

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7659648号
(P7659648)

(45)発行日 令和7年4月9日(2025.4.9)

(24)登録日 令和7年4月1日(2025.4.1)

(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 A
A 6 1 K	31/506 (2006.01)	A 6 1 K	31/506
A 6 1 K	31/5383(2006.01)	A 6 1 K	31/5383
A 6 1 K	31/55 (2006.01)	A 6 1 K	31/55
A 6 1 K	31/551 (2006.01)	A 6 1 K	31/551
請求項の数 36 (全430頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2023-556474(P2023-556474)	(73)特許権者	504389991
(86)(22)出願日	令和4年3月14日(2022.3.14)		ノバルティス アーゲー
(65)公表番号	特表2024-509981(P2024-509981 A)		スイス国 バーゼル リヒトシュトラーセ 3 5
(43)公表日	令和6年3月5日(2024.3.5)	(74)代理人	100092783
(86)国際出願番号	PCT/IB2022/052281		弁理士 小林 浩
(87)国際公開番号	WO2022/195454	(74)代理人	100095360
(87)国際公開日	令和4年9月22日(2022.9.22)		弁理士 片山 英二
審査請求日	令和6年3月6日(2024.3.6)	(74)代理人	100120134
(31)優先権主張番号	63/161,139		弁理士 大森 規雄
(32)優先日	令和3年3月15日(2021.3.15)	(74)代理人	100131990
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 大野 玲恵
(31)優先権主張番号	63/164,130	(72)発明者	ボナッツィ, シモーネ
(32)優先日	令和3年3月22日(2021.3.22)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 3 9, ケンブリッジ, マサチューセ
最終頁に続く		最終頁に続く	

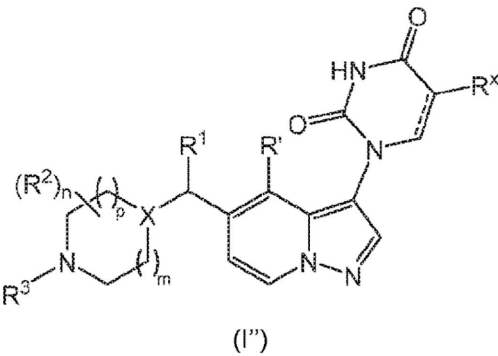
(54)【発明の名称】 ピラゾロピリジン誘導体及びその使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (I ' ')

【化1】



(式中、

【化 2】

は、単結合又は二重結合であり；

X は、C H、C F 及び N から選択され；

R^x は、水素、C₁～C₆ アルキル、ハロ、C₁～C₆ アルコキシル及び C₃～C₈ シクロアルキルから選択され；

R['] は、水素及び C₁～C₆ アルキルから選択され；

R¹ は、水素及び C₁～C₆ アルキルから選択され；

各 R² は、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ ハロアルキル、ハロ及びオキソから独立に選択され、前記 C₁～C₆ アルキルは、R^{2a} の 0～1 つの出現で置換されているか；又は非隣接炭素原子上の 2 つの R² は、それらが結合されている前記非隣接炭素原子と共に、架橋環を形成し；

R^{2a} は、C₁～C₆ アルコキシル及びヒドロキシルから選択され；

R³ は、水素、C₁～C₈ アルキル、C₂～C₆ アルケニル、-SO₂R⁴、C₁～C₆ ハロアルキル、-C(=O)-O-(R⁵)、-C(=O)-(R⁶)、C₃～C₁₀ シクロアルキル並びに N、O 及び S から独立に選択される 1～2 つのヘテロ原子を含む 4～10 員ヘテロシクリルから選択され、前記 C₁～C₈ アルキル及び C₁～C₆ ハロアルキルは、それぞれ独立に、R^{3a} の 0～3 つの出現で置換されており、前記 C₃～C₁₀ シクロアルキル及び 4～10 員ヘテロシクリルは、それぞれ独立に、R^{3b} の 0～3 つの出現で置換されているか；又は

R³ が結合されている窒素原子と一緒に R³ と、R² が結合されている炭素原子と一緒に R² とは、N、O 及び S から選択される 0～1 つの追加のヘテロ原子を含む 5 又は 6 員ヘテロシクリルを形成し、前記 5 又は 6 員ヘテロシクリルは、オキソ基の 0～2 つの出現で置換されており；

各 R^{3a} は、C₃～C₁₀ シクロアルキル、N、O 及び S から独立に選択される 1～2 つのヘテロ原子を含む 4～10 員ヘテロシクリル、N、O 及び S から独立に選択される 1～4 つのヘテロ原子を含む 5～10 員ヘテロアリール、C₆～C₁₀ アリール、C₁～C₆ アルコキシル、ヒドロキシル並びに -C(=O)-NR⁷R⁸ から独立に選択され、前記 C₃～C₁₀ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクリル、5～10 員ヘテロアリール及び C₆～C₁₀ アリールは、R^{3b} の 0～4 つの出現で置換されており；

各 R^{3b} は、C₁～C₆ アルコキシル、ハロ、C₁～C₆ ハロアルキル、C₁～C₆ ハロアルコキシル、C₁～C₆ アルキル、-CN、-SO₂NR⁷R⁸、-SO₂R⁴ 及びヒドロキシルから独立に選択され；

R⁴ は、C₃～C₈ シクロアルキル、C₁～C₆ アルキル、N、O 及び S から独立に選択される 1～2 つのヘテロ原子を含む 4～6 員ヘテロシクリル、C₆～C₁₀ アリール並びに -NR^{4b}R^{4c} から選択され、前記 C₁～C₆ アルキルは、R^{4a} の 0～1 つの出現で置換されており；

R^{4a} は、C₃～C₈ シクロアルキル、C₆～C₁₀ アリール及び C₁～C₆ アルコキシルから選択され；

R^{4b} は、水素及び C₁～C₆ アルキルから選択され；

R^{4c} は、水素、C₁～C₆ アルキル及び C₃～C₈ シクロアルキルから選択され；

R⁵ は、C₁～C₆ アルキル、C₃～C₈ シクロアルキル及び C₆～C₁₀ アリールから選択され；

R⁶ は、C₁～C₆ アルキル、C₃～C₈ シクロアルキル、C₆～C₁₀ アリール、N、O 及び S から独立に選択される 1～2 つのヘテロ原子を含む 4～10 員ヘテロシクリル並びに -NR^{4b}R^{4c} から選択され、前記 C₁～C₆ アルキルは、R^{6a} の 0～1 つの出現で置換されており、前記 C₃～C₈ シクロアルキルは、R^{6b} の 0～1 つの出現で置換され

10

20

30

40

50

ており、及び前記 4 ～ 10 員ヘテロシクリルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキルの 0 ～ 1 つの出現で置換されており；

R^{6a} は、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール及び $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルから選択され；

R^{6b} は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコシル及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

R^7 は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

R^8 は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択されるか；又は

R^7 及び R^8 は、それらが結合されている窒素原子と共に、N、O 及び S から選択される 0 ～ 1 つの追加のヘテロ原子を含む 5 又は 6 員ヘテロシクリルを形成し；

n は、0、1、2、3 又は 4 であり；

m は、0、1 又は 2 であり；及び

p は、0 又は 1 である）

の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、立体異性体若しくは互変異性体。

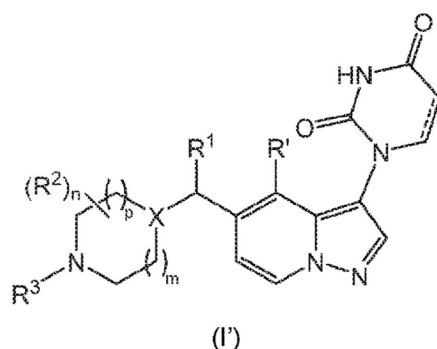
【請求項 2】

R^x は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及びハロから選択される、請求項 1 に記載の式 (I') の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、立体異性体若しくは互変異性体。

