-オール

【化 2 5 6】

20



30

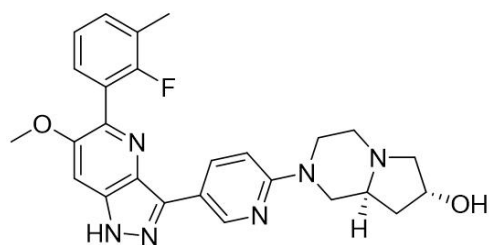
本化合物を、実施例 90 に記載した手順に従って調製し、出発物質として（3-メトキシ-2-メチルフェニル）ボロン酸の代わりに、2-(クロマン-5-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン酸を使用した。生成物を TFA 塩として単離した。C₂₈H₃₁N₆O₃ (M+H)⁺ に対する LCMS 計算値：m/z = 499.3；実測値：499.2。

【0655】

実施例 94. (7R, 8aS)-2-(5-(5-(2-フルオロ-3-メチルフェニル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)オクタヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-7-オール

【化 2 5 7】

40



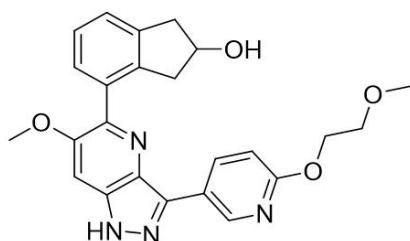
50

本化合物を、実施例 90 に記載した手順に従って調製し、出発物質として (3-メトキシ-2-メチルフェニル) ボロン酸の代わりに (2-フルオロ-3-メチルフェニル) ボロン酸を使用した。生成物を TFA 塩として単離した。C₂₆H₂₈FN₆O₂ (M+H)⁺ に対する LCMS 計算値: m/z = 475.2; 実測値: 475.2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.25 – 9.18 (m, 1H), 8.50 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.37 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.35 – 7.31 (m, 1H), 7.21 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.30 (dd, J = 14.0, 4.3 Hz, 1H), 4.16 – 4.06 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.84 – 3.76 (m, 1H), 3.73 – 3.60 (m, 3H), 3.58 – 3.46 (m, 1H), 3.46 – 3.39 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.17 – 1.91 (m, 2H) ppm.

【0656】

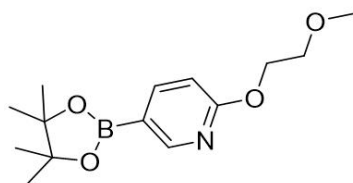
実施例 95. 4- (6-メトキシ-3- (6- (2-メトキシエトキシ) ピリジン-3-イル) -1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-オール

【化258】



ステップ 1. 2- (2-メトキシエトキシ) -5- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジン

【化259】



ジオキサン (5 mL) 中の 5-ブロモ-2- (2-メトキシエトキシ) ピリジン (250 mg、1.08 mmol)、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ (1, 3, 2-ジオキサボロラン) (356 mg、1.4 mmol)、[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) -フェロセン] -ジクロロパラジウム (II) (88 mg、0.11 mmol) 及び酢酸カリウム (159 mg、1.62 mmol) の混合物を、80°Cで一晩攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を濾過して溶媒を真空中で蒸発させ、粗物質を Biotage Isolera によって精製した。C₁₄H₂₃BN₂O₄ (M+H)⁺ に対する LCMS 計算値: m/z = 280.2; 実測値: 280.2. 【0657】

ステップ 2. 4- (6-メトキシ-3- (6- (2-メトキシエトキシ) ピリジン-3-イル) -1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H

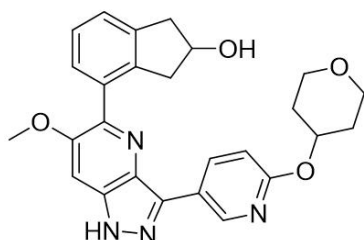
ーインデンー２ーオール

本化合物を、実施例 73 に記載した手順に従って調製し、出発物質として 2-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジンの代わりに、2-(2-メトキシエトキシ)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジンを使用した。生成物を TFA 塩として単離した。C₂₄H₂₅N₄O₄ (M+H)⁺ に対する LCMS 計算値: m/z = 433.2; 実測値: 433.2. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 9.23 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.62 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.32 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.52 - 4.45 (m, 1H), 4.45 - 4.41 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.71 - 3.64 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.16 (dd, J = 16.0, 6.0 Hz, 1H), 3.03 (dd, J = 16.4, 6.0 Hz, 1H), 2.84 (dd, J = 15.9, 3.8 Hz, 1H), 2.65 (dd, J = 16.4, 3.9 Hz, 1H) ppm.

【0658】

実施例 96. 4-(6-メトキシ-3-(6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-オール

【化260】

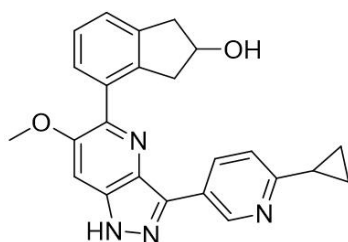


本化合物を、実施例 95 に記載した手順に従って調製し、出発物質として 5-ブロモ-2-(2-メトキシエトキシ)ピリジンの代わりに、5-ブロモ-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)ピリジンを使用した。生成物を TFA 塩として単離した。C₂₆H₂₇N₄O₄ (M+H)⁺ に対する LCMS 計算値: m/z = 459.2; 実測値: 459.2. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 9.22 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.61 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.32 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.24 (tt, J = 8.9, 4.2 Hz, 1H), 4.53 - 4.43 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.88 - 3.83 (m, 2H), 3.57 - 3.45 (m, 2H), 3.16 (dd, J = 16.0, 6.1 Hz, 1H), 3.01 (dd, J = 16.4, 6.0 Hz, 1H), 2.84 (dd, J = 15.9, 3.8 Hz, 1H), 2.64 (dd, J = 16.4, 3.8 Hz, 1H), 2.09 - 2.01 (m, 2H), 1.75 - 1.60 (m, 2H) ppm.

【0659】

実施例 97. 4-(3-(6-シクロプロピルピリジン-3-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-オール

【化 2 6 1】



10

本化合物を、実施例 73 に記載した手順に従って調製し、出発物質として 2-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジンの代わりに、(6-シクロプロピルピリジン-3-イル)ボロン酸を使用した。生成物を TFA 塩として単離した。 $C_{24}H_{23}N_4O_2$ ($M+H$)⁺ に対する LCMS 計算値: $m/z = 399.2$; 実測値: 399.2. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.47 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.74 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.36 – 7.31 (m, 1H), 7.29 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.25 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.55 – 4.44 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.16 (dd, $J = 16.0, 6.0$ Hz, 1H), 3.04 (dd, $J = 16.4, 5.9$ Hz, 1H), 2.84 (dd, $J = 16.1, 3.8$ Hz, 1H), 2.64 (dd, $J = 16.3, 3.8$ Hz, 1H), 2.29 – 2.17 (m, 1H), 1.15 – 0.94 (m, 4H) ppm.

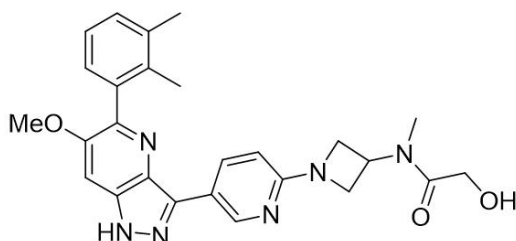
20

【0660】

実施例 98. N-(1-(5-(5-(2,3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド

【化 2 6 2】

30

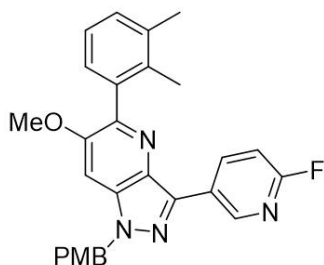


40

ステップ 1. 5-(2,3-ジメチルフェニル)-3-(6-フルオロピリジン-3-イル)-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

50

【化 2 6 3】



10

1, 4-ジオキササン (5 mL) 及び水 (0.5 mL) 中の 5-(2, 3-ジメチルフェニル)-3-ヨード-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン (実施例 69、ステップ 1、255 mg、0.511 mmol) の溶液に、2-フルオロ-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン (219 mg、0.940 mmol)、リン酸カリウム (312 mg、1.47 mmol)、及び [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン]ジクロロパラジウム (II) (40 mg、0.049 mmol) を添加した。反応物を N_2 で脱気し、80℃で3時間攪拌した。その後、それを室温まで冷却し、EtOAc で希釈した。得られた溶液を水、飽和 NaCl 水溶液で順次洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させた。有機相を濾過して濃縮乾固した。残留物を Biotage Isolera によって精製し、所望の生成物を得た。 $C_{28}H_{26}FN_4O_2$ ($M+H$)⁺ に対する LC-MS 計算値: $m/z = 469.2$; 実測値 469.2。

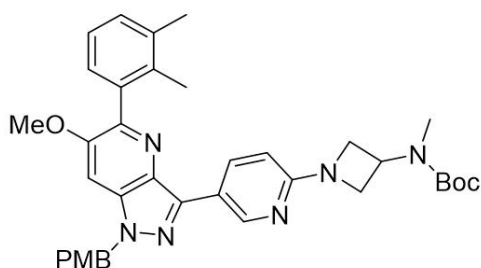
20

【0661】

ステップ 2. (1-(5-(5-(2, 3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)(メチル)カルバミン酸 tert-ブチル

【化 2 6 4】

30



40

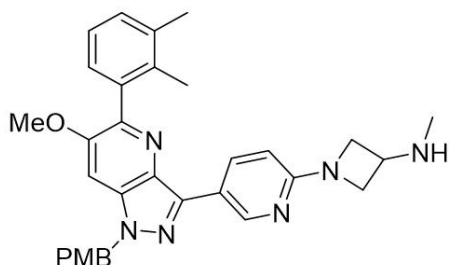
DMSO (2.5 mL) 中の 5-(2, 3-ジメチルフェニル)-3-(6-フルオロピリジン-3-イル)-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン (120 mg、0.256 mmol) の溶液に、アゼチジン-3-イル(メチル)カルバミン酸 tert-ブチル (114 mg、0.512 mmol) 及び炭酸セシウム (417 mg、1.22 mmol) を添加した。反応物を N_2 で脱気し、100℃で5時間攪拌した。その後、それを室温まで冷却し、EtOAc で希釈した。得られた溶液を水、飽和 NaCl 水溶液で順次洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させた。有機相を濾過して濃縮乾固した。残留物を Biotage Isolera によって精製し、所望の生成物を得た。 $C_{37}H_{43}N_6O_4$ ($M+H$)⁺ に対する LC-MS 計算値: $m/z = 635.2$; 実測値 635.2。

50

【0662】

ステップ3. 1-(5-(5-(2,3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-N-メチルアゼチジン-3-アミン

【化265】



ジクロロメタン (0.5 mL) 中の (1-(5-(5-(2,3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)アゼチジン-3-イル) (メチル) カルバミン酸 tert-ブチル (163 mg、0.256 mmol) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.5 mL) を添加した。反応物を室温で1時間攪拌した。その後、それをジクロロメタンで希釈した。得られた溶液を水、飽和 NaCl 水溶液で順次洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させた。有機相を濾過して濃縮乾固した。残留物を精製することなく次のステップに直接使用した。C₃₂H₃₅N₆O₂ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 535.3; 実測値 535.2.

【0663】

ステップ4. N-(1-(5-(5-(2,3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド

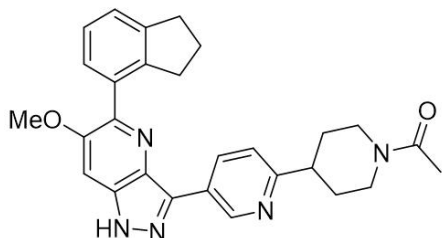
ジクロロメタン (0.5 mL) 中の 1-(5-(5-(2,3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-N-メチルアゼチジン-3-アミン (10 mg、0.019 mmol) の溶液に、2-ヒドロキシ酢酸 (7 mg、0.09 mmol)、トリメチルアミン (22 mg、0.17 mmol) 及び HATU (11 mg、0.028 mmol) を添加した。反応物を室温で1時間攪拌した。その後、それをジクロロメタンで希釈した。得られた溶液を水、飽和 NaCl 水溶液で順次洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させた。有機相を濾過して濃縮乾固した。残留物をジクロロメタン (0.5 mL) 及びトリフルオロメタンスルホン酸 (0.2 mL) 中に溶解した。反応物を室温で攪拌した。30分後、反応混合物を MeOH で希釈し、分取 LCMS (XBridge C18 カラム、0.1% TFA を含有するアセトニトリル/水のグラジエントで、60 mL/分の流速で溶出) によって精製した。生成物を TFA 塩として単離した。C₂₆H₂₉N₆O₃ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 473.2; 実測値 473.2. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 13.41 (s, 1H), 9.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.24 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 5.30 (td, J = 8.1, 3.8 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 4.35 - 4.29 (m, 2H), 4.17 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.98 (s,

3 H) p p m.

【0664】

実施例99. 1-(4-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン

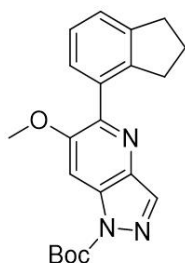
【化266】



10

ステップ1. 5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【化267】



20

5-クロロ-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(6.4g、22.5mmol)、2-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(6.0g、24.7mmol)、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリ-*i*-プロピル-1,1'-ビフェニル)(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル-2-イル)パラジウム(II)(0.89g、1.124mmol)及びCs₂CO₃(14.65g、45.0mmol)を250mlの丸底フラスコ内に入れ、フラスコを排気してN₂で3回充填した。ジオキサン(80ml)及び水(20ml)を混合物に添加し、反応混合物を70℃で一晩攪拌した。室温まで冷却した後、水を添加し、所望の生成物をEtOAcで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶媒を真空中で蒸発させた。粗物質をBiotage Isoleraによって精製し、白色固体(7.20g、88%)を得た。C₂₁H₂₄N₃O₃(M+H)⁺に対するLCMS計算値：m/z = 366.2；実測値 366.2。

30

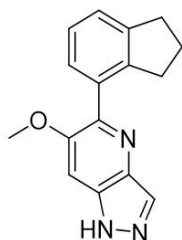
【0665】

ステップ2. 5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

40

50

【化 2 6 8】



10

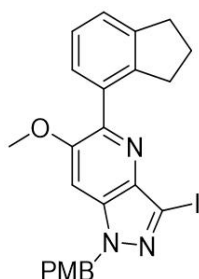
DCM (30 ml) 及び TFA (15.0 ml) の混合物中の 5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (7.20 g、19.7 mmol) を、室温で 1 時間攪拌した。次いで、反応物を真空中で濃縮し、残留物を DCM 中に溶解して NaHCO₃ 溶液で中和した。有機相を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥させて真空中で濃縮した。得られた粗物質をさらに精製することなく次のステップに使用した。C₁₆H₁₆N₃O (M+H)⁺ に対する LCMS 計算値: m/z = 266.1; 実測値 266.1.

【0666】

ステップ 3. 5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-3-ヨード-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

20

【化 2 6 9】



30

1-ヨードピロリジン-2,5-ジオン (6.11 g、27.1 mmol) を、DMF (60 ml) 中の 5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン (6.00 g、22.61 mmol) の溶液に添加した。60℃で 1 時間攪拌した後、混合物を室温まで冷却し、続いて炭酸セシウム (14.74 g、45.2 mmol) 及び 1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼン (3.66 ml、27.1 mmol) を添加した。反応混合物を 80℃で 1 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水を添加して生成物を EtOAc で抽出した。有機相を分離してブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させて真空中で濃縮した。残留物を Biota Isotage Isolera によって精製し、黄色固体を得た。C₂₄H₂₃IN₃O₂ (M+H)⁺ に対する LCMS 計算値: m/z 512.2; 実測値 512.2.

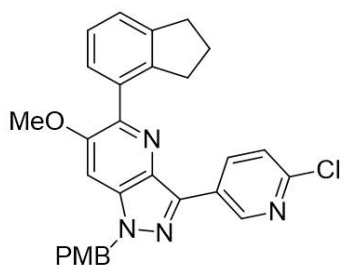
40

【0667】

ステップ 4. 3-(6-クロロピリジン-3-イル)-5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

50

【化 2 7 0】



10

5 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 3-ヨード-6-メトキシ-1 - (4-メトキシベンジル) - 1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン (6. 0 g、11. 73 mmol)、(6-クロロピリジン-3-イル) ボロン酸 (2. 2 g、14. 08 mmol)、PdCl₂ (dppf) - CH₂Cl₂ 付加物 (0. 96 g、1. 173 mmol) 及びリン酸カリウム (3. 24 g、15. 25 mmol) を250 mlの丸底フラスコ内に入れ、フラスコを排気してN₂で3回充填した。ジオキサン (80 ml) 及び水 (20 ml) をフラスコに移し、反応混合物を70℃で2時間攪拌した。室温まで冷却した後、水を添加し、所望の生成物をEtOAcで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶媒を真空中で蒸発させた。粗物質をBiotage Isoleraによって精製し、黄色固体 (5. 0 g、86%) を得た。C₂₉H₂₆ClN₄O₂ (M+H)⁺ に対するLCMS計算値: m/z = 497. 2; 実測値 497. 2.

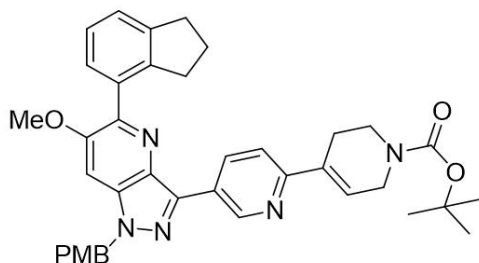
20

【0668】

ステップ5. tert-ブチル-5 - (5 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メトキシ-1 - (4-メトキシベンジル) - 1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-3-イル) - 3', 6'-ジヒドロ- [2, 4'-ビピリジン] - 1' (2' H) - カルボキシレート

【化 2 7 1】

30



40

3 - (6-クロロピリジン-3-イル) - 5 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メトキシ-1 - (4-メトキシベンジル) - 1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン (3. 75 g、7. 55 mmol)、XPhos Pd G2 (0. 6 g、0. 76 mmol)、4 - (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) - 3, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) - カルボン酸tert-ブチル (3. 03 g、9. 81 mmol) 及びCs₂CO₃ (4. 92 g、15. 09 mmol) を、250 mlのセプタム付き丸底フラスコ内に入れた。フラスコを排気してN₂で3回充填した後、ジオキサン (80 ml) 及び水 (20 ml) をフラスコに移した。反応混合物を70℃で2時間攪拌した。室温まで冷却した後、水を添加し、所望の生成物をEt

50

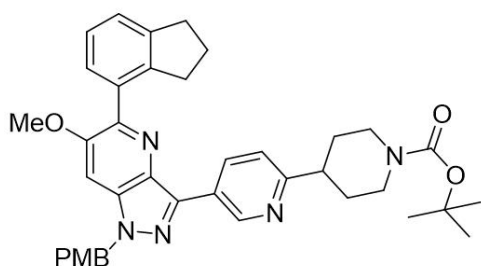
OAcで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶媒を真空中で蒸発させた。粗物質をBiotage Isoleraによって精製し、油（4.0 g、82%）を得た。 $C_{39}H_{42}N_5O_4$ ($M+H$)⁺に対するLCMS計算値： $m/z = 644.2$ ；実測値 644.2。

【0669】

ステップ6. 4-（5-（5-（2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル）-6-メトキシ-1-（4-メトキシベンジル）-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル）ピリジン-2-イル）ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【化272】

10



20

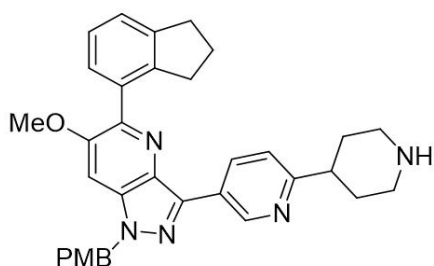
MeOH（10 ml）及び酢酸エチル（10 ml）中の5-（5-（2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル）-6-メトキシ-1-（4-メトキシベンジル）-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル）-3',6'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-1'（2'H）-カルボン酸tert-ブチル（0.80 g、1.2 mmol）及びPd-C（0.132 g、0.124 mmol）の混合物を、Parr-Shaker内で30 psiのH₂下において一晩攪拌した。次いで、反応混合物を濾過して濾液を真空中で濃縮し、所望の生成物を無色の油として得た（0.80 g、99%）。 $C_{39}H_{44}N_5O_4$ ($M+H$)⁺に対するLCMS計算値： $m/z = 646.2$ ；実測値 646.2。

【0670】

30

ステップ7. 5-（2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル）-6-メトキシ-1-（4-メトキシベンジル）-3-（6-（ピペリジン-4-イル）ピリジン-3-イル）-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

【化273】



40

HClのジオキサン4N溶液（10 ml）を、EtOAc（5 ml）及びメタノール（5 ml）の混合物中の4-（5-（5-（2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル）-6-メトキシ-1-（4-メトキシベンジル）-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル）ピリジン-2-イル）ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（0.80 g、1.24 mmol）の溶液に添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、

50

次いで真空中で濃縮乾固して生成物をHCl塩として得た(0.80g、>98%)。C₃₄H₃₆N₅O₂ (M+H)⁺に対するLCMS計算値：m/z = 546.2；実測値546.2。

【0671】

ステップ8. 1-(4-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン

DCM(5ml)中の5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-3-(6-(ピペリジン-4-イル)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン(0.80g、1.466mmol)及びトリエチルアミン(0.511ml、3.67mmol)の溶液を0℃まで冷却し、塩化アセチル(2.2ml、2.2mmol)をシリンジによって滴下した。反応混合物を室温で1時間攪拌してから、水でクエンチした。所望の生成物をDCMで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させて溶媒を真空中で除去した。

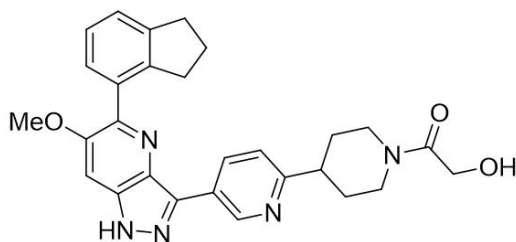
【0672】

残留物をDCM(2ml)中に溶解し、トリフルオロメタンスルホン酸(0.66g、4.4mmol)を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、混合物を飽和NaHCO₃溶液で中和し、生成物をDCMで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させて真空中で濃縮した。混合物をCH₃CNで希釈し、分取LCMS(XBridge C18カラム、0.1%TFAを含有するアセトニトリル/水のグラジエントで、60mL/分の流速で溶出)によって精製した。生成物をTFA塩として単離した。C₂₈H₃₀N₅O₂ (M+H)⁺に対するLCMS計算値：m/z = 468.2；実測値：468.2。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 13.49(s, 1H), 9.56(d, J = 2.1Hz, 1H), 8.80(d, J = 8.3Hz, 1H), 7.65(d, J = 8.3Hz, 1H), 7.59(s, 1H), 7.30(t, J = 7.3Hz, 2H), 7.24(t, J = 7.4Hz, 1H), 4.55(d, J = 13.2Hz, 1H), 4.53(d, J = 13.2Hz, 1H), 3.89(s, 3H), 3.17(td, J = 13.1, 2.7Hz, 1H), 3.12(m, 1H), 2.96(t, J = 7.4Hz, 2H), 2.80(t, J = 7.4Hz, 2H), 2.65(td, J = 12.8, 2.8Hz, 1H), 2.04(s, 3H), 2.02-1.86(m, 4H), 1.74(qd, J = 12.6, 4.2Hz, 1H), 1.59(qd, J = 12.6, 4.3Hz, 1H) ppm.

【0673】

実施例100. 1-(4-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-ヒドロキシエタン-1-オン

【化274】



DMF(10ml)中の5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-3-(6-(ピペリジン-4-イル)ピリジ

ン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン(1.0g、1.83mmol)(実施例99、ステップ7から)、2-ヒドロキシ酢酸(0.14g、1.8mmol)、HATU(1.22g、2.75mmol)及びDIPEA(0.960ml、5.50mmol)の溶液を、室温で2時間攪拌した。次いで、水を添加し、生成物をDCMで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させた。溶液を真空中で濃縮した。

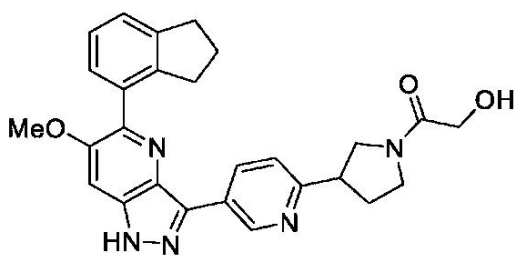
【0674】

残留物をDCM(2ml)中に溶解し、トリフルオロメタンスルホン酸(0.660g、4.40mmol)を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、混合物を飽和NaHCO₃溶液で中和し、所望の生成物をDCMで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させて真空中で濃縮した。残留物をCH₃CN中に再溶解し、分取LCMS(XBridge C18カラム、0.1%TFAを含有するアセトニトリル/水のグラジエントで、60mL/分の流速で溶出)によって精製した。生成物をTFA塩として単離した。C₂₈H₃₀N₅O₃(M+H)⁺に対するLCMS計算値:m/z=484.2;実測値:484.2。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 13.49(s, 1H), 9.56(d, J=2.1 Hz, 1H), 8.82(dd, J=8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.63(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.59(s, 1H), 7.30(t, J=7.3 Hz, 2H), 7.24(t, J=7.4 Hz, 1H), 4.51(d, J=13.1 Hz, 1H), 4.14(t, J=7.4 Hz, 2H), 4.05(s, 3H), 3.90(t, J=7.4 Hz, 1H), 3.15-2.80(m, 4H), 2.96(t, J=7.4 Hz, 1H), 2.83-2.71(m, 3H), 2.03-1.90(m, 4H), 1.80-1.69(m, 1H), 1.69-1.58(m, 1H) ppm.

【0675】

実施例101. 1-(3-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-ヒドロキシアタン-1-オン(ピーク1)

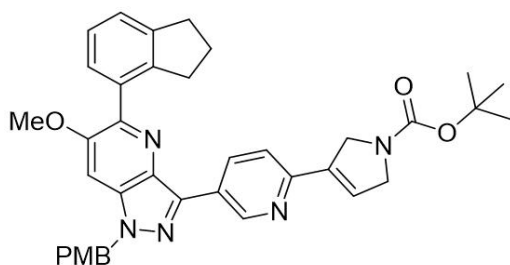
【化275】



ピーク 1

ステップ1. 3-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボン酸 tert-ブチル

【化 2 7 6】



10

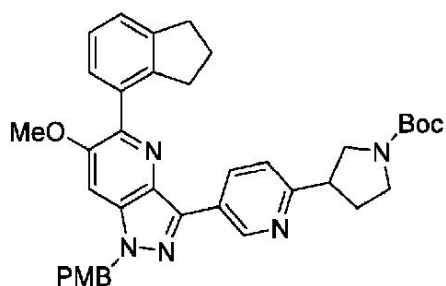
本化合物を、実施例 99、ステップ 5 に記載した手順に従って調製し、4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチルの代わりに、3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボン酸 tert-ブチルを使用した。 $C_{38}H_{40}N_5O_4$ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: $m/z = 630.3$; 実測値 630.2.

【0 6 7 6】

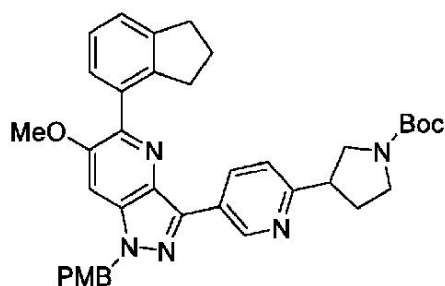
ステップ 2. 3-(5-(5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (ピーク 1 及びピーク 2)

20

【化 2 7 7】



ピーク 1



ピーク 2

30

本化合物のラセミ混合物を、実施例 99、ステップ 6 に記載した手順に従って調製し、出発物質として tert-ブチル-5-(5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-3-イル)-3', 6'-ジヒドロ-[2, 4'-ビピリジン]-1'(2'H)-カルボキシレートのために、3-(5-(5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボン酸 tert-ブチルを使用した。 $C_{38}H_{42}N_5O_4$ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: $m/z = 632.3$; 実測値 632.2.

40

【0 6 7 7】

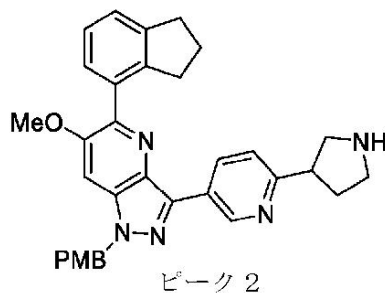
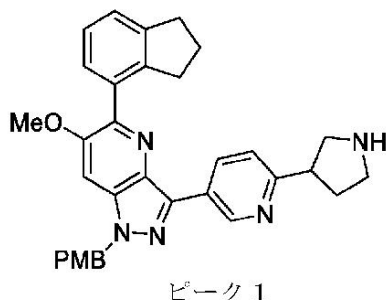
2つのエナンチオマーを、キラル分取 SFC (Phenomenex Cellulose-5 5 μ m 21.2 $\times$ 250 mm, 15% MeOH の CO₂ 溶液を用いて 90 mL/分の流速で溶出、 t_R , ピーク 1 = 4.9 分、 t_R , ピーク 2 = 5.6 分) で分離した。ピーク 1 及びピーク 2 を収集し、溶媒を真空中で蒸発させた。 $C_{38}H_{42}N_5O_4$ (M+H)⁺ に対する LCMS 計算値: $m/z = 632.3$; 実測値: 632.2.

【0 6 7 8】

50

ステップ 3. 5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-3-(6-(ピロリジン-3-イル)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン(ピーク1及びピーク2)

【化278】



これらの化合物を、実施例 99、ステップ 7 に記載した手順に従って調製し、4-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの代わりに、3-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを使用した。 $C_{33}H_{34}N_5O_2$ ($M+H$)⁺ に対する LC-MS 計算値: $m/z = 532.3$; 実測値 532.2.

【0679】

ステップ 4. 1-(3-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-ヒドロキシエタン-1-オン(ピーク1)

本化合物を、実施例 100 に記載した手順に従って調製し、出発物質として 5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-3-(6-(ピペリジン-4-イル)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンの代わりに、5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-3-(6-(ピロリジン-3-イル)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン(ピーク1)を使用した。 $C_{27}H_{28}N_5O_3$ ($M+H$)⁺ に対する LC-MS 計算値: $m/z = 470.2$; 実測値 470.2.

【0680】

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13.43 (s, 1H), 9.56 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.73 (td, $J = 8.1, 7.5, 2.2$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 15.1$ Hz, 2H), 7.30 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.24 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.10 - 3.98 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.90 - 3.81 (m, 1H), 3.73 - 3.60 (m, 3H), 3.51 - 3.36 (m, 1H), 2.96 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.80 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.40 - 2.13 (m, 2H), 1.98 (p, $J = 7.4$ Hz, 2H) ppm.

【0681】

実施例 102. 1-(3-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-ヒドロキシエタン-1-オン(ピーク2)

10

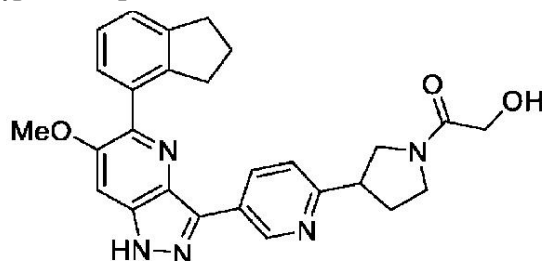
20

30

40

50

【化 2 7 9】



ピーク 2

10

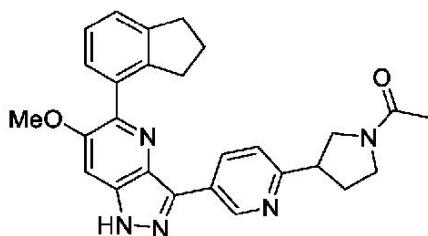
本化合物を、実施例 100 に記載した手順に従って調製し、5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-3-(6-(ピペリジン-4-イル)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンの代わりに、5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-3-(6-(ピロリジン-3-イル)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン (ピーク 2) を使用した。C₂₇H₂₈N₅O₃ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 470.2; 実測値 470.2.

【0682】

20

実施例 103. 1-(3-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)エタン-1-オン (ピーク 1)

【化 2 8 0】



ピーク 1

30

本化合物を、実施例 99、ステップ 8 に記載した手順に従って調製し、5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-3-(6-(ピペリジン-4-イル)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンの代わりに、5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-3-(6-(ピロリジン-3-イル)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン (ピーク 1) を使用した。C₂₇H₂₈N₅O₂ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 454.2; 実測値 454.2.

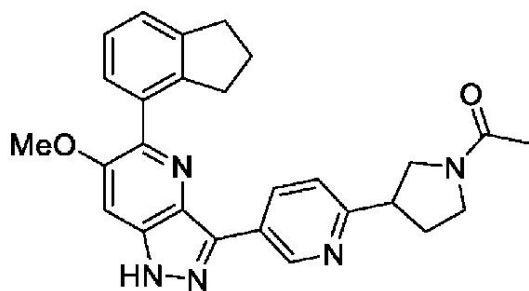
40

【0683】

実施例 104. 1-(3-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)エタン-1-オン (ピーク 2)

50

【化 2 8 1】



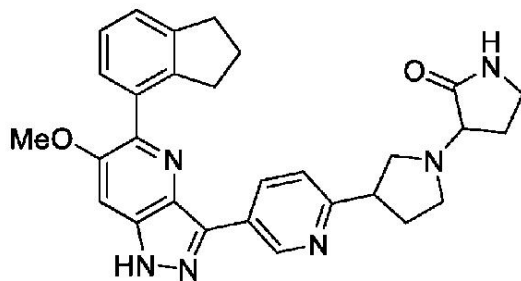
ピーク 2

本化合物を、実施例 99、ステップ 8 に記載した手順に従って調製し、5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-3-(6-(ピペリジン-4-イル)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンの代わりに、5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-3-(6-(ピロリジン-3-イル)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン(ピーク 2)を使用した。 $C_{27}H_{28}N_5O_2$ ($M+H$) $^+$ に対する LC-MS 計算値: $m/z = 454.2$; 実測値 454.2. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13.45 (s, 1H), 9.57 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.76 (ddd, $J = 10.2, 8.1, 2.2$ Hz, 1H), 7.62-7.56 (m, 2H), 7.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.24 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.95-3.83 (m, 4H), 3.74-3.50 (m, 3H), 3.46 (dd, $J = 11.5, 8.3$ Hz, 1H), 3.34 (ddd, $J = 11.6, 9.3, 7.0$ Hz, 1H), 2.96 (d, $J = 14.7$ Hz, 2H), 2.80 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.38-2.15 (m, 2H), 2.14-1.94 (m, 4H) ppm.

【 0 6 8 4 】

実施例 105. 3-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-
-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)
- [1,3'-ビピロリジン]-2'-オン (ピーク1)

【化 2 8 2】



ピーク 1

1, 4-ジオキサン (1 ml) 及び DMF (0.2 ml) 中の 5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-3-(6-(ピロリジン-3-イル)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン (ピーク1) (15 mg、0.028 mmol)、3-ブromoピロリジン-2-オン (7 mg、0.042 mmol) 及び炭酸セシウム (18 mg、0.056 mmol) の混合物を、70℃で2時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、NaHCO₃ 溶液でクエンチして生成物をDCMで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾

燥させた。溶液を真空中で濃縮した。

【0685】

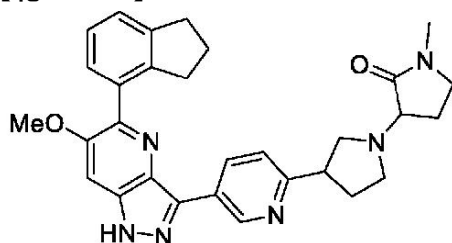
残留物をDCM（0.5 mL）中に溶解し、トリフルオロメタンスルホン酸（0.016 g、0.1 mmol）を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、混合物を飽和NaHCO₃溶液で中和し、生成物をDCMで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させて真空中で濃縮した。混合物をCH₃CNで希釈し、分取LCMS（XBridge C18カラム、0.1% TFAを含有するアセトニトリル／水のグラジエントで、60 mL／分の流速で溶出）によって精製した。生成物をTFA塩として単離した。C₂₉H₃₁N₆O₂（M+H）⁺に対するLCMS計算値：m/z = 495.2；実測値：495.2。

10

【0686】

実施例106. 3-（5-（5-（2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル）-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル）ピリジン-2-イル）-1'-メチル-[1,3'-ビピロリジン]-2'-オン（ピーク1）

【化283】



ピーク 1

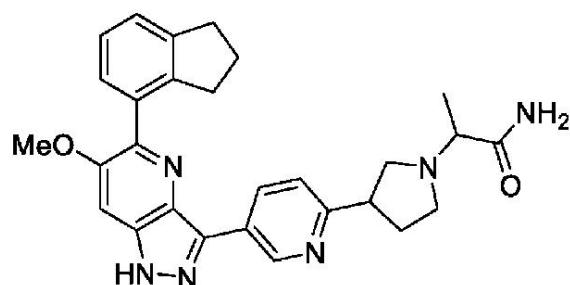
20

本化合物を、実施例105に記載した手順に従って調製し、3-ブロモピロリジン-2-オンの代わりに3-ブロモ-1-メチルピロリジン-2-オンを使用した。C₃₀H₃₃N₆O₂（M+H）⁺に対するLC-MS計算値：m/z = 509.3；実測値 509.2。

【0687】

実施例107. 2-（3-（5-（5-（2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル）-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル）ピリジン-2-イル）ピロリジン-1-イル）プロパンアミド（ピーク1）

【化284】



ピーク 1

40

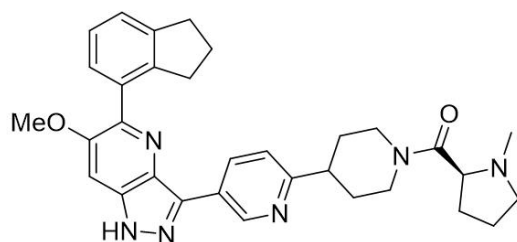
本化合物を、実施例105に記載した手順に従って調製し、3-ブロモピロリジン-2-オンの代わりに2-ブロモプロパンアミドを使用した。C₂₈H₃₁N₆O₂（M+H）⁺に対するLC-MS計算値：m/z = 483.2；実測値 483.2。

【0688】

実施例108. 5-（2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル）-6-メトキシ-3-（6-（1-（メチル-L-プロリル）ピペリジン-4-イル）ピリジン-3-イル）

50

) - 1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン
【化285】



10

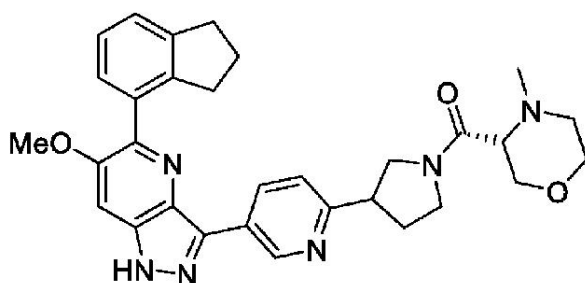
本化合物を、実施例100に記載した手順に従って調製し、2-ヒドロキシ酢酸の代わりにメチル-L-プロリンを使用した。 $C_{32}H_{37}N_6O_2$ ($M+H$)⁺ に対するLC-MS計算値: $m/z = 537.3$; 実測値 537.3.

【0689】

実施例109. (3-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)((R)-4-メチルモルホリン-3-イル)メタノン(ピーク2)

20

【化286】



ピーク 2

30

本化合物を、実施例102に記載した手順に従って調製し、2-ヒドロキシ酢酸の代わりに(R)-4-メチルモルホリン-3-カルボン酸を使用した。 $C_{31}H_{35}N_6O_3$ ($M+H$)⁺ に対するLC-MS計算値: $m/z = 539.3$; 実測値 539.3.

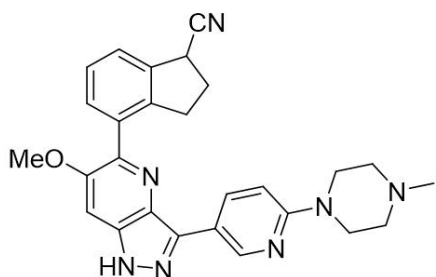
【0690】

実施例110. 4-(6-メトキシ-3-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボニトリル

40

50

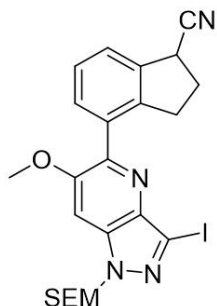
【化 2 8 7】



10

ステップ 1. 4- (3-ヨード-6-メトキシ-1- ((2- (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) -1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボニトリル

【化 2 8 8】



20

NIS (2.01 g、8.96 mmol) を、DMF (60 ml) 中の 4- (6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボニトリル (2.6 g、8.96 mmol) の溶液に添加した。60 °C で 2 時間攪拌した後、反応混合物を室温まで冷却し、DIEA (3.13 ml、17.91 mmol) 及び SEM-Cl (2.4 ml、13.43 mmol) を添加した。さらに室温で 12 時間攪拌した後、水を添加し、生成物を EtOAc で抽出した。組み合わせた有機相を飽和 NaCl 溶液で洗浄して Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過して濃縮乾固し、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して所望の生成物を得た。C₂₃H₂₈IN₄O₂Si (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 547.1; 実測値 547.1.

30

【0691】

ステップ 2. 4- (6-メトキシ-3- (6- (4-メチルピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル) -1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボニトリル

40

4- (3-ヨード-6-メトキシ-1- ((2- (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) -1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボニトリル (50 mg、0.091 mmol)、1-メチル-4- (5- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジン-2-イル) ピペラジン (42 mg、0.137 mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 付加物 (8 mg、9.68 μmol)、及び Na₂CO₃ (20 mg、0.183 mmol) をバイアル内に入れ、バイアルを排気して N₂ で 3 回充填した。1, 4-ジオキサン (1 ml) 及び水 (100 μl) を添加した後、反応混合物を 80 °C で 1

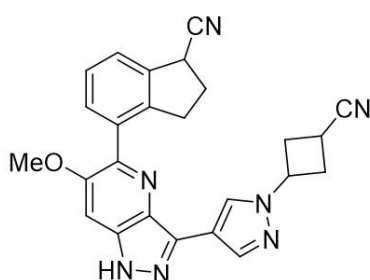
50

時間攪拌した。次いで、反応物を濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。DCM (1 mL) 及び TFA (0.5 mL) を添加し、反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。次いで、反応物を濃縮して 1 mL の MeOH 及び水酸化アンモニウム溶液を添加し、混合物を 10 分間攪拌して、次いで CH₃CN 及び水で希釈し、分取 LCMS (XBridge C18 カラム、0.1% TFA を含有するアセトニトリル／水のグラジエントで、60 mL / 分の流速で溶出) で精製した。生成物を TFA 塩として単離した。C₂₇H₂₈N₇O (M + H)⁺ に対する LCMS 計算値: m/z = 466.2; 実測値 466.2.

【0692】

実施例 111. 4-(3-(1-(3-シアノシクロブチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボニトリル

【化289】

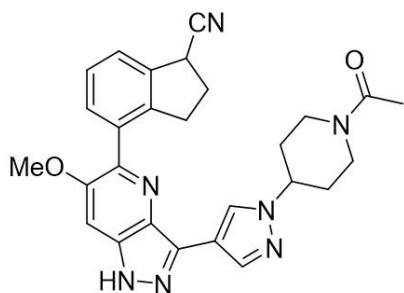


本化合物を、実施例 110 に記載した手順に従って調製し、ステップ 2 の 1-メチル-4-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジンの代わりに、3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)シクロブタン-1-カルボニトリルを使用した。生成物を TFA 塩として単離した。C₂₅H₂₂N₇O (M + H)⁺ に対する LCMS 計算値: m/z = 436.2; 実測値: 436.2.

【0693】

実施例 112. 4-(3-(1-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボニトリル

【化290】



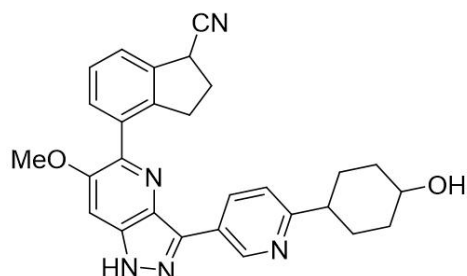
本化合物を、実施例 110 に記載した手順に従って調製し、ステップ 2 の 1-メチル-4-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジンの代わりに、1-(4-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)

）ピペリジン-1-イル）エタン-1-オン使用した。生成物をTFA塩として単離した。 $C_{27}H_{28}N_7O_2$ ($M+H$)⁺に対するLCMS計算値： $m/z = 482.2$ ；実測値： 482.2 。

【0694】

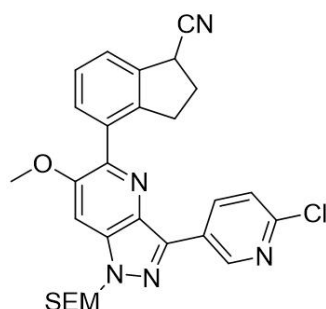
実施例113. 4-（3-（6-（4-ヒドロキシシクロヘキシル）ピリジン-3-イル）-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボニトリル

【化291】



ステップ1. 4-（3-（6-クロロピリジン-3-イル）-6-メトキシ-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボニトリル

【化292】

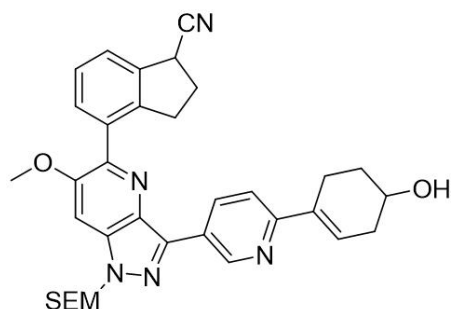


4-（3-ヨード-6-メトキシ-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボニトリル（400mg、0.732mmol）、（6-クロロピリジン-3-イル）ボロン酸（127mg、0.805mmol）、PdCl₂（dppf）-CH₂Cl₂付加物（60mg、0.073mmol）及びK₃PO₄（310mg、1.46mmol）をセプタム付きバイアル内に入れた。バイアルを排気してN₂で3回充填し、1,4-ジオキサン（10mL）及び水（2mL）を添加して反応混合物を80℃で1時間攪拌した。混合物を濾過した。濾液を水とEtOAcとの間で分画した。有機相を分離し、ブラインで洗浄してNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過して濃縮した。残留物をBiotage Isoleraによって精製し、所望の生成物を得た。 $C_{28}H_{31}ClN_5O_2Si$ ($M+H$)⁺に対するLC-MS計算値： $m/z = 532.2$ ；実測値532.1。

【0695】

ステップ2. 4-（3-（6-（4-ヒドロキシシクロヘキサ-1-エン-1-イル）ピリジン-3-イル）-6-メトキシ-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチ

ル) - 1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-5-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボニトリル
【化293】



10

4 - (3 - (6-クロロピリジン-3-イル) - 6-メトキシ-1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-5-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボニトリル (50 mg、0.094 mmol)、4 - (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) シクロヘキサ-3-エン-1-オール (32 mg、0.141 mmol)、Xphos-PdG2 (8 mg、9.40 μmol) 及び K₃PO₄ (40 mg、0.188 mmol) をセブタム付きバイアル内に入れた。バイアルを排気して N₂ で3回充填し、1, 4-ジオキサン (1 mL) 及び水 (0.2 mL) を添加して反応混合物を 100 °C で1時間攪拌した。混合物を濾過した。濾液を水と EtOAc との間で分画した。有機相を分離し、ブラインで洗浄して Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。残留物を Biotage Isolera によって精製し、所望の生成物を得た。C₃₄H₄₀N₅O₃Si (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 594.3; 実測値 594.3. [0696]

20

ステップ3. 4 - (3 - (6 - (4-ヒドロキシシクロヘキシル) ピリジン-3-イル) - 6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-5-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボニトリル

30

メタノール (5 mL) 中の 4 - (3 - (6 - (4-ヒドロキシシクロヘキサ-1-エン-1-イル) ピリジン-3-イル) - 6-メトキシ-1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-5-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボニトリル (35 mg、0.059 mmol) 及びパラジウム炭素 (6 mg、10%) の混合物を、水素を充填したバルーンに接続し、反応混合物を室温で3時間攪拌した。次いで、反応混合物を濾過して真空中で濃縮した。次いで、4 N HCl のジオキサン溶液を添加し、反応物を室温で30分間攪拌した。次いで、それをメタノールで希釈し、分取 LCMS (XBridge C18 カラム、0.1% TFA を含有するアセトニトリル/水のグラジエントで、60 mL/分の流速で溶出) によって精製した。C₂₈H₂₈N₅O₂ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 466.2, 実測値 466.2.

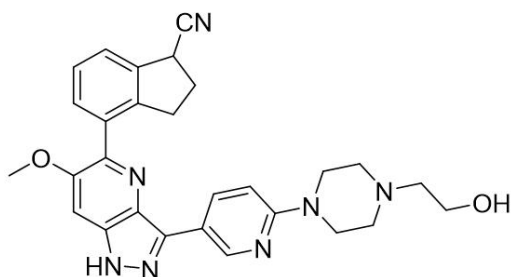
40

【0697】

実施例114. 4 - (3 - (6 - (4 - (2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル) - 6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-5-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボニトリル

50

【化 2 9 4】



10

本化合物を、実施例 110 に記載した手順に従って調製し、ステップ 2 の 1-メチル-4-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジンの代わりに、2-(4-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)エタン-1-オールを使用した。生成物を TFA 塩として単離した。C₂₈H₃₀N₇O₂ (M+H)⁺ に対する LCMS 計算値: m/z = 496.2; 実測値: 496.2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13.2 (1H, s), 9.22 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.52 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.57 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.81 - 3.75 (m, 2H), 3.60 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.31 (m, 4H), 3.17 - 3.12 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.21 (m, 1H) ppm.

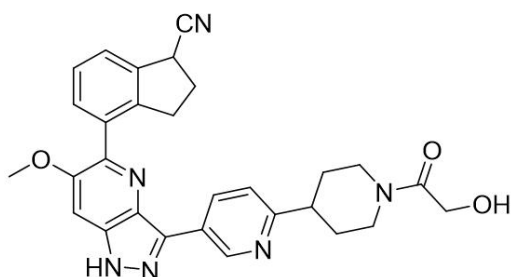
20

【0698】

実施例 115. 4-(3-(6-(1-(2-ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル)ピリジン-3-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボニトリル

30

【化 2 9 5】

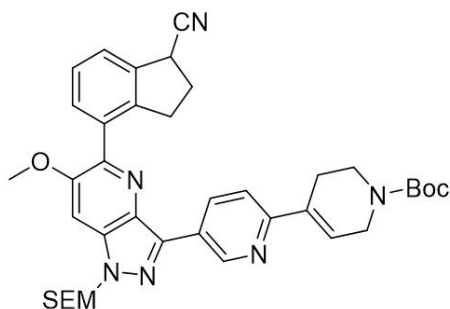


40

ステップ 1. 5-(5-(1-シアノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-3',6'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-1'(2'H)-カルボン酸 tert-ブチル

50

【化 2 9 6】



10

1, 4-ジオキササン (6 mL) 及び水 (0.6 mL) 中の 4-(3-ヨード-6-メトキシ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-5-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボニトリル (600 mg、1.098 mmol)、5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-3', 6'-ジヒドロ-[2, 4'-ビピリジン]-1', (2'H)-カルボン酸 tert-ブチル (467 mg、1.208 mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 付加物 (90 mg、0.110 mmol) 及び K₃PO₄ (466 mg、2.2 mmol) の混合物を、80℃で一晩攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を濾過して溶媒を真空中で蒸発させた。粗物質をメタノール中に溶解し、Biotage Isoleraによって精製して所望の生成物を得た。C₃₈H₄₇N₆O₄Si (M+H)⁺に対する LC-MS 計算値：m/z = 679.3；実測値 679.3。

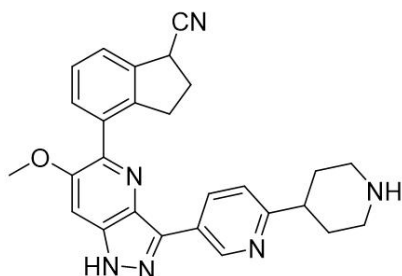
20

【0699】

ステップ 2. 4-(6-メトキシ-3-(6-(ピペリジン-4-イル)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-5-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボニトリル

【化 2 9 7】

30



40

メタノール (5 mL) 中の 5-(5-(1-シアノ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-3-イル)-3', 6'-ジヒドロ-[2, 4'-ビピリジン]-1', (2'H)-カルボン酸 tert-ブチル (150 mg、0.221 mmol) 及びパラジウム炭素 (23 mg、10%) の混合物を、水素を充填したバルーンに接続し、反応混合物を室温で3時間攪拌した。次いで、反応混合物を濾過して真空中で濃縮した。次いで、4N HClのジオキササン溶液を添加し、反応物を室温で30分間攪拌した。次いで、それをメタノールで希釈し、分取LCMS (XBridge C18 カラム、0.1% TFAを含有するアセトニトリル/水のグラジエントで、60 mL/分

50

の流速で溶出) によって精製した。C₂₇H₂₇N₆O (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 451.2, 実測値 451.2.

【0700】

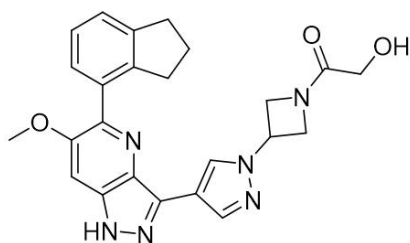
ステップ3. 4-(3-(6-(1-(2-ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル)ピリジン-3-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボニトリル

HATU (63 mg、0.166 mmol) を、DMF (1 mL) 中の2-ヒドロキシ酢酸 (13 mg、0.166 mmol)、4-(6-メトキシ-3-(6-(ピペリジン-4-イル)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボニトリル (50 mg、0.111 mmol) 及び DIEA (39 μl、0.222 mmol) の溶液に添加した。室温で1時間攪拌した後、反応混合物をメタノールで希釈し、濾過して分取 LCMS (XBridge C18 カラム、0.1% TFA を含有するアセトニトリル/水のグラジエントで、60 mL/分の流速で溶出) で精製した。生成物を TFA 塩として単離した。C₂₉H₂₉N₆O₃ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 509.2, 実測値 509.3. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13.5 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.76 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.57 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.13 (q, J = 14.8 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.82 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.13 - 3.03 (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.75 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.22 (dd, J = 12.5, 8.2 Hz, 1H), 1.93 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.62 (m, 2H) ppm.

【0701】

実施例116. 1-(3-(4-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル)-2-ヒドロキシアセタン-1-オン

【化298】



ステップ1. 3-(1-(アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

10

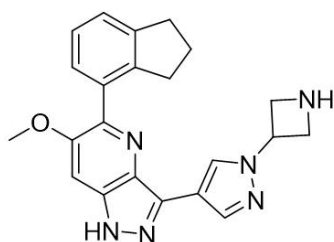
20

30

40

50

【化 299】



10

本化合物を、実施例 129 に記載した手順に従って調製し、出発物質として (S) - 3 - (4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルの代わりに、3 - (4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを使用した。 $C_{22}H_{23}N_6O$ ($M+H$)⁺ に対する LC - MS 計算値: $m/z = 387.2$; 実測値 387.2.

【0702】

ステップ 2. 1 - (3 - (4 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシエタン - 1 - オン

20

DMF (0.4 mL) 中の 3 - (1 - (アゼチジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン (10 mg, 0.026 mmol)、2 - ヒドロキシ酢酸 (2 mg, 0.026 mmol)、BOP 試薬 (17 mg, 0.04 mmol) 及び DIPEA (14 μ l, 0.078 mmol) の溶液を、室温で 1 時間攪拌した。次いで、混合物に 0.1 mL の 1N NaOH 溶液を添加した。反応混合物を 40 °C で 1 時間攪拌した。次いで、反応混合物を MeOH で希釈し、分取 LCMS (XBridge C18 カラム、0.1% TFA を含有するアセトニトリル / 水のグラジエントで、60 mL / 分の流速で溶出) によって精製した。生成物を TFA 塩として単離した。 $C_{24}H_{25}N_6O_3$ ($M+H$)⁺ に対する LC - MS 計算値: $m/z = 445.2$; 実測値 445.1. ¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) δ 8.47 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 5.44 (ddd, $J = 12.7, 7.7, 4.9$ Hz, 1H), 4.65 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.51 (dd, $J = 9.7, 5.3$ Hz, 1H), 4.36 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.20 (dd, $J = 10.3, 5.3$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H), 3.87 (d, $J = 1.8$ Hz, 3H), 2.95 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.80 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.98 (p, $J = 7.3$ Hz, 2H) ppm.

30

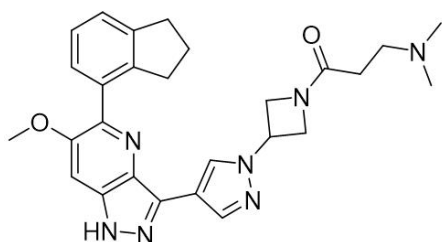
40

【0703】

実施例 117. 1 - (3 - (4 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) - 3 - (ジメチルアミノ) プロパン - 1 - オン

50

【化 3 0 0】



10

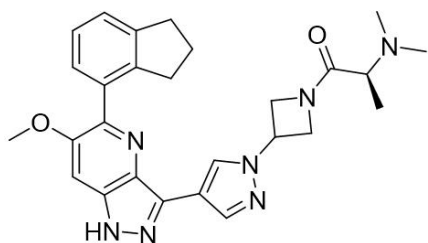
本化合物を、実施例 116 に記載した手順に従って調製し、出発物質として 2-ヒドロキシ酢酸の代わりに 3-(ジメチルアミノ)プロパン酸を使用した。生成物を TFA 塩として単離した。C₂₇H₃₂N₇O₂ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 486.2; 実測値 486.3.

【0704】

実施例 118. (S)-1-(3-(4-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル)-2-(ジメチルアミノ)プロパン-1-オン

20

【化 3 0 1】



30

本化合物を、実施例 116 に記載した手順に従って調製し、出発物質として 2-ヒドロキシ酢酸の代わりにジメチル-L-アラニンを使用した。生成物を TFA 塩として単離した。C₂₇H₃₂N₇O₂ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 486.2; 実測値 486.3. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.81 (s, 1H), 8.52 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 12.5, 7.4 Hz, 2H), 7.22 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.48 (m, 1H), 4.80 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 4.74 - 4.63 (m, 1H), 4.58 - 4.41 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.13 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 2.95 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.80 (d, J = 4.0 Hz, 6H), 1.98 (p, J = 7.4 Hz, 2H), 1.44 (dd, J = 7.0, 1.8 Hz, 3H) ppm.

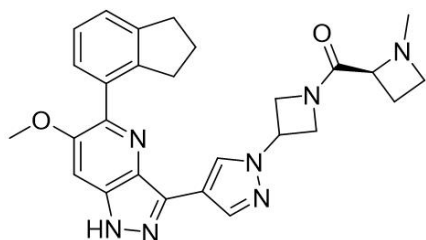
40

【0705】

実施例 119. (S)-1-(3-(4-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル)(1-メチルアゼチジン-2-イル)メタノン

50

【化 3 0 2】



10

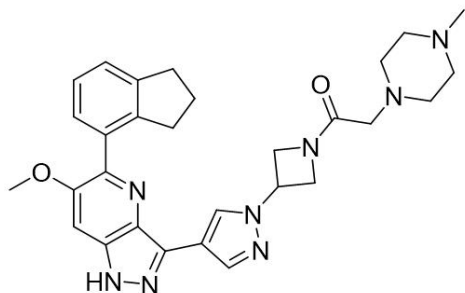
本化合物を、実施例 116 に記載した手順に従って調製し、出発物質として 2-ヒドロキシ酢酸の代わりに (S)-1-メチルアゼチジン-2-カルボン酸を使用した。生成物を TFA 塩として単離した。C₂₇H₃₀N₇O₂ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値：m/z = 484.2；実測値 484.2。

【0706】

実施例 120. 1-(3-(4-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エタン-1-オン

20

【化 3 0 3】



30

本化合物を、実施例 116 に記載した手順に従って調製し、出発物質として 2-ヒドロキシ酢酸の代わりに 2-(4-メチルピペラジン-1-イル)酢酸を使用した。生成物を TFA 塩として単離した。C₂₉H₃₅N₈O₂ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値：m/z = 527.3；実測値 527.3。

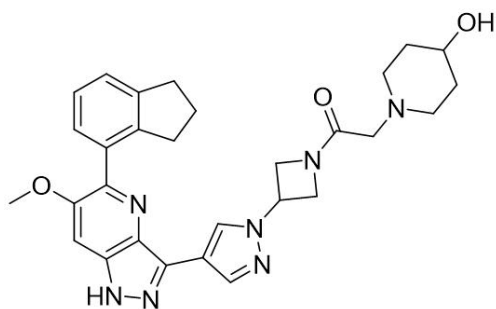
【0707】

実施例 121. 1-(3-(4-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル)-2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)エタン-1-オン

40

50

【化 3 0 4】



10

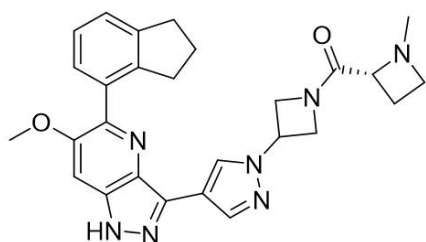
本化合物を、実施例 1 1 6 に記載した手順に従って調製し、出発物質として 2-ヒドロキシ酢酸の代わりに 2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)酢酸を使用した。生成物を TFA 塩として単離した。C₂₇H₃₄N₇O₃ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 528.3; 実測値 528.2.

【0708】

実施例 1 2 2. (R)-(3-(4-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル)(1-メチルアゼチジン-2-イル)メタノン

20

【化 3 0 5】



30

本化合物を、実施例 1 1 6 に記載した手順に従って調製し、出発物質として 2-ヒドロキシ酢酸の代わりに (R)-1-メチルアゼチジン-2-カルボン酸を使用した。生成物を TFA 塩として単離した。C₂₇H₃₀N₇O₂ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 484.2; 実測値 484.2.

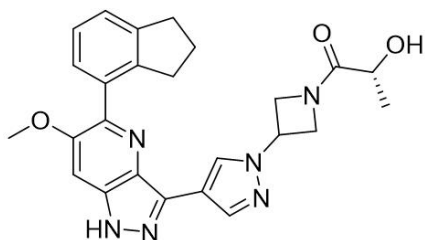
【0709】

実施例 1 2 3. (R)-1-(3-(4-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロパン-1-オン

40

50

【化 3 0 6】



10

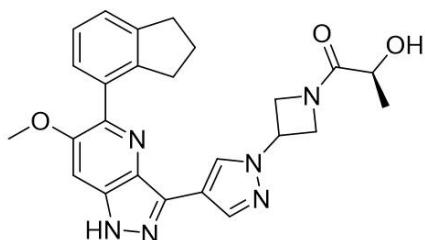
本化合物を、実施例 1 1 6 に記載した手順に従って調製し、出発物質として 2-ヒドロキシ酢酸の代わりに (R)-2-ヒドロキシプロパン酸を使用した。生成物を TFA 塩として単離した。C₂₅H₂₇N₆O₃ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 459.2 ; 実測値 459.2 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.47 (s, 1H), 8.22 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.22 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 5.43 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.62 - 4.53 (m, 1H), 4.33 (dt, J = 17.0, 9.2 Hz, 1H), 4.23 - 4.12 (m, 2H), 3.87 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 2.95 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.98 (p, J = 7.3 Hz, 2H), 1.21 (dd, J = 6.7, 1.7 Hz, 3H) .

20

【0 7 1 0】

実施例 1 2 4. (S)-1-(3-(4-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロパン-1-オン
【化 3 0 7】

30



本化合物を、実施例 1 1 6 に記載した手順に従って調製し、出発物質として 2-ヒドロキシ酢酸の代わりに (S)-2-ヒドロキシプロパン酸を使用した。生成物を TFA 塩として単離した。C₂₅H₂₇N₆O₃ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 459.2 ; 実測値 459.2

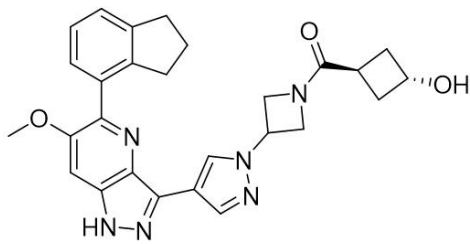
40

【0 7 1 1】

実施例 1 2 5. (3-(4-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル)((trans)-3-ヒドロキシシクロブチル)メタノン

50

【化 3 0 8】



10

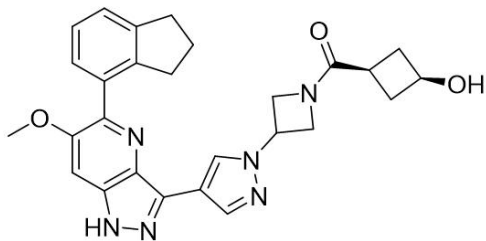
本化合物を、実施例 116 に記載した手順に従って調製し、出発物質として 2-ヒドロキシ酢酸の代わりに (trans)-3-ヒドロキシシクロブタン-1-カルボン酸を使用した。生成物を TFA 塩として単離した。C₂₇H₂₈N₆O₃ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 485.2 ; 実測値 485.2

【0712】

実施例 126. (3-(4-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル)((cis)-3-ヒドロキシシクロブチル)メタノン

20

【化 3 0 9】



30

本化合物を、実施例 116 に記載した手順に従って調製し、出発物質として 2-ヒドロキシ酢酸の代わりに (cis)-3-ヒドロキシシクロブタン-1-カルボン酸を使用した。C₂₇H₂₉N₆O₃ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 485.2 ; 実測値 485.2. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8.47 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.28 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 7.22 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.41 (m, 1H), 4.52 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 9.1, 5.3 Hz, 1H), 4.29 (dd, J = 9.9, 8.2 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 10.1, 5.3 Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.95 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.56 - 2.46 (m, 1H), 2.31 (m, 2H), 2.02 - 1.90 (m, 4H).

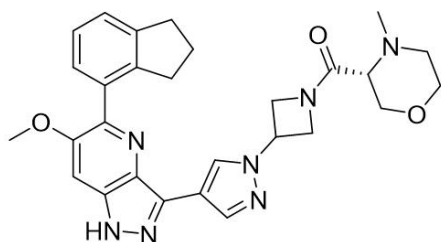
40

【0713】

実施例 127. (R)-(3-(4-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル)(4-メチルモルホリン-3-イル)メタノン

50

【化 3 1 0】



10

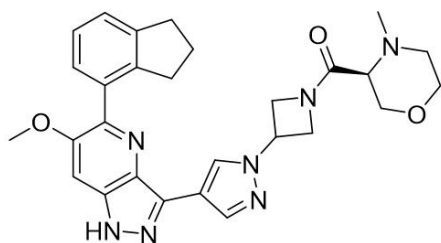
本化合物を、実施例 1 1 6 に記載した手順に従って調製し、出発物質として 2-ヒドロキシ酢酸の代わりに (R)-4-メチルモルホリン-3-カルボン酸を使用した。生成物を TFA 塩として単離した。C₂₈H₃₂N₇O₃ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値 : m/z = 514.2 ; 実測値 514.2

【0 7 1 4】

実施例 1 2 8. (S)-(3-(4-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル)(4-メチルモルホリン-3-イル)メタノン

20

【化 3 1 1】



30

本化合物を、実施例 1 1 6 に記載した手順に従って調製し、出発物質として 2-ヒドロキシ酢酸の代わりに (S)-4-メチルモルホリン-3-カルボン酸を使用した。生成物を TFA 塩として単離した。C₂₈H₃₂N₇O₃ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値 : m/z = 514.2 ; 実測値 514.2

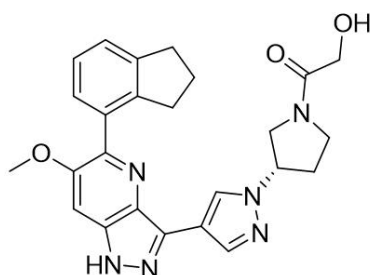
【0 7 1 5】

実施例 1 2 9. (S)-1-(3-(4-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピロリジン-1-イル)-2-ヒドロキシアタン-1-オン

40

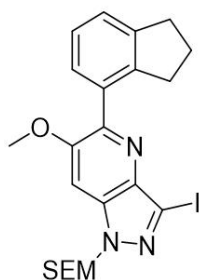
50

【化 3 1 2】



ステップ1. 5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-3-ヨード-6-メトキシ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

【化 3 1 3】



DMF (26 ml) 中の 5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン (2.20 g、8.29 mmol) の溶液に、N-ヨードスクシンイミド (2.80 g、12.44 mmol) を添加し、反応混合物を 60 °C で 1 時間攪拌した。氷浴で冷却した後、反応混合物に DIPEA (1.7 ml、9.95 mmol) を添加し、続いて SEM-Cl (1.62 ml、9.12 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。次いで、それを水でクエンチし、所望の生成物を EtOAc で抽出した。有機相を飽和 Na₂S₂O₃ 溶液で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させて真空中で濃縮し、残留物を Biotage Isolera によって精製した。精製によって所望の生成物が油として得られた。C₂₂H₂₉IN₃O₂Si (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 522.1; 実測値 522.1.

【 0 7 1 6 】

ステップ 2. (S) - 5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 3 - (1 - (ピロリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン

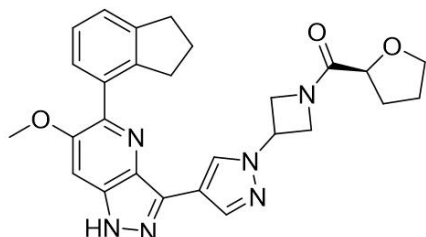
COC1=C2C(=C(C=C1)N2)C3=C(C=C2)N=CN3C4=CC=CC(=C4)N5CCCC5

【 0 7 1 7 】

【 0 7 1 8 】

【 0 7 1 9 】

実施例 130. (S) - (3 - (4 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) (テトラヒドロフラン - 2 - イル) メタノン
【化 315】



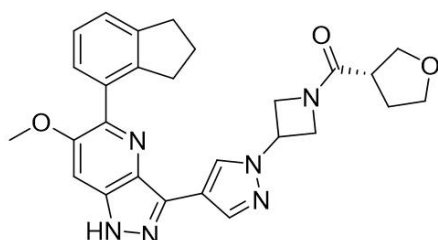
10

本化合物を、実施例 116 に記載した手順に従って調製し、出発物質として 2 - ヒドロキシ酢酸の代わりに (S) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸を使用した。生成物を TFA 塩として単離した。C₂₇H₂₉N₆O₃ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値：
m/z = 485.2 ; 実測値 485.4

【0720】

実施例 131. (S) - (3 - (4 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) (テトラヒドロフラン - 3 - イル) メタノン
【化 316】

20



30

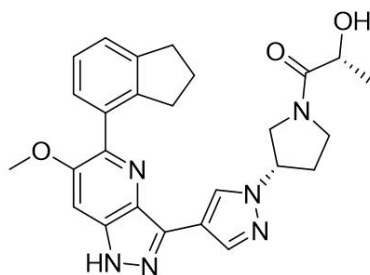
本化合物を、実施例 116 に記載した手順に従って調製し、出発物質として 2 - ヒドロキシ酢酸の代わりに (S) - テトラヒドロフラン - 3 - カルボン酸を使用した。生成物を TFA 塩として単離した。C₂₇H₂₉N₆O₃ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値：
m/z = 485.2 ; 実測値 485.4

【0721】

実施例 132. (R) - 1 - ((S) - 3 - (4 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシプロパン - 1 - オン

40

【化 3 1 7】



10

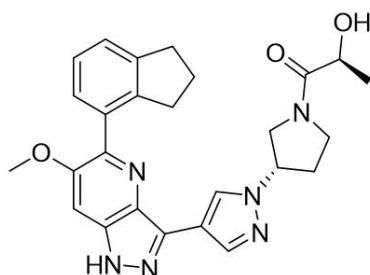
本化合物を、実施例 1 2 9 に記載した手順に従って調製し、出発物質として 2-ヒドロキシ酢酸の代わりに (R)-2-ヒドロキシプロパン酸を使用した。生成物を TFA 塩として単離した。C₂₆H₂₉N₆O₃ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 473.2 ; 実測値 473.2

【0 7 2 2】

実施例 1 3 3. (S)-1-((S)-3-(4-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピロリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロパン-1-オン

20

【化 3 1 8】



30

本化合物を、実施例 1 2 9 に記載した手順に従って調製し、出発物質として 2-ヒドロキシ酢酸の代わりに (S)-2-ヒドロキシプロパン酸を使用した。生成物を TFA 塩として単離した。C₂₆H₂₉N₆O₃ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 473.2 ; 実測値 473.2

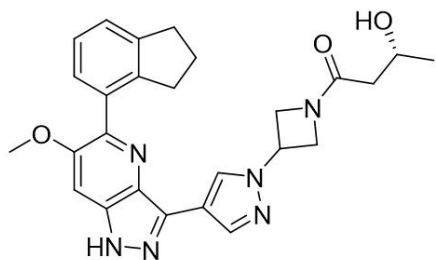
【0 7 2 3】

実施例 1 3 4. (R)-1-(3-(4-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル)-3-ヒドロキシブタン-1-オン

40

50

【化 3 1 9】



10

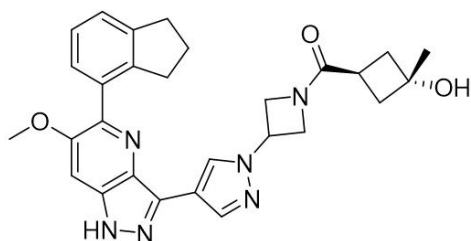
本化合物を、実施例 1 1 6 に記載した手順に従って調製し、出発物質として 2-ヒドロキシ酢酸の代わりに (R)-3-ヒドロキシブタン酸を使用した。生成物を TFA 塩として単離した。C₂₆H₂₉N₆O₃ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 473.2 ; 実測値 473.2

【0724】

実施例 1 3 5. (3-(4-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル)((1r,3r)-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)メタノン

20

【化 3 2 0】



30

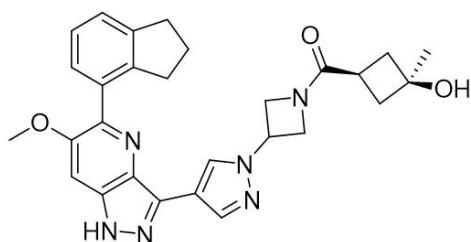
本化合物を、実施例 1 1 6 に記載した手順に従って調製し、出発物質として (1r,3r)-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブタン-1-カルボン酸を使用した。C₂₈H₃₁N₆O₃ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 499.2 ; 実測値 499.2

【0725】

実施例 1 3 6. (3-(4-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル)((1s,3s)-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)メタノン

40

【化 3 2 1】



10

本化合物を、実施例 1 1 6 に記載した手順に従って調製し、出発物質として 2-ヒドロキシ酢酸の代わりに (1s, 3s)-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブタン-1-カルボン酸を使用した。生成物を TFA 塩として単離した。C₂₈H₃₁N₆O₃ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 499.2 ; 実測値 499.2. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8.47 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.28 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.22 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.41 (m, 1H), 4.52 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.39 (dd, J = 9.1, 5.2 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 10.0, 8.1 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 10.1, 5.3 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.95 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.67 – 2.58 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.98 (p, J = 7.4 Hz, 2H), 1.25 (s, 3H).

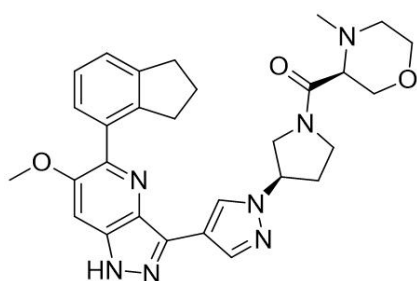
20

【0 7 2 6】

実施例 1 3 7. ((R)-3-(4-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピロリジン-1-イル)((S)-4-メチルモルホリン-3-イル)メタノン

【化 3 2 2】

30

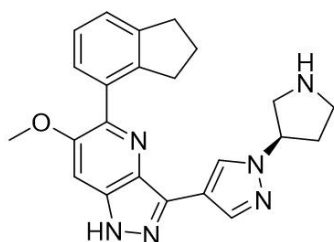


40

ステップ 1. (R)-5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-3-(1-(ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

50

【化 3 2 3】



10

本化合物を、実施例 1 2 9 (ステップ 2) に記載した手順に従って調製し、出発物質として (S)-3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレートに代わりの、(R)-3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレートを使用した。 $C_{23}H_{25}N_6O$ ($M+H$)⁺ に対する LC-MS 計算値: $m/z = 401.2$; 実測値 401.2

【0 7 2 7】

ステップ 2. ((R)-3-(4-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピロリジン-1-イル)((S)-4-メチルモルホリン-3-イル)メタノン

20

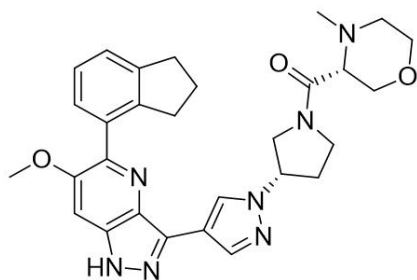
本化合物を、実施例 1 1 6 に記載した手順に従って調製し、出発物質として 3-(1-(アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンの代わりに、(R)-5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-3-(1-(ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン及び 2-ヒドロキシ酢酸の代わりに (S)-4-メチルモルホリン-3-カルボン酸を使用した。生成物を TFA として単離した。 $C_{29}H_{34}N_7O_3$ ($M+H$)⁺ に対する LC-MS 計算値: $m/z = 528.3$; 実測値 528.3

30

【0 7 2 8】

実施例 1 3 8. ((S)-3-(4-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピロリジン-1-イル)((R)-4-メチルモルホリン-3-イル)メタノン

【化 3 2 4】



40

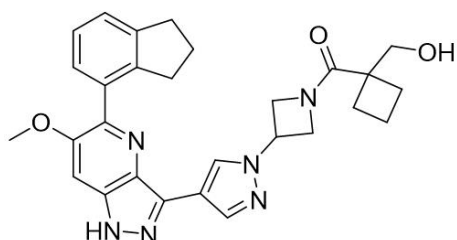
本化合物を、実施例 1 2 9 に記載した手順に従って調製し、出発物質として 2-ヒドロキシ酢酸の代わりに (R)-4-メチルモルホリン-3-カルボン酸を使用した。生成物

50

を T F A 塩として単離した。C₂₉H₃₄N₇O₃ (M+H)⁺ に対する L C - M S 計算値 : m/z = 528.3 ; 実測値 528.3

【0729】

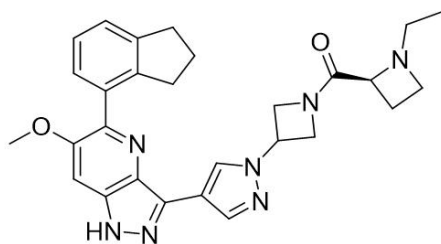
実施例 139. (3-(4-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル)(1-(ヒドロキシメチル)シクロブチル)メタノン
【化325】



本化合物を、実施例 116 に記載した手順に従って調製し、出発物質として 2-ヒドロキシ酢酸の代わりに 1-(ヒドロキシメチル)シクロブタン-1-カルボン酸を使用した。生成物を T F A 塩として単離した。C₂₈H₃₁N₆O₃ (M+H)⁺ に対する L C - M S 計算値 : m/z = 499.2 ; 実測値 499.3

【0730】

実施例 140. (S)-(3-(4-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル)(1-エチルアゼチジン-2-イル)メタノン
【化326】



本化合物を、実施例 116 に記載した手順に従って調製し、出発物質として 2-ヒドロキシ酢酸の代わりに (S)-1-エチルアゼチジン-2-カルボン酸を使用した。生成物を T F A 塩として単離した。C₂₈H₃₂N₇O₂ (M+H)⁺ に対する L C - M S 計算値 : m/z = 498.2 ; 実測値 498.2

【0731】

実施例 141. (S)-(3-(4-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル)(1-(2-フルオロエチル)アゼチジン-2-イル)メタノン

10

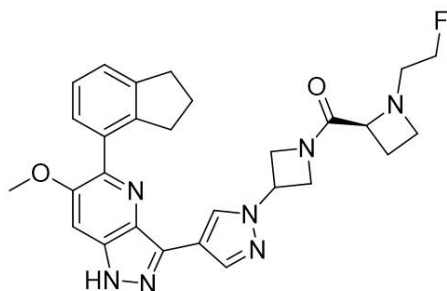
20

30

40

50

【化 3 2 7】



10

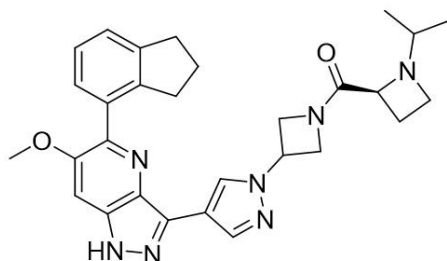
本化合物を、実施例 1 1 6 に記載した手順に従って調製し、出発物質として 2-ヒドロキシ酢酸の代わりに (S)-1-(2-フルオロエチル)アゼチジン-2-カルボン酸を使用した。生成物を TFA 塩として単離した。C₂₈H₃₁FN₇O₂ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 516.2 ; 実測値 516.2

【0 7 3 2】

実施例 1 4 2. (S)-(3-(4-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル)(1-イソプロピルアゼチジン-2-イル)メタノン

20

【化 3 2 8】



30

本化合物を、実施例 1 1 6 に記載した手順に従って調製し、出発物質として 2-ヒドロキシ酢酸の代わりに (S)-1-イソプロピルアゼチジン-2-カルボン酸を使用した。生成物を TFA 塩として単離した。C₂₉H₃₄N₇O₂ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 512.3 ; 実測値 512.3

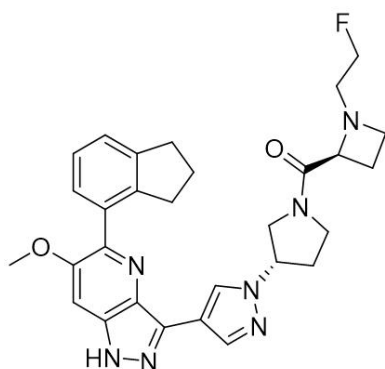
【0 7 3 3】

実施例 1 4 3. ((S)-3-(4-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピロリジン-1-イル)((S)-1-(2-フルオロエチル)アゼチジン-2-イル)メタノン

40

50

【化 3 2 9】



10

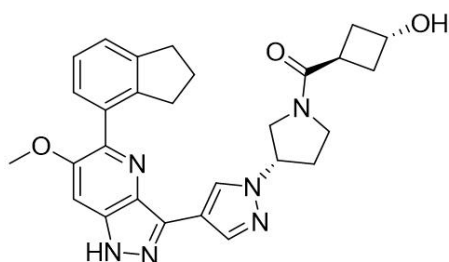
本化合物を、実施例 1 2 9 に記載した手順に従って調製し、出発物質として 2-ヒドロキシ酢酸の代わりに (S)-1-(2-フルオロエチル)アゼチジン-2-カルボン酸を使用した。生成物を TFA 塩として単離した。 $C_{29}H_{33}FN_7O_2$ ($M+H$)⁺ に対する LC-MS 計算値: $m/z = 530.3$; 実測値 530.3

【0 7 3 4】

実施例 1 4 4. ((S)-3-(4-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピロリジン-1-イル)((trans)-3-ヒドロキシシクロブチル)メタノン

20

【化 3 3 0】



30

本化合物を、実施例 1 2 9 に記載した手順に従って調製し、出発物質として 2-ヒドロキシ酢酸の代わりに (trans)-3-ヒドロキシシクロブタン-1-カルボン酸を使用した。生成物を TFA 塩として単離した。 $C_{28}H_{31}N_6O_3$ ($M+H$)⁺ に対する LC-MS 計算値: $m/z = 499.2$; 実測値 499.3

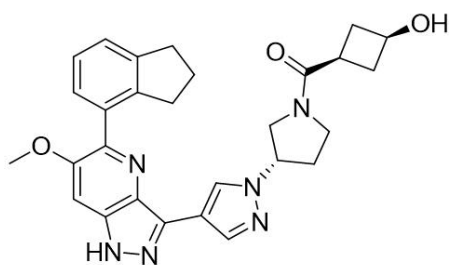
【0 7 3 5】

40

実施例 1 4 5. ((S)-3-(4-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピロリジン-1-イル)((cis)-3-ヒドロキシシクロブチル)メタノン

50

【化 3 3 1】



10

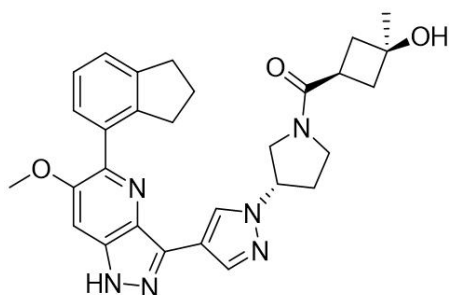
本化合物を、実施例 1 2 9 に記載した手順に従って調製し、出発物質として 2-ヒドロキシ酢酸の代わりに (c i s) - 3-ヒドロキシシクロブタン-1-カルボン酸を使用した。生成物を T F A 塩として単離した。C₂₈H₃₁N₆O₃ (M+H)⁺ に対する L C - M S 計算値: m/z = 499.2 ; 実測値 499.2

【0 7 3 6】

実施例 1 4 6. ((S) - 3 - (4 - (5 - (2 , 3 - ジヒドロ-1 H - インデン-4 - イル) - 6 - メトキシ-1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン-3 - イル) - 1 H - ピラゾール-1 - イル) ピロリジン-1 - イル) ((1 s , 3 r) - 3 - ヒドロキシ-3 -

20

【化 3 3 2】



30

本化合物を、実施例 1 2 9 に記載した手順に従って調製し、出発物質として 2-ヒドロキシ酢酸の代わりに (1 s , 3 s) - 3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブタン-1-カルボン酸を使用した。生成物を T F A 塩として単離した。C₂₉H₃₃N₆O₃ (M+H)⁺ に対する L C - M S 計算値: m/z = 513.2 ; 実測値 513.2