【請求項 3】

式 (I')

【化 3】



(式中、

【化 4】

は、単結合又は二重結合であり；

X は、CH、CF 及び N から選択され；

R' は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

R^1 は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

各 R^2 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、ハロ及びオキソから独立に選択され、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、 R^{2a} の 0 ～ 1 つの出現で置換されているか；又は非隣接炭素原子上の 2 つの R^2 は、それらが結合されている前記非隣接炭素原子と共に、架橋環を形成し；

R^{2a} は、 $C_1 \sim C_6$ アルコシル及びヒドロキシルから選択され；

R^3 は、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $-SO_2R^4$ 、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-C(=O)-O-(R^5)$ 及び $-C(=O)-(R^6)$ から選択され、

前記 $C_1 \sim C_8$ アルキル及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルは、独立に、 R^{3a} の 0 ～ 3 つの出現で置換されているか；又は

R^3 が結合されている窒素原子と一緒に R^3 と、 R^2 が結合されている炭素原子と一緒に R^2 とは、N、O 及び S から選択される 0 ～ 1 つの追加のヘテロ原子を含む 5 又は 6 員ヘテロシクリルを形成し；

各 R^{3a} は、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、N、O 及び S から独立に選択される 1 ～ 2 つのヘテロ原子を含む 4 ～ 6 員ヘテロシクリル、N、O 及び S から独立に選択される 1 ～ 4 つのヘテロ原子を含む 5 ～ 10 員ヘテロアリール、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、ヒドロキシル並びに $-C(=O)-NR^7R^8$ から独立に選択され、前記 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、4 ～ 6 員ヘテロシクリル、5 ～ 10 員ヘテロアリール及び $C_6 \sim C_{10}$ アリールは、 R^{3b} の 0 ～ 4 つの出現で置換されており；

10

各 R^{3b} は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-SO_2NR^7R^8$ 、 $-SO_2R^4$ 及びヒドロキシルから独立に選択され；

R^4 は、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、N、O 及び S から独立に選択される 1 ～ 2 つのヘテロ原子を含む 4 ～ 6 員ヘテロシクリル並びに $C_6 \sim C_{10}$ アリールから選択され、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、 R^{4a} の 0 ～ 1 つの出現で置換されており；

R^{4a} は、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシルから選択され；

R^5 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル及び $C_6 \sim C_{10}$ アリールから選択され；

20

R^6 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル及び $C_6 \sim C_{10}$ アリールから選択され、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、 R^{6a} の 0 ～ 1 つの出現で置換されており、及び前記 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルは、 R^{6b} の 0 ～ 1 つの出現で置換されており；

R^{6a} は、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール及び $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルから選択され；

R^{6b} は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

R^7 は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

R^8 は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択されるか；又は

R^7 及び R^8 は、それらが結合されている窒素原子と共に、N、O 及び S から選択される 0 ～ 1 つの追加のヘテロ原子を含む 5 又は 6 員ヘテロシクリルを形成し；

30

n は、0、1、2、3 又は 4 であり；

m は、0、1 又は 2 であり；及び

p は、0 又は 1 である）

を有する、請求項 1 若しくは 2 に記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、立体異性体若しくは互変異性体。

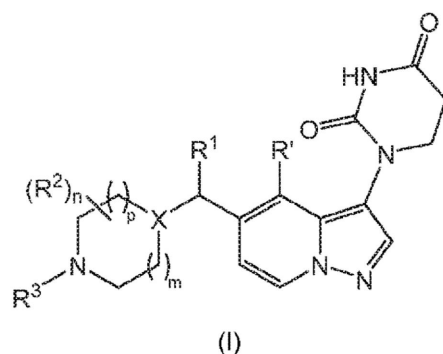
【請求項 4】

式 (I)

40

50

【化5】



(式中、

Xは、CH、CF及びNから選択され；

R'は、水素及びC₁～C₆アルキルから選択され；

R¹は、水素及びC₁～C₆アルキルから選択され；

各R²は、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、ハロ及びオキソから独立に選択され、前記C₁～C₆アルキルは、R^{2a}の0～1つの出現で置換されているか；又は非隣接炭素原子上の2つのR²は、それらが結合されている前記非隣接炭素原子と共に、架橋環を形成し；

R^{2a}は、C₁～C₆アルコキシル及びヒドロキシルから選択され；

R³は、水素、C₁～C₈アルキル、C₂～C₆アルケニル、-SO₂R⁴、C₁～C₆ハロアルキル、-C(=O)-O-(R⁵)及び-C(=O)-(R⁶)から選択され、前記C₁～C₈アルキル及びC₁～C₆ハロアルキルは、独立に、R^{3a}の0～3つの出現で置換されているか；又は

R³が結合されている窒素原子と一緒にR³と、R²が結合されている炭素原子と一緒にR²とは、N、O及びSから選択される0～1つの追加のヘテロ原子を含む5又は6員ヘテロシクリルを形成し；

各R^{3a}は、C₃～C₁₀シクロアルキル、N、O及びSから独立に選択される1～2つのヘテロ原子を含む4～6員ヘテロシクリル、N、O及びSから独立に選択される1～4つのヘテロ原子を含む5～10員ヘテロアリール、C₆～C₁₀アリール、C₁～C₆アルコキシル、ヒドロキシル並びに-C(=O)-NR⁷R⁸から独立に選択され、前記C₃～C₁₀シクロアルキル、4～6員ヘテロシクリル、5～10員ヘテロアリール及びC₆～C₁₀アリールは、R^{3b}の0～4つの出現で置換されており；

各R^{3b}は、C₁～C₆アルコキシル、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ハロアルコキシル、C₁～C₆アルキル、-CN、-SO₂NR⁷R⁸、-SO₂R⁴及びヒドロキシルから独立に選択され；

R⁴は、C₃～C₈シクロアルキル、C₁～C₆アルキル、N、O及びSから独立に選択される1～2つのヘテロ原子を含む4～6員ヘテロシクリル並びにC₆～C₁₀アリールから選択され、前記C₁～C₆アルキルは、R^{4a}の0～1つの出現で置換されており；

R^{4a}は、C₃～C₈シクロアルキル、C₆～C₁₀アリール及びC₁～C₆アルコキシルから選択され；

R⁵は、C₁～C₆アルキル、C₃～C₈シクロアルキル及びC₆～C₁₀アリールから選択され；

R⁶は、C₁～C₆アルキル、C₃～C₈シクロアルキル及びC₆～C₁₀アリールから選択され、前記C₁～C₆アルキルは、R^{6a}の0～1つの出現で置換されており、及び前記C₃～C₈シクロアルキルは、R^{6b}の0～1つの出現で置換されており；

R^{6a}は、C₆～C₁₀アリール及びC₃～C₈シクロアルキルから選択され；

R^{6b} は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

R^7 は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

R^8 は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択されるか；又は

R^7 及び R^8 は、それらが結合されている窒素原子と共に、N、O 及び S から選択される 0 ～ 1 つの追加のヘテロ原子を含む 5 又は 6 員ヘテロシクリルを形成し；

n は、0、1、2、3 又は 4 であり；

m は、0、1 又は 2 であり；及び

p は、0 又は 1 である）

を有する、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、立体異性体若しくは互変異性体。

10

【請求項 5】

X は、CH、CF 及び N から選択され；

R' は、水素及び $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択され；

R^1 は、水素及び $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択され；

各 R^2 は、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル及びハロから独立に選択されるか；又は非隣接炭素原子上の 2 つの R^2 は、それらが結合されている前記非隣接炭素原子と共に、架橋環を形成し；

R^3 は、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $-SO_2R^4$ 、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-C(=O)-O-(R^5)$ 及び $-C(=O)-(R^6)$ から選択され、前記 $C_1 \sim C_8$ アルキル及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルは、独立に、 R^{3a} の 0 ～ 3 つの出現で置換されているか；又は

20

R^3 が結合されている窒素原子と一緒にの R^3 と、 R^2 が結合されている炭素原子と一緒にの R^2 とは、N 及び O から選択される 0 ～ 1 つの追加のヘテロ原子を含む 5 又は 6 員ヘテロシクリルを形成し；

各 R^{3a} は、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、N、O 及び S から独立に選択される 1 ～ 2 つのヘテロ原子を含む 4 ～ 6 員ヘテロシクリル、N、O 及び S から独立に選択される 1 ～ 4 つのヘテロ原子を含む 5 ～ 10 員ヘテロアリール、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、ヒドロキシル並びに $-C(=O)-NR^7R^8$ から独立に選択され、前記 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、4 ～ 6 員ヘテロシクリル、5 ～ 10 員ヘテロアリール及び $C_6 \sim C_{10}$ アリールは、 R^{3b} の 0 ～ 4 つの出現で置換されており；

30

各 R^{3b} は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-SO_2NR^7R^8$ 、 $-SO_2R^4$ 及びヒドロキシルから独立に選択され；

R^4 は、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、N、O 及び S から独立に選択される 1 ～ 2 つのヘテロ原子を含む 4 ～ 6 員ヘテロシクリル並びに $C_6 \sim C_{10}$ アリールから選択され、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、 R^{4a} の 0 ～ 1 つの出現で置換されており；

R^{4a} は、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシルから選択され；

R^5 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル及び $C_6 \sim C_{10}$ アリールから選択され；

40

R^6 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル及び $C_6 \sim C_{10}$ アリールから選択され、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、 R^{6a} の 0 ～ 1 つの出現で置換されており、及び前記 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルは、 R^{6b} の 0 ～ 1 つの出現で置換されており；

R^{6a} は、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール及び $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルから選択され；

R^{6b} は、クロロ、フルオロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

R^7 は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

R^8 は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択されるか；又は

R^7 及び R^8 は、それらが結合されている窒素原子と共に、N、O 及び S から選択され

50

る 0 ～ 1 つの追加のヘテロ原子を含む 5 又は 6 員ヘテロシクリルを形成し；

n は、0、1、2 又は 3 であり；

m は、0、1 又は 2 であり；及び

p は、0 又は 1 である、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、立体異性体若しくは互変異性体。

【請求項 6】

X は、CH 及び N から選択され；

R' は、水素であり；

R¹ は、水素であり；

各 R² は、非置換 C₁ ～ C₆ アルキルから独立に選択されるか；又は非隣接炭素原子上の 2 つの R² は、それらが結合されている前記非隣接炭素原子と共に、C₁ ～ C₃ アルキレン架橋環を形成し；

R³ は、C₁ ～ C₈ アルキル、C₂ ～ C₆ アルケニル、-SO₂R⁴ 及び非置換 C₁ ～ C₆ ハロアルキルから選択され、前記 C₁ ～ C₈ アルキルは、R^{3a} の 0 ～ 2 つの出現で置換されており；

各 R^{3a} は、C₃ ～ C₁₀ シクロアルキル、N 及び O から独立に選択される 1 ～ 2 つのヘテロ原子を含む 4 ～ 6 員ヘテロシクリル、N、O 及び S から独立に選択される 1 ～ 3 つのヘテロ原子を含む 5 ～ 6 員ヘテロアリール並びにフェニルから独立に選択され、前記 C₃ ～ C₁₀ シクロアルキル、4 ～ 6 員ヘテロシクリル、5 ～ 6 員ヘテロアリール及びフェニルは、R^{3b} の 0 ～ 3 つの出現で置換されており；

各 R^{3b} は、ハロ、C₁ ～ C₆ ハロアルキル、C₁ ～ C₆ ハロアルコキシル、C₁ ～ C₆ アルキル及びヒドロキシルから独立に選択され；

R⁴ は、C₃ ～ C₈ シクロアルキル、C₁ ～ C₆ アルキル、N、O 及び S から独立に選択される 1 ～ 2 つのヘテロ原子を含む 4 ～ 6 員ヘテロシクリル並びに C₆ ～ C₁₀ アリールから選択され、前記 C₁ ～ C₆ アルキルは、R^{4a} の 1 つの出現で置換されており；

R^{4a} は、C₃ ～ C₈ シクロアルキル、C₆ ～ C₁₀ アリール及び C₁ ～ C₆ アルコキシルから選択され；

n は、0、1 又は 2 であり；

m は、1 又は 2 であり；及び

p は、1 である、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、立体異性体若しくは互変異性体。

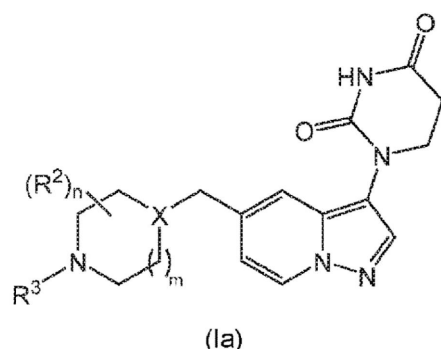
【請求項 7】

R³ は、C₁ ～ C₆ アルキル及び -CH₂-R^{3a} から選択される、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、立体異性体若しくは互変異性体。

【請求項 8】

式 (I a)：

【化 6】

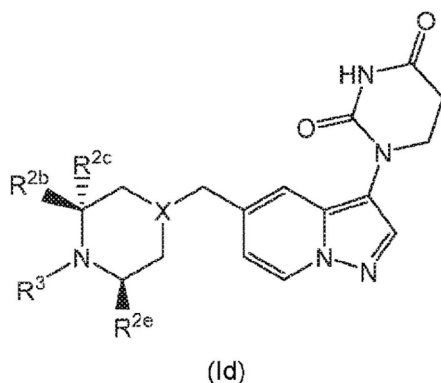


を有する、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、立体異性体若しくは互変異性体。

【請求項 9】

式 (I d)

【化 7】



(式中、

X は、N 及び C H から選択され；

R^{2b} は、水素、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル及びハロから選択され、前記 C₁～C₆アルキルは、R^{2a}の 0～1 つの出現で置換されており；

R^{2c} は、水素及び C₁～C₆アルキルから選択され、前記 C₁～C₆アルキルは、R^{2a}の 0～1 つの出現で置換されているか；又は

R^{2b} 及び R^{2c} は、それらが結合されている炭素原子と共に、オキソ基を形成し；

R^{2e} は、水素、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、ハロ及びオキソから独立に選択され、前記 C₁～C₆アルキルは、R^{2a}の 0～1 つの出現で置換されており；又は

R^{2b} 及び R^{2e} は、それらが結合されている炭素原子と共に、架橋環を形成し；

R^{2a} は、C₁～C₆アルコシル及びヒドロキシルから選択され；

R³ は、請求項 1～8 のいずれか一項に従って定義される)

を有する、請求項 1～8 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、立体異性体若しくは互変異性体。

【請求項 10】

R² は、非置換 C₁～C₆アルキルであり、及び n は、1 である、請求項 1～9 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、立体異性体若しくは互変異性体。

【請求項 11】

m は、1 である、請求項 1～10 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、立体異性体若しくは互変異性体。

【請求項 12】

R³ は、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、2-プロパニル、ブチル、i-ブチル、2-ブタニル、3-メチル-2-ブタニル、i-ペンチル、3-ペンタニル、ネオペンチル、2, 4-ジメチルペンタニル及び -CH₂-(CH₂)_{0～1}-R^{3a} から選択される、請求項 1～11 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、立体異性体若しくは互変異性体。