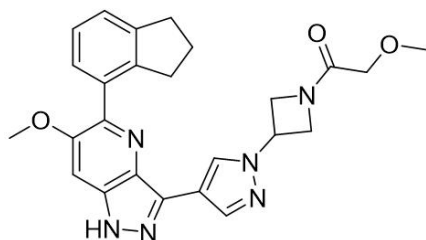
【0 7 3 7】

実施例 1 4 7. 1 - (3 - (4 - (5 - (2 , 3 - ジヒドロ-1 H - インデン-4 - イル) - 6 - メトキシ-1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン-3 - イル) - 1 H - ピラゾール-1 - イル) アゼチジン-1 - イル) - 2 - メトキシエタン-1 - オン

40

50

【化 3 3 3】



10

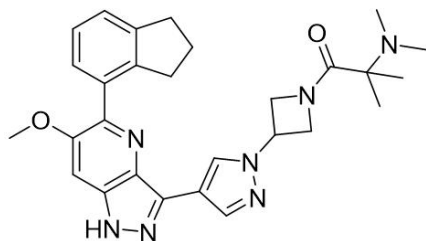
本化合物を、実施例 1 1 6 に記載した手順に従って調製し、出発物質として 2-ヒドロキシ酢酸の代わりに 2-メトキシ酢酸を使用した。生成物を TFA 塩として単離した。 $C_{25}H_{27}N_6O_3$ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: $m/z = 459.2$; 実測値 459.2

【0 7 3 8】

実施例 1 4 8. 1-(3-(4-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル)-2-(ジメチルアミノ)-2-メチルプロパン-1-オン

20

【化 3 3 4】



30

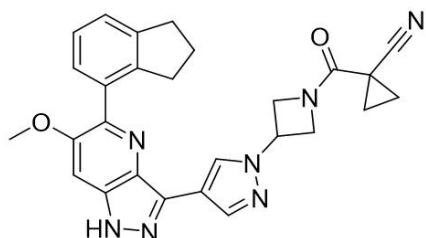
本化合物を、実施例 1 1 6 に記載した手順に従って調製し、出発物質として 2-ヒドロキシ酢酸の代わりに 2-(ジメチルアミノ)-2-メチルプロパン酸を使用した。生成物を TFA 塩として単離した。 $C_{28}H_{34}N_7O_2$ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: $m/z = 500.2$; 実測値 500.2

【0 7 3 9】

実施例 1 4 9. 1-(3-(4-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボニル)シクロプロパン-1-カルボニトリル

【化 3 3 5】

40



50

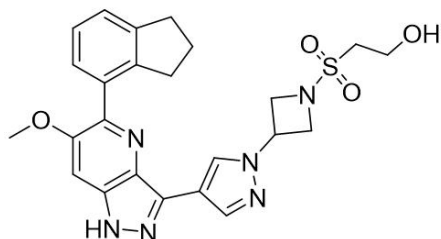
本化合物を、実施例 116 に記載した手順に従って調製し、出発物質として 2-ヒドロキシ酢酸の代わりに 1-シアノシクロプロパン-1-カルボン酸を使用した。生成物を TFA 塩として単離した。 $C_{27}H_{26}N_7O_2$ ($M+H$)⁺ に対する LC-MS 計算値: $m/z = 480.2$; 実測値 480.2

【0740】

実施例 150. 2-((3-((4-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル)スルホニル)エタン-1-オール

【化336】

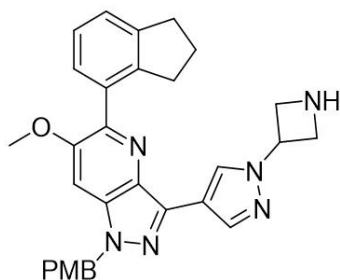
10



ステップ 1. 3-((1-((アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

【化337】

20



30

5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-3-ヨード-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン (0.8 g、1.56 mmol)、3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.71 g、2.03 mmol)、ジシクロヘキシル (2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル-2-イル)ホスフィン (2'-アミノビフェニル-2-イル) (クロロ)パラジウム (1:1) (0.12 g、0.156 mmol) 及び炭酸セシウム (0.66 g、2.03 mmol) をセプタム付きバイアル内に入れた。3回の真空/N₂後、1,4-ジオキサン (10 mL) 及び水 (2 mL) を添加し、反応混合物を 60 °C で 1 時間攪拌した。次いで、それを室温まで冷却し、EtOAc/水で希釈した。有機相を分離してブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させて真空中で濃縮し、残留物を Biotage Isolera によって精製した。

40

【0741】

TFA (5 mL) 及び DCM (5 mL) を得られた中間体に添加し、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。次いで、それを真空中で濃縮し、反応物を飽和 NaHCO₃ 溶液で中和した。生成物を DCM で抽出した。有機相をブラインで洗浄して Na₂SO₄ 上で乾燥

50

させ、濃縮して所望の生成物を得た。 $C_{30}H_{31}N_6O_2$ ($M+H$)⁺に対するLC-MS計算値： $m/z = 507.2$ ；実測値 507.2

【0742】

ステップ2. 2-((3-(4-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル)スルホニル)エタン-1-オール

DCM (1ml) 中の3-(1-(アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン (10mg、0.020mmol) 及びTEA (6μl、0.04mmol) の溶液に、0℃で2-ヒドロキシエタン-1-スルホニルクロリド (3mg、0.020mmol) を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、それをブラインでクエンチし、生成物をDCMで抽出した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させて真空中で濃縮した。

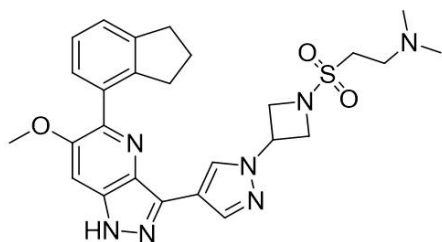
【0743】

残留物をDCM (0.5ml) 中に溶解し、トリフルオロメタンスルホン酸 (0.2ml) を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、混合物を飽和NaHCO₃溶液で中和し、生成物をDCMで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させて真空中で濃縮した。混合物をCH₃CNで希釈し、分取LCMS (XBridge C18カラム、0.1% TFAを含有するアセトニトリル/水のグラジエントで、60mL/分の流速で溶出) によって精製した。生成物をTFA塩として単離した。 $C_{24}H_{27}N_6O_4S$ ($M+H$)⁺に対するLC-MS計算値： $m/z = 495.2$ ；実測値 495.1

【0744】

実施例151. 2-((3-(4-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル)スルホニル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン

【化338】



本化合物を、実施例150に記載した手順に従って調製し、出発物質として2-ヒドロキシエタン-1-スルホニルクロリドの代わりに2-(ジメチルアミノ)エタン-1-スルホニルクロリドを使用した。生成物をTFA塩として単離した。 $C_{26}H_{32}N_7O_3S$ ($M+H$)⁺に対するLC-MS計算値： $m/z = 522.2$ ；実測値 522.2

【0745】

実施例152. 3-(4-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボン酸2-メトキシエチル

10

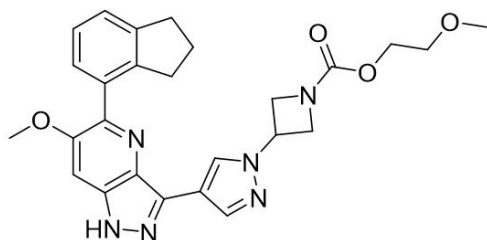
20

30

40

50

【化 3 3 9】



10

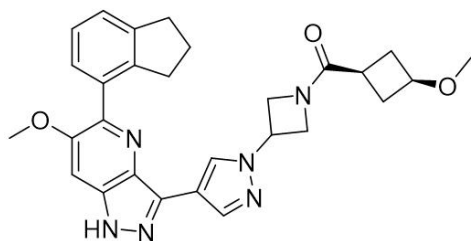
本化合物を、実施例 150 に記載した手順に従って調製し、出発物質として 2-ヒドロキシエタン-1-スルホニルクロリドの代わりにカルボノクロリド酸 2-メトキシエチルを使用した。生成物を TFA 塩として単離した。 $C_{26}H_{29}N_6O_4$ ($M+H$)⁺ に対する LC-MS 計算値: $m/z = 489.2$; 実測値 489.2

【0746】

実施例 153. (3-(4-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル)((1s, 3s)-3-メトキシシクロブチル)メタノン

20

【化 3 4 0】



30

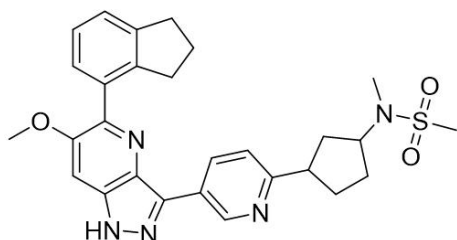
本化合物を、実施例 116 に記載した手順に従って調製し、出発物質として 2-ヒドロキシ酢酸の代わりに (1s, 3s)-3-メトキシシクロブタン-1-カルボン酸を使用した。生成物を TFA 塩として単離した。 $C_{28}H_{31}N_6O_3$ ($M+H$)⁺ に対する LC-MS 計算値: $m/z = 499.2$; 実測値 499.2

【0747】

実施例 154. N-(3-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロペンチル)-N-メチルメタンスルホンアミド

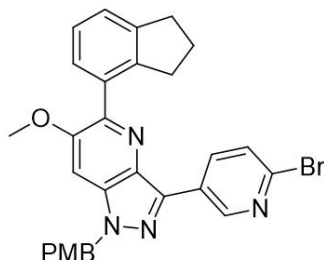
【化 3 4 1】

40



50

ステップ１．３－（６－ブロモピリジン－３－イル）－５－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）－６－メトキシ－１－（４－メトキシベンジル）－１Ｈ－ピラゾロ
[４，３－b]ピリジン
【化３４２】



10

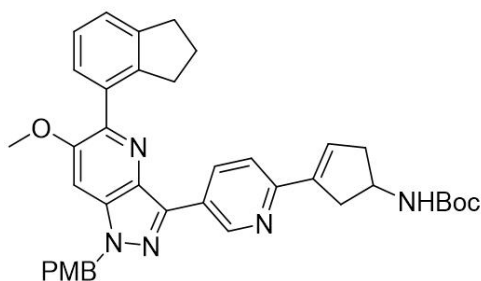
ジオキサン（３５ｍＬ）及び水（８ｍＬ）中の５－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）－３－ヨード－６－メトキシ－１－（４－メトキシベンジル）－１Ｈ－ピラゾロ
[４，３－b]ピリジン（３．５ｇ、６．８４ｍｍｏｌ）、（６－ブロモピリジン－３－イル）ボロン酸（２．５ｇ、１２．３２ｍｍｏｌ）、 $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ （１．５ｇ）及び Cs_2CO_3 （３．５ｇ）を共に混合した。反応混合物を窒素でパージし、 70°C で４時間加熱した。得られた溶液を濾過して固体を DCM で洗浄した。濾液画分を組み合わせ、真空中で濃縮し、生成物を Biotage Isolera によって精製した。 $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{BrN}_4\text{O}_2$ （ $\text{M}+\text{H}$ ） $^+$ に対する LCMS 計算値： $m/z = 541.3$ ；実測値：５４１．３

20

【０７４８】

ステップ２．（３－（５－（５－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）－６－メトキシ－１－（４－メトキシベンジル）－１Ｈ－ピラゾロ[４，３－b]ピリジン－３－イル）ピリジン－２－イル）シクロペント－３－エン－１－イル）カルバミン酸 tert -ブチル
【化３４３】

30



40

１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）及び水（２ｍＬ）中の３－（６－ブロモピリジン－３－イル）－５－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）－６－メトキシ－１－（４－メトキシベンジル）－１Ｈ－ピラゾロ[４，３－b]ピリジン（１．０６ｇ、２．０ｍｍｏｌ）、（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）シクロペント－３－エン－１－イル）カルバミン酸 tert -ブチル（０．７３ｇ、２．３５ｍｍｏｌ）、 Cs_2CO_3 （１．０ｇ）及び X-Phos Pd G2 （２５０ｍｇ）を共に混合し、窒素でフラッシュした。混合物を密封し、 80°C で３時間加熱した。反応物を濾過して濾液を真空中で濃縮した。粗物質を Biotage Isolera で精製し、所望の生成物を得た。 $\text{C}_{39}\text{H}_{42}\text{N}_5\text{O}_4$ （ $\text{M}+\text{H}$ ） $^+$ に対する LCM

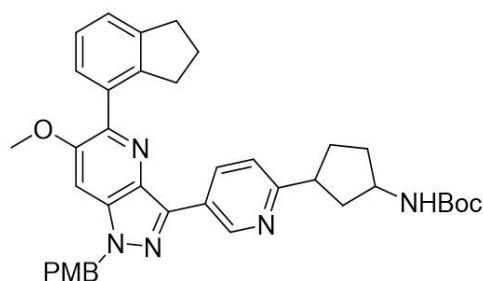
50

S 計算値: $m/z = 644.3$; 実測値: 644.4 .

【0749】

ステップ3. (3-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロペンチル)カルバミン酸tert-ブチル

【化344】



10

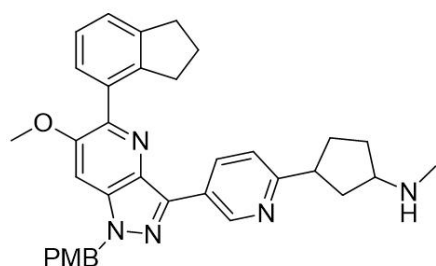
メタノール (20 mL) 及び 1,4-ジオキサン (20 mL) の溶液中の (3-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロペント-3-エン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチル (1.2 g、1.86 mmol) 及び Pd/C (0.30 g) の混合物を、50 psi の水素下において一晩攪拌した。次いで、それを濾過して真空中で濃縮した。粗物質を Biotage Isolera で精製し、所望の生成物を得た。C₃₉H₄₄N₅O₄ (M+H)⁺ に対する LCMS 計算値: $m/z = 646.3$; 実測値: 646.4 .

20

【0750】

ステップ4. 3-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-N-メチルシクロペンタン-1-アミン

【化345】



30

40

2 M LAH の THF 溶液 (2 mL) を、THF (5 mL) 中の (3-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロペンチル)カルバミン酸tert-ブチル (0.70 g、1.084 mmol) の溶液に、ドライアイス-ヘキサン浴中での冷却時にゆっくりと添加した。反応混合物を室温まで加温し、一晩攪拌した。反応物を氷で慎重にクエンチした。それに 20 mL の 1 N NaOH 溶液を添加した。生成物を DCM 2 × 20 mL で抽出した。有機相を分離して Celite に通して濾過し、Na₂SO₄ 上で乾燥させて真空中で濃縮した。得られた物質をさらに精製することなく次のステップに使用した。C₃₅H₃₈N₅O₂ (M+H)

50

⁺に対するLCMS計算値： $m/z = 560.3$ ；実測値： 560.4 。

【0751】

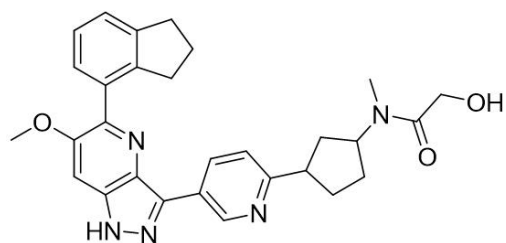
ステップ5. N-(3-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロペンチル)-N-メチルメタンスルホンアミド

メタンスルホニルクロリド(8mg、0.071mmol)を、THF(0.5mL)中の3-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-N-メチルシクロペンタン-1-アミン(4mg、7.2μmol)及びDIPEA(50mg)の溶液に添加し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。この溶液に、0.5mLのトリフル酸/DCM(1:1)混合物を添加し、反応物を室温でさらに1時間攪拌した。次いで、混合物を飽和NaHCO₃溶液で中和し、生成物をDCMで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させて真空中で濃縮した。混合物をCH₃CNで希釈し、分取LCMS(XBridge C18カラム、0.1%TFAを含有するアセトニトリル/水のグラジエントで、60mL/分の流速で溶出)によって精製した。C₂₈H₃₂N₅O₃S (M+H)⁺に対するLCMS計算値： $m/z = 518.2$ ；実測値： 518.3

【0752】

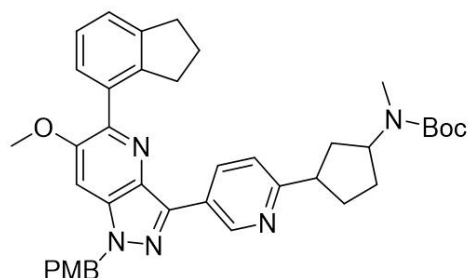
実施例155. N-(3-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロペンチル)-2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド(ピーク1)

【化346】



ステップ1. (3-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロペンチル)(メチル)カルバミン酸tert-ブチル

【化347】



Boc無水物(0.20g)を、ジクロロメタン(5mL)中の3-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1-(4-メトキシベン

ジル) - 1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル) - N-メチルシクロペンタン-1-アミン (0.10 g, 0.18 mmol) 及びトリエチルアミン (0.5 mL) の溶液に添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。水を反応混合物に添加し、所望の生成物をDCMで抽出した。有機相を組み合わせ、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮してBiotage Isoleraによって精製した。C₄₀H₄₆N₅O₄ (M+H)⁺に対するLCMS計算値: m/z = 660.3; 実測値: 660.4

【0753】

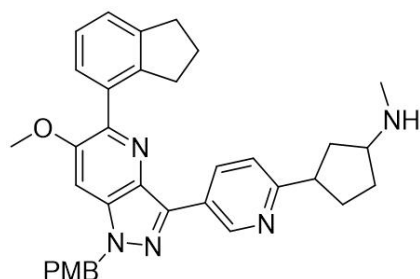
2つのエナンチオマーを、キラルカラムPhenomenex Lux 5um i-Amylose-1 (21.2 x 250 mm) を用いて25%メタノールのCO₂ 溶液 (65 mL/分) で溶出し、キラル分取SFC上で分離した。

10

【0754】

ステップ2. 3-(5-(5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-N-メチルシクロペンタン-1-アミン (ピーク1)

【化348】



20

2 mLの4N HClのジオキサン溶液を、0.5 mLのメタノール中の(3-(5-(5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロペンチル) (メチル)カルバミン酸tert-ブチル (10 mg, 0.015 mmol) (キラル分離からのピーク1) の溶液に添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した後、溶媒を真空中で除去し、得られた所望の生成物のHCl塩をさらに精製することなく次のステップに使用した。C₃₅H₃₈N₅O₂ (M+H)⁺に対するLCMS計算値: m/z = 560.3; 実測値: 560.4

30

【0755】

ステップ3. N-(3-(5-(5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロペンチル)-2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド (ピーク1)

HATU (10 mg) を、3-(5-(5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-N-メチルシクロペンタン-1-アミン (5 mg, 8.93 µmol, ピーク1)、2-ヒドロキシ酢酸 (7 mg, 0.089 mmol) 及びDIPEA (50 mg) DMF (0.5 mL) の溶液に添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌してから、水を添加して所望の生成物をDCMで抽出した。有機画分を組み合わせ、硫酸ナトリウム上で乾燥させて真空中で濃縮した。

40

【0756】

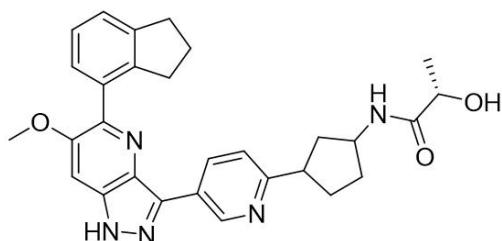
残留物をDCM (2 mL) 中に溶解し、トリフルオロメタンスルホン酸 (0.66 g, 4.4 mmol) を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、混合物を飽和NaHCO₃ 溶液で中和し、生成物をDCMで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、

50

硫酸ナトリウム上で乾燥させて真空中で濃縮した。混合物を CH_3CN で希釈し、分取LCMS (X Bridge C18カラム、0.1% TFAを含有するアセトニトリル／水のグラジエントで、60 mL／分の流速で溶出) によって精製した。 $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺に対するLCMS計算値： $m/z = 498.2$ ；実測値：498.3
【0757】

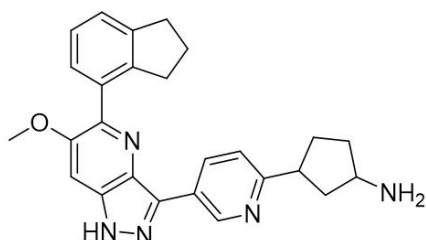
実施例156. (2S)-N-(3-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロペンチル)-2-ヒドロキシプロパンアミド
【化349】

10



ステップ1. 3-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロペンタン-1-アミン
【化350】

20



30

(3-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロペンチル)カルバミン酸tert-ブチル (0.10 g、0.155 mmol) をDCM (2 mL) 中に溶解し、トリフルオロメタンスルホン酸 (0.66 g、4.4 mmol) を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、混合物を飽和 NaHCO_3 溶液で中和し、生成物をDCMで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させて真空中で濃縮した。 $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺に対するLCMS計算値： $m/z = 426.3$ ；実測値：426.4
【0758】

40

ステップ2. (2S)-N-(3-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロペンチル)-2-ヒドロキシプロパンアミド

HATU (10 mg) を、DMF (0.5 mL) 中の3-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロペンタン-1-アミン (0.005 g、11.7 μmol)、(S)-2-ヒドロキシプロパン酸 (8.25 mg、0.092 mmol) 及びDIPEA (50 mg) の溶液に添加し、反応混合物を室温で1時間攪拌した

50

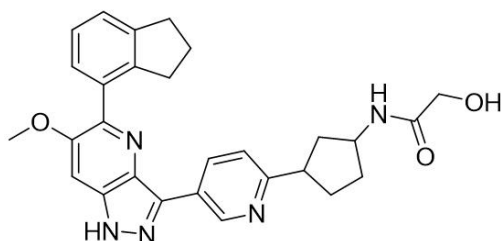
。次いで、反応混合物を4.5 mLのメタノールで希釈し、濾過して分取LCMS (X Bridge C18カラム、0.1% TFAを含有するアセトニトリル／水のグラジエントで、60 mL／分の流速で溶出) によって精製した。 $C_{29}H_{32}N_5O_3$ (M+H)⁺ に対するLCMS計算値: $m/z = 498.2$; 実測値: 498.3

【0759】

実施例157. N-(3-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロペンチル)-2-ヒドロキシアセトアミド

【化351】

10



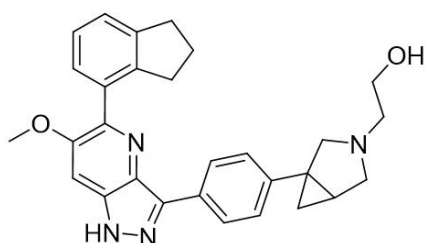
HATU (10 mg) を、DMF (0.5 mL) 中の3-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロペンタン-1-アミン (5 mg、11.7 μ mol)、2-ヒドロキシ酢酸 (7 mg、0.092 mmol) 及びDIPEA (50 mg) の溶液に添加し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、反応混合物を4.5 mLのメタノールで希釈し、濾過して分取LCMS (X Bridge C18カラム、0.1% TFAを含有するアセトニトリル／水のグラジエントで、60 mL／分の流速で溶出) によって精製した。 $C_{28}H_{30}N_5O_3$ (M+H)⁺ に対するLCMS計算値: $m/z = 484.2$; 実測値: 484.4

【0760】

実施例158. 2-(1-(4-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)フェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)エタン-1-オール

【化352】

30

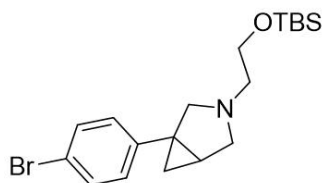


40

ステップ1. 1-(4-ブロモフェニル)-3-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン

50

【化 3 5 3】



DCM (42.0 ml) 中の 1-(4-ブロモフェニル)-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン (1.0 g、4.20 mmol) 及び 2-(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) アセトアルデヒド (3.66 g、21.00 mmol) の溶液に、トリアセトキシヒドロホウ酸ナトリウム (2.67 g、12.60 mmol) を添加し、得られた混合物を室温で 20 時間攪拌した。その後、溶液を水で希釈し、生成物を DCM で抽出した。組み合わせた有機相を飽和 NaCl 水溶液で洗浄して Na₂SO₄ で乾燥させ、次いで濾過して濃縮乾固した。次いで、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物を得た。C₁₉H₃₁BrNOSi (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 396.1; 実測値 396.3.

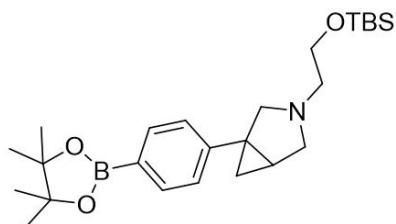
10

【0761】

ステップ 2. 3-(2-(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) エチル)-1-(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) フェニル)-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン

20

【化 3 5 4】



30

ジオキサン (30 ml) 中の 1-(4-ブロモフェニル)-3-(2-(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) エチル)-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン (1.62 g、4.09 mmol)、ビス(ピナコラト) ジボロン (1.45 g、5.72 mmol)、PdCl₂dppf*DCM (0.501 g、0.613 mmol) 及び酢酸カリウム (1.2 g、12.26 mmol) の混合物を 85 °C まで 20 時間加熱した。次いで、反応混合物を Celite に通して濾過し、EtOAc で洗浄して濃縮した。次いで、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物を得た。C₂₅H₄₃BNO₃Si (M+H)⁺ に対する LCMS 計算値: m/z = 444.3; 実測値: 444.5.

40

【0762】

ステップ 3. 2-(1-(4-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4,3-b] ピリジン-3-イル) フェニル)-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-イル) エタン-1-オール

ジオキサン (1 ml) 及び水 (0.1 ml) 中の 5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-3-ヨード-6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4,3-b] ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (30 mg、0.061 mmol)、3-(2-(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) エチル)-1-(4-(4,4,5,5-テ

50

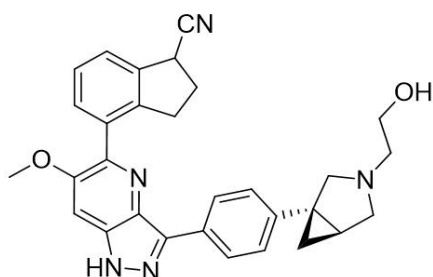
トラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル) -3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン (54 mg、0. 122 mmol)、Xphos Pd G2 (10 mg、0. 012 mmol)、及びリン酸カリウム (39 mg、0. 183 mmol) の混合物を、80 °Cまで20時間加熱した。その後、溶液を室温まで冷却し、水で希釈してEtOAcで抽出した。組み合わせた有機相を飽和NaCl水溶液で洗浄してNa₂SO₄上で乾燥させ、次いで濾過して濃縮乾固した。次いで、残留物をDCM (1 mL) 中に溶解し、TFA (1 mL) を添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、分取LCMS (XBridge C18カラム、0. 1% TFAを含有するアセトニトリル/水のグラジエントで、60 mL/分の流速で溶出) によって精製した。C₂₉H₃₁N₄O₂ (M+H)⁺に対するLCMS計算値: m/z = 467. 2; 実測値 467. 3.

10

【0763】

実施例159. 4-(3-(4-((1R, 5S)-3-(2-ヒドロキシエチル)-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-1-イル) フェニル) -6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボニトリル

【化355】

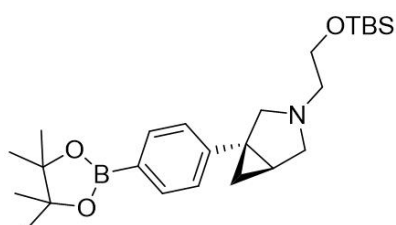


20

ステップ1. (1R, 5S)-3-(2-((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) エチル) -1-(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) フェニル) -3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン

30

【化356】



40

本化合物を、実施例158に記載した手順に従って調製し、1-(4-ブロモフェニル) -3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサンの代わりに(1R, 5S)-1-(4-ブロモフェニル) -3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサンを使用した。C₂₅H₄₃BN₃O₃Si (M+H)⁺に対するLCMS計算値: m/z = 444. 3; 実測値: 444. 5

【0764】

ステップ2. 4-(3-(4-((1R, 5S)-3-(2-ヒドロキシエチル)-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-1-イル) フェニル) -6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-

50

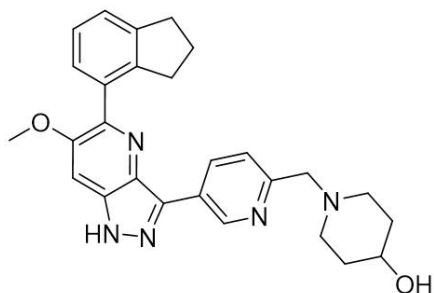
カルボニトリル

本化合物を、実施例 158 に記載した手順に従って調製し、出発物質として 5- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) -3-ヨード-6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル及び 3- (2- (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) エチル) -1- (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) フェニル) -3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサンに代わって、4- (3-ヨード-6-メトキシ-1- (2- (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) -1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボニトリル及び (1R, 5S) -3- (2- (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) エチル) -1- (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) フェニル) -3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサンを使用した。C₃₀H₃₀N₅O₂ (M+H)⁺ に対する LCMS 計算値: m/z = 492. 2; 実測値: 492. 4

【0765】

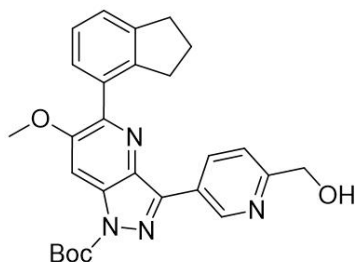
実施例 160. 1- ((5- (5- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) -6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) メチル) ピペリジン-4-オール

【化357】



ステップ 1. 5- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) -3- (6- (ヒドロキシメチル) ピリジン-3-イル) -6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

【化358】



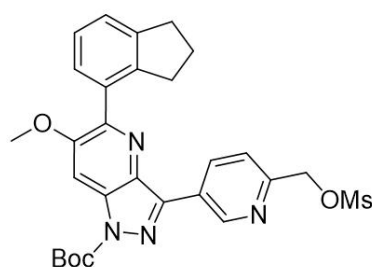
ジオキサン (20 mL) 及び水 (2. 0 mL) 中の 5- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) -3-ヨード-6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1. 5 g、3. 05 mmol)、(5- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジン-2-イル) メタノール (1. 8 g、7. 63 mmol)、XPhos Pd G2 (0. 48 g、0. 61 mmol)、及びリン酸カリウム (2. 59 g、12. 21 mmol) の混合物

を、80℃まで20時間加熱した。その後、溶液を室温まで冷却し、水で希釈して生成物をEtOAcで抽出した。組み合わせた有機相を飽和NaCl水溶液で洗浄してNa₂SO₄で乾燥させ、次いで濾過して濃縮乾固した。次いで、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物を得た。C₂₇H₂₉N₄O₄ (M+H)⁺に対するLCMS計算値：m/z = 473.2；実測値：473.1。

【0766】

ステップ2. 5 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メトキシ-3-(6-((メチルスルホニル)オキシ)メチル)ピリジン-3-イル) - 1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【化359】



DCM (10 mL) 中の5 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 3-(6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル) - 6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (400 mg、0.846 mmol) 及びN, N-ジイソプロピルエチルアミン (591 µL、3.39 mmol) の溶液に、塩化メタンスルホニル (200 µL、2.54 mmol) を添加した。得られた溶液を室温で1.5時間攪拌した。次いで、反応物を飽和NaHCO₃水溶液でクエンチしてDCMで抽出し、Na₂SO₄上で乾燥させて濃縮した。粗生成物を次のステップに直接使用した。C₂₈H₃₁N₄O₆S (M+H)⁺に対するLCMS計算値：m/z = 551.2；実測値：551.0。

【0767】

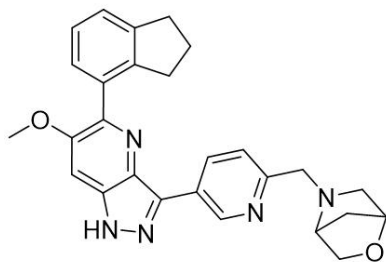
ステップ3. 1 - ((5 - (5 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-オール

DMF (0.5 mL) 中の5 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メトキシ-3-(6-((メチルスルホニル)オキシ)メチル)ピリジン-3-イル) - 1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (30 mg、0.054 mmol)、ピペリジン-4-オール (11 mg、0.109 mmol)、及び炭酸カリウム (23 mg、0.163 mmol) の混合物を、50℃まで2時間加熱した。その後、溶液を室温まで冷却し、水で希釈してDCMで抽出した。組み合わせた有機相を飽和NaCl水溶液で洗浄してNa₂SO₄で乾燥させ、次いで濾過して濃縮乾固した。次いで、残留物をDCM (1 mL) 中に溶解し、TFA (1 mL) を添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、分取LCMS (XBridge C18カラム、0.1% TFAを含有するアセトニトリル/水のグラジエントで、60 mL/分の流速で溶出) によって精製した。C₂₇H₃₀N₅O₂ (M+H)⁺に対するLCMS計算値：m/z = 456.2；実測値 456.2。

【0768】

実施例161. 5 - ((5 - (5 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)メチル) - 2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン

【化 3 6 0】



10

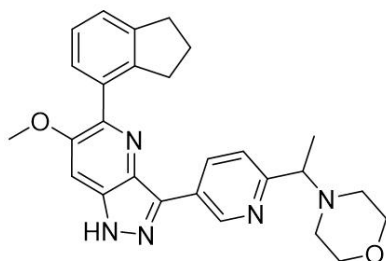
本化合物を、実施例 160 に記載した手順に従って調製し、ピペリジン-4-オールの代わりに 2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン塩酸塩を使用した。C₂₇H₂₈N₅O₂ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 454.2; 実測値 454.1.

【0769】

実施例 162. 4-(1-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4,3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) エチル) モルホリン

20

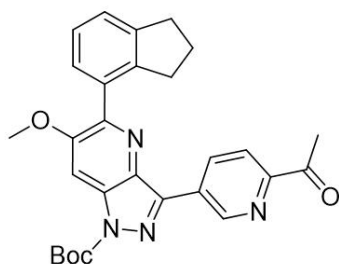
【化 3 6 1】



30

ステップ 1. 3-(6-アセチルピリジン-3-イル)-5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4,3-b] ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

【化 3 6 2】



40

ジオキサン (4 ml) 及び水 (0.4 ml) 中の 5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-3-ヨード-6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4,3-b] ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.30 g, 0.611 mmol)、1-(5-(

50

4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジン-2-イル) エタン-1-オン (0.27 g、1.093 mmol)、SPhos Pd G3 (0.095 g、0.122 mmol)、及び炭酸セシウム (0.6 g、1.832 mmol) の混合物を80℃で2時間加熱した。その後、溶液を室温まで冷却し、水で希釈してEtOAcで抽出した。組み合わせた有機相を飽和NaCl水溶液で洗浄してNa₂SO₄で乾燥させ、次いで濾過して濃縮乾固した。次いで、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物を得た。C₂₈H₂₉N₄O₄ (M+H)⁺に対するLCMS計算値: m/z = 485.2; 実測値: 485.0.

【0770】

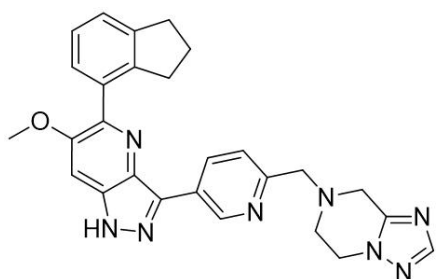
ステップ2. 4-(1-(5-(5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)エチル)モルホリン

DCM (1 mL) 中の3-(6-アセチルピリジン-3-イル)-5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (30 mg、0.062 mmol)、モルホリン (11 mg、0.124 mmol)、及びトリアセトキシヒドロホウ酸ナトリウム (26 mg、0.124 mmol) の混合物を、室温で20時間撹拌した。その後、溶液を水で希釈してDCMで抽出した。組み合わせた有機相を飽和NaCl水溶液で洗浄してNa₂SO₄で乾燥させ、次いで濾過して濃縮乾固した。次いで、残留物をDCM (1 mL) 中に溶解し、TFA (1 mL) を添加した。混合物を室温で1時間撹拌し、分取LCMS (XBridge C18カラム、0.1% TFAを含有するアセトニトリル/水のグラジエントで、60 mL/分の流速で溶出) によって精製した。C₂₇H₃₀N₅O₂ (M+H)⁺に対するLCMS計算値: m/z = 456.2; 実測値 456.2.

【0771】

実施例163. 7-(5-(5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン

【化363】



本化合物を、実施例160に記載した手順に従って調製し、ピペリジン-4-オールに代わって5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジンを使用した。C₂₇H₂₇N₈O (M+H)⁺に対するLCMS計算値: m/z = 479.2; 実測値 479.0.

【0772】

実施例164. 4-(5-(5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-カルボニトリル

10

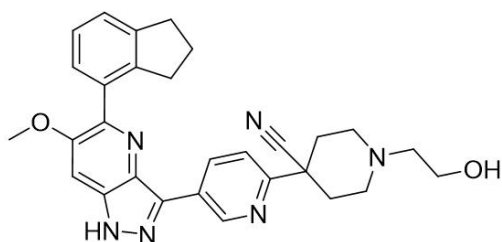
20

30

40

50

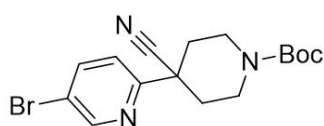
【化 3 6 4】



10

ステップ 1. 4- (5-ブロモピリジン-2-イル) -4-シアノピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

【化 3 6 5】



20

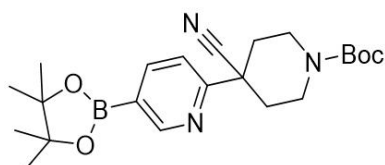
THF (48 ml) 中の 4-シアノピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (2.0 g, 9.51 mmol) の溶液に、0℃でナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドの THF 溶液 (1.0 M, 12.4 ml, 12.4 mmol) を滴下した。得られた溶液を室温で攪拌した。1 時間後、5-ブロモ-2-フルオロピリジン (2.5 g, 14.27 mmol) を滴下し、得られた溶液を室温で 20 時間攪拌した。その後、溶液を水でクエンチして DCM で抽出した。組み合わせた有機相を飽和 NaCl 水溶液で洗浄して Na₂SO₄ で乾燥させ、次いで濾過して濃縮乾固した。次いで、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物を得た。C₁₂H₁₃BrN₃O₂ (M-C₄H₇)⁺ に対する LCMS 計算値: m/z = 310.0; 実測値: 309.9.

30

【0 7 7 3】

ステップ 2. 4-シアノ-4- (5- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジン-2-イル) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

【化 3 6 6】



40

ジオキサン (50 ml) 中の 4- (5-ブロモピリジン-2-イル) -4-シアノピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (2.50 g, 6.83 mmol)、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ (1, 3, 2-ジオキサボロラン) (2.4 g, 9.6 mmol)、PdCl₂dppf・DCM (0.836 g, 1.02 mmol)、及び酢酸カリウム (2.01 g, 20.5 mmol) の混合物を、85℃で 20 時間加熱した。次いで、反応混合物を celite に通して濾過し、EtOAc で洗浄して濃縮した。次いで、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、

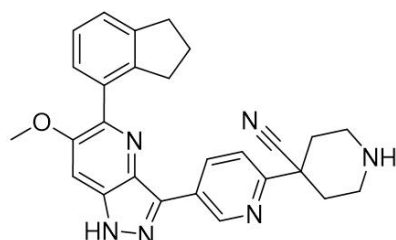
50

所望の生成物を得た。 $C_{18}H_{25}BN_3O_4$ ($M - C_4H_7$)⁺に対するLCMS計算値： $m/z = 358.2$ ；実測値： 358.1 。

【0774】

ステップ3. 4-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル

【化367】



ジオキサン(3mL)及び水(0.3mL)中の5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-3-ヨード-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(265mg、0.539mmol)、4-シアノー
4-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(446mg、1.08mmol)、SPhos Pd G3(84mg、0.108mmol)、及び炭酸セシウム(527mg、1.618mmol)の混合物を、80℃まで20時間加熱した。その後、溶液を室温まで冷却し、水で希釈してEtOAcで抽出した。組み合わせた有機相を飽和NaCl水溶液で洗浄してNa₂SO₄で乾燥させ、次いで濾過して濃縮乾固した。次いで、残留物をDCM(3mL)中に溶解し、TFA(2mL)を添加した。溶液を室温で1時間攪拌した。次いで、溶媒を除去して残留物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物を得た。 $C_{27}H_{27}N_6O$ ($M+H$)⁺に対するLCMS計算値： $m/z = 451.2$ ；実測値： 451.2 。

【0775】

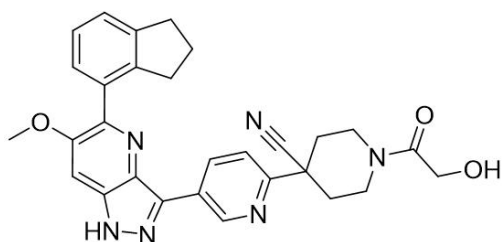
ステップ4. 4-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-(2-ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-カルボニトリル

DCM(1mL)中の4-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル(30mg、0.067mmol)、2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)アセトアルデヒド(35mg、0.200mmol)、及びトリアセトキシヒドロホウ酸ナトリウム(28mg、0.133mmol)の混合物を、室温で20時間攪拌した。その後、溶液を水で希釈してDCMで抽出した。組み合わせた有機相を飽和NaCl水溶液で洗浄してNa₂SO₄で乾燥させ、次いで濾過して濃縮乾固した。次いで、残留物をDCM(1mL)中に溶解し、TFA(1mL)を添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、分取LCMS(XBridge C18カラム、0.1%TFAを含有するアセトニトリル/水のグラジエントで、60mL/分の流速で溶出)によって精製した。 $C_{29}H_{31}N_6O_2$ ($M+H$)⁺に対するLCMS計算値： $m/z = 495.2$ ；実測値 495.0。

【0776】

実施例165. 4-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-(2-ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-カルボニトリル

【化 3 6 8】



10

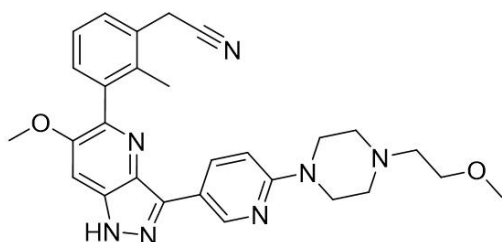
DMF (0.5 mL) 中の 4-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル (30 mg、0.067 mmol)、2-ヒドロキシ酢酸 (5 mg、0.067 mmol)、HATU (38 mg、0.10 mmol)、及び N,N-ジイソプロピルエチルアミン (23 μ L、0.133 mmol) の混合物を、室温で 1 時間攪拌した。次いで、混合物を MeCN で希釈し、分取 LCMS (X Bridge C18 カラム、0.1% TFA を含有するアセトニトリル/水のグラジエントで、60 mL/分の流速で溶出) によって精製した。C₂₉H₂₉N₆O₃ (M+H)⁺ に対する LCMS 計算値: m/z = 509.2; 実測値 509.0.