【請求項 13】

10

20

30

40

50

【化 8】

=====

は、二重結合である、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、立体異性体若しくは互変異性体。

【請求項 1 4】

【化 9】

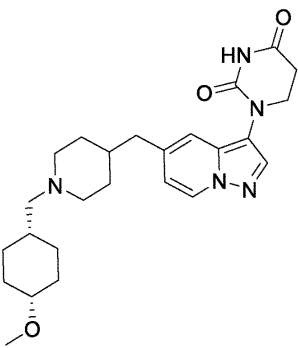
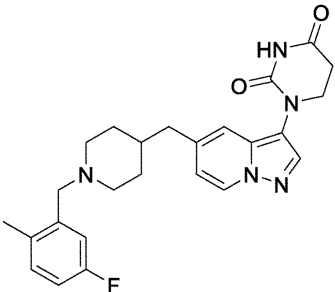
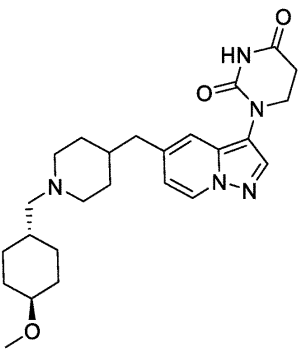
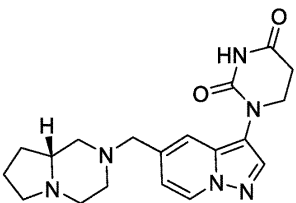
=====

は、単結合である、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、立体異性体若しくは互変異性体。

【請求項 1 5】

以下から選択される、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、立体異性体若しくは互変異性体。

【表 1】

 1-(5-(((1s,4s)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((1-(5-フルオロ-2-メチルベンジル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-(((1r,4r)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 (R)-1-(5-((1-(ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

10

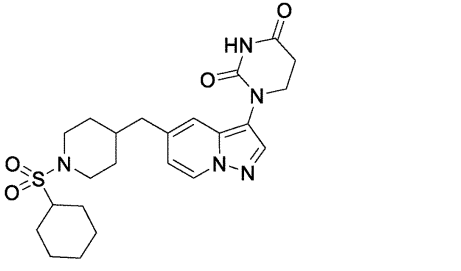
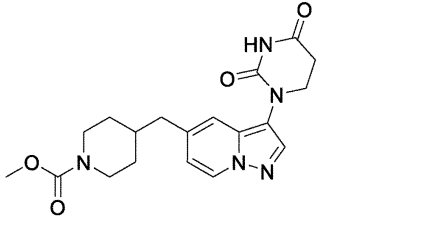
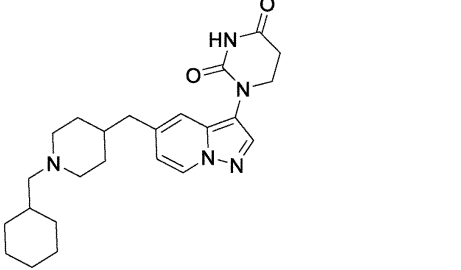
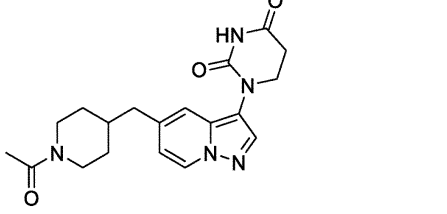
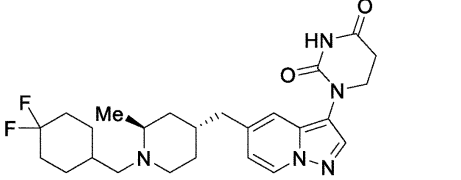
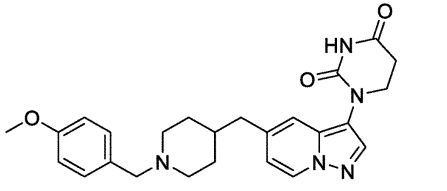
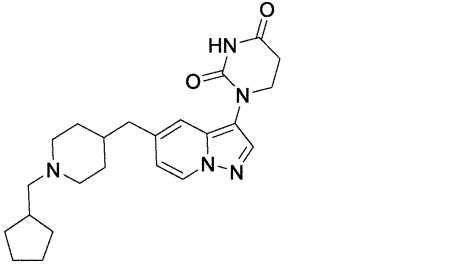
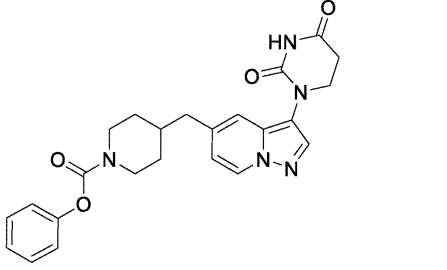
20

30

40

50

【表 2】

 1-(5-((1-(シクロヘキシルスルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 メチル 4-((3-(2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート
 1-(5-((1-(シクロヘキシルメチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((1-(アセチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-(((2S,4R)-1-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((1-(4-メトキシベンジル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
	

10

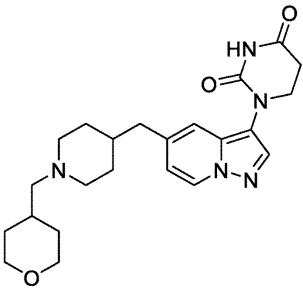
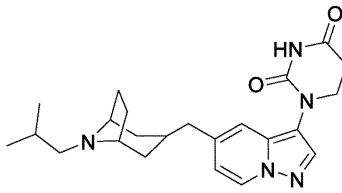
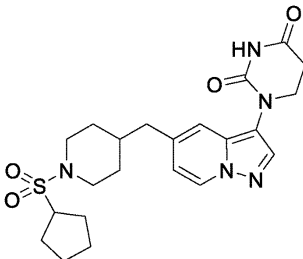
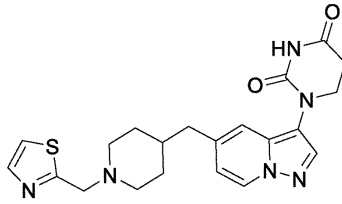
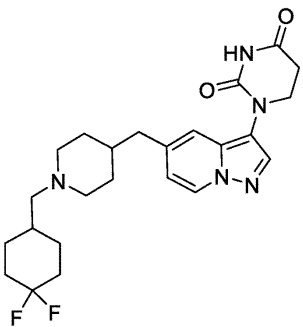
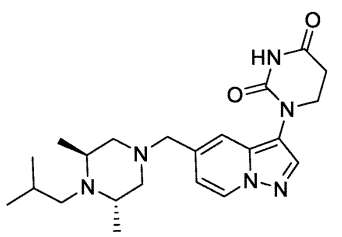
20

30

40

50

【表 3】

1-(5-((1-(シクロペンチルメチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	フェニル 4-((3-(2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート
 1-(5-((1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((1R,5S)-8-イソブチル-8-アザビスクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-((1-(シクロペンチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((1-(チアゾール-2-イルメチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-((1-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((3S,5S)-4-イソブチル-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

10

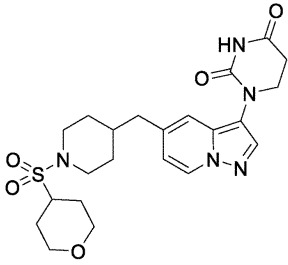
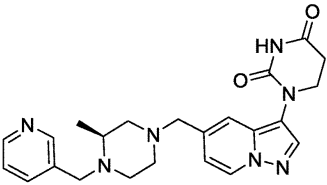
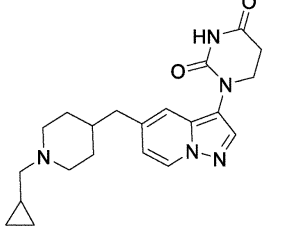
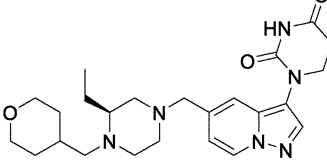
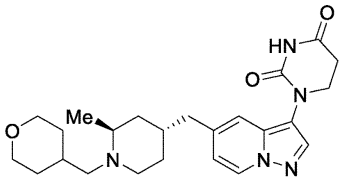
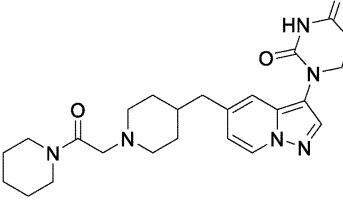
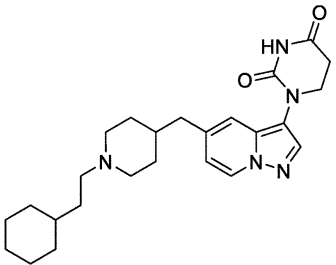
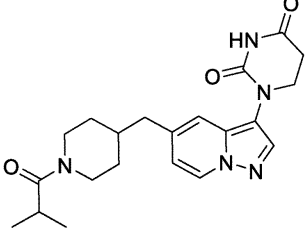
20

30

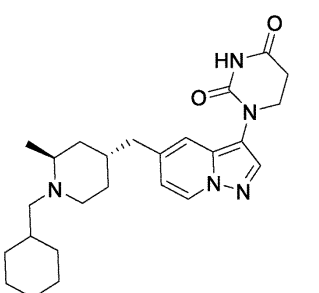
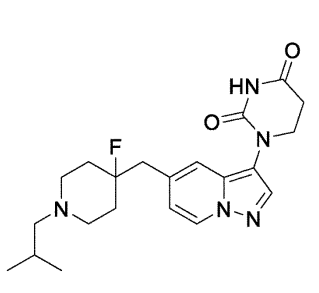
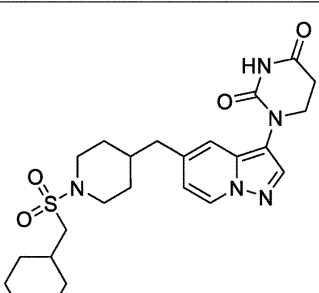
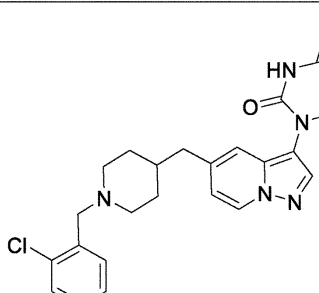
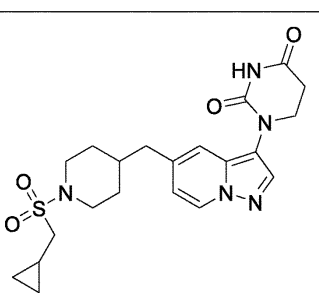
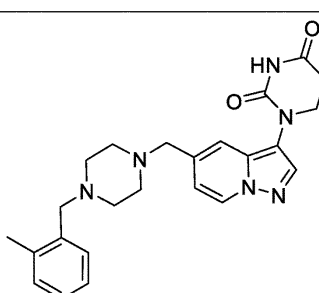
40

50

【表 4】

 1-(5-(((1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 (S)-1-(5-((3-メチル-4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	10
 1-(5-(((1-(シクロプロピルメチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 (S)-1-(5-((3-エチル-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	20
 1-(5-(((2S,4R)-2-メチル-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((1-(2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	30
		40

【表 5】

1-(5-((1-(2-シクロヘキシルエチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	1-(5-((1-イソブチリルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-((2S,4R)-1-(シクロヘキシルメチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((4-フルオロ-1-イソブチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-((1-((シクロヘキシルメチル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((1-(2-クロロベンジル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-((1-((シクロプロピルメチル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((4-(2-メチルベンジル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

10

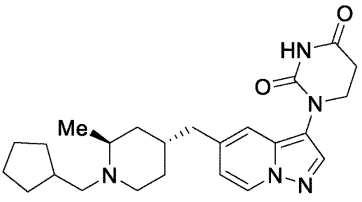
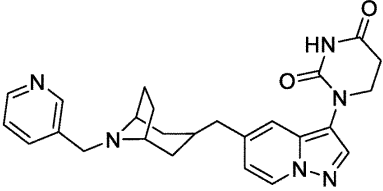
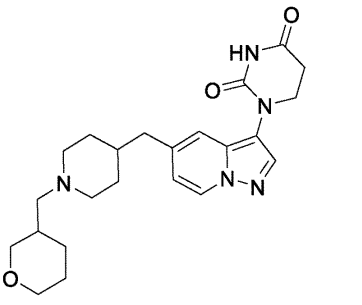
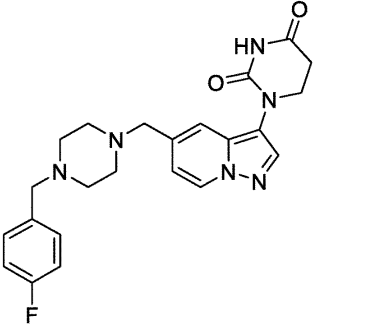
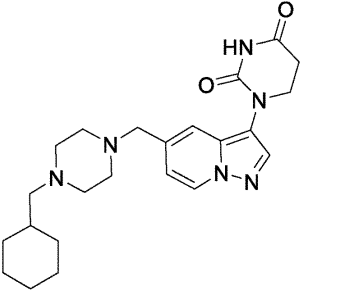
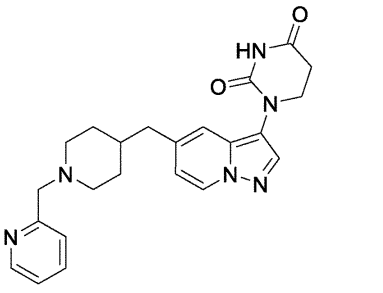
20

30

40

50

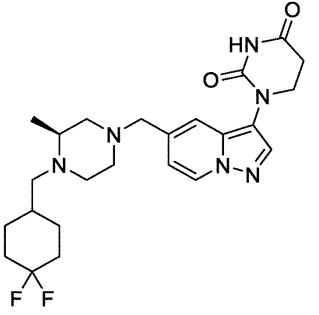
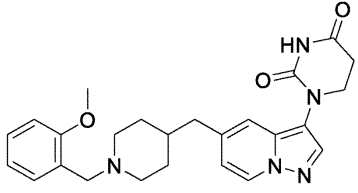
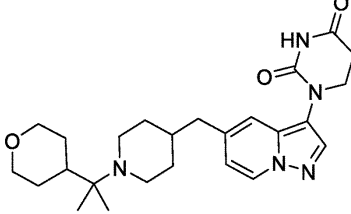
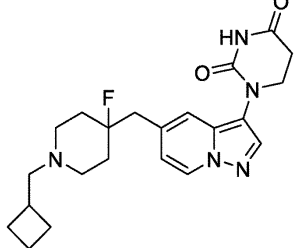
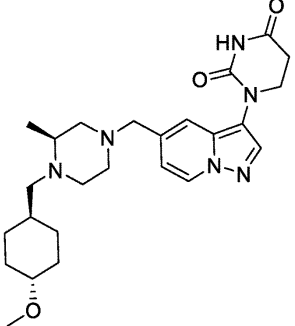
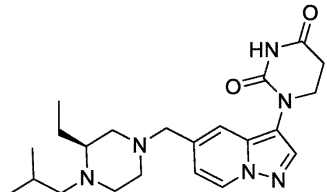
【表 6】