20

【0777】

実施例 166. 2-(3-(6-メトキシ-3-(6-(4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)-2-メチルフェニル)アセトニトリル

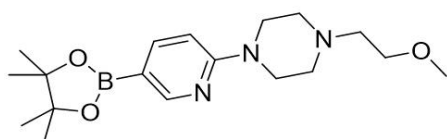
【化 3 6 9】



30

ステップ 1. 1-(2-メトキシエチル)-4-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン

【化 3 7 0】



40

本化合物を、実施例 89、ステップ 1 に記載した手順に従って調製し、出発物質として 2-ブロモエタン-1-オール の代わりに 1-ブロモ-2-メトキシエタン を使用した。生成物を TFA 塩として単離した。C₁₂H₂₁BN₃O₃ (ボロン酸, M+H)⁺ に対する LCMS 計算値: m/z = 266.2, 実測値: 266.3.

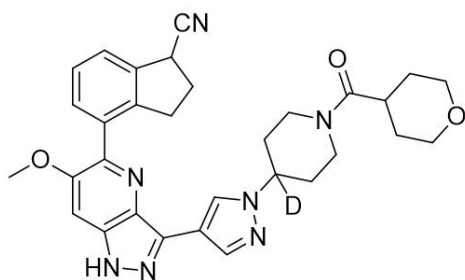
【0778】

50

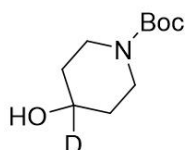
ステップ 2. 2-(3-(6-メトキシ-3-(6-(4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)-2-メチルフェニル)アセトニトリル

本化合物を、実施例 89、ステップ 2 に記載した手順に従って調製し、出発物質として 2-(4-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)エタン-1-オールの代わりに、1-(2-メトキシエチル)-4-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジンを使用した。混合物を、分取 LCMS (XBridge C18 カラム、0.1% TFA を含有するアセトニトリル/水のグラジエントで、60 mL/分の流速で溶出) によって精製した。生成物を TFA 塩として単離した。C₂₈H₃₂N₇O₂ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 498.3, 実測値 498.4. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13.40 - 12.90 (s, 1H), 9.89 - 9.71 (s, 1H), 8.48 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 1H), 7.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.69 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.57 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.39 - 3.32 (m, 5H), 3.25 (t, J = 13.0 Hz, 2H), 3.17 - 3.07 (m, 2H), 2.05 (s, 3H) ppm. [0779]

実施例 167. 4-(6-メトキシ-3-(1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニル)ピペリジン-4-イル-4-d)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボニトリル
【化 371】



ステップ 1. 4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル-4-d
【化 372】



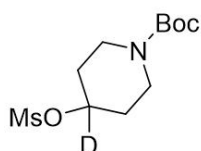
メタノール (20 mL) 中の 4-オキソピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (2.0 g、10 mmol) の溶液に、0℃で重水素化ホウ素ナトリウム (0.84 g、20 mmol) を少量ずつ添加した。添加完了後、反応混合物を窒素下において 0℃で 2

時間攪拌した。次いで、反応混合物を室温まで45分間加温してから、ブラインでクエンチした。水溶液を酢酸エチルで3回抽出した。プールした有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させて濾過し、溶媒を真空中で除去した。得られた生成物を、さらに精製することなく次のステップに使用した。 $C_6H_{11}DNO_3$ ($M-tBu+H$)⁺に対するLCMS計算値： $m/z = 147.1$ ，実測値： 147.1 。

【0780】

ステップ2. 4-((メチルスルホニル)オキシ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル-4-d

【化373】

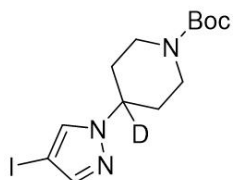


無水ジクロロメタン(103 mL)中の4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル-4-d(2.1 g、10 mmol)の溶液に、0℃でトリエチルアミン(2.2 g、15 mmol)をシリンジによって添加した。塩化メタンスルホニル(0.97 mL、12 mmol)を、攪拌した反応混合物にシリンジによって滴下した。反応物を室温まで1時間加温してから、溶媒を真空中で除去した。得られた残留物を100 mLのジエチルエーテル中に溶解した。エーテル溶液を15 mLの1 M塩酸水溶液、15 mLの水、及び15 mLの飽和重炭酸ナトリウム水溶液で順次洗浄した。次いで、有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して溶媒を真空中で除去した。得られた生成物を、さらに精製することなく次のステップに使用した。 $C_7H_{13}DNO_5S$ ($M-tBu+H$)⁺に対するLCMS計算値： $m/z = 225.1$ ，実測値： 225.0 。

【0781】

ステップ3. 4-(4-ヨード-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル-4-d

【化374】

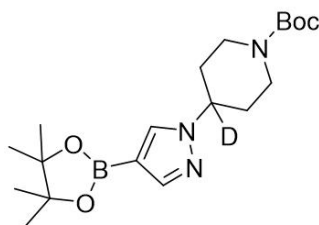


DMF(26 mL)中の4-ヨード-1H-ピラゾール(1.46 g、7.54 mmol)の溶液に、0℃で水素化ナトリウム(0.362 g、60 wt%、9.04 mmol)を少量ずつ添加した。添加完了後、反応混合物を窒素下において0℃で1時間攪拌した。次いで、この溶液に、DMF(3 mL)中の4-((メチルスルホニル)オキシ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル-4-d(2.32 g、8.29 mmol)を添加した。次いで、反応混合物を100℃まで3時間加熱し、その後、それを室温まで冷却して戻し、50 mLの水でクエンチした。水溶液を50 mLの酢酸エチルで4回抽出した。次いで、プールした有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して溶媒を真空中で除去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物を得た。 $C_9H_{12}DIN_3O_2$ ($M-tBu+H$)⁺に対するLCMS計算値： $m/z = 323.0$ ，実測値： 323.0 。

【0782】

ステップ4. 4-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル-4-d

【化375】



10

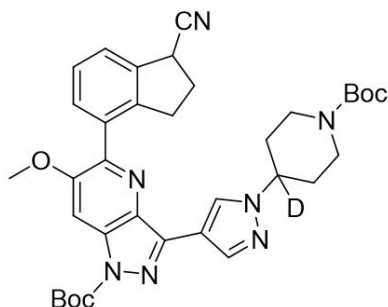
DMSO (22 mL) 中の4-(4-ヨード-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル-4-d (1.95 g、5.15 mmol) の溶液に、ビス(ピナコラト)ジボロン (1.83 g、7.21 mmol)、酢酸カリウム (2.02 g、20.6 mmol)、及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (595 mg、0.515 mmol) を添加した。反応物をN₂でパージし、80 °Cで2時間攪拌した。その後、それを室温まで冷却してCeliteパッドに通して濾過し、酢酸エチルですすいだ。次いで、有機溶液をブラインで2回洗浄して硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物を得た。C₁₉H₃₂DBN₃O₄ (M+H)⁺に対するLCMS計算値: m/z = 379.3, 実測値: 379.3.

20

【0783】

ステップ5. 3-(1-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル-4-d)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(1-シアノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【化376】



30

40

1,4-ジオキサン (4.6 mL) 及び水 (0.93 mL) 中の5-(1-シアノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-3-ヨード-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (実施例75、ステップ7、287 mg、0.555 mmol) の溶液に、4-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル-4-d (252 mg、0.666 mmol)、リン酸カリウム (236 mg、1.11 mmol)、及びXphosPd G2 (4

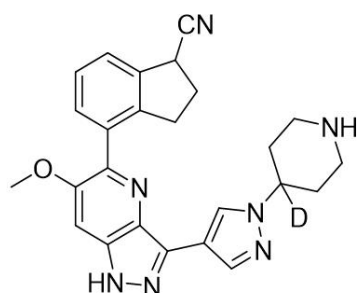
50

4 mg、0.055 mmol) を添加した。反応物を N_2 で脱気し、60℃で2時間攪拌した。その後、それを室温まで冷却してCeliteパッドに通して濾過し、酢酸エチルですすいだ。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物を得た。 $C_{35}H_{41}DN_7O_5$ ($M+H$)⁺ に対するLCMS計算値: $m/z = 641.3$, 実測値: 641.4.

【0784】

ステップ6. 4-(6-メトキシ-3-(1-(ピペリジン-4-イル-4-d)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボニトリル
【化377】

10



20

ジクロロメタン (82 μ L) 中の3-(1-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル-4-d)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(1-シアノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (15 mg、0.023 mmol) の溶液に、TFA (82 μ L、1.1 mmol) を室温で添加した。反応混合物を30分間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残留物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液の添加によってpH7に調整し、次いで10%メタノール/ジクロロメタンで2回抽出した。プールした有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して真空中で濃縮した。得られた生成物を、さらに精製することなく次のステップに使用した。 $C_{25}H_{25}DN_7O$ ($M+H$)⁺ に対するLCMS計算値: $m/z = 441.2$, 実測値: 441.2.

30

【0785】

ステップ7. 4-(6-メトキシ-3-(1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニル)ピペリジン-4-イル-4-d)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボニトリル

DMF (0.36 mL) 中の4-(6-メトキシ-3-(1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニル)ピペリジン-4-イル-4-d)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボニトリル (10 mg、0.023 mmol)、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸 (3.0 mg、0.023 mmol)、及びBOP (15 mg、0.035 mmol) の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (10 μ L、0.058 mmol) を室温で攪拌しながら添加した。反応混合物の攪拌を80分間継続し、次いでそれをMeOHで希釈して、分取LCMS (XBridge C18カラム、0.1% TFAを含有するアセトニトリル/水のグラジエントで、60 mL/分の流速で溶出) によって精製した。生成物をTFA塩として単離した。 $C_{31}H_{33}DN_7O_3$ ($M+H$)⁺ に対するLC-MS計算値: $m/z = 553.3$, 実測値 553.3.

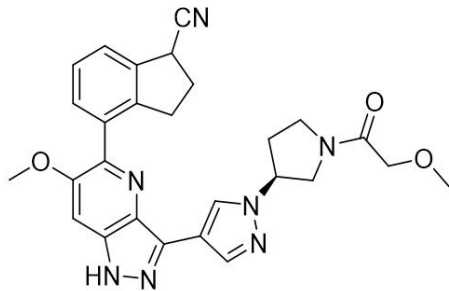
40

【0786】

実施例168. 4-(6-メトキシ-3-(1-(S)-1-(2-メトキシアセチル)ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-

50

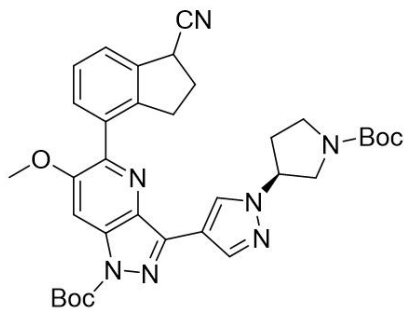
b] ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボニトリル
【化378】



10

ステップ1. 3-(1-((S)-1-(tert-butoxycarbonyl)ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(1-シアノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチル
【化379】

20



30

本化合物を、実施例167、ステップ5に記載した手順に従って調製し、出発物質として4-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル-4-dの代わりに、(S)-3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルを使用した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物を得た。ジアステレオマーの分離を、キラル分取SFC(Chiralpak IH 5um 21.2x250mm、15% EtOH(2mMのアンモニアを含有))を用いて40℃、70mL/分の流速で溶出、 t_R , ピーク1=4.6分、 t_R , ピーク2=5.8分)によって達成した。ピーク2を収集し、溶媒を真空中で蒸発させた。 $C_{30}H_{32}N_7O_5$ (M-tBu+H)⁺に対するLCMS計算値: m/z = 570.3, 実測値: 570.3.

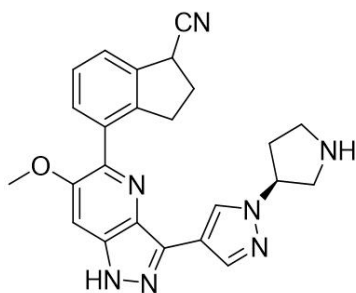
40

【0787】

ステップ2. 4-(6-メトキシ-3-(1-((S)-ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボニトリル

50

【化 3 8 0】



10

本化合物を、実施例 167、ステップ 6 に記載した手順に従って調製し、出発物質として 3-(1-(1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1-cyano-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)-6-methoxy-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-1-yl carbonic acid tert-butyl の代わりに、3-(1-((S)-1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1-cyano-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)-6-methoxy-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-1-yl carbonic acid tert-butyl を使用した。 $C_{24}H_{24}N_7O$ ($M+H$)⁺ に対する LCMS 計算値: $m/z = 426.2$, 実測値: 426.2 .

20

【0788】

ステップ 3. 4-(6-methoxy-3-(1-((S)-1-(2-methoxyacetyl)piperidin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-5-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl carbonitrile

本化合物を、実施例 167、ステップ 7 に記載した手順に従って調製し、出発物質として 4-(6-methoxy-3-(1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-5-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl carbonitrile の代わりに、4-(6-methoxy-3-(1-((S)-piperidin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-5-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl carbonitrile を使用し、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸の代わりに 2-メトキシ酢酸を使用した。 $C_{27}H_{28}N_7O_3$ ($M+H$)⁺ に対する LCMS 計算値: $m/z = 498.2$, 実測値: 498.2 .

30

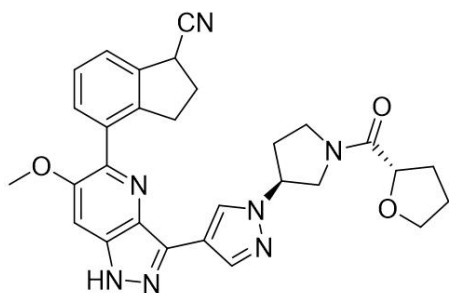
【0789】

実施例 169. 4-(6-methoxy-3-(1-((S)-1-((S)-tetrahydrofuran-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-5-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl carbonitrile

40

50

【化 3 8 1】



10

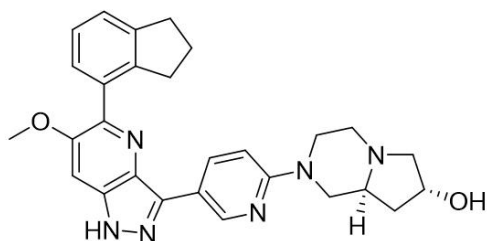
本化合物を、実施例 167、ステップ 7 に記載した手順に従って調製し、出発物質として 4- (6-メトキシ-3- (1- (ピペリジン-4-イル-4-d) -1H-ピラゾール-4-イル) -1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボニトリルの代わりに、4- (6-メトキシ-3- (1- ((S)-ピロリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) -1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボニトリルを使用し、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸の代わりに (S)-テトラヒドロフラン-2-カルボン酸を使用した。C₂₉H₃₀N₇O₃ (M+H)⁺ に対する LCMS 計算値: m/z = 524.2, 実測値: 524.2.

20

【0790】

実施例 170. (7R, 8aS) -2- (5- (5- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) -6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) オクタヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-7-オール

【化 3 8 2】



30

本化合物を、実施例 90 に記載した手順に従って調製し、出発物質として (3-メトキシ-2-メチルフェニル) ボロン酸の代わりに、2- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) -4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランを使用した。生成物を TFA 塩として単離した。C₂₈H₃₁N₆O₂ (M+H)⁺ に対する LCMS 計算値: m/z = 483.3; 実測値: 483.3.

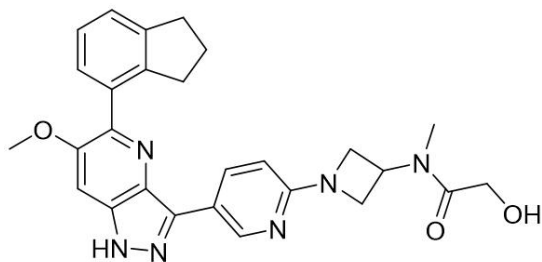
40

【0791】

実施例 171. N- (1- (5- (5- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) -6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) アゼチジン-3-イル) -2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド

50

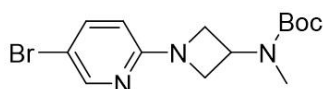
【化 3 8 3】



10

ステップ 1. (1-(5-ブロモピリジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)(メチル)カルバミン酸tert-ブチル

【化 3 8 4】



20

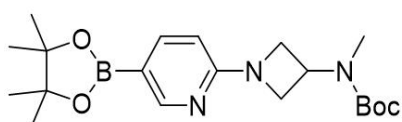
DMSO (10 mL) 中の 5-ブロモ-2-フルオロピリジン (2 g、11.36 mmol) の溶液に、アゼチジン-3-イル(メチル)カルバミン酸tert-ブチル (2.18 g、11.36 mmol) 及び炭酸セシウム (7.4 g、22.73 mmol) を添加した。反応物を N_2 で脱気し、100℃で2時間攪拌した。その後、それを室温まで冷却し、EtOAc で希釈した。得られた溶液を水、飽和 NaCl 水溶液で順次洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させた。有機相を濾過して濃縮乾固した。残留物を Biotage Isolera によって精製し、所望の生成物を得た。 $C_{14}H_{21}BrN_3O_2$ ($M+H$)⁺ に対する LC-MS 計算値: $m/z = 342.1$; 実測値 342.1.

【0792】

30

ステップ 2. メチル(1-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル

【化 3 8 5】



40

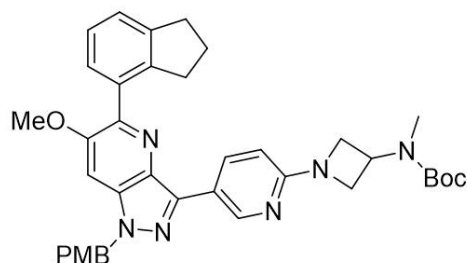
ジオキサン (20 mL) 中の (1-(5-ブロモピリジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)(メチル)カルバミン酸tert-ブチル (2.96 g、8.65 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン) (3.3 g、12.97 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン]-ジクロロパラジウム(II) (706 mg、0.865 mmol) 及び酢酸カリウム (1.66 g、17.3 mmol) の混合物を、100℃で90分間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を濾過して溶媒を真空中で蒸発させ、粗物質を Biotage Isolera によって精製した。 $C_{20}H_{33}BN_3O_4$ ($M+H$)⁺ に対する LCMS 計算値: $m/z = 390.2$; 実測値: 390.2.

50

【0793】

ステップ3. (1-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)(メチル)カルバミン酸tert-ブチル

【化386】



10

1,4-ジオキサン(6mL)及び水(1.2mL)中の5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-3-ヨード-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン(実施例53、ステップ3、1g、1.96mmol)の溶液に、メチル(1-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル(1.14g、2.93mmol)、リン酸カリウム(1.25g、5.87mmol)、及び[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(160mg、0.196mmol)を添加した。反応物をN₂で脱気し、80℃で2時間攪拌した。その後、それを室温まで冷却し、EtOAcで希釈した。得られた溶液を水、飽和NaCl水溶液で順次洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させた。有機相を濾過して濃縮乾固した。残留物をBiotage Isoleraによって精製し、所望の生成物を得た。C₃₈H₄₃N₆O₄ (M+H)⁺に対するLC-MS計算値: m/z = 647.3; 実測値 647.3.

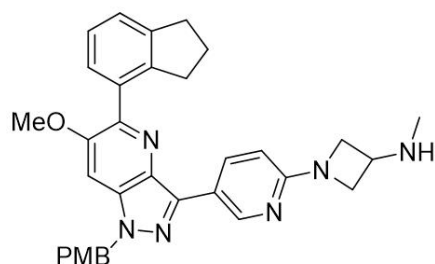
20

30

【0794】

ステップ4. 1-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-N-メチルアゼチジン-3-アミン

【化387】



40

ジクロロメタン(3mL)中の(1-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)(メチル)カルバミン酸tert-ブチル(1.01g、1.56mmol)の溶液に、トリフルオ

50

口酢酸（4 mL）を添加した。反応物を室温で1時間攪拌した。その後、それをジクロロメタンで希釈した。得られた溶液を水、飽和NaCl水溶液で順次洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させた。有機相を濾過して濃縮乾固した。残留物を精製することなく次のステップに直接使用した。C₃₃H₃₅N₆O₂（M+H）⁺に対するLC-MS計算値：m/z = 547.3；実測値 547.3。

【0795】

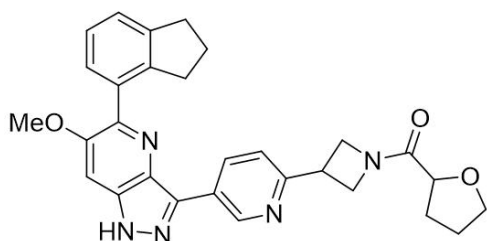
ステップ5. N-（1-（5-（5-（2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル）-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル）ピリジン-2-イル）アゼチジン-3-イル）-2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド

ジクロロメタン（4 mL）中の1-（5-（5-（2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル）-6-メトキシ-1-（4-メトキシベンジル）-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル）ピリジン-2-イル）-N-メチルアゼチン-3-アミン（200 mg、0.37 mmol）の溶液に、2-ヒドロキシ酢酸（42 mg、0.55 mmol）、トリメチルアミン（95 mg、0.73 mmol）及びHATU（181 mg、0.48 mmol）を添加した。反応物を室温で1時間攪拌した。その後、それをジクロロメタンで希釈した。得られた溶液を水、飽和NaCl水溶液で順次洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させた。有機相を濾過して濃縮乾固した。残留物をジクロロメタン（3 mL）及びトリフルオロメタンスルホン酸（1.5 mL）中に溶解した。反応物を室温で攪拌した。30分後、反応混合物を4 N NaOH水溶液でクエンチし、ジクロロメタンで希釈した。得られた混合物を水、飽和NaCl水溶液で順次洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させた。有機相を濾過して濃縮乾固した。残留物をMeOHで希釈し、分取LCMS（XBridge C18カラム、0.1% TFAを含有するアセトニトリル/水のグラジエントで、60 mL/分の流速で溶出）によって精製した。生成物をTFA塩として単離した。C₂₇H₂₉N₆O₃（M+H）⁺に対するLC-MS計算値：m/z = 485.2；実測値 485.2。

【0796】

実施例172. （3-（5-（5-（2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル）-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル）ピリジン-2-イル）アゼチジン-1-イル）（テトラヒドロフラン-2-イル）メタノン

【化388】



ステップ1. 3-（5-ブロモピリジン-2-イル）アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル

10

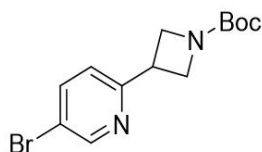
20

30

40

50

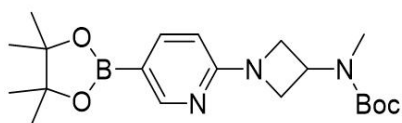
【化 3 8 9】



THF (30 mL) 中の亜鉛末 (1.73 g、26.5 mmol) の溶液に、1, 2-ジブromoエタン (332 mg、1.77 mmol) 及びクロロトリメチルシラン (192 mg、1.77 mmol) を添加した。反応物を N_2 で脱気し、60℃で15分間攪拌してから、DMA (30 mL) 中の3-ヨードアゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル (5 g、17.7 mmol) を添加した。混合物を60℃まで加熱し、15分間攪拌してから室温まで冷却した。冷却した混合物に、2, 5-ジブromoピリジン (4.6 g、19.4 mmol)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]-ジクロロパラジウム (II) (1:1) (721 mg、0.88 mmol) 及びヨウ化銅 (168 mg、0.88 mmol) を添加した。混合物を80℃まで2時間加熱した。その後、それを室温まで冷却し、EtOAcで希釈した。得られた溶液を水、飽和NaCl水溶液で順次洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させた。有機相を濾過して濃縮乾固した。残留物を Biotage Isolera によって精製し、所望の生成物を得た。 $C_{13}H_{18}BrN_2O_2$ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: $m/z = 313.0$; 実測値 313.0. [0797]

ステップ2. メチル (1-(5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル

【化 3 9 0】



ジオキサン (20 mL) 中の (1-(5-bromoピリジン-2-イル)アゼチジン-3-イル) (メチル)カルバミン酸tert-ブチル (2.96 g、8.65 mmol)、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ(1, 3, 2-ジオキサボロラン) (3.3 g、12.97 mmol)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン]-ジクロロパラジウム (II) (706 mg、0.865 mmol) 及び酢酸カリウム (1.66 g、17.3 mmol) の混合物を、100℃で90分間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を濾過して溶媒を真空中で蒸発させ、粗物質を Biotage Isolera によって精製した。 $C_{20}H_{33}BN_3O_4$ (M+H)⁺ に対する LCMS 計算値: $m/z = 390.2$; 実測値: 390.2. [0798]

ステップ3. 3-(5-(5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル

10

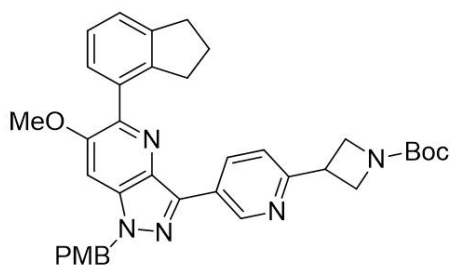
20

30

40

50

【化 3 9 1】



10

1, 4-ジオキササン (5 mL) 及び水 (1 mL) 中の 5-((2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-3-ヨード-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン (実施例 53、ステップ 3、545 mg、1.07 mmol) の溶液に、3-((5-((4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (499 mg、1.39 mmol)、リン酸カリウム (521 mg、1.60 mmol)、及び (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジメトキシビフェニル) [2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (II) メタンスルホネート (83 mg、0.11 mmol) を添加した。反応物を N₂ で脱気し、80℃で2時間攪拌した。その後、それを室温まで冷却し、EtOAc で希釈した。得られた溶液を水、飽和 NaCl 水溶液で順次洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させた。有機相を濾過して濃縮乾固した。残留物を Biotage Isolera によって精製し、所望の生成物を得た。C₃₇H₄₀N₅O₄ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 618.3; 実測値 618.3。

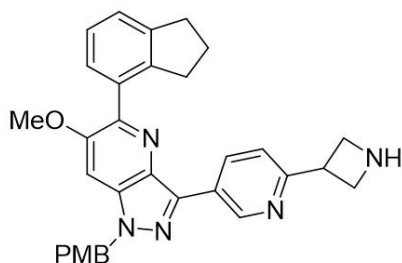
20

【0799】

ステップ 4. 3-((6-((アゼチジン-3-イル)ピリジン-3-イル)-5-((2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン

30

【化 3 9 2】



40

ジクロロメタン (2 mL) 中の 3-((5-((5-((2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (527 mg、0.85 mmol) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (2 mL) を添加した。反応物を室温で1時間攪拌した。その後、それをジクロロメタンで希釈した。得られた溶液を水、飽和 NaCl 水溶液で順次洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させた。有機相を濾過して濃縮乾固した。残留物を精製することなく次のステップに直接使用した。C₃₂H₃₂N₅O₂ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 518.2; 実測

50

値 518.2.

【0800】

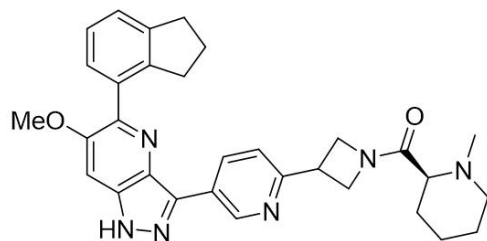
ステップ5. (3-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)アゼチジン-1-イル)(テトラヒドロフラン-2-イル)メタノン

ジクロロメタン(0.5mL)中の3-(6-(アゼチジン-3-イル)ピリジン-3-イル)-5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン(20mg、0.039mmol)の溶液に、テトラヒドロフラン-2-カルボン酸(9mg、0.077mmol)、トリエチルアミン(10mg、0.077mmol)及びHATU(22mg、0.058mmol)を添加した。反応物を室温で1時間攪拌した。その後、それをジクロロメタンで希釈した。得られた溶液を水、飽和NaCl水溶液で順次洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させた。有機相を濾過して濃縮乾固した。残留物をジクロロメタン(0.5mL)及びトリフルオロメタンスルホン酸(0.1mL)中に溶解した。反応物を室温で攪拌した。30分後、反応混合物を4N NaOH水溶液でクエンチし、ジクロロメタンで希釈した。得られた混合物を水、飽和NaCl水溶液で順次洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させた。有機相を濾過して濃縮乾固した。残留物をMeOHで希釈し、分取LCMS(XBridge C18カラム、0.1%TFAを含有するアセトニトリル/水のグラジエントで、60mL/分の流速で溶出)によって精製した。生成物をTFA塩として単離した。C₂₉H₃₀N₅O₃ (M+H)⁺に対するLC-MS計算値: m/z = 496.2; 実測値 496.2.

【0801】

実施例173. (S)-(3-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)アゼチジン-1-イル)(1-メチルピペリジン-2-イル)メタノン

【化393】



本化合物を、実施例172、ステップ5に記載した手順に従って調製し、出発物質としてテトラヒドロフラン-2-カルボン酸の代わりに(S)-1-メチルピペリジン-2-カルボン酸を使用した。生成物をTFA塩として単離した。C₃₁H₃₅N₆O₂ (M+H)⁺に対するLCMS計算値: m/z = 523.3; 実測値: 523.3.

【0802】

実施例174. 1-(3-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)アゼチジン-1-イル)-2-(ジメチルアミノ)エタン-1-オン

10

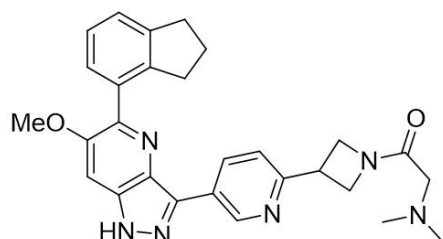
20

30

40

50

【化 3 9 4】



10

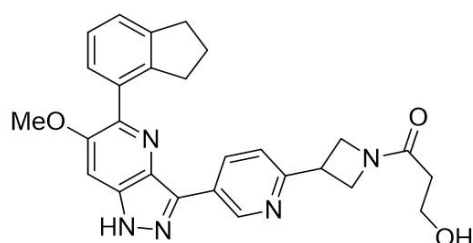
本化合物を、実施例 172、ステップ 5 に記載した手順に従って調製し、出発物質としてテトラヒドロフラン-2-カルボン酸の代わりにジメチルグリシンを使用した。生成物を TFA 塩として単離した。C₂₈H₃₁N₆O₂ (M+H)⁺ に対する LCMS 計算値：m/z = 483.2；実測値：483.2。

【0803】

実施例 175. 1-(3-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)アゼチジン-1-イル)-3-ヒドロキシプロパン-1-オン

【化 3 9 5】

20



30

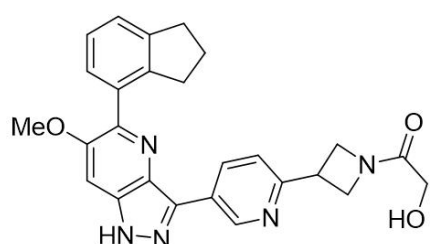
本化合物を、実施例 172、ステップ 5 に記載した手順に従って調製し、出発物質としてテトラヒドロフラン-2-カルボン酸の代わりに 3-ヒドロキシプロパン酸を使用した。生成物を TFA 塩として単離した。C₂₇H₂₈N₅O₃ (M+H)⁺ に対する LCMS 計算値：m/z = 470.2；実測値：470.2。

【0804】

実施例 176. 1-(3-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)アゼチジン-1-イル)-2-ヒドロキシエタン-1-オン

【化 3 9 6】

40



本化合物を、実施例 172、ステップ 5 に記載した手順に従って調製し、出発物質とし

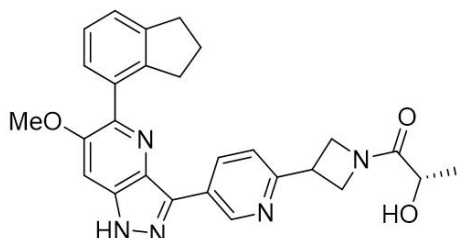
50

てテトラヒドロフラン-2-カルボン酸の代わりに2-ヒドロキシ酢酸を使用した。生成物をTFA塩として単離した。 $C_{26}H_{26}N_5O_3$ ($M+H$)⁺に対するLCMS計算値： $m/z = 456.2$ ；実測値： 456.2 。

【0805】

実施例177. (S)-1-(3-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)アゼチジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロパン-1-オン

【化397】

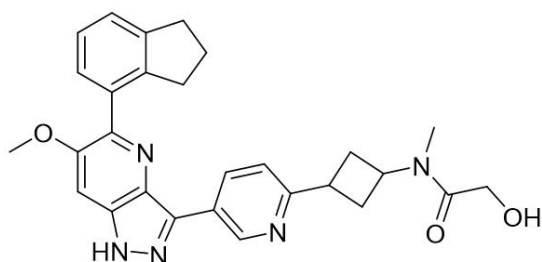


本化合物を、実施例172、ステップ5に記載した手順に従って調製し、出発物質としてテトラヒドロフラン-2-カルボン酸の代わりに(S)-2-ヒドロキシプロパン酸を使用した。生成物をTFA塩として単離した。 $C_{27}H_{28}N_5O_3$ ($M+H$)⁺に対するLCMS計算値： $m/z = 470.2$ ；実測値： 470.2 。

【0806】

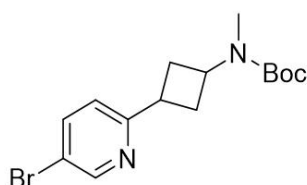
実施例178. N-(3-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロブチル)-2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド

【化398】



ステップ1. (3-(5-ブロモピリジン-2-イル)シクロブチル)(メチル)カルバミン酸tert-ブチル

【化399】



THF (20 mL) 中の亜鉛末 (892 mg、13.64 mmol) の溶液に、1, 2

ージブロモエタン（171mg、0.91mmol）及びクロロトリメチルシラン（99mg、0.91mmol）を添加した。反応物をN₂で脱気し、60℃で15分間攪拌してから、DMA（20mL）中の（3-ヨードシクロブチル）（メチル）カルバミン酸tert-ブチル（2.83g、9.09mmol）を添加した。混合物を60℃まで加熱し、15分間攪拌してから室温まで冷却した。冷却した混合物に、2,5-ジブロモピリジン（2.37g、10mmol）、[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ージクロロパラジウム（II）（1:1）（371mg、0.46mmol）及びヨウ化銅（87mg、0.049mmol）を添加した。混合物を80℃まで2時間加熱した。その後、それを室温まで冷却し、EtOAcで希釈した。得られた溶液を水、飽和NaCl水溶液で順次洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させた。有機相を濾過して濃縮乾固した。残留物をBiotage Isoleraによって精製し、所望の生成物を得た。C₁₅H₂₂BrN₂O₂（M+H）⁺に対するLC-MS計算値：m/z = 341.1；実測値 341.1。

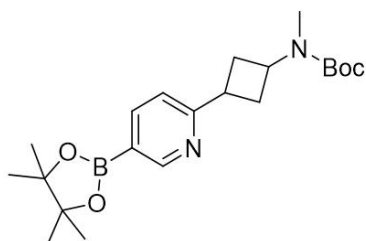
10

【0807】

ステップ2. メチル（3-（5-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ピリジン-2-イル）シクロブチル）カルバミン酸tert-ブチル

【化400】

20



ジオキサン（14mL）中の（3-（5-ブロモピリジン-2-イル）シクロブチル）（メチル）カルバミン酸tert-ブチル（1.34g、3.93mmol）、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ（1,3,2-ジオキサボロラン）（1.5g、5.89mmol）、[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ージクロロパラジウム（II）（320mg、0.393mmol）及び酢酸カリウム（754mg、7.85mmol）の混合物を、80℃で2時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を濾過して溶媒を真空中で蒸発させ、粗物質をBiotage Isoleraによって精製した。C₂₁H₃₄BN₂O₄（M+H）⁺に対するLCMS計算値：m/z = 389.3；実測値：389.3。

30

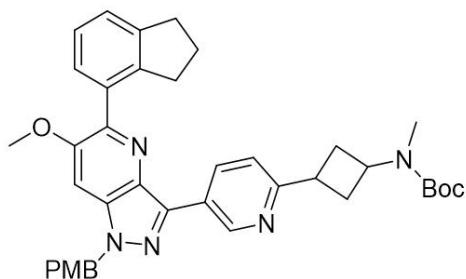
【0808】

ステップ3. （3-（5-（5-（2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル）-6-メトキシ-1-（4-メトキシベンジル）-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル）ピリジン-2-イル）シクロブチル）（メチル）カルバミン酸tert-ブチル

40

50

【化 4 0 1】

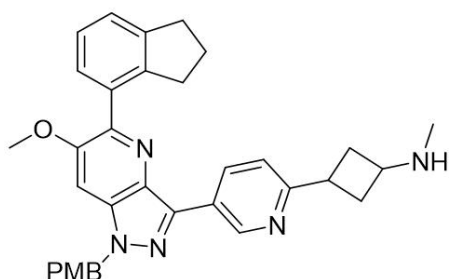


1, 4-ジオキササン (5 mL) 及び水 (1 mL) 中の 5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-3-ヨード-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン (実施例 53、ステップ 3、456 mg、0.89 mmol) の溶液に、メチル(3-(5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)シクロブチル)カルバミン酸 tert-ブチル (450 mg、1.16 mmol)、炭酸セシウム (436 mg、1.34 mmol)、及び(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジメトキシビフェニル)[2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート (70 mg、0.089 mmol) を添加した。反応物を N_2 で脱気し、80 °C で 2 時間攪拌した。その後、それを室温まで冷却し、EtOAc で希釈した。得られた溶液を水、飽和 NaCl 水溶液で順次洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させた。有機相を濾過して濃縮乾固した。残留物を Biotage Isolera によって精製し、所望の生成物を得た。 $C_{39}H_{44}N_5O_4$ ($M+H$)⁺ に対する LC-MS 計算値: $m/z = 646.3$; 実測値 646.3。

【0809】

ステップ 4. 3-(5-(5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-N-メチルシクロブタン-1-アミン

【化 4 0 2】



ジクロロメタン (2 mL) 中の (3-(5-(5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロブチル)(メチル)カルバミン酸 tert-ブチル (461 mg、0.71 mmol) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (2 mL) を添加した。反応物を室温で 1 時間攪拌した。その後、それをジクロロメタンで希釈した。得られた溶液を水、飽和 NaCl 水溶液で順次洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させた。有機相を濾過して濃縮乾固した。残留物を精製することなく次のステップに直接使用した。 $C_{34}H_{36}N_5O_2$ ($M+H$)⁺ に対する LC-MS 計算値: $m/z = 54$

6. 3 ; 実測値 546. 3 .

【0810】

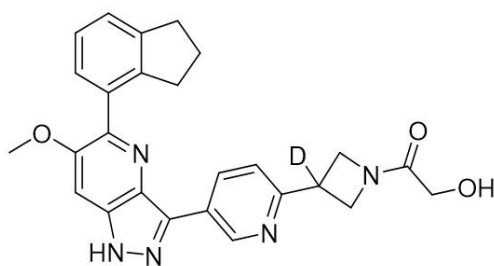
ステップ5. N- (3- (5- (5- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) シクロブチル) -2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド

ジクロロメタン (0. 5 mL) 中の3- (5- (5- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1- (4-メトキシベンジル) -1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) -N-メチルシクロブタン-1-アミン (20 mg, 0. 037 mmol) の溶液に、2-ヒドロキシ酢酸 (6 mg, 0. 073 mmol) 、トリメチルアミン (9 mg, 0. 073 mmol) 及びHATU (21 mg, 0. 055 mmol) を添加した。反応物を室温で1時間攪拌した。その後、それをジクロロメタンで希釈した。得られた溶液を水、飽和NaCl水溶液で順次洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させた。有機相を濾過して濃縮乾固した。残留物をジクロロメタン (0. 5 mL) 及びトリフルオロメタンスルホン酸 (0. 1 mL) 中に溶解した。反応物を室温で攪拌した。30分後、反応混合物を4N NaOH水溶液でクエンチし、ジクロロメタンで希釈した。得られた混合物を水、飽和NaCl水溶液で順次洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させた。有機相を濾過して濃縮乾固した。残留物をMeOHで希釈し、分取LCMS (XBridge C18カラム、0. 1% TFAを含有するアセトニトリル/水のグラジエントで、60 mL/分の流速で溶出) によって精製した。生成物をTFA塩として単離した。C₂₈H₃₀N₅O₃ (M+H)⁺に対するLC-MS計算値: m/z = 484. 2 ; 実測値 484. 2 .

【0811】

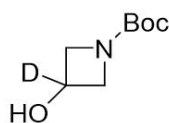
実施例179. 1- (3- (5- (5- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) アゼチジン-1-イル-3-d) -2-ヒドロキシアゼチジン-1-オン

【化403】



ステップ1. 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル-3-d

【化404】



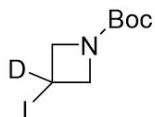
MeOH (5 mL) 中の3-オキサゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル (420 mg, 2. 45 mmol) の溶液に、0℃で重水素化ホウ素ナトリウム (124 mg, 2. 94 mmol) を少量ずつ添加した。混合物を室温まで加温し、30分間攪拌した。その後、得られた溶液を濃縮乾固した。残留物をBiotage Isoleraによ

って精製し、所望の生成物を得た。 $C_8H_{15}DNO_3$ ($M+H$)⁺に対するLC-MS
計算値： $m/z = 175.1$ ；実測値 175.1 。

【0812】

ステップ2. 3-ヨードアゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル-3-d

【化405】



10

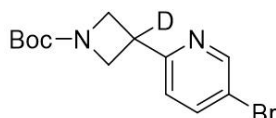
THF (4 mL) 中の3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル-3-d (180 mg、1.03 mmol) の溶液に、イミダゾール (141 mg、2.07 mmol)、トリフェニルホスフィン (677 mg、2.58 mmol) 及びヨウ素 (394 mg、1.55 mmol) を添加した。混合物を50℃まで加熱し、一晚攪拌した。その後、得られた溶液を濃縮乾固した。残留物をBiotage Isoleraによって精製し、所望の生成物を得た。 $C_8H_{14}DINO_2$ ($M+H$)⁺に対するLC-MS
計算値： $m/z = 285.0$ ；実測値 285.0 。

【0813】

20

ステップ3. 3-(5-ブロモピリジン-2-イル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル-3-d

【化406】



30

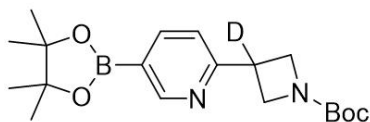
THF (3 mL) 中の亜鉛末 (97 mg、1.48 mmol) の溶液に、1,2-ジブ
ロモエタン (19 mg、0.1 mmol) 及びクロロトリメチルシラン (11 mg、0.
1 mmol) を添加した。反応物をN₂で脱気し、60℃で15分間攪拌してから、DM
A (3 mL) 中の3-ヨードアゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル-3-d (2
80 mg、0.99 mmol) を添加した。混合物を60℃まで加熱し、15分間攪拌し
てから室温まで冷却した。冷却した混合物に、2,5-ジブロモピリジン (257 mg、
1.08 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパ
ラジウム(II) (1:1) (40 mg、0.049 mmol) 及びヨウ化銅 (9 mg、
0.049 mmol) を添加した。混合物を80℃まで2時間加熱した。その後、それを
室温まで冷却し、EtOAcで希釈した。得られた溶液を水、飽和NaCl水溶液で順次
洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させた。有機相を濾過して濃縮乾固した。残留物をBio
tage Isoleraによって精製し、所望の生成物を得た。 $C_{13}H_{17}DBrN_2$
 O_2 ($M+H$)⁺に対するLC-MS計算値： $m/z = 314.1$ ；実測値 314.1 。
【0814】

40

ステップ4. 3-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラ
ン-2-イル)ピリジン-2-イル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル-3
-d

50

【化 4 0 7】

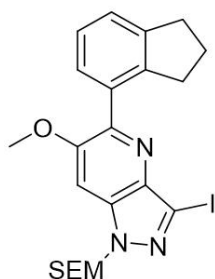


ジオキサン（3 mL）中の 3-（5-ブロモピリジン-2-イル）アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル-3-d（206 mg、0.66 mmol）、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ（1, 3, 2-ジオキサボロラン）（250 mg、0.98 mmol）、[1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-フェロセン]-ジクロロパラジウム（II）（54 mg、0.066 mmol）及び酢酸カリウム（126 mg、1.31 mmol）の混合物を、80℃で2時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を濾過して溶媒を真空中で蒸発させ、粗物質を Biotage Isolera によって精製した。C₁₉H₂₉DBN₂O₄（M+H）⁺ に対する LCMS 計算値：m/z = 362.2；実測値：362.2。

【0815】

ステップ 5. 5-（2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル）-3-ヨード-6-メトキシ-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）-メチル）-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン

【化 4 0 8】



DMF（5 mL）中の 5-（2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル）-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン（実施例 53、ステップ 2、2.5 g、6.39 mmol）の溶液に、N-ヨードスクシンイミド（2.87 g、12.78 mmol）を添加した。得られた混合物を 60℃で1時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、2-（トリメチルシリル）エトキシメチルクロリド（1.39 g、8.31 mmol）及び Cs₂CO₃（3.12 g、9.59 mmol）を添加した。反応混合物を 80℃で1時間攪拌した。その後、それを室温まで冷却し、水で希釈して EtOAc で3回抽出した。組み合わせた有機相を飽和 NaCl で洗浄して Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して濃縮乾固した。残留物を Biotage Isolera によって精製し、所望の生成物を得た。C₂₂H₂₉IN₃O₂Si（M+H）⁺ に対する LC-MS 計算値：m/z = 522.1；実測値 522.1。

【0816】

ステップ 6. 3-（5-（5-（2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル）-6-メトキシ-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-3-イル）ピリジン-2-イル）アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル-3-d

10

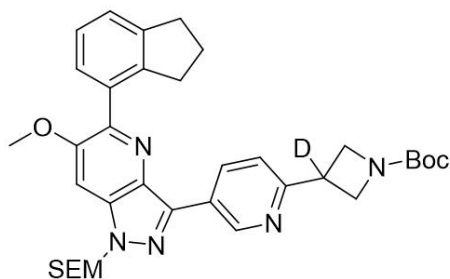
20

30

40

50

【化 4 0 9】



10

1, 4-ジオキササン (1 mL) 及び水 (0.2 mL) 中の 5-(2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-4-イル)-3-メトキシ-1-(2-(トリメチルシリル) エトキシ)-メチル-1 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン (70 mg、0.13 mmol) の溶液に、3-(5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジン-2-イル) アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル-3-d (63 mg、0.17 mmol)、炭酸セシウム (66 mg、0.20 mmol) 及び (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジメトキシビフェニル) [2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (II) メタンスルホネート (10 mg、0.013 mmol) を添加した。反応物を N₂ で脱気し、80℃で1時間攪拌した。その後、それを室温まで冷却し、EtOAcで希釈した。得られた溶液を水、飽和 NaCl 水溶液で順次洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させた。有機相を濾過して濃縮乾固した。残留物を Biotage Isolera によって精製し、所望の生成物を得た。C₃₅H₄₅DN₅O₄Si (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 629.3; 実測値 629.3.

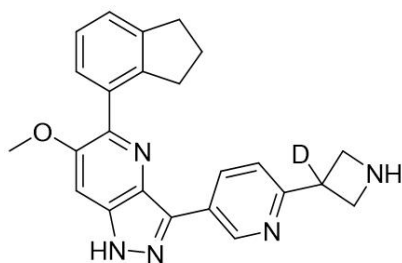
20

【0817】

ステップ 7. 3-(6-(アゼチジン-3-イル-3-d) ピリジン-3-イル)-5-(2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン

30

【化 4 1 0】



40

ジクロロメタン (1 mL) 中の 3-(5-(5-(2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1-(2-(トリメチルシリル) エトキシ) メチル)-1 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル-3-d (84 mg、0.134 mmol) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (1 mL) を添加した。反応物を室温で1時間攪拌した。その後、それをジクロロメタンで希釈した。得られた溶液を水、飽和 NaCl 水溶液で順次洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させた。有機相を濾過して濃縮乾固した。残留物を精製することなく次のステップに直接使用した。C₂₄H₂₃DN₅O (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算

50

値: $m/z = 399.2$; 実測値 399.2 .

【0818】

ステップ8. 1-(3-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)アゼチジン-1-イル-3-d)-2-ヒドロキシエタン-1-オン

ジクロロメタン(0.5 mL)中の3-(6-(アゼチジン-3-イル-3-d)ピリジン-3-イル)-5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン(20 mg、0.05 mmol)の溶液に、2-ヒドロキシ酢酸(4 mg、0.05 mmol)、トリメチルアミン(14 mg、0.106 mmol)及びBOP(21 mg、0.048 mmol)を添加した。反応物を室温で1時間攪拌した。その後、それをMeOHで希釈し、分取LCMS(XBridge C18カラム、0.1% TFAを含有するアセトニトリル/水のグラジエントで、60 mL/分の流速で溶出)によって精製した。生成物をTFA塩として単離した。 $C_{26}H_{25}DN_5O_3$ (M+H)⁺に対するLC-MS計算値: $m/z = 457.2$; 実測値 457.2 .

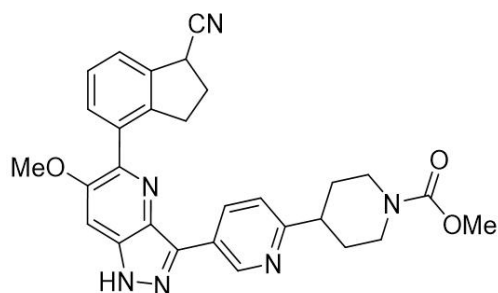
10

【0819】

実施例180. 4-(5-(5-(1-シアノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸メチル

【化411】

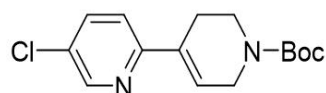
20



30

ステップ1. 5-クロロ-3',6'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-1'(2'H)-カルボン酸tert-ブチル

【化412】



40

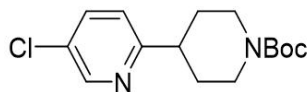
ジオキサン(20 mL)及び水(4.00 mL)中の2-ブロモ-5-クロロピリジン(2 g、10.39 mmol)、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル(3.21 g、10.39 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]-ジクロロパラジウム(II)(0.85 g、1.04 mmol)、及び K_3PO_4 (4.41 g、20.79 mmol)の混合物を N_2 でスパージし、80℃まで2時間加熱した。反応混合物をEtOAc/MeOHで希釈してceliteに通して濾過し、残留物をISCO Next Genによって精製した。 $C_{11}H_{12}ClN_2O_2$ (M-C₄H₉+H)⁺に対するLC-MS計算値: $m/z = 239.1$; 実測値 239.0 .

50

【0820】

ステップ2. 4-(5-クロロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【化413】



10

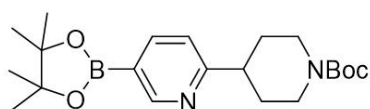
5% Rh/C (0.5 g、4.86 mmol) を、EtOH (10 mL) 及び EtOAc (10 mL) 中の5-クロロ-3', 6'-ジヒドロ-[2, 4'-ビピリジン]-1' (2'-H)-カルボン酸tert-ブチル (1.5 g、5.09 mmol) の溶液に添加した。反応物をH₂でパージし、水素を充填したバルーンに接続して室温で16時間攪拌した。完了後、反応物を、EtOAcを使用してCeliteに通して濾過した。次いで、濾液を濃縮乾固し、さらに精製することなく次の反応に使用した。C₁₁H₁₄ClN₂O₂ (M-C₄H₉+H)⁺に対するLC-MS計算値: m/z = 241.1; 実測値 241.2.

【0821】

ステップ3. 4-(5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【化414】

20



1, 4-ジオキササン (8 mL) 中の4-(5-クロロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (0.75 g、2.53 mmol)、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ(1, 3, 2-ジオキサボロラン) (0.96 g、3.79 mmol)、酢酸カリウム (0.74 g、7.58 mmol)、XPhos (0.18 g、0.379 mmol) 及び酢酸パラジウム(II) (0.085 g、0.379 mmol) の混合物をN₂でスパージし、80℃まで1時間加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物を、EtOAc/MeOHを使用して濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。粗物質をさらに精製することなく次の反応に使用した。対応するボロン酸C₁₅H₂₄BN₂O₄ (M-C₆H₁₀+H)⁺に対するLC-MS計算値: m/z = 307.2; 実測値 307.2.

30

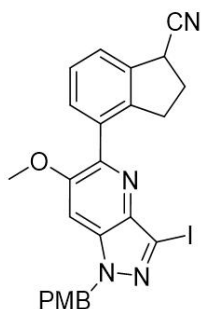
【0822】

ステップ4. 4-(3-ヨード-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-5-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボニトリル

40

50

【化 4 1 5】



10

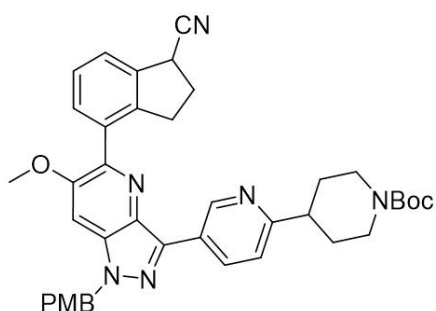
本化合物を、実施例 53、ステップ 3 に記載した手順に従って調製し、出発物質として 5-（2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル）-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンの代わりに、4-（6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボニトリル（実施例 75、ステップ 6）を使用した。 $C_{25}H_{22}IN_4O_2$ （ $M+H$ ）⁺に対する LC-MS 計算値： $m/z = 537.1$ ；実測値 537.1.

【0823】

20

ステップ 5. 4-（5-（5-（1-シアノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル）-6-メトキシ-1-（4-メトキシベンジル）-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル）ピリジン-2-イル）ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

【化 4 1 6】



30

1,4-ジオキササン（10 mL）及び水（2 mL）中の 4-（3-ヨード-6-メトキシ-1-（4-メトキシベンジル）-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボニトリル（1.2 g、2.237 mmol）、4-（5-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ピリジン-2-イル）ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（0.96 g、2.46 mmol）、[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]-ジクロロパラジウム（II）（0.183 g、0.224 mmol）及び K_3PO_4 （1.43 g、6.71 mmol）の混合物を N_2 でスパージし、80℃まで2時間加熱した。反応混合物を EtOAc/MeOH で希釈して celite に通して濾過し、残留物を ISCO Next Gen によって精製した。 $C_{40}H_{43}N_6O_4$ （ $M+H$ ）⁺ に対する LC-MS 計算値： $m/z = 671.3$ ；実測値 671.3.

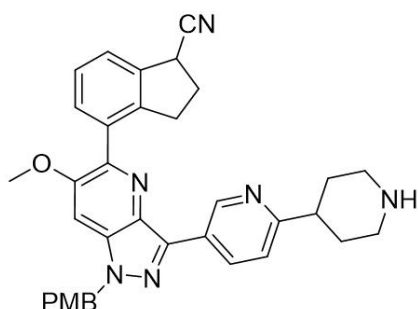
40

【0824】

ステップ 6. 4-（6-メトキシ-1-（4-メトキシベンジル）-3-（6-（ピペリジン-4-イル）ピリジン-3-イル）-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-

50

イル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボニトリル
【化417】



10

4-(5-(5-(1-シアノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(69mg、0.103mmol)に、DCM(0.5mL)及びTFA(1mL)を添加し、混合物を室温で30分間攪拌した。過剰のTFAを真空中で蒸発させ、残留物をDCMで希釈し、次いで飽和NaHCO₃溶液を使用して中和した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させて濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。粗物質をさらに精製することなく次の反応に使用した。C₃₅H₃₅N₆O₂ (M+H)⁺に対するLC-MS計算値: m/z = 571.3; 実測値 571.3.

20

【0825】

ステップ7. 4-(5-(5-(1-シアノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸メチル

ジオキサン(1mL)中の4-(6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-3-(6-(ピペリジン-4-イル)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボニトリル(12mg、0.021mmol)及びトリエチルアミン(18μL、0.126mmol)の溶液に、カルボノクロリド酸メチル(8μL、0.105mmol)を添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。反応物を水でクエンチしてDCMで抽出した。有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過して濃縮した。残留物をDCM(1mL)中に溶解し、トリフルオロ酸(0.1mL)を添加した。混合物を室温で30分間攪拌し、次いでMeOHでクエンチして過剰のDCMを真空中で蒸発させた。残留物をCH₃CNで希釈してSiliprep Thiolカートリッジに通して濾過し、0.1%TFAを含有するアセトニトリル/水のグラジエントで、60mL/分の流速で溶出する、分取LCMS(Waters SunFire C18カラム、5μm粒径、30×100mm)によって精製した。生成物をTFA塩として単離した。C₂₉H₂₉N₆O₃ (M+H)⁺に対するLCMS計算値: m/z = 509.2; 実測値 509.2.

30

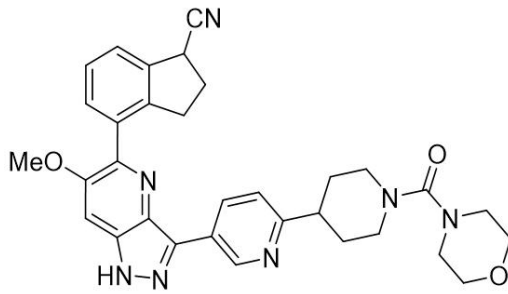
40

【0826】

実施例181. 4-(6-メトキシ-3-(6-(1-(モルホリン-4-カルボニル)ピペリジン-4-イル)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボニトリル、ピーク2

50

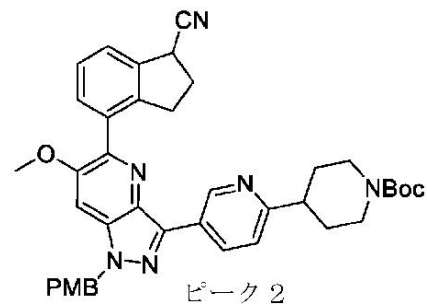
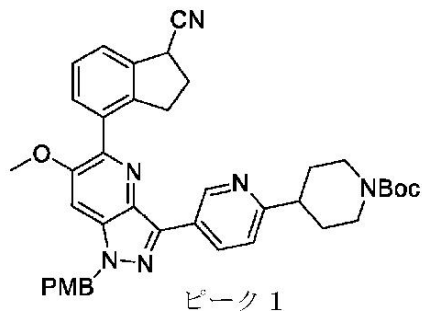
【化 4 1 8】



10

ステップ 1. 4- (5- (5- (1-シアノ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) -6-メトキシ-1- (4-メトキシベンジル) -1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (ピーク 1 及びピーク 2)

【化 4 1 9】



20

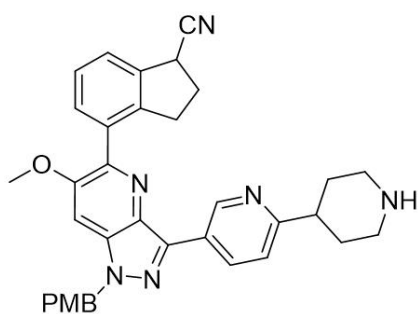
ラセミ混合物を、実施例 180、ステップ 5 に記載した手順に従って調製した。C₄₀H₄₃N₆O₄ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 671.3; 実測値 671.3. 次いで、2つのエナンチオマーを、分取 FSC (ChiralPAK IH、21×250mm、30% MeOH の CO₂ 溶液を用いて 65 mL/分の流速で溶出、t_R, ピーク 1 = 3.7 分、t_R, ピーク 2 = 4.1 分) で分離した。ピーク 2 を収集して溶媒を真空中で蒸発させ、残留物をさらに精製することなく次のステップに直接使用した。

30

【0827】

ステップ 2. 4- (6-メトキシ-1- (4-メトキシベンジル) -3- (6- (ピペリジン-4-イル) ピリジン-3-イル) -1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボニトリル (ピーク 2)

【化 4 2 0】



40

50

本化合物を、実施例 180、ステップ 6 に記載した手順に従って調製し、ラセミ物質（実施例 180、ステップ 5）の代わりに出発物質として 4-（5-（5-（1-シアノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル）-6-メトキシ-1-（4-メトキシベンジル）-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル）ピリジン-2-イル）ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル ピーク 2 を使用した。 $C_{35}H_{35}N_6O_2$ ($M+H$)⁺ に対する LC-MS 計算値: $m/z = 571.3$; 実測値 571.3.

【0828】

ステップ 3. 4-（6-メトキシ-3-（6-（1-（モルホリン-4-カルボニル）ピペリジン-4-イル）ピリジン-3-イル）-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボニトリル（ピーク 2）

10

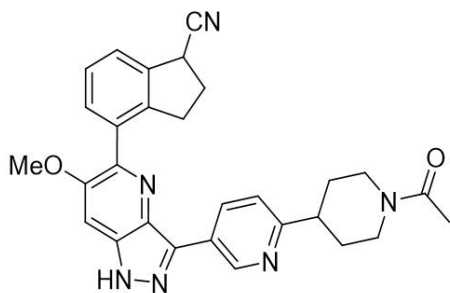
本化合物を、実施例 180、ステップ 7 に記載した手順に従って調製し、出発物質として 4-（6-メトキシ-1-（4-メトキシベンジル）-3-（6-（ピペリジン-4-イル）ピリジン-3-イル）-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボニトリル ピーク 2 及びモルホリン-4-カルボニルクロリドを使用した。生成物を TFA 塩として単離した。 $C_{32}H_{34}N_7O_3$ ($M+H$)⁺ に対する LC-MS 計算値: $m/z = 564.3$; 実測値 564.2.

【0829】

実施例 182. 4-（3-（6-（1-アセチルピペリジン-4-イル）ピリジン-3-イル）-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボニトリル、ピーク 2

20

【化 421】



30

本化合物を、実施例 180 及び 181、ステップ 7 に記載した手順に従って調製し、出発物質として 4-（6-メトキシ-1-（4-メトキシベンジル）-3-（6-（ピペリジン-4-イル）ピリジン-3-イル）-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボニトリル（実施例 181、ステップ 2、ピーク 2）及び塩化アセチルを使用した。生成物を TFA 塩として単離した。 $C_{29}H_{29}N_6O_2$ ($M+H$)⁺ に対する LC-MS 計算値: $m/z = 493.2$; 実測値 493.2.

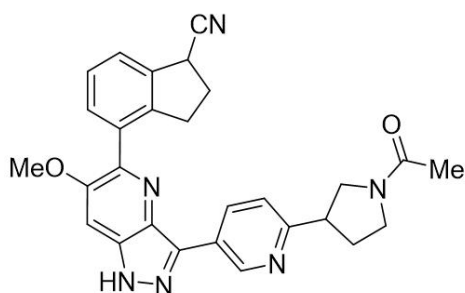
【0830】

40

実施例 183: 4-（3-（6-（1-アセチルピロリジン-3-イル）ピリジン-3-イル）-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボニトリル

50

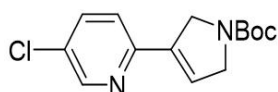
【化 4 2 2】



10

ステップ 1. 3-(5-クロロピリジン-2-イル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボン酸tert-ブチル

【化 4 2 3】



20

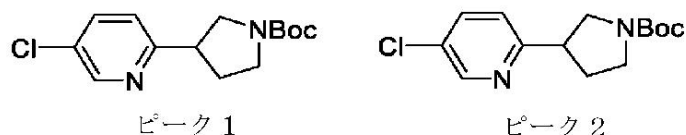
本化合物を、実施例 180、ステップ 1 に記載した手順に従って調製し、出発物質として 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチルの代わりに、3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボン酸tert-ブチルを使用した。 $C_{10}H_{10}ClN_2O_2$ ($M-C_4H_9+H$)⁺ に対する LC-MS 計算値: $m/z = 225.0$; 実測値 225.0.

【0831】

ステップ 2. 3-(5-クロロピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル、ピーク 1 及びピーク 2

30

【化 4 2 4】



5% Rh/C (0.58 g、5.64 mmol) を、THF (10 mL)、EtOH (10 mL) 及び EtOAc (20.00 mL) 中の 3-(5-クロロピリジン-2-イル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボン酸tert-ブチル (1.9 g、6.77 mmol) の溶液に添加した。反応物を H_2 でパージし、水素を充填したバルーンに接続して室温で 20 時間攪拌した。完了後、反応物を、EtOAc を使用して Celite に通して濾過した。次いで、濾液を濃縮乾固し、ラセミ混合物を得た。 $C_{10}H_{12}ClN_2O_2$ ($M-C_4H_9+H$)⁺ に対する LC-MS 計算値: $m/z = 227.1$; 実測値 227.1.

40

【0832】

2つのエナンチオマーを、分取 FSC (Phenomenex Lux 5um Amylose-1, 21.2 x 250 mm、20% MeOH の CO_2 溶液を用いて 70 mL/分の流速で溶出、 t_R , ピーク 1 = 2.9 分、 t_R , ピーク 2 = 3.4 分) で分離した。ピーク 2 を収集して溶媒を真空中で蒸発させ、残留物をさらに精製することなく次のステッ

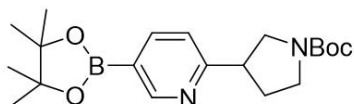
50

ブに直接使用した。

【0833】

ステップ3. 3-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル、ピーク2

【化425】



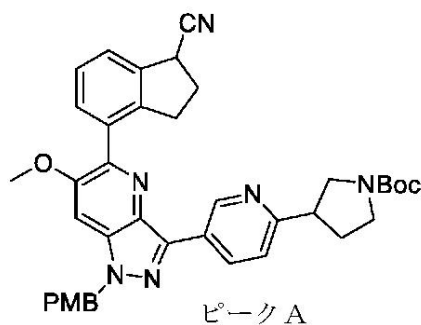
10

本化合物を、実施例180、ステップ3に記載した手順に従って調製し、出発物質として4-(5-クロロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの代わりに、3-(5-クロロピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル ピーク2を使用した。対応するボロン酸 $C_{14}H_{22}BN_2O_4$ ($M-C_6H_{10}+H$)⁺ に対するLC-MS計算値: $m/z = 293.2$; 実測値 293.1.

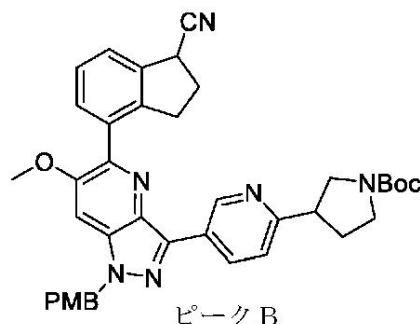
【0834】

ステップ4. 3-(5-(5-(1-シアノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル ピークA及びピークB

【化426】



ピークA



ピークB

20

30

ジアステレオマー混合物を、実施例180、ステップ5に記載した手順に従って調製し、出発物質として4-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの代わりに、3-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (ピーク2) を使用した。 $C_{39}H_{41}N_6O_4$ ($M+H$)⁺ に対するLC-MS計算値: $m/z = 657.3$; 実測値 657.2. 次いで、2つのジアステレオマーを、分取FSC (Phenomenex Cellulose-1 5um 21.2x250mm、45% MeOHのCO₂溶液を用いて100mL/分の流速で溶出、 t_R , ピークA=5.7分、 t_R , ピークB=6.1分) で分離した。ピークAを収集し、溶媒を真空中で蒸発させた。残留物をさらに精製することなく次のステップに直接使用した。

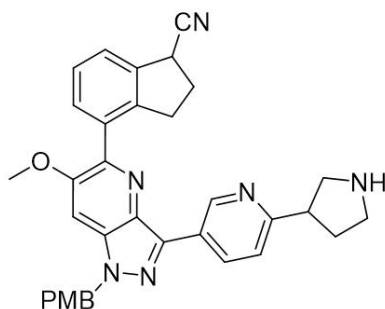
【0835】

ステップ5. 4-(6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-3-(6-(ピロリジン-3-イル)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボニトリル、ピークA

40

50

【化 4 2 7】



10

本化合物を、実施例 180、ステップ 6 に記載した手順に従って調製し、4-(5-(5-(1-cyano-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)-6-methoxy-1-(4-methoxybenzyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)pyridin-2-yl)piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester の代わりに、出発物質として 3-(5-(5-(1-cyano-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)-6-methoxy-1-(4-methoxybenzyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)pyridin-2-yl)piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester、ピーク A を使用した。 $C_{34}H_{33}N_6O_2$ ($M+H$)⁺ に対する LC-MS 計算値: $m/z = 557.3$; 実測値 557.2.

20

【0836】

ステップ 6. 4-(3-(6-(1-acetylpiperidine-3-yl)pyridin-3-yl)-6-methoxy-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-5-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-carbonitrile、ピーク A

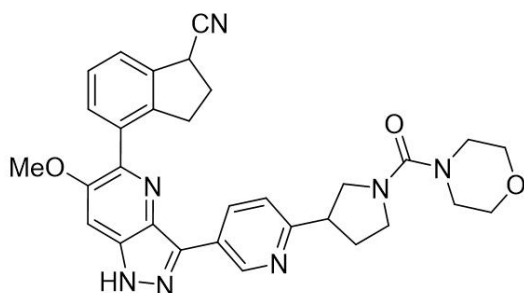
本化合物を、実施例 180、ステップ 7 に記載した手順に従って調製し、出発物質として 4-(6-methoxy-1-(4-methoxybenzyl)-3-(6-(piperidine-3-yl)pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-5-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-carbonitrile、ピーク A 及び塩化アセチルを使用した。生成物を TFA 塩として単離した。 $C_{28}H_{27}N_6O_2$ ($M+H$)⁺ に対する LC-MS 計算値: $m/z = 479.2$; 実測値 479.2.

30

【0837】

実施例 184. 4-(6-methoxy-3-(6-(1-(morpholin-4-yl)pyridin-3-yl)pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-5-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-carbonitrile

【化 4 2 8】



40

本化合物を、実施例 180、ステップ 7 に記載した手順に従って調製し、出発物質として 4-(6-methoxy-1-(4-methoxybenzyl)-3-(6-(piperidine-4-yl)pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-5-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-carbonitrile、ピーク A を使用した。

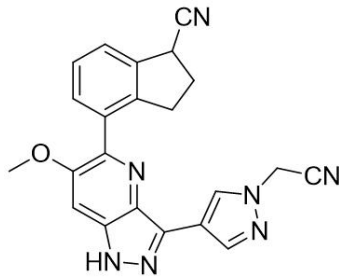
50

イル) ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボニトリル、ピークA及びモルホリン-4-カルボニルクロリドを使用した。生成物をTFA塩として単離した。 $C_{31}H_{32}N_7O_3$ (M+H)⁺に対するLC-MS計算値: m/z = 550.3; 実測値 550.2.

【0838】

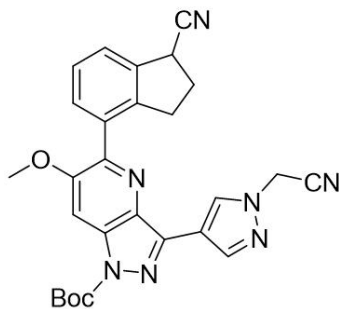
実施例185. 4-(3-(1-(シアノメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボニトリル

【化429】



ステップ1. 5-(1-シアノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-3-(1-(シアノメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【化430】



1,4-ジオキササン(1.2mL)及び水(0.24mL)中の5-(1-シアノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-3-ヨード-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(実施例75、ステップ7、150mg、0.291mmol)の溶液に、2-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセトニトリル(81mg、0.35mmol)、リン酸カリウム(123mg、0.581mmol)、及びXphosPd G2(23mg、0.029mmol)を添加した。反応物をN₂で脱気し、60℃で1時間攪拌した。その後、それを室温まで冷却してCeliteパッドに通して濾過し、酢酸エチルですすいだ。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物を得た。エナンチオマーの分離を、キラル分取SFC(ChiralPak IB-N 5um 20x250mm、20%MeOHを用いて40℃、70mL/分の流速で溶出、t_R, ピーク1=7.1分、t_R, ピーク2=7.7分)によって達成した。ピーク1を収集し、溶媒を真空中で蒸発させた。 $C_{27}H_{26}N_7O_3$ (M+H)⁺に対するLCMS計算値: m/z = 496.2, 実測値: 496

． 2 ．

【 0 8 3 9 】

ステップ 2 ． 4 - (3 - (1 - (シアノメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - カルボニトリル

ジクロロメタン (5 0 μ L) 中の 5 - (1 - シアノ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 3 - (1 - (シアノメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル (3 6 m g , 0 . 0 7 3 m m o l) の溶液に、 T F A (5 0 μ L , 6 . 5 m m o l) を室温で添加した。反応混合物を 3 0 分間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残留物を M e O H で希釈し、分取 L C M S (X B r i d g e C 1 8 カラム、 0 . 1 % T F A を含有するアセトニトリル / 水のグラジエントで、 6 0 m L / 分の流速で溶出) によって精製した。生成物を T F A 塩として単離した。 $C_{22}H_{18}N_7O$ ($M+H$) ⁺ に対する L C - M S 計算値 : $m/z = 396.2$, 実測値 396.2 .

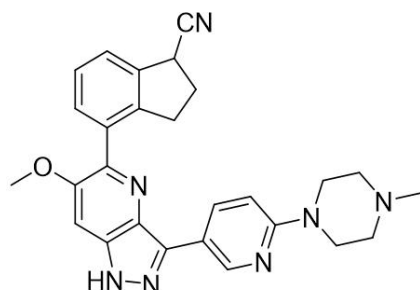
10

【 0 8 4 0 】

実施例 1 8 6 . 4 - (6 - メトキシ - 3 - (6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - カルボニトリル

【 化 4 3 1 】

20



30

5 - (1 - シアノ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 3 - ヨード - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル (ピーク 1 , 5 0 m g , 0 . 0 9 7 m m o l) (単一のエナンチオマーを、 1 5 % E t O H のヘキサン溶液を用いて 2 0 m L / 分の流速で溶出する、キラル分取 H P L C P h e n o m e n e x L u x 5 μ m A m y l o s e - 1 (2 1 . 2 × 2 5 0 m m) 上でのキラル分離によって得た、 t_R , ピーク 1 = 1 7 . 5 分、 t_R , ピーク 2 = 2 3 . 3 分、 5 0 m g , 0 . 0 9 7 m m o l) 、 (6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) ボロン酸 (2 5 . 1 m g , 0 . 1 1 6 m m o l) 、 X p h o s - P d G 2 (7 . 6 m g , 9 . 6 8 μ m o l) 、 及び N a H C O ₃ (1 6 m g , 0 . 1 9 4 m m o l) をバイアル内に入れ、バイアルを排気して N ₂ で 3 回充填した。 1 , 4 - ジオキサン (1 m l) 及び水 (1 0 0 μ l) を添加した後、反応混合物を 7 0 ° C で 1 時間攪拌した。次いで、反応物を濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。 D C M (1 m l) 及び T F A (0 . 5 m l) を添加し、反応混合物を室温で 3 0 分間攪拌した。次いで、混合物を C H ₃ C N 及び水で希釈し、分取 L C M S (X B r i d g e C 1 8 カラム、 0 . 1 % T F A を含有するアセトニトリル / 水のグラジエントで、 6 0 m L / 分の流速で溶出) で精製した。生成物を T F A 塩として単離した。 $C_{27}H_{28}N_7O$ ($M+H$) ⁺ に対する L C - M S 計算値 : $m/z = 466.2$; 実測値 466.2

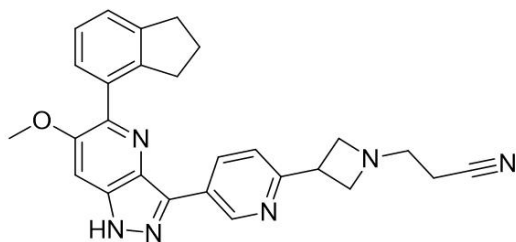
40

【 0 8 4 1 】

実施例 1 8 7 . 3 - (3 - (5 - (5 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 -

50

イル) アゼチジン-1-イル) プロパンニトリル
【化 4 3 2】



10

MeCN (1 mL) 中の 3-(6-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン(20 mg、0.039 mmol、実施例 172)の溶液に、3-ブロモプロパンニトリル(15 mg、0.12 mmol)及び炭酸セシウム(63 mg、0.19 mmol)を添加した。反応物を 50℃で 2 時間加熱した。その後、それをジクロロメタンで希釈した。得られた溶液を水、飽和 NaCl 水溶液で順次洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させた。有機相を濾過して濃縮乾固した。残留物をジクロロメタン(0.5 mL)及びトリフルオロメタンスルホン酸(0.1 mL)中に溶解した。反応物を室温で攪拌した。30 分後、反応混合物を 4 N NaOH 水溶液でクエンチし、ジクロロメタンで希釈した。得られた混合物を水、飽和 NaCl 水溶液で順次洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させた。有機相を濾過して濃縮乾固した。残留物を TFA 及び MeOH で酸性化し、分取 LCMS (XBridge C18 カラム、0.1% TFA を含有するアセトニトリル／水のグラジエントで、60 mL／分の流速で溶出)によって精製した。生成物を TFA 塩として単離した。C₂₇H₂₇N₆O (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 451.2; 実測値 451.2.

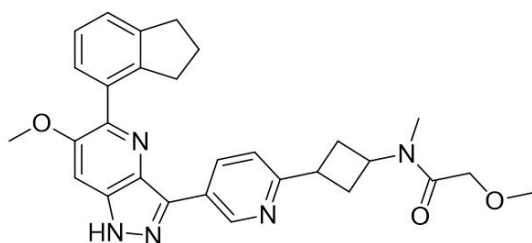
20

【0842】

実施例 188. N-(3-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロブチル)-2-メトキシ-N-メチルアセトアミド

30

【化 4 3 3】



40

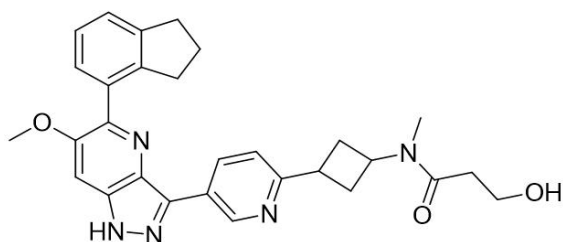
本化合物を、実施例 178 に記載した手順に従って調製し、出発物質として 2-ヒドロキシ酢酸の代わりに 2-メトキシ酢酸を使用した。生成物を TFA 塩として単離した。C₂₉H₃₂N₅O₃ (M+H)⁺ に対する LCMS 計算値: m/z = 498.2; 実測値: 498.2.

【0843】

実施例 189. N-(3-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロブチル)-3-ヒドロキシ-N-メチルプロパンアミド

50

【化 4 3 4】



10

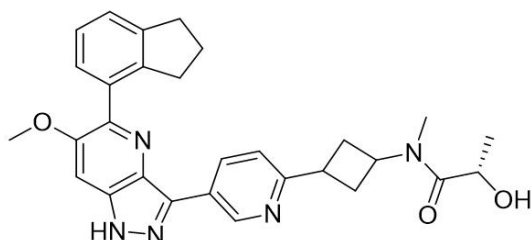
本化合物を、実施例 178 に記載した手順に従って調製し、出発物質として 2-ヒドロキシ酢酸の代わりに 3-ヒドロキシプロパン酸を使用した。生成物を TFA 塩として単離した。 $C_{29}H_{32}N_5O_3$ ($M+H$)⁺ に対する LCMS 計算値: $m/z = 498.2$; 実測値: 498.2 。

【0844】

実施例 190. (S)-N-(3-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロブチル)-2-ヒドロキシ-N-メチルプロパンアミド

【化 4 3 5】

20



30

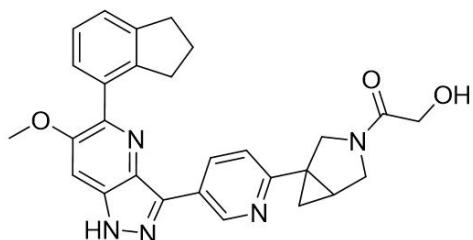
本化合物を、実施例 178 に記載した手順に従って調製し、出発物質として 2-ヒドロキシ酢酸の代わりに (S)-2-ヒドロキシプロパン酸を使用した。生成物を TFA 塩として単離した。 $C_{29}H_{32}N_5O_3$ ($M+H$)⁺ に対する LCMS 計算値: $m/z = 498.2$; 実測値: 498.2 。

【0845】

実施例 191A. 1-(1-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-2-ヒドロキシエタン-1-オン

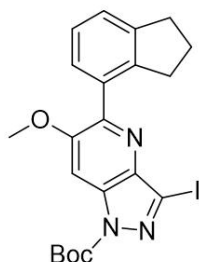
【化 4 3 6】

40



50

ステップ１．５－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）－３－ヨード－６－メトキシ－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン－１－カルボン酸 *tert*-ブチル
【化４３７】



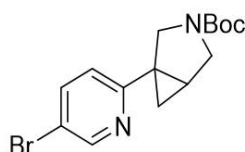
10

NIS（０．２２０ｇ、０．９７８ｍｍｏｌ）を、DMF（１０ｍｌ）中の５－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）－６－メトキシ－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン（０．２０ｇ、０．７５４ｍｍｏｌ）の溶液に添加した。８０℃で２時間攪拌した後、反応混合物を室温まで冷却し、トリエチルアミン（０．３ｍｌ、２．２ｍｍｏｌ）及びBoc無水物（０．４１１ｇ、１．８９ｍｍｏｌ）を添加した。さらに室温で１時間攪拌した後、水を添加して析出した生成物を濾過によって収集し、風乾させた。粗物質をBiotage Isoleraによって精製し、白色固体（０．２９ｇ、７８％）を得た。 $C_{21}H_{23}IN_3O_3$ （ $M+H$ ）⁺に対するLCMS計算値： $m/z = 492.1$ ；実測値 492.1。

20

【０８４６】

ステップ２．１－（５－ブロモピリジン－２－イル）－３－アザビシクロ〔３．１．０〕ヘキサン－３－カルボン酸 *tert*-ブチル
【化４３８】



30

トルエン（２０ｍｌ）及び水（２ｍｌ）中の２，５－ジブロモピリジン（０．４９ｇ、２．０７５ｍｍｏｌ）、１－（トリフルオロ－４－ボラネイル）－３－アザビシクロ〔３．１．０〕ヘキサン－３－カルボン酸 *tert*-ブチル、カリウム塩（０．３０ｇ、１．０４ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（１．０１ｇ、３．１１ｍｍｏｌ）、及び *cataCXium*（登録商標）A Pd G3（０．０７６ｇ、０．１０４ｍｍｏｌ）の混合物を、８０℃まで４０時間加熱した。その後、溶液を水で希釈し、生成物をEtOAcで抽出した。組み合わせた有機層を飽和NaCl水溶液で洗浄してNa₂SO₄で乾燥させ、次いで濾過して濃縮乾固した。次いで、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物を得た。 $C_{11}H_{12}BrN_2O_2$ （ $M-C_4H_7$ ）⁺に対するLCMS計算値： $m/z = 283.0$ ；実測値：283.1。

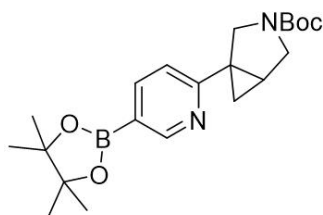
40

【０８４７】

ステップ３．１－（５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－イル）－３－アザビシクロ〔３．１．０〕ヘキサン－３－カルボン酸 *tert*-ブチル

50

【化 4 3 9】



10

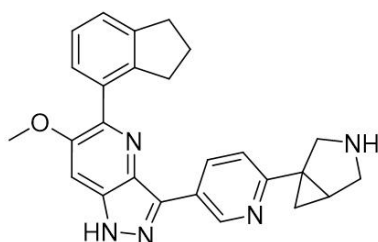
ジオキサン（2.5 mL）中の1-（5-ブロモピリジン-2-イル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸tert-ブチル（85 mg、0.25 mmol）、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ（1,3,2-ジオキサボロラン）（89 mg、0.35 mmol）、PdCl₂dppf・DCM（31 mg、0.038 mmol）、及び酢酸カリウム（74 mg、0.75 mmol）の混合物を、85℃で20時間加熱した。次いで、反応混合物を室温まで冷却してceliteに通して濾過し、EtOAcで洗浄して濃縮した。次いで、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物を得た。C₁₅H₂₂BN₂O₄（M-C₆H₉）⁺に対するLCMS計算値：m/z = 305.2；実測値：305.1.

【0848】

20

ステップ4. 3-（6-（3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル）ピリジン-3-イル）-5-（2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル）-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

【化 4 4 0】



30

ジオキサン（5 mL）及び水（0.5 mL）中の5-（2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル）-3-ヨード-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（450 mg、0.916 mmol）、1-（5-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ピリジン-2-イル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸tert-ブチル（531 mg、1.374 mmol）、SPhos Pd G3（107 mg、0.137 mmol）、及び炭酸セシウム（895 mg、2.75 mmol）の混合物を、80℃まで20時間加熱した。その後、溶液を室温まで冷却し、水で希釈して生成物をEtOAcで抽出した。組み合わせた有機層を飽和NaCl水溶液で洗浄してNa₂SO₄上で乾燥させ、次いで濾過して濃縮乾固した。次いで、残留物をDCM（3 mL）中に溶解し、TFA（2 mL）を添加した。溶液を室温で1時間攪拌した。次いで、溶媒を真空中で除去して残留物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物を得た。C₂₆H₂₆N₅O（M+H）⁺に対するLCMS計算値：m/z = 424.2；実測値：424.4.