 1-(5-(((2S,4R)-1-(シクロペンチルメチル)-2-メチル ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン -3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((1R,5S)-8-(ピリジン-3-イルメチル)-8-ア ザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル)ピラ ゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン -2,4(1H,3H)-ジオン	10
 1-(5-(((1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)メチル)ピ ペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3- イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((4-(4-フルオロベンジル)ピペラジン-1-イル) メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒ ドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	20
 1-(5-(((4-(シクロヘキシルメチル)ピペラジン-1-イル) メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピ リミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((1-(ピリジン-2-イルメチル)ピペリジン-4- イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジ ヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	30

40

50

【表 7】

 (S)-1-(5-((4-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((1-(2-メトキシベンジル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-((1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((1-(シクロブチルメチル)-4-フルオロピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-(((S)-4-(((1r,4S)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 (S)-1-(5-((3-エチル-4-イソブチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

10

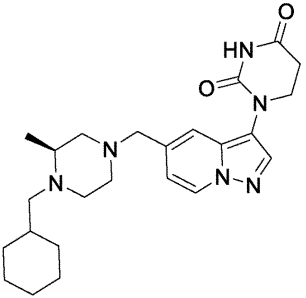
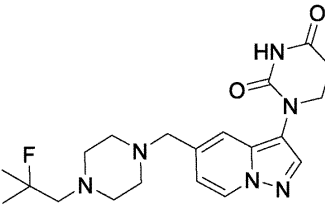
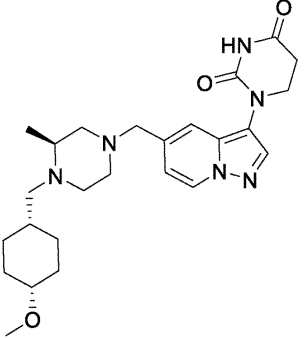
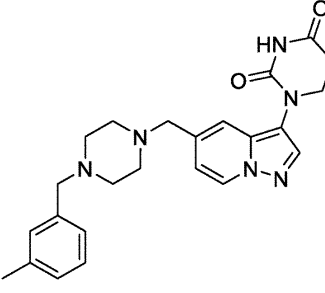
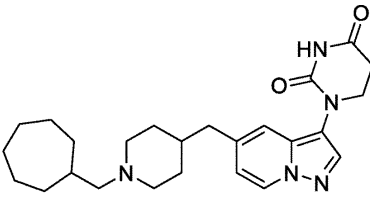
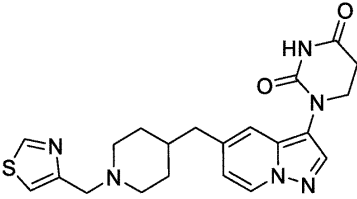
20

30

40

50

【表 8】

 (S)-1-(5-(((4-(シクロヘキシルメチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((4-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-(((S)-4-(((1S,4R)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((4-(3-メチルベンジル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-((1-(シクロヘプチルメチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((1-(チアゾール-4-イルメチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

10

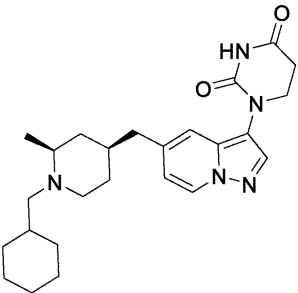
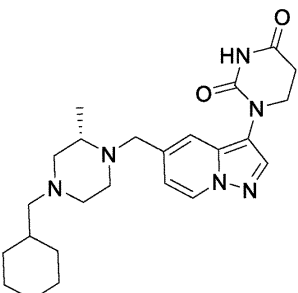
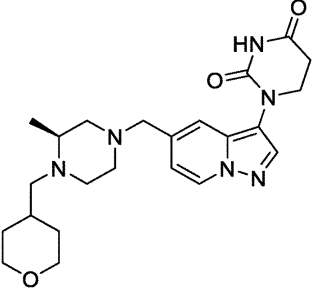
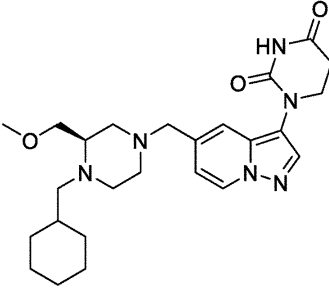
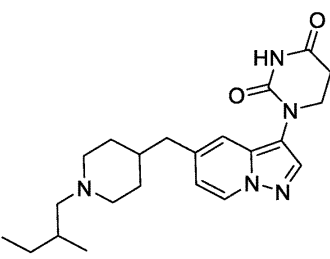
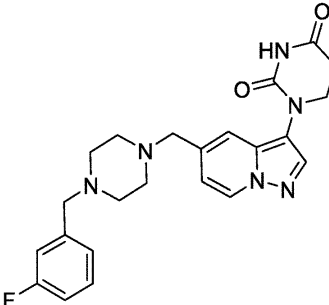
20

30

40

50

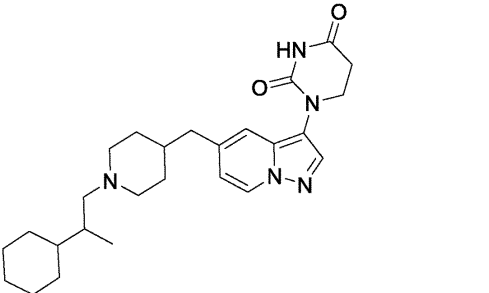
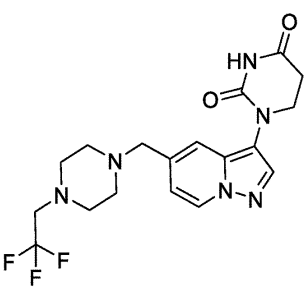
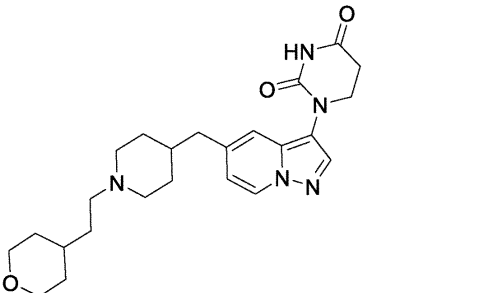
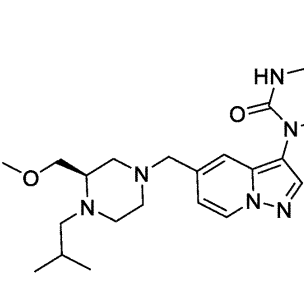
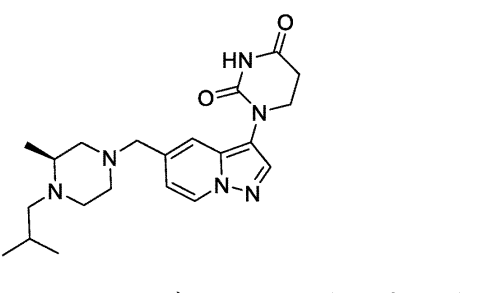
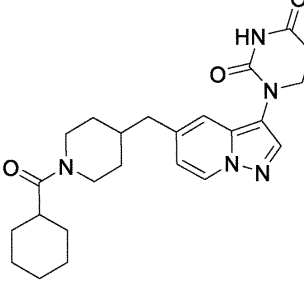
【表 9】

 1-(5-(((2S,4S)-1-(シクロヘキシルメチル)-2-メチル ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン -3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 (S)-1-(5-(((4-(シクロヘキシルメチル)-2-メチル ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジ ン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジ オン	10
 (S)-1-(5-(((3-メチル-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イ ル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ [1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン -2,4(1H,3H)-ジオン	 (R)-1-(5-(((4-(シクロヘキシルメチル)-3-(メトキ シメチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ [1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン -2,4(1H,3H)-ジオン	20
 1-(5-(((1-(2-メチルブチル)ピペリジン-4-イル)メチ ル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジ ン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((4-(3-フルオロベンジル)ピペラジン-1-イ ル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒ ドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	30