40

【0849】

ステップ5. 1-（1-（5-（5-（2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル）

50

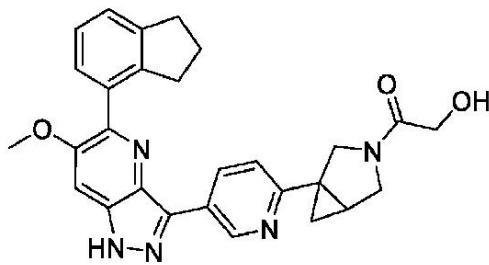
－6－メトキシ－1H－ピラゾロ[4,3-b]ピリジン－3－イル)ピリジン－2－イル)－3－アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン－3－イル)－2－ヒドロキシエタン－1－オン

DMF (0.5 mL) 中の3－(6－(3－アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン－1－イル)ピリジン－3－イル)－5－(2,3－ジヒドロ－1H－インデン－4－イル)－6－メトキシ－1H－ピラゾロ[4,3-b]ピリジン (20 mg、0.047 mmol)、2－ヒドロキシ酢酸 (4 mg、0.052 mmol)、HATU (20 mg、0.052 mmol)、及びN,N－ジイソプロピルエチルアミン (25 µL、0.142 mmol) の混合物を、室温で2時間攪拌した。次いで、混合物をMeCNで希釈し、分取LCMS (XBridge C18カラム、0.1% TFAを含有するアセトニトリル／水のグラジエントで、60 mL／分の流速で溶出) によって精製した。C₂₈H₂₈N₅O₃ (M+H)⁺に対するLCMS計算値：m/z = 482.2；実測値 482.4。

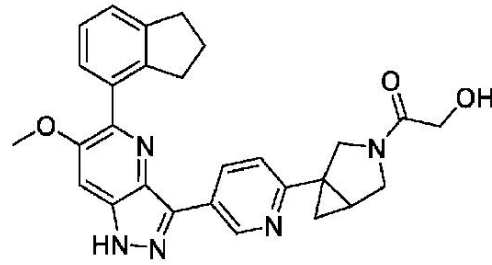
【0850】

実施例191B及び実施例191C．1－(1－(5－(5－(2,3－ジヒドロ－1H－インデン－4－イル)－6－メトキシ－1H－ピラゾロ[4,3-b]ピリジン－3－イル)ピリジン－2－イル)－3－アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン－3－イル)－2－ヒドロキシエタン－1－オン、2つのエナンチオマー

【化441】



実施例191B、ピーク1



実施例191C、ピーク2

1－(1－(5－(5－(2,3－ジヒドロ－1H－インデン－4－イル)－6－メトキシ－1H－ピラゾロ[4,3-b]ピリジン－3－イル)ピリジン－2－イル)－3－アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン－3－イル)－2－ヒドロキシエタン－1－オンの2つのエナンチオマーを、キラルSFC (Phenomenex Cellulose-3、2×250 mm、40% MeOHのCO₂溶液を用いて65 mL／分の流速で溶出) で分離した。実施例191B：ピーク1、t_R = 3.4分。実施例191C：ピーク2、t_R = 4.1分。C₂₈H₂₈N₅O₃ (M+H)⁺に対するLCMS計算値：m/z = 482.2；実測値 482.4。

【0851】

実施例192．(1－(5－(5－(2,3－ジヒドロ－1H－インデン－4－イル)－6－メトキシ－1H－ピラゾロ[4,3-b]ピリジン－3－イル)ピリジン－2－イル)－3－アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン－3－イル)((R)－4－メチルモルホリン－3－イル)メタノン

10

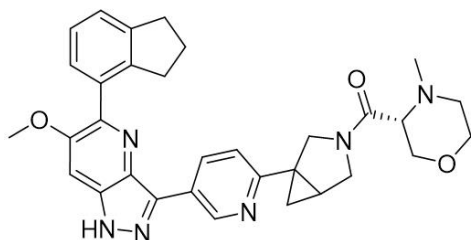
20

30

40

50

【化 4 4 2】



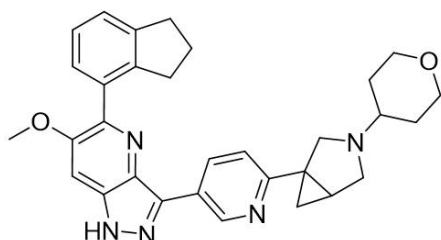
10

本化合物を、実施例 191 に記載した手順に従って調製し、2-ヒドロキシ酢酸の代わりに (R)-4-メチルモルホリン-3-カルボン酸塩酸塩を使用した。C₃₂H₃₅N₆O₃ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 551.3; 実測値 551.3.
【0852】

実施例 193. 5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-3-(6-(3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

【化 4 4 3】

20



30

DCM (1 mL) 中の 3-(6-(3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)ピリジン-3-イル)-5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン (20 mg, 0.047 mmol)、テトラヒドロ-4H-ピラン-4-オン (14 mg, 0.142 mmol)、及びトリアセトキシヒドロホウ酸ナトリウム (20 mg, 0.094 mmol) の混合物を、室温で 20 時間攪拌した。その後、溶液を TFA (0.5 mL) でクエンチした。混合物を MeCN で希釈し、分取 LCMS (XBridge C18 カラム、0.1% TFA を含有するアセトニトリル/水のグラジエントで、60 mL/分の流速で溶出) によって精製した。C₃₁H₃₄N₅O₂ (M+H)⁺ に対する LCMS 計算値: m/z = 508.3; 実測値 508.4.

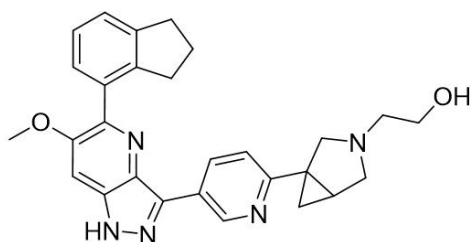
40

【0853】

実施例 194A. 2-(1-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)エタン-1-オール

50

【化 4 4 4】



10

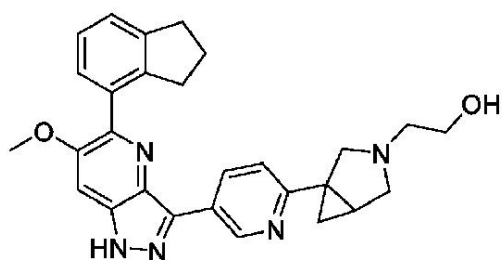
DCM (1 mL) 中の 3-(6-(3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)ピリジン-3-イル)-5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン (30 mg、0.071 mmol)、2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)アセトアルデヒド (37 mg、0.213 mmol)、及びトリアセトキシヒドロホウ酸ナトリウム (30 mg、0.142 mmol) の混合物を、室温で 20 時間攪拌した。その後、溶液を水で希釈し、生成物を DCM で抽出した。組み合わせた有機層を飽和 NaCl 水溶液で洗浄して Na₂SO₄ で乾燥させ、次いで濾過して濃縮乾固した。次いで、残留物を DCM (1 mL) 中に溶解し、TFA (1 mL) を添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌し、分取 LCMS (XBridge C18 カラム、0.1% TFA を含有するアセトニトリル/水のグラジエントで、60 mL/分の流速で溶出) によって精製した。C₂₈H₃₀N₅O₂ (M+H)⁺ に対する LCMS 計算値: m/z = 468.2; 実測値 468.4.

20

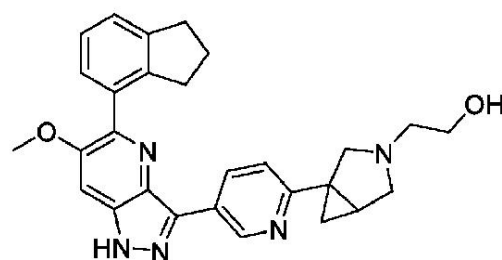
【0854】

実施例 194B 及び実施例 194C. 2-(1-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)エタン-1-オール、2つのエナンチオマー

【化 4 4 5】



実施例 194B、ピーク 1



実施例 194C、ピーク 2

30

2-(1-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)エタン-1-オールの 2つのエナンチオマーを、キラル分取 HPLC (Phenomenex Lux 5um Cellulose-2, 21.2 x 250 mm、30% EtOH のヘキサン溶液を用いて 20 mL/分の流速で溶出) で分離した。実施例 194B: ピーク 1、t_R = 14.4 分。実施例 194C: ピーク 2、t_R = 16.1 分。C₂₈H₃₀N₅O₂ (M+H)⁺ に対する LCMS 計算値: m/z = 468.2; 実測値 468.4.

40

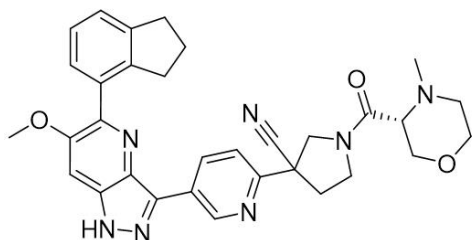
【0855】

実施例 195. 3-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-((R)-4-メチルモルホリン-3-カルボニル)ピロリジン-3-カルボニト

50

リル

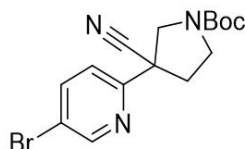
【化 4 4 6】



10

ステップ 1. 3- (5-ブロモピリジン-2-イル) -3-シアノピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

【化 4 4 7】



20

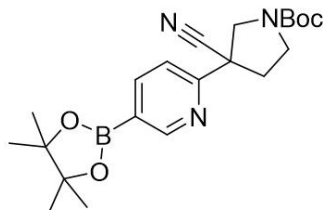
THF (30 ml) 中の 3-シアノピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.18 g、6.01 mmol) 及び 5-ブromo-2-フルオロピリジン (1.06 g、6.01 mmol) の溶液に、0℃でナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド (6.6 ml、6.6 mmol) を滴下した。得られた溶液を 0℃で 1 時間攪拌し、次いで室温まで加温して、さらに 2 時間攪拌した。その後、溶液を水でクエンチし、生成物を DCM で抽出した。組み合わせた有機層を飽和 NaCl 水溶液で洗浄して Na₂SO₄ で乾燥させ、次いで濾過して濃縮乾固した。次いで、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物を得た。C₁₁H₁₁BrN₃O₂ (M-C₄H₇)⁺ に対する LCMS 計算値: m/z = 296.0; 実測値: 296.0.

30

【0 8 5 6】

ステップ 2. 3-シアノ-3- (5- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジン-2-イル) ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

【化 4 4 8】



40

ジオキサン (30 ml) 中の 3- (5-ブロモピリジン-2-イル) -3-シアノピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.72 g、4.88 mmol)、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ (1, 3, 2-ジオキサボロラン) (1.74 g、6.84 mmol)、PdCl₂dppf、DCM (0.6 g、0.

50

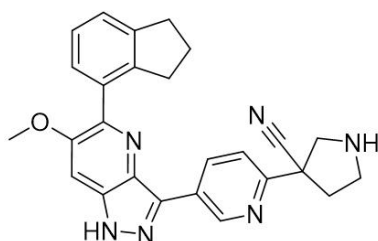
732 mmol)、及び酢酸カリウム (1.44 g、14.65 mmol) の混合物を、85℃で20時間加熱した。次いで、反応混合物を celite に通して濾過し、EtOAc で洗浄して濃縮した。次いで、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物を得た。C₁₇H₂₃BN₃O₄ (M-C₄H₇)⁺ に対する LCMS 計算値: m/z = 344.2; 実測値: 344.1.

【0857】

ステップ3. 3-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-カルボニトリル

【化449】

10



20

ジオキサン (6 mL) 及び水 (0.6 mL) 中の 5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-3-ヨード-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (500 mg、1.02 mmol)、3-シアノ-3-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (813 mg、2.04 mmol)、SPhos Pd G3 (159 mg、0.204 mmol)、及び炭酸セシウム (995 mg、3.05 mmol) の混合物を、80℃まで2時間加熱した。その後、溶液を室温まで冷却し、水で希釈して生成物を EtOAc で抽出した。組み合わせた有機層を飽和 NaCl 水溶液で洗浄して Na₂SO₄ で乾燥させ、次いで濾過して濃縮乾固した。次いで、残留物を DCM (3 mL) 中に溶解し、TFA (2 mL) を添加した。溶液を室温で1時間攪拌した。次いで、溶媒を真空中で除去して残留物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物を得た。C₂₆H₂₅N₆O (M+H)⁺ に対する LCMS 計算値: m/z = 437.2; 実測値: 437.4.

30

【0858】

ステップ4. 3-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-((R)-4-メチルモルホリン-3-カルボニル)ピロリジン-3-カルボニトリル

DMF (0.5 mL) 中の 3-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-カルボニトリル (20 mg、0.046 mmol)、(R)-4-メチルモルホリン-3-カルボン酸塩酸塩 (9 mg、0.050 mmol)、HATU (19 mg、0.050 mmol)、及び N,N-ジイソプロピルエチルアミン (24 µL、0.137 mmol) の混合物を、室温で20時間攪拌した。次いで、混合物を MeCN で希釈し、分取 LCMS (XBridge C18 カラム、0.1% TFA を含有するアセトニトリル/水のグラジエントで、60 mL/分の流速で溶出) によって精製した。C₃₂H₃₄N₇O₃ (M+H)⁺ に対する LCMS 計算値: m/z = 564.3; 実測値 564.3.

40

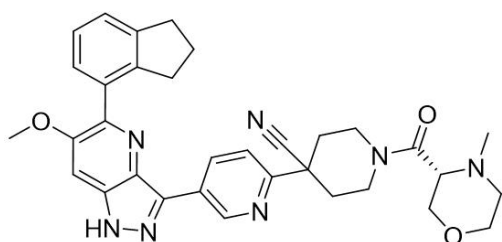
【0859】

実施例196. (R)-4-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2

50

－イル)－1－(4－メチルモルホリン－3－カルボニル)ピペリジン－4－カルボニトリル

【化450】



10

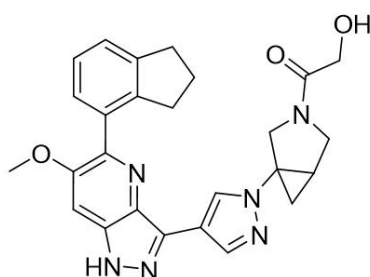
本化合物を、実施例165に記載した手順に従って調製し、2－ヒドロキシ酢酸の代わりに(R)－4－メチルモルホリン－3－カルボン酸塩酸塩を使用した。 $C_{33}H_{36}N_7O_3$ (M+H)⁺ に対するLC-MS計算値： $m/z = 578.3$ ；実測値578.3.

【0860】

実施例197. 1－(1－(4－(5－(2,3－ジヒドロ－1H－インデン－4－イル)－6－メトキシ－1H－ピラゾロ[4,3-b]ピリジン－3－イル)－1H－ピラゾール－1－イル)－3－アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン－3－イル)－2－ヒドロキシエタン－1－オン

20

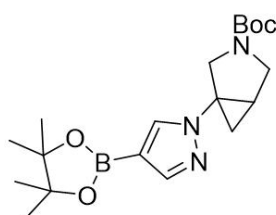
【化451】



30

ステップ1. 1－(4－(4,4,5,5－テトラメチル－1,3,2－ジオキサボロラン－2－イル)－1H－ピラゾール－1－イル)－3－アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン－3－カルボン酸tert-ブチル

【化452】



40

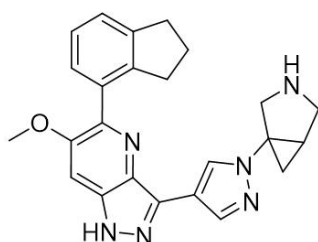
ジオキサン(5.3ml)中の1－(4－クロロ－1H－ピラゾール－1－イル)－3－アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン－3－カルボン酸tert-ブチル(150mg、0.529mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'－オクタメチル－2,2'－ビ(1,3,2－ジオキサボロラン)(188mg、0.740mmol)、Pd₂d

50

ba_3 (48 mg、0.053 mmol)、XPhos (50 mg、0.106 mmol)、及び酢酸カリウム (156 mg、1.586 mmol) の混合物を、 100°C で20時間加熱した。次いで、反応混合物をceliteに通して濾過し、EtOAcで洗浄して濃縮した。次いで、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物を得た。 $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{BN}_3\text{O}_4$ ($\text{M}-\text{C}_4\text{H}_7$)⁺ に対するLCMS計算値： $m/z = 320.2$ ；実測値：320.1。

【0861】

ステップ2. 3-(1-(3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン
【化453】



ジオキサン (2 mL) 及び水 (0.200 mL) 中の5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-3-ヨード-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (150 mg、0.305 mmol)、1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸tert-ブチル (172 mg、0.458 mmol)、SPhos Pd G3 (48 mg、0.061 mmol)、及び炭酸セシウム (298 mg、0.916 mmol) の混合物を、 80°C で2時間加熱した。その後、溶液を室温まで冷却し、水で希釈して生成物をEtOAcで抽出した。組み合わせた有機層を飽和NaCl水溶液で洗浄して Na_2SO_4 で乾燥させ、次いで濾過して濃縮乾固した。次いで、残留物をDCM (3 mL) 中に溶解し、TFA (2 mL) を添加した。溶液を室温で1時間攪拌した。次いで、溶媒を除去して残留物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物を得た。 $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_6\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ に対するLCMS計算値： $m/z = 413.2$ ；実測値：413.4

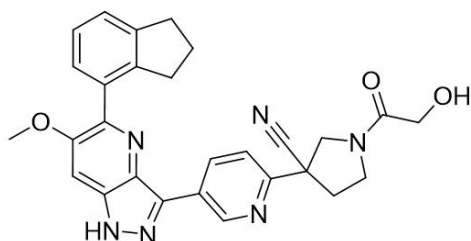
【0862】

ステップ3. 1-(1-(4-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-2-ヒドロキシエタン-1-オン

DMF (0.5 mL) 中の3-(1-(3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン (10 mg、0.024 mmol)、2-ヒドロキシ酢酸 (2 mg、0.024 mmol)、HATU (14 mg、0.036 mmol)、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (9 μL 、0.048 mmol) の混合物を、室温で1時間攪拌した。次いで、混合物をMeCNで希釈し、分取LCMS (XBridge C18カラム、0.1% TFAを含有するアセトニトリル/水のグラジエントで、60 mL/分の流速で溶出) によって精製した。 $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ に対するLCMS計算値： $m/z = 471.2$ ；実測値 471.2。

【0863】

実施例198. 3-(5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-(2-ヒドロキシアセチル)ピロリジン-3-カルボニトリル
【化454】

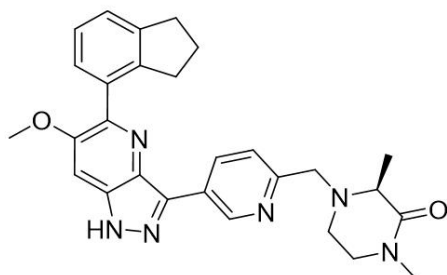


10

本化合物を、実施例195に記載した手順に従って調製し、(R)-4-メチルモルホリン-3-カルボン酸塩酸塩の代わりに2-ヒドロキシ酢酸を使用した。 $C_{28}H_{27}N_6O_3$ (M+H)⁺ に対するLC-MS計算値： $m/z = 495.2$ ；実測値495.1。
【0864】

実施例199. (S)-4-((5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-1,3-ジメチルピペラジン-2-オン
【化455】

20



30

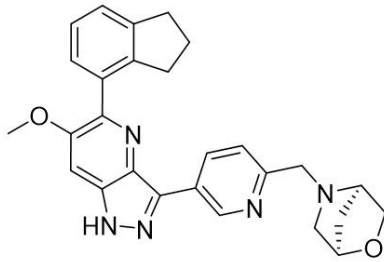
本化合物を、実施例160に記載した手順に従って調製し、ピペリジン-4-オール代わりに(S)-1,3-ジメチルピペラジン-2-オンを使用した。 $C_{28}H_{31}N_6O_2$ (M+H)⁺ に対するLC-MS計算値： $m/z = 483.2$ ；実測値483.2。
【0865】

実施例200. (1R,4R)-5-((5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン

40

50

【化 4 5 6】



10

本化合物を、実施例 160 に記載した手順に従って調製し、ピペリジン-4-オールの代わりに (1R, 4R) - 2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタンを使用した。C₂₇H₂₈N₅O₂ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 454.2; 実測値 454.4.

【0866】

実施例 A

FGFR 酵素アッセイ

例示した化合物の阻害剤効力を、生成物形成を検出するための FRET 測定を使用してペプチドリノ酸化を測定する酵素不連続アッセイで決定した。阻害剤を DMSO 中で段階希釈し、0.2 μL の量を 384 ウェルプレートのウェルに移した。アッセイ緩衝液 (50 mM HEPES、10 mM MgCl₂、1 mM EGTA、0.01% Tween-20、5 mM DTT、pH 7.5) 中で希釈した、リン酸化及び非リン酸化タンパク質を含む、5 μL/ウェル量の FGFR の酵素アイソフォーム (FGFR-1、-2、-3 野生型及び変異体アイソフォーム、FGFR-4) をプレートに添加し、周囲温度で 5 ~ 15 分間、阻害剤と共にプレインキュベートした。適切な対照物 (酵素ブランク及び阻害剤を含まない酵素) をプレート上に含んだ。アッセイ緩衝液中にビオチン化 EQEDPEGDYFEWLE ペプチド基質 (配列番号: 1) 及び ATP の両方を含有する 5 μL/ウェル量の添加によって反応を開始させた。ペプチド基質の 10 μL/ウェルの反応濃度が 500 nM であったのに対して、ATP 濃度は ATP の K_m 付近または未満に維持した。ATP の K_m 値を、一連の別個の実験であらかじめ決定した。反応プレートを 25 °C で 1 時間インキュベートし、5 μL/ウェルのクエンチ溶液 (50 mM Tris、150 mM NaCl、0.5 mg/mL の BSA、pH 7.8、45 mM EDTA、600 nM スタウロsporin と、3.75 nM Eu 抗体 PY20 及び 180 nM APC-ストレプトアビジンの Perkin Elmer Lance 試薬) の添加によって反応を終了させた。プレートを周囲温度で約 10 分間平衡化してから、PheraStar プレートリーダー (BMG Labtech) 機器上でスキャンした。

20

30

【0867】

GraphPad prism または XLFit のいずれかを使用して、データを分析した。データを 4 パラメータロジスティック方程式にフィッティングし、可変 Hill 係数によるシグモイド用量反応曲線を生成することによって、IC₅₀ 値を得た。Prism 方程式: $Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\log \text{IC}_{50} - X) * \text{Hill slope}))})$ 、XLFit 方程式: $Y = (A + ((B - A) / (1 + ((X / C)^D))))$ 、式中、X は阻害剤濃度の対数であり、Y は応答である。1 μM 以下の IC₅₀ を有する化合物を活性と見なす。

40

【0868】

GraphPad prism3 を使用してデータを分析した。IC₅₀ 値を、データを可変勾配によるシグモイド用量反応の方程式にフィッティングすることによって得た。Y = Bottom + (Top - Bottom) / (1 + 10^{((Log IC₅₀ - X) * Hill slope))})

50

H i l l S l o p e))、式中、Xは濃度の対数であり、Yは応答である。1 μ M以下のIC₅₀を有する化合物を活性と見なす。

【0869】

表1は、アッセイ緩衝液で希釈し、プレートに添加して4時間プレインキュベートした後、FGFR酵素アッセイでアッセイした本発明の化合物のIC₅₀データを提供する。

記号：「+」は、6 nM未満のIC₅₀を示し、「++」は、6 nM以上40 nM未満のIC₅₀を示し、「+++」は、40 nM以上100 nM未満のIC₅₀を示し、「++++」は、100 nM以上のIC₅₀を示す。

【0870】

表1のデータを、野生型非リン酸化FGFR1、FGFR2、FGFR3、及びFGFR4タンパク質で測定した。

10

20

30

40

50

【表 1 - 1】

表 1

実施例番号	FGFR 3	FGFR 1	FGFR 4	FGFR 2
1	+	++++	++++	++
2	+	+++	+++	+
3	+	+++		+
4	+	++++	++++	++
5	+	++++	++++	++
6	+	++++		+
7	+	+++		
8	+	++++		
9	+	+++		
10	+	+++	++++	++
11	+	+++		+
12	+	+++		+
13	+	++++		
14	+	+++		
15	+	+++		
16	+	+++	++++	+
17	+	+++	++++	+
18	+	+++	++++	+
19	+	+++	++++	+
20	+	+++	++++	+
21	+	+++	+++	+
22	+	+++	+++	+
23	+	++++	++++	+
24	+	++	++	+
25	+	++	+++	+
26	+	++++		
27	+	+++	+++	+
28	+	+++	++++	+
29	+	+++	+++	+
30	+	++++	+++	++
31	+	+++	+++	+
32	+	++++		
33	+	+++	++++	+
34	+	+++	++++	+
35	+	+++		
36	+	+++	++++	++

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

3 7	+	++++		
3 8	+	++++	++++	++
3 9	+	+++		++
4 0	+	++++	++++	++
4 1	+	+++	+++	+
4 2	+	+++	++++	+
4 3	+	++++		+
4 4	+	++++	++++	++
4 5	+	++++		+
4 6	+	++++		+
4 7	+	+++		
4 8	+	+++		+
4 9	+	+++		
5 0	+	++++		+
5 1	+	+++		+
5 2	+	++++	++++	++
5 3	+	+++		
5 4	+	+++		
5 5	+	++++		
5 6	+	++++	++++	++
5 7	+	++++	++++	+
5 8	+	+++	+++	+
5 9	+	++	++	+
6 0	+	++	++	+
6 1	+	+++	++++	+
6 2	+	++	++++	+
6 3	+	++	+++	+
6 4	+	++		
6 5	+	++++		+
6 6	+	++++	++++	+
6 7	+	++++		
6 8	+	+++		+
6 9	+	++++		
7 0	+	++++		
7 1	+	++++		
7 2	+	+++	+++	+
7 3	+	+++		++
7 4	+	++	++++	+
7 5	+	++		+

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

7 6	+	++		+
7 7	+	++++	++++	+
7 8	+	++++	++++	+
7 9	+	+++		+
8 0	+	+++		+
8 1	+	++		+
8 2	+	++		+
8 3	+	++		+
8 4	+	+++	++++	+
8 5	+	+++	+++	+
8 6	+	++++		+
8 7	+	+++	+++	+
8 8	+	+++		
8 9	+	++++		+
9 0	+	++++		++
9 1	+	++++		++
9 2	+	++++		++
9 3	+	++++		++
9 4	+	++++		++
9 5	+	+++	++++	++
9 6	+	+++	++++	++
9 7	+	+++	++++	++
9 8	+	+++	++++	+
9 9	+	++	++	+
1 0 0	+	++	++	+
1 0 1	+	++	++	+
1 0 2	+	++	++	+
1 0 3	+	++	++	+
1 0 4	+	++	++	+
1 0 5	+	++	++	+
1 0 6	+	++	++	+
1 0 7	+	++	++	+
1 0 8	+	++	++	+
1 0 9	+	++	++	+
1 1 0	+	++	++	+
1 1 1	+	+	+++	+
1 1 2	+	+++	+++	+
1 1 3	+	++	+++	+

10

20

30

40

50

【表 1 - 4】

1 1 4	+	++	++	+
1 1 5	+	++	++	+
1 1 6	+	++	+++	+
1 1 7	+	++	+++	+
1 1 8	+	++	+++	+
1 1 9	+	++	+++	+
1 2 0	+	++	+++	+
1 2 1	+	++	+++	+
1 2 2	+	++	+++	+
1 2 3	+	++	++	+
1 2 4	+	++	+++	+
1 2 5	+	++	++	+
1 2 6	+	++	++	+
1 2 7	+	++	+++	+
1 2 8	+	++	+++	+
1 2 9	+	++	++	+
1 3 0	+	++	++	+
1 3 1	+	++	++	+
1 3 2	+	++	+++	+
1 3 3	+	++	+++	+
1 3 4	+	++	+++	+
1 3 5	+	++	++	+
1 3 6	+	++	++	+
1 3 7	+	++	+++	+
1 3 8	+	++	+++	+
1 3 9	+	++	++	+
1 4 0	+	++	+++	+
1 4 1	+	++	++	+
1 4 2	+	++	+++	+
1 4 3	+	++	++	+
1 4 4	+	++	++	+
1 4 5	+	++	++	+
1 4 6	+	++	++	+
1 4 7	+	++	+++	+
1 4 8	+	++	+++	+
1 4 9	+	++	++	+
1 5 0	+	+++	+++	+
1 5 1	+	++	+++	+

10

20

30

40

50

【表 1 - 5】

1 5 2	+	+++	+++	+
1 5 3	+	++	+++	+
1 5 4	+	+++	++++	+
1 5 5	+	++	++	+
1 5 6	+	++	++	+
1 5 7	+	+++	+++	+
1 5 8	+	++	+++	+
1 5 9	+	++	++	+
1 6 0	+	+++	+++	+
1 6 1	+	+++	+++	+
1 6 2	+	+++	++++	+
1 6 3	+	+++	+++	+
1 6 4	+	+++	+++	+
1 6 5	+	++	++	+
1 6 6	+	+++	+++	+
1 6 7	+	+++	+++	+
1 6 8	+	++	++	+
1 6 9	+	++	+++	+
1 7 0	+	++	++	+
1 7 1	+	++	++	+
1 7 2	+	+++	+++	+
1 7 3	+	++	++	+
1 7 4	+	++	+++	+
1 7 5	+	++	++	+
1 7 6	+	++	+++	+
1 7 7	+	+++	+++	+
1 7 8	+	++	++	+
1 7 9	+	++	++	+
1 8 0	+	+++	+++	+
1 8 1	+	++	++	+
1 8 2	+	++	++	+
1 8 3	+	++	++	+
1 8 4	+	++	++	+
1 8 5	+	+++	++	+
1 8 6	+	++	++	+
1 8 7	+	++	++	+
1 8 8	+	++	++	+
1 8 9	+	++	++	+

10

20

30

40

50

【表 1 - 6】

190	+	++	+++	+
191A	+	++	++	+
191B	+	++		+
191C	+	++		+
192	+	++		+
193	+	++	++	+
194A	+	++	++	+
194B	+	++		+
194C	+	++		+
195	+	++		+
196	+	++		+
197	+	++		+
198	+	++	+++	+
199	+	+++	+++	+
200	+	+++	+++	+

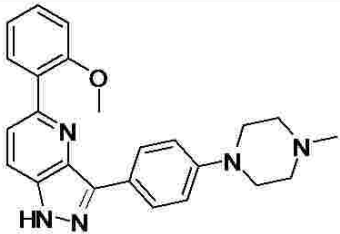
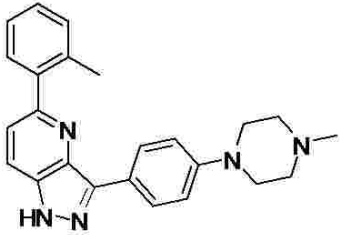
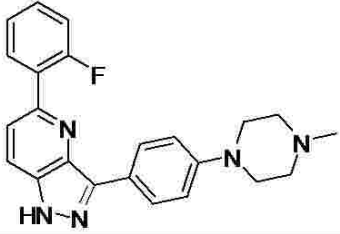
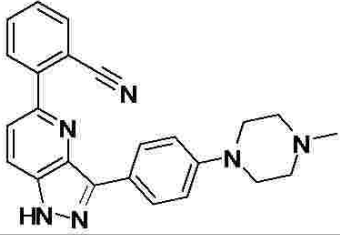
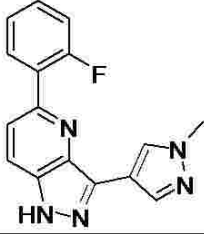
*空白のエントリーは未試験であった。

【0871】

US2018/0072718に開示されている化合物も、上に記載したプロトコールに従ってFGFR3阻害活性について評価した。したがって、表2は、US2018/0072718の化合物のIC₅₀データを提供する。記号：「+」は、6nM未満のIC₅₀を示し、「++」は、6nM以上60nM未満のIC₅₀を示し、「+++」は、60nM以上200nM未満のIC₅₀を示し、「++++」は、200nM以上のIC₅₀を示す。

【表 2 - 1】

表 2

US 2018/0072718 からの実施例番号	構造	FGFR3 の阻害
2		+++
3		+++
4		++++
19		++++
54		++++

10

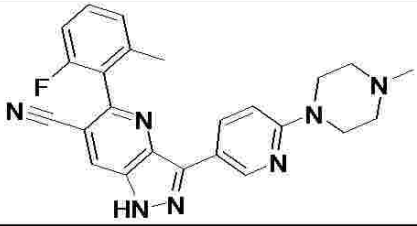
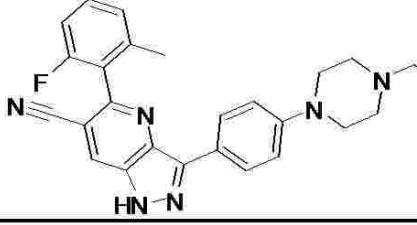
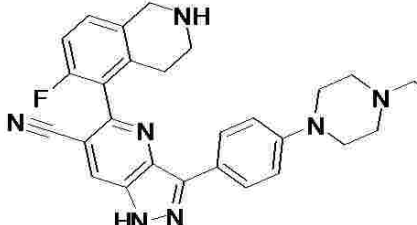
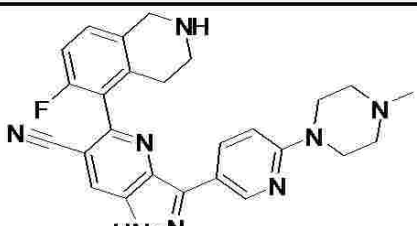
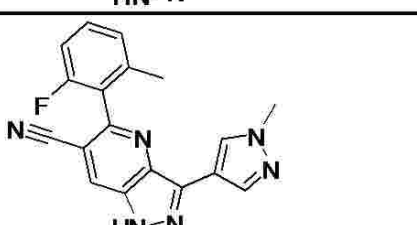
20

30

40

50

【表 2 - 2】

6 2		++++
6 4		++++
7 4		++++
7 5		++++
7 6		++++
7 7		++++

【0872】

実施例 B：発光生存能アッセイ

RT112 細胞（細胞株及び遺伝子プロファイルは表 3 でさらに詳述）を、ATCC（Manassas, VA）から購入し、RPMI、10% FBS（Gibco/Life Technologies）中で維持する。細胞の生存能に対する試験化合物の効果を測定するために、細胞を、50 μ l のある濃度範囲の試験化合物の存在下または不存在下で、黒色 96 ウェル Greiner ポリスチレン内に RPMI 10% FBS（ 5×10^3 細胞/ウェル/50 μ l 中）と共に播種する。3 日後、100 μ l の CellTiter-Glo 試薬（Promega）を添加する。発光を TopCount（PerkinE

lmer) で読み取る。IC₅₀の決定を、GraphPad Prism 5.0ソフトウェアを使用して、阻害剤濃度の対数に対して阻害パーセントの曲線をフィッティングすることによって実施する。

【表3】

表3

細胞株	組織学	FGFR2/3の変化
RT-112/84	膀胱	FGFR3-TACC3
RT112	膀胱	FGFR3-TACC3
RT-112 V555M*	膀胱	FGFR3-TACC3 V555M
UM-UC-14	膀胱	FGFR3 S249C
RT-4	膀胱	FGFR3-TACC3
SW-780	膀胱	FGFR3-BAIAP2L1
KMS-11	多発性骨髄腫	IgH-FGFR3転座+FGFR3 Y373C
OPM-2	多発性骨髄腫	IgH-FGFR3転座+FGFR3 K650E
KATO-III	胃	FGFR2増幅
SNU-16	胃	FGFR2増幅
AN3CA	子宮内膜	FGFR2 N310R/N549K
Ba/F3-FGFR2-BICC1	操作した系	FGFR2-BICC1**
Ba/F3-TEL-FGFR3	操作した系	TEL-FGFR3
Ba/F3-TEL-FGFR3 V555M	操作した系	TEL-FGFR3 V555M
Ba/F3-TEL-FGFR3 V555L	操作した系	TEL-FGFR3 V555L

*RT112 V555M: V555M変異は、CRISPR媒介ゲノム編集を使用して操作した。

**FGFR2-BICC1融合体は、胆管癌で最も高頻度に見られるFGFR2の変化を表す

【0873】

実施例C: pFGFR2及びpFGFR1、3機能的細胞HTRFアッセイ

リン酸化線維芽細胞増殖因子受容体2 (FGFR2) を測定するために、KATOIII細胞 (ヒト胃癌) をATCCから購入し、20% FBSを含むイスコフ (Gibco/Life Technologies) 中で維持する。pFGFR2アッセイでは、KATOIII細胞を、Corning 96ウェル平底組織培養処理プレート中の、5% FBS及びイスコフ培地中に 5×10^4 細胞/ウェルで一晩播種する。翌朝、0.5% FBSを含む50 μ lの新鮮な培地を、同様に50 μ lのある濃度範囲の試験化合物の存在下または不存在下で1時間、37℃、5% CO₂でインキュベートする。細胞をPBSで洗浄し、標準的なプロテアーゼ阻害剤を含むCell Signaling Lysis B

ufferを用いて室温で45分間溶解する。合計で4 μ lのCis Bio Anti Phospho-YAP d2及びCis Bio Anti Phospho-YAP Cryptateを共に溶解物に添加し、(キットの指示に従って)十分に混合する。次いで、16 μ lを384ウェルGreiner白色プレートに移し、4℃で一晩暗所において保存する。プレートを、Pherastarプレートリーダー上で665nm及び620nmの波長で読み取る。IC₅₀の決定を、GraphPad Prism 5.0ソフトウェアを使用して、阻害剤濃度の対数に対して阻害剤の阻害パーセントの曲線をフィッティングすることによって実施する。

【0874】

リン酸化線維芽細胞増殖因子受容体3 (FGFR3) を測定するために、自社の安定した細胞株BAF3-TEL-FGFR1またはBAF3-TEL-FGFR3を、10% FBS及び1 μ g/mlのピューロマイシンを含むRPMI (Gibco/Life Technologies) 中で維持する。アッセイのために、無血清及びピューロマイシン不含RPMI培地中の、12nlのBAF3-TEL-FGFR1またはBAF3-TEL-FGFR3細胞を1 $\times$ 10⁶細胞/mlで、ある濃度範囲の20nlドットの化合物をすでに含有しているGreiner白色384プレートに添加する。プレートを室温で2分間穏やかに振盪 (100rpm) し、十分に混合して37℃、5%CO₂で単層中において2時間インキュベートする。4 μ l/ウェルの溶解緩衝液#3 (Cis Bio) の1/25希釈物を標準的なプロテアーゼ阻害剤と共に添加し、室温で20分間、200rpmで振盪する。合計で4 μ lのCis Bio TbpFGFR Ab (10ng) 及びd2-FGFR3 (1ng) を共に溶解物に添加して十分に混合する。プレートを密封し、暗所において室温で一晩インキュベートする。プレートを、Pherastarプレートリーダー上で665nm及び620nmの波長で読み取る。IC₅₀の決定を、GraphPad Prism 5.0ソフトウェアを使用して、阻害剤濃度の対数に対して阻害剤の阻害パーセントの曲線をフィッティングすることによって実施する。

【0875】

実施例D: pFGFR3 機能的全血HTRFアッセイ

全血アッセイにおいてリン酸化線維芽細胞増殖因子受容体3 (FGFR3) を測定するために、自社の安定した細胞株BAF3-TEL-FGFR3を、10% FBS及び1 μ g/mlのピューロマイシンを含むRPMI (Gibco/Life Technologies) 中で維持する。アッセイでは、10% FBS及びピューロマイシン不含RPMI培地中の100 μ lのBAF3-TEL-FGFR3細胞を5 $\times$ 10⁴細胞/ウェルで、フィブロネクチンをコーティングした96ウェル組織培養プレート (5 μ g/ml) に37℃、5%CO₂で一晩添加する。翌日、血清を、低速スピン、1200、RPMによって血液の上清から分離し、56℃で15分間インキュベートすることによって熱非働化する。30 μ lの冷却した血清を、70nMドットのある濃度範囲の化合物をあらかじめ点在させた96ウェルプレートに添加する。細胞プレートを培地で穏やかに洗浄し、全ての血液/化合物混合物をプレートに添加して、プレートを37℃、5%CO₂で2時間インキュベートする。プレートの血液を、ウェルの側面に培地を添加し、次いで培地をプレートから捨て、プレートをペーパータオル上に少しの間だけ置いて水分を除去することによって穏やかに2回洗浄する。70 μ l/ウェルの1倍の溶解緩衝液#1 (Cis Bio) を標準的なプロテアーゼ阻害剤と共に添加し、室温で30分間、400rpmで振盪する。溶解後、プレートを5分間遠心沈殿し、16 μ lの溶解物を384ウェル小容量プレートに移す。合計で4 μ lのCis Bio TbpFGFR Ab (10ng) 及びd2-FGFR3 (1ng) を共に溶解物に添加して十分に混合する。プレートを密封し、暗所において室温で一晩インキュベートする。プレートを、Pherastarプレートリーダー上で665nm及び620nmの波長で読み取る。IC₅₀の決定を、GraphPad Prism 5.0ソフトウェアを使用して、阻害剤濃度の対数に対して阻害剤の阻害パーセントの曲線をフィッティングすることによって実施する。

【0876】

実施例 E：KATO III 全血 pFGFR2 α ELISA アッセイ

KATO III 添加全血アッセイにおいてチロシン-リン酸化線維芽細胞増殖因子受容体 2 アルファ (FGFR2 α) を測定するために、KATO III 細胞を ATCC から購入し、20% FBS を含むイスコフ培地 (Gibco/Life Technologies) 中で維持する。試験化合物の FGFR2 α 活性の阻害を測定するために、細胞を、イスコフ、0.2% FBS を用いて 5×10^6 細胞/ml で再懸濁する。次いで、50 μ L の細胞を 96 ディープウェルの 2 mL ポリプロピレンアッセイブロック (Costar) に、ある濃度範囲の試験化合物及び 300 μ L のヘパリン処理したヒト全血 (Biological Specialty Corp, Colmar PA) の存在下または不存在下で添加する。37 $^{\circ}$ C で 4 時間インキュベートした後、Qiagen EL 緩衝液を使用して赤血球を溶解し、細胞溶解物を標準的なプロテアーゼ阻害剤カクテル (Calbiochem/EMD) 及び PMSF (Sigma) を含有する溶解緩衝液 (Cell Signaling) 中に 30 分間氷を用いて再懸濁させる。溶解物を標準的な V 底プロピレン組織培養プレートに移し、-80 $^{\circ}$ C で一晩凍結する。試料を R&D Systems DuoSet IC Human Phospho-FGF R2 α ELISA で試験し、450 nm に設定して波長補正を 540 にした SpectraMax M5 マイクロプレートを使用してプレートを測定する。IC₅₀ の決定を、GraphPad Prism 5.0 ソフトウェアを使用して、阻害剤濃度の対数に対して阻害剤の阻害パーセントの曲線をフィッティングすることによって実施する。

【0877】

実施例 F：FGFR 経路の阻害

化合物の細胞効力を、FGFR2/3 が変化した細胞株において、FGFR または FGFR 下流エフェクターの線維芽細胞増殖因子受容体基質 2 (FRS2) 及び細胞外シグナル調節キナーゼ (ERK) のリン酸化を測定することによって決定した。

【0878】

リン酸化線維芽細胞増殖因子受容体、線維芽細胞増殖因子受容体基質 2 (FRS2) 及び細胞外シグナル調節キナーゼ (ERK) を測定するために、細胞 (細胞株及び生成したデータの種類に関する詳細は表 4 でさらに詳述) を、Corning 6 ウェル組織培養処理プレート中の、10% FBS 及び RPMI 培地中に一晩、 $5 \sim 7.5 \times 10^5$ 細胞/ウェルで 6 ウェルプレートに播種した。翌朝、10% FBS を含む 2 mL の新鮮な培地を、ある濃度範囲の試験化合物の存在下または不存在下で 4 時間、37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ でインキュベートする。細胞を PBS で洗浄し、標準的なプロテアーゼ阻害剤を含む Cell Signaling Lysis Buffer で溶解した。20~40 μ g の全タンパク質溶解物を、以下の抗体を使用したウェスタンブロット分析に適用した：R&D Systems (Minneapolis, MN) 製のホスホ-FRS2 Tyr436 (AF5126)、Cell Signaling Technologies (Danvers, MA) 製のホスホ-FGFR-Tyr653/654 (#2476S)、ホスホ-ERK1/2-Thr202/Tyr204 (#9101L) 及び全 ERK1/2 (#9102L)。

10

20

30

40

50

【表 4】

表 4

細胞株	組織学	FGFR 2 / 3 の変化	測定結果
RT-112 / 84	膀胱	FGFR 3-T ACC 3	p FRS 2、 p ERK
RT112 V 555M	膀胱	FGFR 3-T ACC 3 V5 55M	p FRS 2、 p ERK
UM-UC-1 4	膀胱	FGFR 3 S 249C	p FRS 2、 p ERK
KMS-11	多発性骨髄腫	IgH-FGF R 3転座+FG FR 3 Y37 3C	p FRS 2、 p ERK
KATO-III I	胃	FGFR 2増幅	p FGFR、 p ERK
SNU-16	胃	FGFR 2増幅	p FGFR、 p ERK