40

50

【表 10】

 1-(5-((1-(2-シクロヘキシルプロピル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-((1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 (R)-1-(5-((4-イソブチル-3-(メトキシメチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 (S)-1-(5-((4-イソブチル-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((1-(シクロヘキサンカルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

10

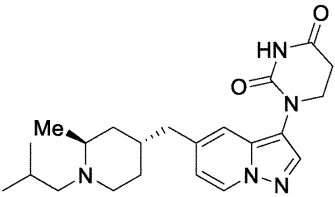
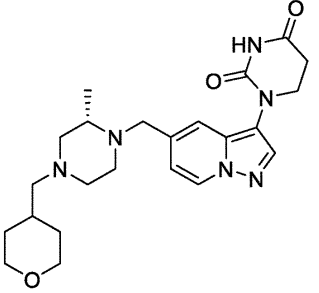
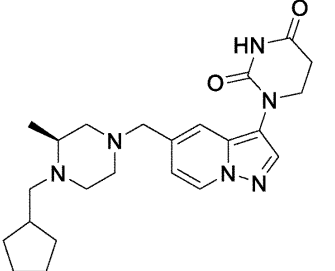
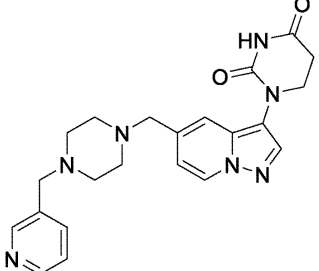
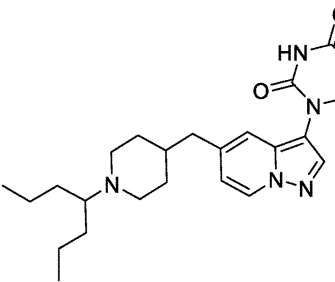
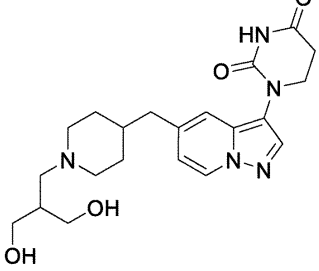
20

30

40

50

【表 1 1】

 1-(5-(((2S,4R)-1-イソブチル-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 (S)-1-(5-((2-メチル-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 (S)-1-(5-((4-(シクロペンチルメチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((4-(ピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-((1-(ヘプタン-4-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((1-(3-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)プロピル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

10

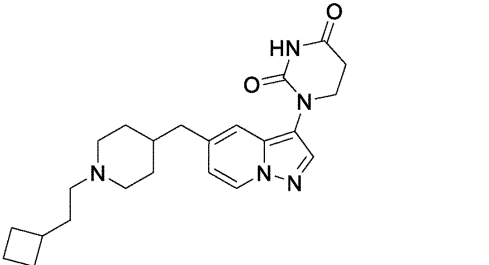
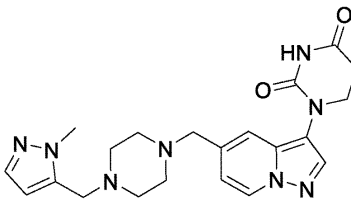
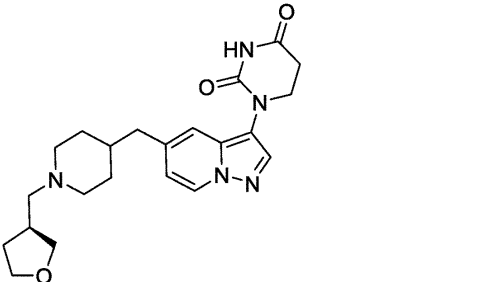
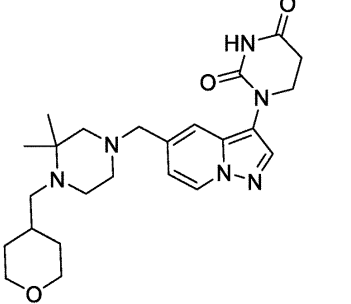
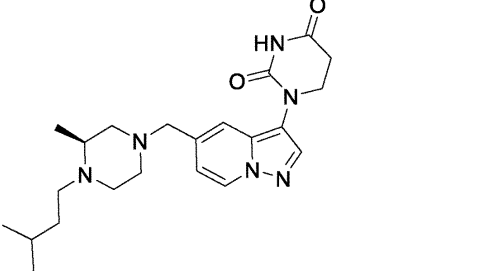
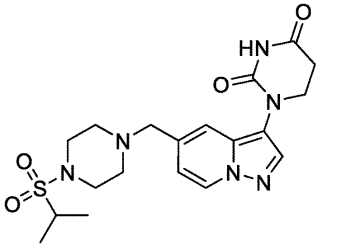
20

30

40

50

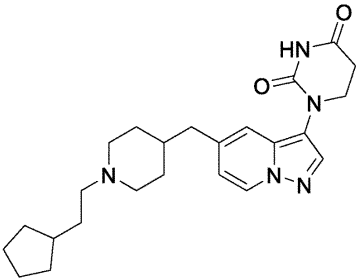
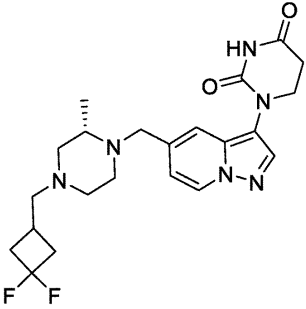
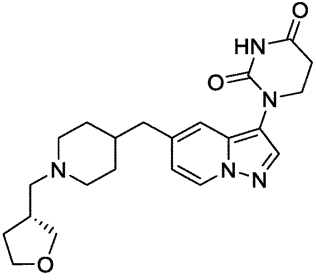
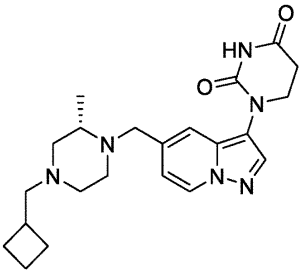
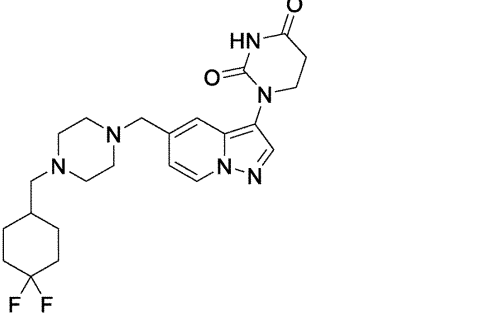
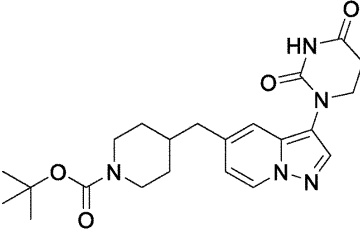
【表 1 2】

 1-(5-((1-(2-シクロプロチルエチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((4-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	10
 (S)-1-(5-((1-((テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((3,3-ジメチル-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	20
 (S)-1-(5-((4-(イソペンチル-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((4-(イソプロピルスルホニル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	30

40

50

【表 13】

 1-(5-((1-(2-シクロペンチルエチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロ ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 (S)-1-(5-((4-((3,3-ジフルオロシクロプロチル)メ チル)-2-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾ ロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン -2,4(1H,3H)-ジオン
 (R)-1-(5-((1-(テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)ピ ペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3- イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 (S)-1-(5-((4-(シクロプロチルメチル)-2-メチルピ ペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン -3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-((4-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)ピ ペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3- イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 tert-ブチル 4-((3-(2,4-ジオキソテトラヒドロピリ ミジン-1(2H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イ ル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