【0879】

実施例 G：FGFR 2 / 3 の変化を有するインビボ腫瘍モデルに対する活性

化合物のインビボ活性を、変化したFGFR 2 / 3モデルにおいて様々な用量の化合物で処理した場合の腫瘍成長を測定することによって決定した。

【0880】

RT112 / 84 腫瘍細胞 (85061106、EACC、UK) を、供給元によって推奨されているように維持した (腫瘍モデルは表 5 でさらに詳述)。実験の 0 日目に、 2.0×10^6 の RT112 / 84 細胞を、1 : 1 の PBS 対マトリゲル (354263、Corning) と共に雌 NSG マウス (Jackson) の右後側腹部に皮下接種した。0 (ビヒクル)、100 mg / kg、30 mg / kg または 10 mg / kg の PO QD の化合物による処置を、腫瘍接種後、腫瘍が平均でおよそ 200 mm^3 となった場合に 7 日目に開始し、試験の終了まで継続した。マウスを、腫瘍成長及び明白な忍容性について実験期間にわたってモニターした。腫瘍体積は式 $(L \times W^2) / 2$ を使用して算出し、式中、L 及び W は、それぞれ長さ及び幅の寸法を指す。腫瘍成長阻害 (TGI) は、式 $(1 - (V_T / V_C)) \times 100$ を使用して算出し、式中、 V_T は処置最終日の処置群の腫瘍体積であり、 V_C は処置最終日の対照群の腫瘍体積である。一元配置 ANOVA を使用して、試験の最後に処置群間の統計的有意差を決定した。

10

20

30

40

50

【表 5】

表5

腫瘍モデル	組織学	FGFR2/3の変化
RT-112/ 84	膀胱	FGFR3-TACC3
RT112 V 555M	膀胱	FGFR3-TACC3 V555M
UM-UC-1 4	膀胱	FGFR3 S249C
KMS-11	多発性骨髄腫	IgH-FGFR3転座+FGFR3 Y373C
KATO-III I	胃	FGFR2増幅
SNU-16	胃	FGFR2増幅
Ba/F3-T EL-FGFR 3 V555M	操作した系	TEL-FGFR3 V555M

10

20

【0881】

本明細書に記載されているものに加えて、本発明の様々な修正が、前述の記載から当業者には明らかとなる。そのような修正はまた、添付の特許請求の範囲内であることが意図される。本出願で引用される全ての特許、特許出願、及び刊行物を含む各参考文献は、その全体が参照によって本明細書に組み込まれる。

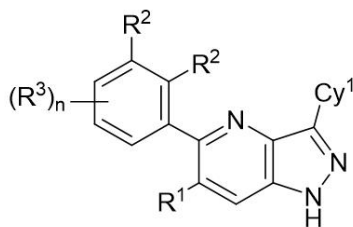
また、本願は下記の態様も包含する。

〔態様1〕

式(I)：

【化457】

30



I

40

を有する化合物またはその薬学的に許容される塩であって、式中：

Cy^1 が、フェニル及び5～6員ヘテロアリールから選択され、ここで各5～6員ヘテロアリールが、少なくとも1個の環形成炭素原子ならびにN、O、及びSから独立して選択される1個、2個、または3個の環形成ヘテロ原子を有し、ここで前記N及びSが場合により酸化され、ここで5～6員ヘテロアリールの環形成炭素原子が、オキソによって場合により置換されてカルボニル基を形成し、ここで前記フェニル及び前記5～6員ヘテロアリールは各々、 R^{10} から独立して選択される1つ、2つ、3つまたは4つの置換基で場合により置換され、

50

R^1 が、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～5員ヘテロシクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ- $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ- $C_1 \sim 3$ アルコキシ、 $HO-C_1 \sim 3$ アルコキシ、 $HO-C_1 \sim 3$ アルキル、シアノ- $C_1 \sim 3$ アルキル、 $H_2N-C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、及び $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニルから選択され、ここで場合により前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、前記 $C_2 \sim 6$ アルケニル、前記 $C_2 \sim 6$ アルキニル、前記 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、前記 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、前記4～5員ヘテロシクロアルキル、前記 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、前記 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、前記 $C_1 \sim 3$ アルコキシ- $C_1 \sim 3$ アルキル、前記 $C_1 \sim 3$ アルコキシ- $C_1 \sim 3$ アルコキシ、前記 $HO-C_1 \sim 3$ アルコキシ、前記 $HO-C_1 \sim 3$ アルキル、前記シアノ- $C_1 \sim 3$ アルキル、前記 $H_2N-C_1 \sim 3$ アルキル、前記 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、前記ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ、前記 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、前記 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、前記 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、及び前記 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニルの1個以上のH原子が、1個以上のD原子によって置き換えられ、

各 R^2 及び R^3 が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $C_6 \sim 10$ アリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン、5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン、ハロ、CN、 NO_2 、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $OC(O)R^{b2}$ 、 $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(=NR^{e2})R^{b2}$ 、 $C(=NOR^{a2})R^{b2}$ 、 $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}S(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)R^{b2}$ 、 $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 、及び $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ から独立して選択され、ここで前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、前記 $C_2 \sim 6$ アルケニル、前記 $C_2 \sim 6$ アルキニル、前記 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、前記4～10員ヘテロシクロアルキル、前記 $C_6 \sim 10$ アリール、前記5～10員ヘテロアリール、前記 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、前記4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、前記 $C_6 \sim 10$ アリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン及び前記5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレンは各々、 R^{21} から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合により置換されるか、

あるいはフェニル環上の2つの隣接する R^2 置換基が、それらが結合している原子と共に縮合5員もしくは6員シクロアルキル環、または縮合5員もしくは6員ヘテロシクロアルキル環を形成し、ここで各縮合5員または6員ヘテロシクロアルキル環が、少なくとも1個の環形成炭素原子ならびにN、O、及びSから独立して選択される1個または2個の環形成ヘテロ原子を有し、ここで各縮合5員または6員ヘテロシクロアルキル環の環形成炭素原子が、オキソによって場合により置換されてカルボニル基を形成し、ここで前記縮合5員または6員シクロアルキル環、及び前記縮合5員または6員ヘテロシクロアルキル環は各々、 R^{21} から独立して選択される1つ、2つ、3つまたは4つの置換基で場合により置換され、

n が0、1、2、及び3から選択され、

各 R^{10} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～12員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、4～12員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $C_6 \sim 10$ アリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン、5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン、ハロ、D、CN、 NO_2 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)$

10

20

30

40

れる1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合により置換され、

各 $R^{2,2}$ が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、ハロ、D、CN、 $OR^{a,6}$ 、 $SR^{a,6}$ 、 $C(O)R^{b,6}$ 、 $C(O)NR^{c,6}$ 、 $R^{d,6}$ 、 $C(O)OR^{a,6}$ 、 $NR^{c,6}R^{d,6}$ 、 $NR^{c,6}C(O)R^{b,6}$ 、 $NR^{c,6}C(O)OR^{a,6}$ 、 $NR^{c,6}S(O)R^{b,6}$ 、 $NR^{c,6}S(O)_2R^{b,6}$ 、 $NR^{c,6}S(O)_2NR^{c,6}R^{d,6}$ 、 $S(O)R^{b,6}$ 、 $S(O)NR^{c,6}R^{d,6}$ 、 $S(O)_2R^{b,6}$ 、及び $S(O)_2NR^{c,6}R^{d,6}$ から独立して選択され、ここで前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、前記 $C_2 \sim 6$ アルケニル、前記 $C_2 \sim 6$ アルキニル、前記 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、前記フェニル、前記5～6員ヘテロアリール及び前記4～7員ヘテロシクロアルキルは各々、 R^g から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合により置換され、

10

各 $R^{a,1}$ 、 $R^{c,1}$ 及び $R^{d,1}$ が、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール及び5～10員ヘテロアリールから独立して選択され、ここで前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、前記 $C_2 \sim 6$ アルケニル、前記 $C_2 \sim 6$ アルキニル、前記 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、前記4～10員ヘテロシクロアルキル、前記 $C_6 \sim 10$ アリール及び前記5～10員ヘテロアリールは各々、 $R^{1,1}$ から独立して選択される1つ、2つ、3つ、もしくは4つの置換基で場合により置換されるか、

または同じN原子に結合したいずれかの $R^{c,1}$ 及び $R^{d,1}$ が、それらが結合している前記N原子と共に、 $R^{1,1}$ から独立して選択される1つ、2つ、3つ、もしくは4つの置換基で場合により置換される4員、5員、6員もしくは7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、各 $R^{b,1}$ が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール及び5～10員ヘテロアリールから独立して選択され、ここで前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、前記 $C_2 \sim 6$ アルケニル、前記 $C_2 \sim 6$ アルキニル、前記 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、前記4～10員ヘテロシクロアルキル、前記 $C_6 \sim 10$ アリール及び前記5～10員ヘテロアリールは各々、 $R^{1,1}$ から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合により置換され、

20

各 $R^{e,1}$ が、H、CN、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)カルバミル、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル及びジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニルから独立して選択され、

30

各 $R^{a,2}$ 、 $R^{c,2}$ 及び $R^{d,2}$ が、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール及び5～10員ヘテロアリールから独立して選択され、ここで前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、前記 $C_2 \sim 6$ アルケニル、前記 $C_2 \sim 6$ アルキニル、前記 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、前記4～10員ヘテロシクロアルキル、前記 $C_6 \sim 10$ アリール及び前記5～10員ヘテロアリールは各々、 $R^{2,1}$ から独立して選択される1つ、2つ、3つ、もしくは4つの置換基で場合により置換されるか、

40

または同じN原子に結合したいずれかの $R^{c,2}$ 及び $R^{d,2}$ が、それらが結合している前記N原子と共に、 $R^{2,1}$ から独立して選択される1つ、2つもしくは3つの置換基で場合により置換される4員、5員、6員もしくは7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 $R^{b,2}$ が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール及び5～10員ヘテロアリールから独立して選択され、ここで前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、前記 $C_2 \sim 6$ アルケニル、前記 $C_2 \sim 6$ アルキニル、前記 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、前記4～10員ヘテロシクロアルキル、前記 $C_6 \sim 10$ アリール及び前記5～10員ヘテロアリールは各々、 $R^{2,1}$ から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合により置換され、

50

各 R^{e2} が、 H 、 CN 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) カルバミル、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル及びジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノスルホニルから独立して選択され、

各 R^{a3} 、 R^{c3} 及び R^{d3} が、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、フェニル、5～6 員ヘテロアリール及び4～7 員ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、前記 $C_2 \sim 6$ アルケニル、前記 $C_2 \sim 6$ アルキニル、前記 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、前記フェニル、前記5～6 員ヘテロアリール及び前記4～7 員ヘテロシクロアルキルは各々、 R^{12} から独立して選択される1つ、2つ、3つ、もしくは4つの置換基で場合により置換されるか、

または同じN原子に結合したいずれかの R^{c3} 及び R^{d3} が、それらが結合している前記N原子と共に、 R^{12} から独立して選択される1つ、2つもしくは3つの置換基で場合により置換される4員、5員、6員もしくは7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{b3} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、フェニル、5～6 員ヘテロアリール及び4～7 員ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、前記 $C_2 \sim 6$ アルケニル、前記 $C_2 \sim 6$ アルキニル、前記 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、前記フェニル、前記5～6 員ヘテロアリール及び前記4～7 員ヘテロシクロアルキルは各々、 R^{12} から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合により置換され、

各 R^{a4} 、 R^{c4} 及び R^{d4} が、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、フェニル、5～6 員ヘテロアリール及び4～7 員ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、前記 $C_2 \sim 6$ アルケニル、前記 $C_2 \sim 6$ アルキニル、前記 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、前記フェニル、前記5～6 員ヘテロアリール及び前記4～7 員ヘテロシクロアルキルは各々、 R^{22} から独立して選択される1つ、2つ、3つ、もしくは4つの置換基で場合により置換されるか、

または同じN原子に結合したいずれかの R^{c4} 及び R^{d4} が、それらが結合している前記N原子と共に、 R^{22} から独立して選択される1つ、2つもしくは3つの置換基で場合により置換される4員、5員、6員もしくは7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{b4} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、フェニル、5～6 員ヘテロアリール及び4～7 員ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、前記 $C_2 \sim 6$ アルケニル、前記 $C_2 \sim 6$ アルキニル、前記 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、前記フェニル、前記5～6 員ヘテロアリール及び前記4～7 員ヘテロシクロアルキルは各々、 R^{22} から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合により置換され、

各 R^{a5} 、 R^{c5} 及び R^{d5} が、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから独立して選択され、ここで前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、前記 $C_2 \sim 6$ アルケニル及び前記 $C_2 \sim 6$ アルキニルは各々、 R^g から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合により置換され、

各 R^{b5} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから独立して選択され、ここで前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、前記 $C_2 \sim 6$ アルケニル及び前記 $C_2 \sim 6$ アルキニルは各々、 R^g から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合により置換され、

各 R^{a6} 、 R^{c6} 及び R^{d6} が、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから独立して選択され、ここで前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、前記 $C_2 \sim 6$ アルケニル及び前記 $C_2 \sim 6$ アルキニルは各々、 R^g から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合により置換され、

各 R^{b6} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、及び $C_1 \sim 6$ ハ

10

20

30

40

50

ロアルキルから独立して選択され、ここで前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、前記 $C_2 \sim 6$ アルケニル及び前記 $C_2 \sim 6$ アルキニルは各々、 R^g から独立して選択される 1 つ、2 つ、3 つ、または 4 つの置換基で場合により置換され、

各 R^g が、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 2$ アルキレン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ- $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ- $C_1 \sim 3$ アルコキシ、 $HO-C_1 \sim 3$ アルコキシ、 $HO-C_1 \sim 3$ アルキル、シアノ- $C_1 \sim 3$ アルキル、 $H_2N-C_1 \sim 3$ アルキル、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノ、チオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) カルバミル、カルボキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノカルボニルアミノから独立して選択される、前記化合物またはその薬学的に許容される塩。

〔態様 2〕

C_y^1 が、フェニル、ピリジニル及びピラゾリルから選択され、ここで前記フェニル、前記ピリジニル、及び前記ピラゾリルは各々、 R^{10} から独立して選択される 1 つ、2 つ、3 つまたは 4 つの置換基で場合により置換される、態様 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様 3〕

C_y^1 が、フェニル、ピリジン-3-イル及びピラゾール-4-イルから選択され、ここで前記フェニル、前記ピリジン-3-イル、及び前記ピラゾール-4-イルは各々、 R^{10} から選択される 1 つの置換基で場合により置換される、態様 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様 4〕

C_y^1 が、 R^{10} から選択される 1 つまたは 2 つの置換基で場合により置換される 5 ～ 6 員ヘテロアリールである、態様 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様 5〕

C_y^1 が、ピラゾール-4-イル及びピリジン-3-イルから選択され、ここで前記ピラゾール-4-イル及び前記ピリジン-3-イルは各々、 R^{10} から選択される 1 つまたは 2 つの置換基で場合により置換される、態様 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様 6〕

R^1 が、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキル、4 ～ 5 員ヘテロシクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ- $C_1 \sim 3$ アルキル、 $HO-C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、及びジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノから選択され、ここで場合により前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、前記 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、前記 $C_3 \sim 5$ シクロアルキル、前記 4 ～ 5 員ヘテロシクロアルキル、前記 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、前記 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、前記 $C_1 \sim 3$ アルコキシ- $C_1 \sim 3$ アルキル、前記 $HO-C_1 \sim 3$ アルキル、前記 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、及び前記ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノの 1 個以上の H 原子が、1 個以上の D 原子によって置き換えられる、態様 1 ～ 5 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様 7〕

R^1 が、 Cl 、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 $C_1 \sim 2$ ハロアルキル、ヒドロキシメチル、 $C_1 \sim 2$ アルコキシ、 $C_1 \sim 2$ ハロアルコキシ及び $C_1 \sim 2$ アルキルアミノから選択され、ここで場合により前記 $C_1 \sim 2$ アルキル、前記 $C_1 \sim 2$ ハロアルキル、前記ヒドロキシメチル、前記 $C_1 \sim 2$ アルコキシ、前記 $C_1 \sim 2$ ハロアルコキシ及び前記 $C_1 \sim 2$ アルキルアミノの 1 個以

10

20

30

40

50

上のH原子が、1個以上のD原子によって置き換えられる、態様1～5のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様8〕

R^1 が、Cl、 CH_3 、 OCH_3 、 CD_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCHF_2$ 、 $NHCH_3$ 、 CHF_2 、及び CH_2OH から選択される、態様1～5のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様9〕

R^1 が OCH_3 である、態様1～5のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様10〕

各 R^2 が、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、ハロ、及び OR^{a2} から独立して選択され、ここで前記 $C_1\sim 6$ アルキル及び前記 $C_3\sim 6$ シクロアルキルは各々、 R^{21} から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合により置換される、態様1～9のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様11〕

前記フェニル環上の2つの隣接する R^2 置換基が、それらが結合している原子と共に縮合5員シクロアルキル環、または縮合5員もしくは6員ヘテロシクロアルキル環を形成し、ここで各縮合5員または6員ヘテロシクロアルキル環は、少なくとも1個の環形成炭素原子及び1個または2個の環形成O原子を有し、ここで前記縮合5員シクロアルキル環、及び前記縮合5員または6員ヘテロシクロアルキル環は各々、 R^{21} から独立して選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換される、態様1～9のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様12〕

各 R^2 が、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、F、Cl、CN、及び OR^{a2} から独立して選択され、ここで前記 $C_1\sim 3$ アルキル、及び前記 $C_3\sim 6$ シクロアルキルは各々、 R^{21} から独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基で場合により置換される、態様1～9のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様13〕

各 R^2 が、F、メチル、 CH_2CN 、 CD_3 、OH、 OCH_3 、及びシクロプロピルから独立して選択される、態様1～9のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様14〕

前記 R^2 置換基が、それらが結合している原子と共に縮合シクロペンチル基、縮合テトラヒドロフラニル基、縮合1,4-ジオキサニル基、または縮合テトラヒドロピラニル基を形成し、その各々が、 R^{21} から選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換される、態様1～9のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様15〕

前記 R^2 置換基が、それらが結合している原子と共に、D、OH、CN、 CH_2OH 、及びFから独立して選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換される縮合シクロペンチル基を形成する、態様1～9のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様16〕

前記 R^2 置換基が、それらが結合している原子と共に縮合シクロペンチル基または縮合シクロヘキシル基を形成し、ここで前記縮合シクロペンチル基及び前記縮合シクロヘキシル基は、少なくとも1個の環形成炭素原子を有し、各々が場合により1個または2個の環形成O原子を有し、ここで前記縮合シクロペンチル基及び前記縮合シクロヘキシル基は各々、D、OH、CN、 CH_2OH 、及びFから独立して選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換される、態様1～9のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

20

30

40

50

〔態様 17〕

前記 R^2 置換基が、それらが結合している原子と共に、縮合シクロペンチル基を形成する、態様 1～9 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様 18〕

n が、0 及び 1 から選択される、態様 1～17 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様 19〕

n が 0 である、態様 1～17 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様 20〕

各 R^{10} が、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～12 員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、5～10 員ヘテロアリール、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、4～12 員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、 $C_{6\sim10}$ アリール- $C_{1\sim3}$ アルキレン、5～10 員ヘテロアリール- $C_{1\sim3}$ アルキレン、ハロ、D、CN、 OR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、及び $S(O)_2R^{b1}$ から独立して選択され、ここで前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、前記 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、前記 4～12 員ヘテロシクロアルキル、前記 $C_{6\sim10}$ アリール、前記 5～10 員ヘテロアリール、前記 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、前記 4～12 員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、前記 $C_{6\sim10}$ アリール- $C_{1\sim3}$ アルキレン及び前記 5～10 員ヘテロアリール- $C_{1\sim3}$ アルキレンは各々、 R^{11} から独立して選択される 1 つ、2 つ、3 つ、または 4 つの置換基で場合により置換される、態様 1～19 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様 21〕

R^{10} が、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、4～6 員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim2}$ アルキレン、5～6 員ヘテロアリール- $C_{1\sim2}$ アルキレン、ハロ、D、CN、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、及び $NR^{c1}R^{d1}$ から独立して選択され、ここで前記 $C_{1\sim3}$ アルキル、前記 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、前記 4～6 員ヘテロシクロアルキル、前記 5～6 員ヘテロアリール、前記 4～6 員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim2}$ アルキレン、及び前記 5～6 員ヘテロアリール- $C_{1\sim2}$ アルキレンは各々、 R^{11} から独立して選択される 1 つまたは 2 つの置換基で場合により置換される、態様 1～19 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様 22〕

各 R^{10} が、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、4～6 員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim2}$ アルキレン、5～6 員ヘテロアリール- $C_{1\sim2}$ アルキレン、ハロ、D、CN、 OR^{a1} 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、及び $NR^{c1}R^{d1}$ から独立して選択され、ここで前記 $C_{1\sim3}$ アルキル、前記 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、前記 4～10 員ヘテロシクロアルキル、前記 5～6 員ヘテロアリール、前記 4～6 員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim2}$ アルキレン、及び前記 5～6 員ヘテロアリール- $C_{1\sim2}$ アルキレンは各々、 R^{11} から独立して選択される 1 つまたは 2 つの置換基で場合により置換される、態様 1～19 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様 23〕

各 R^{10} が、 $C_{1\sim2}$ アルキル、 $C_{1\sim2}$ ハロアルキル、F、Cl、D、CN、 OR^{a1} 及び $NR^{c1}R^{d1}$ から独立して選択され、ここで前記 $C_{1\sim2}$ アルキルは、 R^{11} から独立して選択される 1 つまたは 2 つの置換基で場合により置換される、態様 1～19 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様 24〕

各 R^{10} が、メチル、(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)メチ

10

20

30

40

50

ル、ピロリジン-3-イル、ピロリジン-1-イル、1-エチルピロリジン-3-イル、
 1-メチルアゼチジン-3-イル、1-エチルアゼチジン-3-イル、4-アセチルピペ
 ラジン-1-イル、3-シアノシクロブチル、1-(ジメチルカルバモイル)ピペリジン
 -4-イル、1-(メトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル、1-(メトキシカルボ
 ニル)アゼチジン-3-イル、1-アセチルアゼチジン-3-イル、1-(メチルスルホ
 ニル)アゼチジン-3-イル、1-(ジメチルカルバモイル)アゼチジン-3-イル、1
 -(シクロプロパンカルボニル)アゼチジン-3-イル、ピリジン-4-イルメチル、2
 -モルホリノエチル、シクロプロピル、2-シアノエチル、2-ヒドロキシエチル、ピリ
 ジン-4-イル、4-ヒドロキシシクロヘキシル、4-メチルピペラジン-1-イル、4
 -エチルピペラジン-1-イル、モルホリノ、4-メチル-3-オキソピペラジン-1-
 イル、4-ヒドロキシピペリジン-1-イル、(R)-3,4-ジメチルピペラジン-1
 -イル、(1S,4S)-5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン
 -2-イル、4-(ジメチルカルバモイル)ピペリジン-1-イル、4-カルボキシ-4
 -メチルピペリジン-1-イル、(1S,4S)-4-アセトアミドシクロヘキシル、2
 ,4-ジメチルピペラジン-1-イル、4-(エチルカルバモイル)ピペラジン-1-イ
 ル、4-カルバモイルピペラジン-1-イル、4-イソプロピルピペラジン-1-イル、
 4-エチルピペラジン-1-イル、2-オキソ-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4
 .5]デカン-8-イル、ピリジン-2-イルメチル、1-アセチルピペリジン-4-イ
 ル)、1-(メトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル、(テトラヒドロフラン-3-
 イル)オキシ、1-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル、1-(2-ヒドロキシプ
 ロパノイル)ピペリジン-4-イル、1-(2-ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-
 イル、4-カルボキシシクロヘキシル、3-アミノ-4-フルオロピロリジン-1-イル
 、(7R,8aS)-7-ヒドロキシヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)
 -イル、(7R,8aS)-7-ヒドロキシヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピ
 ラジン-2(1H)-イル、4-イミノ-4-オキソ-4λ⁶-ピペラジン-1-イル、
 (2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド)ピロリジン-1-イル、4-(2-ヒドロ
 キシエチル)ピペラジン-1-イル、2-メトキシエトキシ、(テトラヒドロ-2H-ピ
 ラン-4-イル)オキシ、シクロプロピル、及び3-(2-ヒドロキシ-N-メチルアセ
 トアミド)アゼチジン-1-イル、1-(2-ヒドロキシアセチル)ピロリジン-3-イ
 ル、1-アセチルピペリジン-3-イル、1-(3'-ピロリジン-2'-オン)ピロリジ
 ン-3-イル、1-(1'-メチル-(3'-ピロリジン-2'-オン))ピロリジン-3-
 イル、1-(2-プロパンアミド)ピロリジン-3-イル、1-(メチル-L-プロリル
)ピペリジン-4-イル、1-(4-メチルモルホリン-3-イル)ピロリジン-3-イ
 ル、3-シアノシクロブタ-1-イル、1-(ヒドロキシメチルカルボニル)アゼチジ
 ン-3-イル、1-(2-(ジメチルアミノ)エタンカルボニル)アゼチジン-3-イル、
 1-(ジメチルアミノ-メチル-アセチル)アゼチジン-3-イル、1-(1-メチル
 アゼチジン-2-イル)カルボニル)アゼチジン-3-イル、1-(2-(4-メチルピ
 ペラジン-1-イル)エタン-1-オン)アゼチジン-3-イル、1-(2-(4-ヒド
 ロキシピペラジン-1-イル)エタン-1-オン)アゼチジン-3-イル、1-(1-
 メチルアゼチジン-2-イル)カルボニル)アゼチジン-3-イル、1-(ヒドロキシ-
 メチル-アセチル)アゼチジン-3-イル、1-(trans)-3-ヒドロキシシク
 ロブチルカルボニル)アゼチジン-3-イル、1-(cis)-3-ヒドロキシシク
 ロブチルカルボニル)アゼチジン-3-イル、1-(4-メチルモルホリン-3-イル)
 カルボニル)アゼチジン-3-イル、1-(ヒドロキシル-アセチル)ピロリジン-3-
 イル、1-(テトラヒドロフラン-2-イル)カルボニル)アゼチジン-3-イル、1
 -(テトラヒドロフラン-3-イル)カルボニル)アゼチジン-3-イル、1-(ヒド
 ロキシ-メチル-アセチル)ピロリジン-3-イル、1-(3-ヒドロキシブタノイル)
 アゼチジン-3-イル、1-(3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)カルボニ
 ル)アゼチジン-3-イル、1-(4-メチルモルホリン-3-イル)カルボニル)ピロ
 リジン-3-イル、1-(ヒドロキシメチル)シクロブチルカルボニル)アゼチジン-

10

20

30

40

50

3-イル、1-((1-エチルアゼチジン-2-イル)カルボニル)アゼチジン-3-イル、1-((1-(2-フルオロエチル)アゼチジン-2-イル)カルボニル)アゼチジン-3-イル、1-((1-イソプロピルアゼチジン-2-イル)カルボニル)アゼチジン-3-イル、1-((1-(2-フルオロエチル)アゼチジン-2-イル)カルボニル)ピロリジン-3-イル、1-((trans)-3-ヒドロキシシクロブチルカルボニル)ピロリジン-3-イル、1-((cis)-3-ヒドロキシシクロブチルカルボニル)ピロリジン-3-イル、1-((3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)カルボニル)ピロリジン-3-イル、1-(2-メトキシエタン-1-オン)アゼチジン-3-イル、1-(2-(ジメチルアミノ)-2-メチルプロパン-1-オン)アゼチジン-3-イル、1-((シクロプロパン-1-カルボニトリル)カルボニル)アゼチジン-3-イル、1-((エタン-1-オール)スルホニル)アゼチジン-3-イル、1-((N,N-ジメチルエタン-1-アミン)スルホニル)アゼチジン-3-イル、1-((2-メトキシエチル)カルボキシレート)アゼチジン-3-イル、1-((3-メトキシシクロブチル)カルボニル)アゼチジン-3-イル、3-(2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド)シクロペンチル、3-(2-ヒドロキシプロパンアミド)シクロペンチル、3-(2-ヒドロキシアセトアミド)シクロペンチル、3-(2-ヒドロキシエチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル、(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)メチル、(2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)メチル、1-(モルホリン-4-イル)エチル、(5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-7-イル)メチル、1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル-4-カルボニトリル、1-(2-ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル-4-カルボニトリル、2-メトキシエチルピペラジン-1-イル、1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニル)ピペリジン-4-イル-4-d、1-(2-メトキシアセチル)ピロリジン-3-イル、1-(テトラヒドロフラン-2-カルボニル)ピロリジン-3-イル、3-(2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド)アゼチジン-1-イル、1-((テトラヒドロフラン-2-イル)カルボニル)アゼチジン-3-イル、1-((1-メチルピペリジン-2-イル)カルボニル)アゼチジン-3-イル、1-(2-(ジメチルアミノ)エタン-1-オン)アゼチジン-3-イル、1-(3-ヒドロキシプロパン-1-オン)アゼチジン-3-イル、1-(2-ヒドロキシエタン-1-オン)アゼチジン-3-イル、1-(2-ヒドロキシプロパン-1-オン)アゼチジン-3-イル、1-(2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド)シクロブター-3-イル、1-(2-ヒドロキシエタン-1-オン)-3-d-アゼチジン-3-イル、1-カルボキシレートピペリジン-4-イル、1-(モルホリン-4-カルボニル)ピペリジン-4-イル、1-アセチルピロリジン-3-イル、1-(モルホリン-4-カルボニル)ピロリジン-3-イル、シアノメチル、1-プロパンニトリル-アゼチジン-3-イル、1-(2-メトキシ-N-メチルアセトアミド)シクロブター-3-イル、1-(3-ヒドロキシ-N-メチルプロパンアミド)シクロブター-3-イル、1-(2-ヒドロキシ-N-メチルプロパンアミド)シクロブター-3-イル、1-(2-ヒドロキシエタン-1-オン)アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル、1-((4-メチルモルホリン-3-イル)カルボニル)アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル、1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル、1-(4-メチルモルホリン-3-カルボニル)-3-カルボニトリル-ピロリジン-3-イル、1-(4-メチルモルホリン-3-カルボニル)-4-カルボニトリル-ピペリジン-4-イル、1-(2-ヒドロキシアセチル)-3-カルボニトリル-ピロリジン-3-イル、(1,3-ジメチルピペラジン-4-イル-2-オン)メチル、及び(2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)メチルから独立して選択される、態様1~19のいずれかが1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[態様25]

各R¹¹が、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₃~10シクロアルキル、4~

10

20

30

40

50

10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim 10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、ハロ、D、CN、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 、及び $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ から独立して選択され、ここで前記 $C_{1\sim 6}$ アルキル、前記 $C_{3\sim 10}$ シクロアルキル、前記4～10員ヘテロシクロアルキル、前記 $C_{6\sim 10}$ アリール、及び前記5～10員ヘテロアリールは各々、 R^{12} から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合により置換される、態様1～24のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[態様26]

各 R^{11} が、 $C_{1\sim 3}$ アルキル、 $C_{1\sim 3}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim 4}$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～6員ヘテロシクロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 、及び $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ から独立して選択され、ここで前記 $C_{1\sim 3}$ アルキル、前記 $C_{3\sim 4}$ シクロアルキル、前記5～6員ヘテロアリール、及び前記4～6員ヘテロシクロアルキルは各々、 R^{12} から選択される1つの置換基で場合により置換される、態様1～24のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[態様27]

各 R^{11} が、ハロ、 $C_{1\sim 2}$ アルキル、CN、 OR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 、1-メチル-ピロリジン-3-イル-2-オン、ピロリジン-3-イル-2-オン、2-プロパンアミド、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、D、及びテトラヒドロピラン-4-イルから独立して選択され、ここで前記 $C_{1\sim 2}$ アルキルは、 OR^{a5} で場合により置換される、態様1～24のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[態様28]

各 R^{11} が、 $C_{1\sim 3}$ アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、F、D、CN、 OR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、及び $S(O)_2R^{b3}$ から独立して選択され、ここで前記 $C_{1\sim 3}$ アルキル、及び前記4～10員ヘテロシクロアルキルは各々、 R^{12} から独立して選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換される、態様1～24のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[態様29]

各 R^{11} が、D、メチル、エチル、イソプロピル、CN、OH、オキソ、(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)メチル、 CH_2CH_2OH 、 $C(O)CH_3$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHCH_2CH_3$ 、 $C(O)CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $C(O)CH(CH_3)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)OCH_3$ 、 $C(O)CH_2OH$ 、 $CH(CH_3)C(O)NH_2$ 、 $C(O)OH$ 、 $NHC(O)CH_3$ 、 $S(O)_2CH_3$ 、シクロプロパンカルボニル、ピリジン-4-イル、ピリジン-2-イル、モルホリノ、2-ヒドロキシプロパノイル、2-ヒドロキシアセチル、2-ヒドロキシエチル、F、 NH_2 、 $N(CH_3)C(O)CH_2OH$ 、3'-ピロリジン-2'-オン、メチル-3'-ピロリジン-2'-オン、1-メチル-プロリル、(4-メチルモルホリン-3-イル)メチル-1-オン、(1-メチルアゼチジン-2-イル)メチル-1-オン、2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル-1-オン、2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)エチル-1-オン、2-ヒドロキシプロピル-1-オン、(trans)-3-ヒドロキシシクロブチル)メチル-1-オン、(cis)-3-ヒドロキシシクロブチル)メチル-1-オン、(4-メチルモルホリン-3-イル)メチル-1-オン、(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル-1-オン、2-ヒドロキシプロピル-1-オン、3-ヒドロキシブチル-1-オン、3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)メチル-1-オン、(ヒドロキシメチル)シクロブチル)メチル-オン、(1-エチルアゼ

10

20

30

40

50

チジン-2-イル)メチル-1-オン、(2-フルオロエチル)アゼチジン-2-イル)メチル-1-オン、(1-イソプロピルアゼチジン-2-イル)メチル-1-オン、2-メトキシエチル-1-オン、2-(ジメチルアミノ)-2-メチルプロピル-1-オン、(シクロプロパン-1-カルボニトリル)メチル-1-オン、 $S(O)_2CH_2CH_2OH$ 、 $S(O)_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、2-メトキシエチル-カルボキシル、N-メチルメタンスルホンアミド、2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド、2-ヒドロキシプロパンアミド、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-メチル-1-オン、2-メトキシアセチル、2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド、テトラヒドロフラン-2-メチル-1-オン、(1-メチルピペリジン-2-イル)メチル-1-オン、2-(ジメチルアミノ)エチル-1-オン、3-ヒドロキシプロピル-1-オン、メトキシメチル-カルボキシル、モルホリン-4-カルボニル、プロピルニトリル、2-メトキシ-N-メチルアセトアミド、3-ヒドロキシ-N-メチルプロパンアミド、2-ヒドロキシ-N-メチルプロパンアミド、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、及び1,3-ジメチルピペラジニル-2-オンから独立して選択される、態様1~24のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[態様30]

各 R^{b3} が、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、及び4~6員ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで前記 $C_1\sim 3$ アルキル、前記 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、及び前記4~6員ヘテロシクロアルキルは各々、 R^{12} から独立して選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換される、態様1~29のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[態様31]

同じN原子に結合したいずれかの R^{c3} 及び R^{d3} が、それらが結合している前記N原子と共に、 R^{12} から独立して選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換される4員、5員または6員ヘテロシクロアルキル基を形成する、態様1~30のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[態様32]

各 R^{12} が、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、4~7員ヘテロシクロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a5} 、 SR^{a5} 、 $C(O)R^{b5}$ 、 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(O)OR^{a5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ 、 $S(O)_2R^{b5}$ 、及び $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ から独立して選択され、ここで前記 $C_1\sim 6$ アルキル、前記 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、及び前記4~7員ヘテロシクロアルキルは各々、 R^g から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合により置換される、態様1~31のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[態様33]

各 R^{12} が、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、4~7員ヘテロシクロアルキル、F、Cl、D、CN、 OR^{a5} 、 $C(O)R^{b5}$ 、 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、及び $NR^{c5}R^{d5}$ から独立して選択され、ここで前記 $C_1\sim 3$ アルキル、前記 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、及び前記4~7員ヘテロシクロアルキルは各々、 R^g から独立して選択される1つの置換基で場合により置換される、態様1~31のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[態様34]

各 R^{21} が、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、及び $S(O)_2R^{b4}$ から独立して選択され、ここで前記 $C_1\sim 6$ アルキルは、 R^{22} から独立して選択される1つ、2つ、または3つの置換基で場合により置換される、態様1~33のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[態様35]

各 R^{21} が、 $C_1\sim 3$ アルキル、ハロ、D、CN、及び OR^{a4} から独立して選択され、ここで前記 $C_1\sim 3$ アルキルは、 R^{22} から独立して選択される1つまたは2つの置換基で

場合により置換される、態様 1～33 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様 36〕

各 $R^{2.1}$ が、 $C_{1\sim3}$ アルキル、F、Cl、D、CN、及び $OR^{a.4}$ から独立して選択され、ここで前記 $C_{1\sim3}$ アルキルは、 $R^{2.2}$ から独立して選択される 1 つまたは 2 つの置換基で場合により置換される、態様 1～33 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様 37〕

各 $R^{2.2}$ が、ハロ、D、CN、及び $OR^{a.6}$ から独立して選択される、態様 1～36 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様 38〕

各 $R^{2.2}$ が、F、Cl、D、CN、及び $OR^{a.6}$ から独立して選択される、態様 1～36 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様 39〕

$R^{2.2}$ が $OR^{a.6}$ である、態様 1～36 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

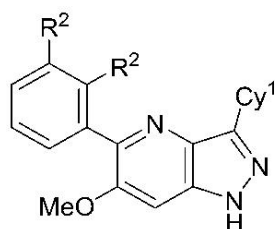
〔態様 40〕

各 R^g が、OH、CN、F、Cl、 $C_{1\sim3}$ アルキル、及び $C_{1\sim3}$ ハロアルキルから独立して選択される、態様 1～39 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様 41〕

式 I I b :

【化 458】



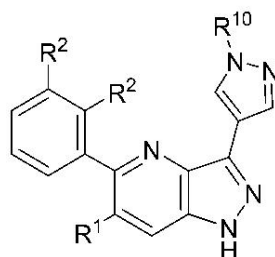
I I b、

またはその薬学的に許容される塩を有する、態様 1～5、10～17、及び 20～40 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様 42〕

式 I I I a :

【化 459】



I I I a、

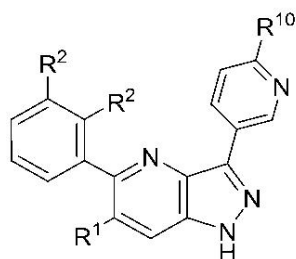
またはその薬学的に許容される塩を有する、態様 1、6～17、及び 20～40 のいずれ

か1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様43〕

式IIIb:

【化460】



IIIb、

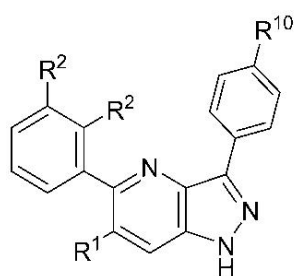
10

またはその薬学的に許容される塩を有する、態様1、6～17、及び20～40のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様44〕

式IIIc:

【化461】



IIIc、

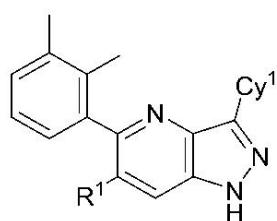
20

またはその薬学的に許容される塩を有する、態様1、6～17、及び20～40のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様45〕

式IVa:

【化462】



IVa、

40

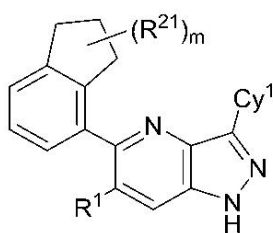
またはその薬学的に許容される塩を有する、態様1～9及び20～40のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様46〕

式Va:

50

【化 4 6 3】



Va、

10

またはその薬学的に許容される塩を有し、式中、 m が0、1、または2である、態様1～9及び20～40のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様47〕

Cy^1 が、フェニル、ピリジニル及びピラゾリルから選択され、ここで前記フェニル、前記ピリジニル及び前記ピラゾリルは各々、 R^{10} から独立して選択される1つ、2つ、3つまたは4つの置換基で場合により置換され、

R^1 が、ハロ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim5}$ シクロアルキル、4～5員ヘテロシクロアルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim6}$ ハロアルコキシ、 $C_{1\sim3}$ アルコキシ- $C_{1\sim3}$ アルキル、 $HO-C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノ、及びジ($C_{1\sim6}$ アルキル)アミノから選択され、ここで前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、前記 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、前記 $C_{3\sim5}$ シクロアルキル、前記4～5員ヘテロシクロアルキル、前記 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、前記 $C_{1\sim6}$ ハロアルコキシ、前記 $C_{1\sim3}$ アルコキシ- $C_{1\sim3}$ アルキル、前記 $HO-C_{1\sim3}$ アルキル、前記 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノ、及び前記ジ($C_{1\sim6}$ アルキル)アミノのH原子のいずれも、D原子によって置き換えられ得、

20

各 R^2 及び R^3 が、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、ハロ、CN、 OR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、及び $S(O)_2R^{b2}$ から独立して選択され、ここで前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、前記 $C_{2\sim6}$ アルケニル、前記 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、及び前記4～6員ヘテロシクロアルキルは各々、 R^{21} から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合により置換されるか、

30

あるいは前記フェニル環上の2つの隣接する R^2 置換基が、それらが結合している原子と共に縮合5員もしくは6員シクロアルキル環、または縮合5員もしくは6員ヘテロシクロアルキル環を形成し、ここで各縮合5員または6員ヘテロシクロアルキル環が、少なくとも1個の環形成炭素原子ならびにO及びNから独立して選択される1個または2個の環形成ヘテロ原子を有し、ここで各縮合5員または6員ヘテロシクロアルキル環の環形成炭素原子が、オキソによって場合により置換されてカルボニル基を形成し、ここで前記縮合5員または6員シクロアルキル環、及び前記縮合5員または6員ヘテロシクロアルキル環は各々、 R^{21} から独立して選択される1つ、2つ、3つまたは4つの置換基で場合により置換され、

40

n が0及び1から選択され、

各 R^{10} が、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～12員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、4～12員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、 $C_{6\sim10}$ アリール- $C_{1\sim3}$ アルキレン、5～10員ヘテロアリール- $C_{1\sim3}$ アルキレン、ハロ、D、CN、 OR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、及び $S(O)_2R^{b1}$ から独立して選択され、ここで前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、前記 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、前記4～12員ヘテロシクロアルキル、前記 $C_{6\sim10}$ アリール、前記5～10員ヘテロアリール、前記 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、前記4～12員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、

50

1～3 アルキレン、前記 $C_6 \sim 10$ アリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン及び前記 5～10 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレンは各々、 R^{11} から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合により置換され、

各 R^{11} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10 員ヘテロアリール、ハロ、D、CN、 OR^a3 、 SR^a3 、 $C(O)R^b3$ 、 $C(O)NR^c3R^d3$ 、 $C(O)OR^a3$ 、 NR^c3R^d3 、 $NR^c3C(O)R^b3$ 、 $NR^c3C(O)OR^a3$ 、 $NR^c3S(O)_2R^b3$ 、 $NR^c3S(O)_2NR^c3R^d3$ 、 $S(O)_2R^b3$ 、及び $S(O)_2NR^c3R^d3$ から独立して選択され、ここで前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、前記 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、前記 4～10 員ヘテロシクロアルキル、前記 $C_6 \sim 10$ アリール、及び前記 5～10 員ヘテロアリールは各々、 R^{12} から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合により置換され、

10

各 R^{12} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^a5 、 SR^a5 、 $C(O)R^b5$ 、 $C(O)NR^c5R^d5$ 、 $C(O)OR^a5$ 、 NR^c5R^d5 、 $NR^c5C(O)R^b5$ 、 $S(O)_2R^b5$ 、及び $S(O)_2NR^c5R^d5$ から独立して選択され、ここで前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、前記 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、及び前記 4～7 員ヘテロシクロアルキルは各々、 R^g から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合により置換され、各 R^{21} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^a4 、 $C(O)R^b4$ 、 $C(O)NR^c4R^d4$ 、 $C(O)OR^a4$ 、 NR^c4R^d4 、及び $S(O)_2R^b4$ から独立して選択され、ここで前記 $C_1 \sim 6$ アルキルは、 R^{22} から独立して選択される1つ、2つ、または3つの置換基で場合により置換され、

20

各 R^{22} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^a6 、及び NR^c6R^d6 から独立して選択され、ここで前記 $C_1 \sim 6$ アルキルは、 R^g から独立して選択される1つまたは2つの置換基で場合により置換され、

各 R^{a1} 、 R^{c1} 及び R^{d1} が、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、及び 4～10 員ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、前記 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、及び前記 4～10 員ヘテロシクロアルキルは各々、 R^{11} から独立して選択される1つ、2つ、3つ、もしくは4つの置換基で場合により置換されるか、

30

または同じ N 原子に結合したいずれかの R^{c1} 及び R^{d1} が、それらが結合している前記 N 原子と共に、 R^{11} から独立して選択される1つ、2つ、3つ、もしくは4つの置換基で場合により置換される4員、5員、もしくは6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{b1} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、及び 4～10 員ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、前記 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、及び前記 4～10 員ヘテロシクロアルキルは各々、 R^{11} から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合により置換され、

各 R^{a2} 、 R^{c2} 及び R^{d2} が、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、及び 4～10 員ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、前記 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、及び前記 4～10 員ヘテロシクロアルキルは各々、 R^{21} から独立して選択される1つ、2つ、3つ、もしくは4つの置換基で場合により置換されるか、

40

または同じ N 原子に結合したいずれかの R^{c2} 及び R^{d2} が、それらが結合している前記 N 原子と共に、 R^{21} から独立して選択される1つ、2つもしくは3つの置換基で場合により置換される4員、5員、もしくは6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{b2} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、及び 4～10 員ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、前記 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、及び前記 4～10 員ヘテロシクロアルキルは各々、 R^{21} から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で場合により置換され、

各 R^{a3} 、 R^{c3} 及び R^{d3} が、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シ

50

クロアルキル、及び 4～7 員ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、前記 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、及び前記 4～7 員ヘテロシクロアルキルは各々、 $R^{1,2}$ から独立して選択される 1 つ、2 つ、3 つ、もしくは 4 つの置換基で場合により置換されるか、

または同じ N 原子に結合したいずれかの $R^{c,3}$ 及び $R^{d,3}$ が、それらが結合している前記 N 原子と共に、 $R^{1,2}$ から独立して選択される 1 つ、2 つもしくは 3 つの置換基で場合により置換される 4 員、5 員、6 員もしくは 7 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 $R^{b,3}$ が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、及び 4～7 員ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、前記 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、及び前記 4～7 員ヘテロシクロアルキルは各々、 $R^{1,2}$ から独立して選択される 1 つ、2 つ、3 つ、または 4 つの置換基で場合により置換され、

各 $R^{a,4}$ 、 $R^{c,4}$ 及び $R^{d,4}$ が、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから独立して選択され、ここで前記 $C_1 \sim 6$ アルキルは、 $R^{2,2}$ から独立して選択される 1 つ、2 つ、3 つ、または 4 つの置換基で場合により置換され、

各 $R^{b,4}$ が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから独立して選択され、ここで前記 $C_1 \sim 6$ アルキルは、 $R^{2,2}$ から独立して選択される 1 つ、2 つ、3 つ、または 4 つの置換基で場合により置換され、

各 $R^{a,5}$ 、 $R^{c,5}$ 及び $R^{d,5}$ が、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから独立して選択され、ここで前記 $C_1 \sim 6$ アルキルは、 R^g から独立して選択される 1 つ、2 つ、3 つ、または 4 つの置換基で場合により置換され、

各 $R^{b,5}$ が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから独立して選択され、ここで前記 $C_1 \sim 6$ アルキルは、 R^g から独立して選択される 1 つ、2 つ、3 つ、または 4 つの置換基で場合により置換され、

各 $R^{a,6}$ 、 $R^{c,6}$ 及び $R^{d,6}$ が、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから独立して選択され、ここで前記 $C_1 \sim 6$ アルキルは、 R^g から独立して選択される 1 つ、2 つ、3 つ、または 4 つの置換基で場合により置換され、

各 $R^{b,6}$ が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから独立して選択され、ここで前記 $C_1 \sim 6$ アルキルは、 R^g から独立して選択される 1 つ、2 つ、3 つ、または 4 つの置換基で場合により置換され、

各 R^g が、OH、CN、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ- $C_1 \sim 3$ アルキル、 $HO-C_1 \sim 3$ アルキル、シアノ- $C_1 \sim 3$ アルキル、 $H_2N-C_1 \sim 3$ アルキル、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、カルボキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、及び $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノから独立して選択される、態様 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[態様 48]

C_y^1 が、フェニル、ピリジン-3-イル及びピラゾール-4-イルから選択され、ここで C_y^1 の前記フェニル、前記ピリジン-3-イル及び前記ピラゾール-4-イルは各々、 $R^{1,0}$ から選択される 1 つの置換基で場合により置換され、

R^1 が、Cl、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、シクロプロピル、アゼジニル、ヒドロキシメチル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、 $C_1 \sim 3$ ハロアルコキシ及び $C_1 \sim 3$ アルキルアミノから選択され、ここで前記 $C_1 \sim 3$ アルキル、前記 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、前記シクロプロピル、前記アゼジニル、前記ヒドロキシメチル、前記 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、前記 $C_1 \sim 3$ ハロアルコキシ及び前記 $C_1 \sim 3$ アルキルアミノは各々、1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、または 7 個の重水素で場合により置換され、

各 R^2 が、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、F、Cl、CN、及び $OR^{a,2}$ から独立して選択され、ここで前記 $C_1 \sim 3$ アルキル、及び前記 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルは各々、 $R^{2,1}$ から独立して選択される 1 つ、2 つまたは 3 つの置換基で場合により置換されるか、

あるいは前記フェニル環上の前記 R^2 置換基が、それらが結合している原子と共に縮合 5 員もしくは 6 員シクロアルキル環、または縮合 5 員もしくは 6 員ヘテロシクロアルキル環を形成し、ここで各縮合 5 員または 6 員ヘテロシクロアルキル環が、少なくとも 1 個の環形成炭素原子及び 1 個または 2 個の環形成 O 原子を有し、ここで前記縮合 5 員または 6 員シクロアルキル環、及び前記縮合 5 員または 6 員ヘテロシクロアルキル環は各々、 $R^{2,1}$ から独立して選択される 1 つまたは 2 つの置換基で場合により置換され、
 n が 0 であり、

各 $R^{1,0}$ が、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、4～10 員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim2}$ アルキレン、5～6 員ヘテロアリール- $C_{1\sim2}$ アルキレン、F、Cl、D、CN、 $OR^{a,1}$ 、 $C(O)NR^{c,1}R^{d,1}$ 、及び $NR^{c,1}R^{d,1}$ から独立して選択され、ここで前記 $C_{1\sim3}$ アルキル、前記 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、前記 4～10 員ヘテロシクロアルキル、前記 5～6 員ヘテロアリール、前記 4～10 員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim2}$ アルキレン、及び前記 5～6 員ヘテロアリール- $C_{1\sim2}$ アルキレンは各々、 $R^{1,1}$ から独立して選択される 1 つまたは 2 つの置換基で場合により置換され、

各 $R^{1,1}$ が、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、F、Cl、D、CN、 $OR^{a,3}$ 、 $C(O)R^{b,3}$ 、 $C(O)NR^{c,3}R^{d,3}$ 、 $C(O)OR^{a,3}$ 、 $NR^{c,3}R^{d,3}$ 、 $NR^{c,3}C(O)R^{b,3}$ 、 $NR^{c,3}S(O)_2R^{b,3}$ 、 $S(O)_2R^{b,3}$ 、及び $S(O)_2NR^{c,3}R^{d,3}$ から独立して選択され、ここで前記 $C_{1\sim3}$ アルキル、前記 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、前記 4～10 員ヘテロシクロアルキル、及び前記 5～6 員ヘテロアリールは各々、 $R^{1,2}$ から独立して選択される 1 つまたは 2 つの置換基で場合により置換され、

各 $R^{1,2}$ が、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、F、Cl、D、CN、 $OR^{a,5}$ 、 $C(O)R^{b,5}$ 、 $C(O)NR^{c,5}R^{d,5}$ 、及び $NR^{c,5}R^{d,5}$ から独立して選択され、ここで前記 $C_{1\sim3}$ アルキル、前記 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、及び前記 4～7 員ヘテロシクロアルキルは各々、 R^g から独立して選択される 1 つの置換基で場合により置換され、

$R^{2,1}$ が、 $C_{1\sim3}$ アルキル、F、Cl、D、CN、及び $OR^{a,4}$ から独立して選択され、ここで前記 $C_{1\sim3}$ アルキルは、 $R^{2,2}$ から独立して選択される 1 つまたは 2 つの置換基で場合により置換され、

各 $R^{2,2}$ が、F、Cl、D、CN、及び $OR^{a,6}$ から独立して選択され、

各 $R^{a,1}$ 、 $R^{c,1}$ 及び $R^{d,1}$ が、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、及び 4～6 員ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで前記 $C_{1\sim3}$ アルキル、及び前記 4～6 員ヘテロシクロアルキルは各々、 $R^{1,1}$ から独立して選択される 1 つの置換基で場合により置換され、

各 $R^{a,2}$ が、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、及び $C_{1\sim3}$ ハロアルキルから独立して選択され、

各 $R^{a,3}$ 、 $R^{c,3}$ 及び $R^{d,3}$ が、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、及び 4～6 員ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで前記 $C_{1\sim3}$ アルキル、前記 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、及び前記 4～6 員ヘテロシクロアルキルは各々、 $R^{1,2}$ から独立して選択される 1 つもしくは 2 つの置換基で場合により置換されるか、

または同じ N 原子に結合したいずれかの $R^{c,3}$ 及び $R^{d,3}$ が、それらが結合している前記 N 原子と共に、 $R^{1,2}$ から独立して選択される 1 つもしくは 2 つの置換基で場合により置換される 4 員、5 員もしくは 6 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 $R^{b,3}$ が、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、及び 4～6 員ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで前記 $C_{1\sim3}$ アルキル、前記 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、及び前記 4～6 員ヘテロシクロアルキルは各々、 $R^{1,2}$ から独立して選択される 1 つまたは 2 つの置換基で場合により置換され、

各 $R^{a,4}$ が、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、及び $C_{1\sim3}$ ハロアルキルから独立して選択され、

各 $R^{a,5}$ 、 $R^{c,5}$ 及び $R^{d,5}$ が、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、及び $C_{1\sim3}$ ハロアルキルから独立

10

20

30

40

50

して選択され、ここで前記 C₁~₃ アルキルは、R^g から独立して選択される 1 つの置換基で場合により置換され、

各 R^{b5} が、C₁~₃ アルキル、及び C₁~₃ ハロアルキルから独立して選択され、ここで前記 C₁~₃ アルキルは、R^g から独立して選択される 1 つの置換基で場合により置換され、

各 R^{a6} が、H、及び C₁~₃ アルキルから独立して選択され、

各 R^g が、OH、CN、F、Cl、C₁~₃ アルキル、及び C₁~₃ ハロアルキルから独立して選択される、態様 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[態様 49]

5 - (2, 3-ジメチルフェニル) - 6-メトキシ-3 - (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) - 1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン、

10

5 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メトキシ-3 - (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) - 1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン、

5 - (2, 3-ジメチルフェニル) - 6-メトキシ-3 - (1 - ((1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル) メチル) - 1H-ピラゾール-4-イル) - 1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン、

5 - (2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル) - 6-メトキシ-3 - (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) - 1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン、

2 - (3 - (6-メトキシ-3 - (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) - 1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル) - 2-メチルフェニル) アセトニトリル、

20

1 - (4 - (5 - (6 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - (2, 3-ジメチルフェニル) - 1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) エタン-1-オン、

4 - (6-メトキシ-3 - (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) - 1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オール、

4 - (6-メトキシ-3 - (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) - 1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボニトリル、

4 - (6-メトキシ-3 - (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) - 1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-オール、

30

(4 - (6-メトキシ-3 - (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) - 1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) メタノール、

2-フルオロ-4 - (6-メトキシ-3 - (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) - 1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オール、

5 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メトキシ-3 - (1 - (ピロリジン-3-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル) - 1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン、

40

5 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 3 - (1 - (1-エチルピロリジン-3-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル) - 6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン、

3 - (4 - (5 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル) シクロブタンカルボニトリル、

5 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メトキシ-3 - (1 - (1-メチルアゼチジン-3-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル) - 1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン、

50

5 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 3 - (1 - (1-エチルアゼチジン-3-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル) - 6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン、
 4 - (4 - (5 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル) - N, N-ジメチルピペリジン-1-カルボキサミド、
 4 - (4 - (5 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル) ピペリジン-1-カルボン酸メチル、
 3 - (4 - (5 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル) アゼチジン-1-カルボン酸メチル、
 1 - (3 - (4 - (5 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル) アゼチジン-1-イル) エタン-1-オン、
 5 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メトキシ-3 - (1 - (1 - (メチルスルホニル) アゼチジン-3-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル) - 1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン、
 3 - (4 - (5 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル) - N, N-ジメチルアゼチジン-1-カルボキサミド、
 シクロプロピル (3 - (4 - (5 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル) アゼチジン-1-イル) メタノン、
 5 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-エトキシ-3 - (1 - メチル-1H-ピラゾール-4-イル) - 1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン、
 5 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メトキシ-3 - (1 - (ピリジン-4-イルメチル) - 1H-ピラゾール-4-イル) - 1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン、
 4 - (2 - (4 - (5 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル) エチル) モルホリン、
 3 - (1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル) - 5 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン、
 3 - (4 - (5 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル) プロパンニトリル、
 2 - (4 - (5 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル) エタン-1-オール、
 5 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メトキシ-3 - (1 - (ピリジン-4-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル) - 1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン、
 (trans) - 4 - (4 - (5 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル) シクロヘキサン-1-オール、
 5 - (2, 3-ジメチルフェニル) - N-メチル-3 - (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) - 1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-6-アミン、
 6 - (ジフルオロメチル) - 5 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 3 - (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) - 1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジ

10

20

30

40

50

ン、

(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-6-イル)メタノール、
5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-N-メチル-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-6-アミン、
(5-(2,3-ジメチルフェニル)-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-6-イル)メタノール、

4-(6-クロロ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-オール、
5-(2,3-ジメチルフェニル)-6-メチル-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン、

5-(2,3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-3-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン、

5-(2,3-ジメチルフェニル)-3-(6-(4-エチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン、

1-(4-(5-(5-(2,3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)エタノール-1-オン、

4-(5-(5-(2,3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)モルホリン、

4-(5-(5-(2,3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチルピペラジン-2-オン、
1-(5-(5-(2,3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-4-オール、

(R)-5-(2,3-ジメチルフェニル)-3-(6-(3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン、

5-(2,3-ジメチルフェニル)-6-(メトキシ-d3)-3-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン、

5-(2,3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-3-(6-((1S,4S)-5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン、

1-(5-(5-(2,3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-4-カルボキサミド、

1-(5-(5-(2,3-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペラジン-4-カルボン酸、

3-(4-(5-(2-フルオロ-3-メチルフェニル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-N,N-ジメチルアゼチジン-1-カルボキサミド、

N-((cis)-4-(4-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)シクロヘキシル)アセトアミド、

5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-3-(6-(2,4-ジメチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン、

2-(3-(3-(6-(4-アセチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)-2-メチルフェニル)アセトニトリル、

10

20

30

40

50

2 - (3 - (6 - メトキシ - 3 - (6 - モルホリノピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 2 - メチルフェニル) アセトニトリル、
 5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 3 - (6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン、
 4 - (5 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) モルホリン、
 4 - (5 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) - N - エチルピペラジン - 1 - カルボキサミド、

4 - (5 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド、

1 - (4 - (4 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) フェニル) ピペラジン - 1 - イル) エタン - 1 - オン、

5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 3 - (4 - (4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン、

5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 3 - (4 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン、
 1 - (4 - (5 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) エタン - 1 - オン、

8 - (5 - (5 - (2, 3 - ジメチルフェニル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 - オキサー - 3, 8 - ジアザスピロ [4. 5] デカン - 2 - オン、

5 - (2, 3 - ジメチルフェニル) - 6 - メトキシ - 3 - (1 - (ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン、
 3 - (1 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 5 - (2, 3 - ジメチルフェニル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン、

6 - メトキシ - 5 - (2 - メチル - 3 - (メチル - d 3) フェニル) - 3 - (6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン、

1 - (4 - (4 - (5 - (2, 3 - ジメチルフェニル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) エタン - 1 - オン、

4 - (4 - (5 - (2, 3 - ジメチルフェニル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸メチル、

3 - (4 - (5 - (2, 3 - ジメチルフェニル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - カルボン酸メチル、及び

3 - (4 - (5 - (2, 3 - ジメチルフェニル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N, N - ジメチルアゼチジン - 1 - カルボキサミド

から選択される、態様 1 に記載の化合物、または上述のいずれかの薬学的に許容される塩。
 [態様 50]

2 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オール、

5 - (2, 3-ジメチルフェニル) - 6-メトキシ-3 - (6 - (4-メチルピペラジン
 - 1-イル) ピリジン-3-イル) - 1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン、
 4 - (6-メトキシ-3 - (6 - ((テトラヒドロフラン-3-イル) オキシ) ピリジン
 - 3-イル) - 1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル) - 2, 3-ジヒドロ
 - 1H-インデン-2-オール、
 4 - (6-メトキシ-3 - (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) - 1H-ピラゾ
 ロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル) 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-d-2
 -オール、
 4 - (6-メトキシ-3 - (6 - (1-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル) ピリ
 ジン-3-イル) - 1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル) - 2, 3-ジヒ
 ドロ-1H-インデン-1-カルボニトリル、
 (S) - 1 - (4 - (5 - (5 - (2, 3-ジメチルフェニル) - 6-メトキシ-1H-
 ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) ピペリジン-1-イル
) - 2-ヒドロキシプロパン-1-オン、
 1 - (4 - (5 - (5 - (2, 3-ジメチルフェニル) - 6-メトキシ-1H-ピラゾロ
 [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) ピペリジン-1-イル) - 2
 -ヒドロキシエタン-1-オン、
 4 - (5 - (5 - (2, 3-ジメチルフェニル) - 6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4,
 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) シクロヘキサン-1-カルボン酸、
 (3S, 4R) - 1 - (5 - (5 - (2, 3-ジメチルフェニル) - 6-メトキシ-1H-
 ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) - 4-フルオロピ
 ロリジン-3-アミン、
 (2S) - 1 - (4 - (5 - (5 - (2-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデ
 ン-4-イル) - 6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリ
 ジン-2-イル) ピペリジン-1-イル) - 2-ヒドロキシプロパン-1-オン、
 1 - (4 - (5 - (5 - (2-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル
) - 6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-
 イル) ピペリジン-1-イル) - 2-ヒドロキシエタン-1-オン、
 (7R, 8aS) - 2 - (5 - (5 - (2-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデ
 ン-4-イル) - 6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピ
 リジン-2-イル) オクタヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-7-オール、
 5 - (2-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メトキシ-
 3 - (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) - 1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリ
 ジン、
 (7S, 8aR) - 2 - (5 - (5 - (2, 3-ジメチルフェニル) - 6-メトキシ-1
 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) オクタヒドロピ
 ロロ [1, 2-a] ピラジン-7-オール、
 4 - (5 - (5 - (2, 3-ジメチルフェニル) - 6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4,
 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) - 1-イミノ-1λ⁶-チオモルホ
 リン-1-オキシド、
 (7R, 8aS) - 2 - (5 - (5 - (2, 3-ジメチルフェニル) - 6-メトキシ-1
 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) オクタヒドロピ
 ロロ [1, 2-a] ピラジン-7-オール、
 (S) - N - (1 - (5 - (5 - (2, 3-ジメチルフェニル) - 6-メトキシ-1H-
 ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) ピロリジン-3-イ
 ル) - 2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド、
 2 - (3 - (3 - (6 - (4 - (2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル) ピリジ
 ン-3-イル) - 6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル) -
 2-メチルフェニル) アセトニトリル、
 (7R, 8aS) - 2 - (5 - (6-メトキシ-5 - (3-メトキシ-2-メチルフェニ

10

20

30

40

50

ル) - 1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) オクタ
ヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-7-オール、

(7R, 8aS) - 2 - (5 - (5 - (2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキ
シン-5-イル) - 6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル)
ピリジン-2-イル) オクタヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-7-オール、

(7R, 8aS) - 2 - (5 - (5 - (2-シクロプロピルフェニル) - 6-メトキシ-
1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) オクタヒドロ
ピロロ [1, 2-a] ピラジン-7-オール、

(7R, 8aS) - 2 - (5 - (5 - (クロマン-5-イル) - 6-メトキシ-1H-ピ
ラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) オクタヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-7-オール、

(7R, 8aS) - 2 - (5 - (5 - (2-フルオロ-3-メチルフェニル) - 6-メト
キシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) オクタ
ヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-7-オール、

4 - (6-メトキシ-3 - (6 - (2-メトキシエトキシ) ピリジン-3-イル) - 1H-
ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-
2-オール、

4 - (6-メトキシ-3 - (6 - ((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) オキシ)
ピリジン-3-イル) - 1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル) - 2, 3-
ジヒドロ-1H-インデン-2-オール、

4 - (3 - (6-シクロプロピルピリジン-3-イル) - 6-メトキシ-1H-ピラゾロ
[4, 3-b] ピリジン-5-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-オール
、及び

N - (1 - (5 - (5 - (2, 3-ジメチルフェニル) - 6-メトキシ-1H-ピラゾロ
[4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) アゼチジン-3-イル) - 2-
ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド

から選択される、態様1に記載の化合物、または上述のいずれかの薬学的に許容される塩。

[態様51]

1 - (4 - (5 - (5 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メト
キシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) ピペリ
ジン-1-イル) エタン-1-オン、

1 - (4 - (5 - (5 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メトキ
シ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) ピペリジ
ン-1-イル) - 2-ヒドロキシエタン-1-オン、

1 - (3 - (5 - (5 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メトキ
シ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) ピロリジ
ン-1-イル) - 2-ヒドロキシエタン-1-オン (ピーク1)、

1 - (3 - (5 - (5 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メトキ
シ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) ピロリジ
ン-1-イル) - 2-ヒドロキシエタン-1-オン (ピーク2)、

1 - (3 - (5 - (5 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メトキ
シ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) ピロリジ
ン-1-イル) エタン-1-オン (ピーク1)、

1 - (3 - (5 - (5 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メトキ
シ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) ピロリジ
ン-1-イル) エタン-1-オン (ピーク2)、

3 - (5 - (5 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メトキシ-1
H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) - [1, 3'-ピ
ロリジン] - 2'-オン (ピーク1)、

3 - (5 - (5 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メトキシ-1

10

20

30

40

50

H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) -1'-メチル-
 [1, 3'-ビピロリジン] -2'-オン (ピーク1)、
 2-(3-(5-(5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) -6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) ピロリジン-1-イル) プロパンアミド (ピーク1)、
 5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) -6-メトキシ-3-(6-(1-(メチル-L-プロリル) ピペリジン-4-イル) ピリジン-3-イル) -1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン、
 (3-(5-(5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) -6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) ピロリジン-1-イル) ((R)-4-メチルモルホリン-3-イル) メタノン (ピーク2)、
 4-(6-メトキシ-3-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル) -1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボニトリル、
 4-(3-(1-(3-シアノシクロブチル) -1H-ピラゾール-4-イル) -6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボニトリル、
 4-(3-(1-(1-アセチルピペリジン-4-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) -6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボニトリル、
 4-(3-(6-(4-ヒドロキシシクロヘキシル) ピリジン-3-イル) -6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボニトリル、
 4-(3-(6-(4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル) -6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボニトリル、
 4-(3-(6-(1-(2-ヒドロキシアセチル) ピペリジン-4-イル) ピリジン-3-イル) -6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボニトリル、
 1-(3-(4-(5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) -6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-1-イル) アゼチジン-1-イル) -2-ヒドロキシエタン-1-オン、
 1-(3-(4-(5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) -6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-1-イル) アゼチジン-1-イル) -3-(ジメチルアミノ) プロパン-1-オン、
 (S)-1-(3-(4-(5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) -6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-1-イル) アゼチジン-1-イル) -2-(ジメチルアミノ) プロパン-1-オン、
 (S)-(3-(4-(5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) -6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-1-イル) アゼチジン-1-イル) (1-メチルアゼチジン-2-イル) メタノン、
 1-(3-(4-(5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) -6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-1-イル) アゼチジン-1-イル) -2-(4-メチルピペラジン-1-イル) エタン-1-オン、
 1-(3-(4-(5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) -6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-1-イル) アゼチジン-1-イル) -2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) エタン-1-オン、
 (R)-(3-(4-(5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) -6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-1-

10

20

30

40

50

イル) アゼチジン-1-イル) (1-メチルアゼチジン-2-イル) メタノン、
 (R) - 1 - (3 - (4 - (5 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6
 -メトキシ-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-3-イル) - 1H-ピラゾール-
 1-イル) アゼチジン-1-イル) - 2-ヒドロキシプロパン-1-オン、
 (S) - 1 - (3 - (4 - (5 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6
 -メトキシ-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-3-イル) - 1H-ピラゾール-
 1-イル) アゼチジン-1-イル) - 2-ヒドロキシプロパン-1-オン、
 (3 - (4 - (5 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メトキシ-
 1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-3-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル) ア
 ゼチジン-1-イル) ((trans) - 3-ヒドロキシシクロブチル) メタノン、
 (3 - (4 - (5 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メトキシ-
 1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-3-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル) ア
 ゼチジン-1-イル) ((cis) - 3-ヒドロキシシクロブチル) メタノン、
 (R) - (3 - (4 - (5 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メ
 トキシ-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-3-イル) - 1H-ピラゾール-1-
 イル) アゼチジン-1-イル) (4-メチルモルホリン-3-イル) メタノン、
 (S) - (3 - (4 - (5 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メ
 トキシ-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-3-イル) - 1H-ピラゾール-1-
 イル) アゼチジン-1-イル) (4-メチルモルホリン-3-イル) メタノン、
 (S) - 1 - (3 - (4 - (5 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6
 -メトキシ-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-3-イル) - 1H-ピラゾール-
 1-イル) ピロリジン-1-イル) - 2-ヒドロキシエタン-1-オン、
 (S) - (3 - (4 - (5 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メ
 トキシ-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-3-イル) - 1H-ピラゾール-1-
 イル) アゼチジン-1-イル) (テトラヒドロフラン-2-イル) メタノン、
 (S) - (3 - (4 - (5 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メ
 トキシ-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-3-イル) - 1H-ピラゾール-1-
 イル) アゼチジン-1-イル) (テトラヒドロフラン-3-イル) メタノン、
 (R) - 1 - ((S) - 3 - (4 - (5 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イ
 ル) - 6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-3-イル) - 1H-ピラ
 ザール-1-イル) ピロリジン-1-イル) - 2-ヒドロキシプロパン-1-オン、
 (S) - 1 - ((S) - 3 - (4 - (5 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イ
 ル) - 6-メトキシ-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-3-イル) - 1H-ピラ
 ザール-1-イル) ピロリジン-1-イル) - 2-ヒドロキシプロパン-1-オン、
 (R) - 1 - (3 - (4 - (5 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6
 -メトキシ-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-3-イル) - 1H-ピラゾール-
 1-イル) アゼチジン-1-イル) - 3-ヒドロキシブタン-1-オン、
 (3 - (4 - (5 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メトキシ-
 1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-3-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル) ア
 ゼチジン-1-イル) ((1r, 3r) - 3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル) メ
 タノン、
 (3 - (4 - (5 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メトキシ-
 1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-3-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル) ア
 ゼチジン-1-イル) ((1s, 3s) - 3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル) メ
 タノン、
 ((R) - 3 - (4 - (5 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メ
 トキシ-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-3-イル) - 1H-ピラゾール-1-
 イル) ピロリジン-1-イル) ((S) - 4-メチルモルホリン-3-イル) メタノン、
 ((S) - 3 - (4 - (5 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メ
 トキシ-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-3-イル) - 1H-ピラゾール-1-

10

20

30

40

50

イル) ピロリジン-1-イル) ((R) - 4-メチルモルホリン-3-イル) メタノン、
 (3- (4- (5- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メトキシ-
 1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル) ア
 ゼチジン-1-イル) (1- (ヒドロキシメチル) シクロブチル) メタノン、
 (S) - (3- (4- (5- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メ
 トキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) - 1H-ピラゾール-1-
 イル) アゼチジン-1-イル) (1-エチルアゼチジン-2-イル) メタノン、
 (S) - (3- (4- (5- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メ
 トキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) - 1H-ピラゾール-1-
 イル) アゼチジン-1-イル) (1- (2-フルオロエチル) アゼチジン-2-イル) メ
 タノン、
 (S) - (3- (4- (5- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メ
 トキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) - 1H-ピラゾール-1-
 イル) アゼチジン-1-イル) (1-イソプロピルアゼチジン-2-イル) メタノン、
 ((S) - 3- (4- (5- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メ
 トキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) - 1H-ピラゾール-1-
 イル) ピロリジン-1-イル) ((S) - 1- (2-フルオロエチル) アゼチジン-2-
 イル) メタノン、
 ((S) - 3- (4- (5- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メ
 トキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) - 1H-ピラゾール-1-
 イル) ピロリジン-1-イル) ((trans) - 3-ヒドロキシシクロブチル) メタノ
 ン、
 ((S) - 3- (4- (5- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メ
 トキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) - 1H-ピラゾール-1-
 イル) ピロリジン-1-イル) ((cis) - 3-ヒドロキシシクロブチル) メタノン、
 ((S) - 3- (4- (5- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メ
 トキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) - 1H-ピラゾール-1-
 イル) ピロリジン-1-イル) ((1s, 3r) - 3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブ
 チル) メタノン、
 1- (3- (4- (5- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メトキ
 シ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル
) アゼチジン-1-イル) - 2-メトキシエタン-1-オン、
 1- (3- (4- (5- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メトキ
 シ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル
) アゼチジン-1-イル) - 2- (ジメチルアミノ) - 2-メチルプロパン-1-オン、
 1- (3- (4- (5- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メトキ
 シ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル
) アゼチジン-1-カルボニル) シクロプロパン-1-カルボニトリル、
 2- ((3- (4- (5- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メト
 キシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル
) アゼチジン-1-イル) スルホニル) エタン-1-オール、
 2- ((3- (4- (5- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メト
 キシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル
) アゼチジン-1-イル) スルホニル) -N, N-ジメチルエタン-1-アミン、
 3- (4- (5- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メトキシ-1
 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル) アゼ
 チジン-1-カルボン酸 2-メトキシエチル、
 (3- (4- (5- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メトキシ-
 1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル) ア
 ゼチジン-1-イル) ((1s, 3s) - 3-メトキシシクロブチル) メタノン、

10

20

30

40

50

N - (3 - (5 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) シクロペンチル) - N - メチルメタンスルホンアミド、
N - (3 - (5 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) シクロペンチル) - 2 - ヒドロキシ - N - メチルアセトアミド (ピーク 1)、
(2 S) - N - (3 - (5 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) シクロペンチル) - 2 - ヒドロキシプロパンアミド、
N - (3 - (5 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) シクロペンチル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド、
2 - (1 - (4 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) フェニル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 3 - イル) エタン - 1 - オール、
4 - (3 - (4 - ((1 R, 5 S) - 3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - カルボニトリル、
1 - ((5 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - オール、
5 - ((5 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) メチル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、
4 - (1 - (5 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) エチル) モルホリン、
7 - ((5 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) メチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン、
4 - (5 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペリジン - 4 - カルボニトリル、
4 - (5 - (5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 - (2 - ヒドロキシアセチル) ピペリジン - 4 - カルボニトリル、
2 - (3 - (6 - メトキシ - 3 - (6 - (4 - (2 - メトキシエチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 2 - メチルフェニル) アセトニトリル、
4 - (6 - メトキシ - 3 - (1 - (1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニル) ピペリジン - 4 - イル - 4 - d) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - カルボニトリル、
4 - (6 - メトキシ - 3 - (1 - ((S) - 1 - (2 - メトキシアセチル) ピロリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - カルボニトリル、
4 - (6 - メトキシ - 3 - (1 - ((S) - 1 - ((S) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル) ピロリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - カルボニ

10

20

30

40

50

トリル、

(7 R, 8 a S) - 2 - (5 - (5 - (2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-4-イル) - 6-メトキシ-1 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) オクタヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-7-オール、

N - (1 - (5 - (5 - (2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-4-イル) - 6-メトキシ-1 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) アゼチジン-3-イル) - 2 - ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド、

(3 - (5 - (5 - (2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-4-イル) - 6-メトキシ-1 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) アゼチジン-1-イル) (テトラヒドロフラン-2-イル) メタノン、

(S) - (3 - (5 - (5 - (2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-4-イル) - 6-メトキシ-1 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) アゼチジン-1-イル) (1-メチルピペリジン-2-イル) メタノン、

1 - (3 - (5 - (5 - (2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-4-イル) - 6-メトキシ-1 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) アゼチジン-1-イル) - 2 - (ジメチルアミノ) エタン-1-オン、

1 - (3 - (5 - (5 - (2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-4-イル) - 6-メトキシ-1 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) アゼチジン-1-イル) - 3 - ヒドロキシプロパン-1-オン、

1 - (3 - (5 - (5 - (2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-4-イル) - 6-メトキシ-1 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) アゼチジン-1-イル) - 2 - ヒドロキシエタン-1-オン、

(S) - 1 - (3 - (5 - (5 - (2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-4-イル) - 6-メトキシ-1 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) アゼチジン-1-イル) - 2 - ヒドロキシプロパン-1-オン、

N - (3 - (5 - (5 - (2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-4-イル) - 6-メトキシ-1 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) シクロブチル) - 2 - ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド、

1 - (3 - (5 - (5 - (2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-4-イル) - 6-メトキシ-1 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) アゼチジン-1-イル-3-d) - 2 - ヒドロキシエタン-1-オン、

4 - (5 - (5 - (1-シアノ-2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-4-イル) - 6-メトキシ-1 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) ピペリジン-1-カルボン酸メチル、

4 - (6-メトキシ-3 - (6 - (1 - (モルホリン-4-カルボニル) ピペリジン-4-イル) ピリジン-3-イル) - 1 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-カルボニトリル、ピーク 2、

4 - (3 - (6 - (1-アセチルピペリジン-4-イル) ピリジン-3-イル) - 6-メトキシ-1 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-カルボニトリル、ピーク 2、

4 - (3 - (6 - (1-アセチルピロリジン-3-イル) ピリジン-3-イル) - 6-メトキシ-1 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-カルボニトリル、

4 - (6-メトキシ-3 - (6 - (1 - (モルホリン-4-カルボニル) ピロリジン-3-イル) ピリジン-3-イル) - 1 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-カルボニトリル、

4 - (3 - (1 - (シアノメチル) - 1 H-ピラゾール-4-イル) - 6-メトキシ-1 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-カルボニトリル、

4 - (6-メトキシ-3 - (6 - (4-メチルピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イ

10

20

30

40

50

ル) - 1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボニトリル、

3-(3-(5-(5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) アゼチジン-1-イル) プロパンニトリル、

N-(3-(5-(5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) シクロブチル) - 2-メトキシ-N-メチルアセトアミド、

N-(3-(5-(5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) シクロブチル) - 3-ヒドロキシ-N-メチルプロパンアミド、

(S)-N-(3-(5-(5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) シクロブチル) - 2-ヒドロキシ-N-メチルプロパンアミド、

1-(1-(5-(5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-イル) - 2-ヒドロキシエタン-1-オン、

(R) 1-(1-(5-(5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-イル) - 2-ヒドロキシエタン-1-オン、2つのエナンチオマー、

(S) 1-(1-(5-(5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-イル) - 2-ヒドロキシエタン-1-オン、2つのエナンチオマー、

(1-(5-(5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-イル) ((R) - 4-メチルモルホリン-3-イル) メタノン、

5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メトキシ-3-(6-(3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-1-イル) ピリジン-3-イル) - 1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン

2-(1-(5-(5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-イル) エタン-1-オール、

(R) 2-(1-(5-(5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-イル) エタン-1-オール、2つのエナンチオマー、

(S) 2-(1-(5-(5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-イル) エタン-1-オール、2つのエナンチオマー、

3-(5-(5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) - 1-((R) - 4-メチルモルホリン-3-カルボニル) ピロリジン-3-カルボニトリル、

(R) - 4-(5-(5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メトキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) - 1-(4-メチルモルホリン-3-カルボニル) ピペリジン-4-カルボニトリル、

1-(1-(4-(5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) - 6-メトキシ

10

20

30

40

50

シー１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－３－アザビシクロ〔３．１．０〕ヘキサン－３－イル）－２－ヒドロキシエタン－１－オン、

３－（５－（５－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）－６－メトキシ－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン－３－イル）ピリジン－２－イル）－１－（２－ヒドロキシアセチル）ピロリジン－３－カルボニトリル、

（Ｓ）－４－（（５－（５－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）－６－メトキシ－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン－３－イル）ピリジン－２－イル）メチル）－１，３－ジメチルピペラジン－２－オン、及び

（１Ｒ，４Ｒ）－５－（（５－（５－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）－６－メトキシ－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン－３－イル）ピリジン－２－イル）メチル）－２－オキサ－５－アザビシクロ〔２．２．１〕ヘプタン

から選択される、態様１に記載の化合物、または上述のいずれかの薬学的に許容される塩。

〔態様５２〕

態様１～５１のいずれか１つに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む、医薬組成物。

〔態様５３〕

F G F R 3 酵素の阻害方法であって、前記酵素を態様１～５１のいずれか１つに記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または態様５２に記載の組成物と接触させることを含む、前記方法。

〔態様５４〕

患者のがんの処置方法であって、前記患者に治療有効量の態様１～５１のいずれか１つに記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または態様５２に記載の組成物を投与することを含む、前記方法。

〔態様５５〕

患者のがんの処置方法であって、前記患者に治療有効量の態様１～５１のいずれか１つに記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または態様５２に記載の組成物を、別の療法または治療剤と組み合わせて投与することを含む、前記方法。

〔態様５６〕

前記がんが、腺癌、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、胆管癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌、食道癌、胆嚢癌、胃癌、神経膠腫、頭頸部癌、肝細胞癌、腎臓癌、肝臓癌、肺癌、黒色腫、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、横紋筋肉腫、皮膚癌、甲状腺癌、白血病、多発性骨髄腫、慢性リンパ球性リンパ腫、成人Ｔ細胞白血病、Ｂ細胞リンパ腫、急性骨髄性白血病、ホジキンまたは非ホジキンリンパ腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、有毛細胞リンパ腫、及びバーキットリンパ腫から選択される、態様５４または５５に記載の方法。

〔態様５７〕

前記がんが、腺癌、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、胆管癌、子宮内膜癌、胃癌、神経膠腫、頭頸部癌、肺癌、卵巣癌、白血病、及び多発性骨髄腫から選択される、態様５４または５５に記載の方法。

〔態様５８〕

患者の骨格または軟骨細胞障害の処置方法であって、前記患者に治療有効量の態様１～５１のいずれか１つに記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または態様５２に記載の組成物を投与することを含む、前記方法。

〔態様５９〕

前記骨格または軟骨細胞障害が、軟骨無形成症、軟骨低形成症、小人症、タナトフォリック骨異形成症（ＴＤ）、アペール症候群、クルーゾン症候群、ジャクソン－ワイズ症候群、ベーレースティーブンソン脳回状頭皮症候群、ファイファー症候群、及び頭蓋骨縫合早期癒合症候群から選択される、態様５８に記載の方法。

10

20

30

40

50

【配列表】
0007675711000001.app

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/496 (2006.01)	A 6 1 K	31/5377		
C 0 7 D	519/00 (2006.01)	A 6 1 K	31/496		
A 6 1 K	31/4985 (2006.01)	C 0 7 D	519/00	3 1 1	
A 6 1 K	31/541 (2006.01)	C 0 7 D	519/00	3 0 1	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 K	31/4985		
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 K	31/541		
A 6 1 P	19/08 (2006.01)	A 6 1 P	35/00		
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/02		
		A 6 1 P	19/08		
		A 6 1 P	43/00	1 1 1	

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

アメリカ合衆国 1 9 8 0 3 デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カッター・オフ 1 8 0 1

(72)発明者 チィ, チャオ

アメリカ合衆国 1 9 8 0 3 デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カッター・オフ 1 8 0 1

(72)発明者 ワン, アンライ

アメリカ合衆国 1 9 8 0 3 デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カッター・オフ 1 8 0 1

(72)発明者 ウィッテン, マイケル

アメリカ合衆国 1 9 8 0 3 デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カッター・オフ 1 8 0 1

(72)発明者 イェ, ハイ フェン

アメリカ合衆国 1 9 8 0 3 デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カッター・オフ 1 8 0 1

(72)発明者 ジャン, クア

アメリカ合衆国 1 9 8 0 3 デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カッター・オフ 1 8 0 1

(72)発明者 ジャオ, ペン

アメリカ合衆国 1 9 8 0 3 デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カッター・オフ 1 8 0 1

(72)発明者 ヤオ, ウェンチン

アメリカ合衆国 1 9 8 0 3 デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カッター・オフ 1 8 0 1

(72)発明者 シュエイ, ヤオ

アメリカ合衆国 1 9 8 0 3 デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カッター・オフ 1 8 0 1

審査官 伊佐地 公美

(56)参考文献 米国特許出願公開第 2 0 1 8 / 0 0 7 2 7 1 8 (US, A 1)

国際公開第 2 0 1 8 / 0 4 9 2 1 4 (WO, A 1)

米国特許出願公開第 2 0 1 4 / 0 1 7 1 4 0 5 (US, A 1)

特表 2 0 1 7 - 5 3 2 2 9 3 (JP, A)

米国特許出願公開第 2 0 0 5 / 0 0 0 9 8 7 6 (US, A 1)

特表 2 0 0 7 - 5 1 1 6 1 8 (JP, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

A 6 1 K

A 6 1 P

C A p l u s / R E G I S T R Y (STN)