10

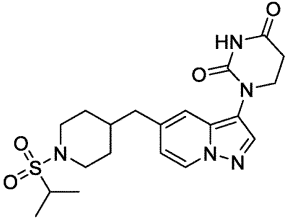
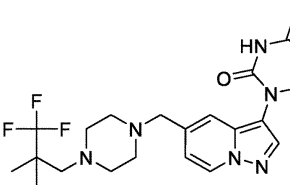
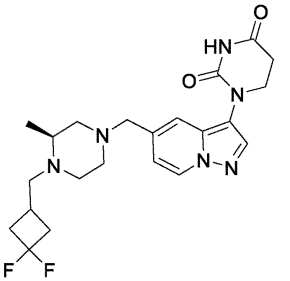
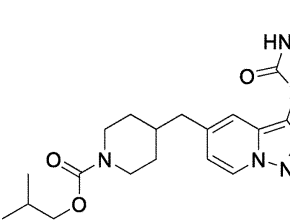
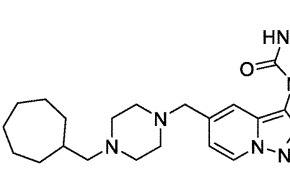
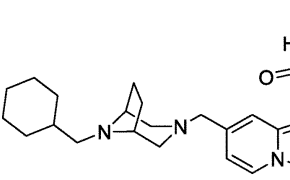
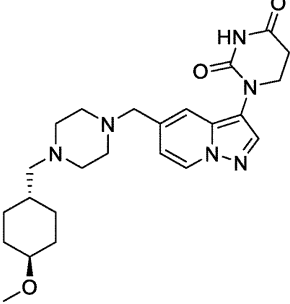
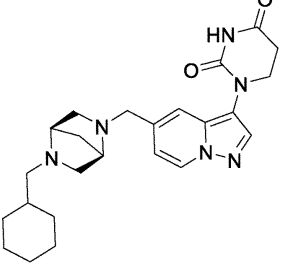
20

30

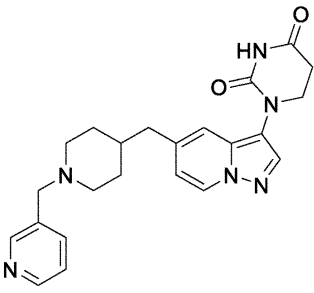
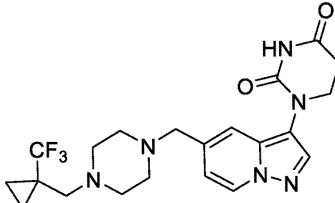
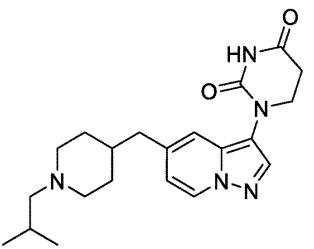
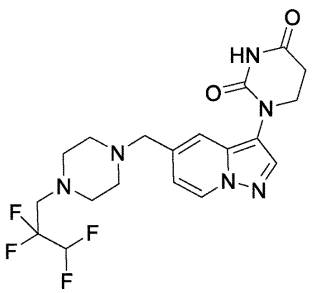
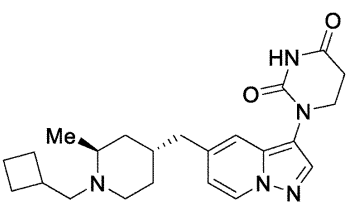
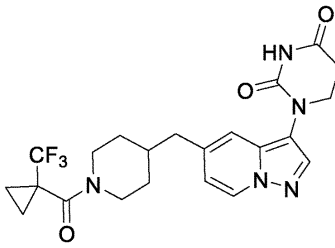
40

50

【表 1 4】

 1-(5-((1-(イソプロピルスルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((4-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	10
 (S)-1-(5-((4-(3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 イソブチル 4-((3-(2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート	20
 1-(5-((4-(シクロヘプチルメチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((1R,5S)-8-(シクロヘキシルメチル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	30
		40

【表 15】

1-(5-((4-(((1r,4r)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	1-(5-(((1R,4R)-5-(シクロヘキシルメチル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-((1-(ピリジン-3-イルメチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((4-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-((1-イソブチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((4-(2,2,3,3-テトラフルオロプロピル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-(((2S,4R)-1-(シクロプロチルメチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((1-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

10

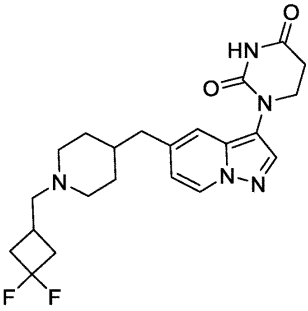
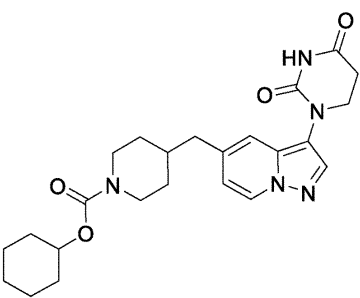
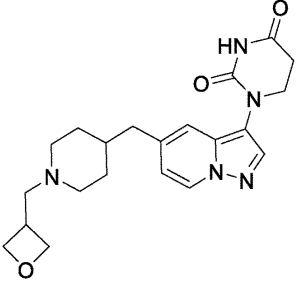
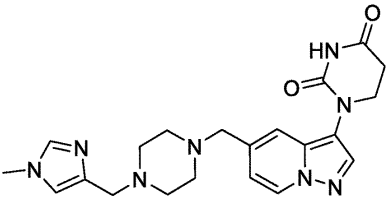
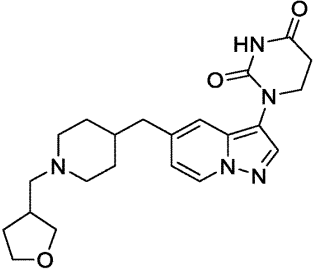
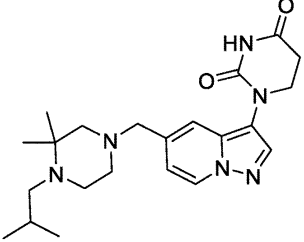
20

30

40

50

【表 16】

 1-(5-((1-((3,3-ジフルオロシクロプロチル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 シクロヘキシル 4-((3-(2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート
 1-(5-((1-(オキセタン-3-イルメチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((4-((1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-((1-((テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((4-イソブチル-3,3-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

10

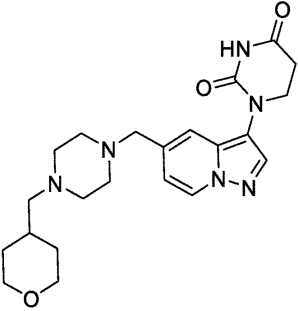
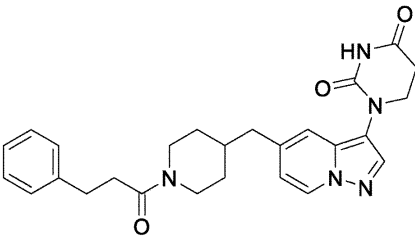
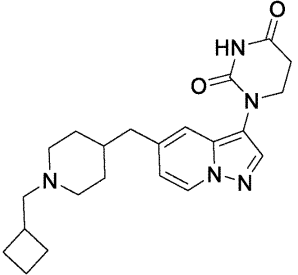
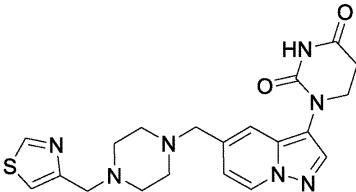
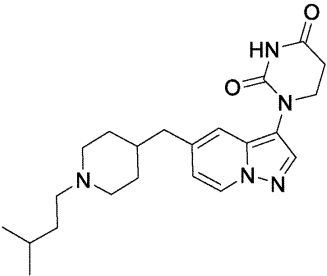
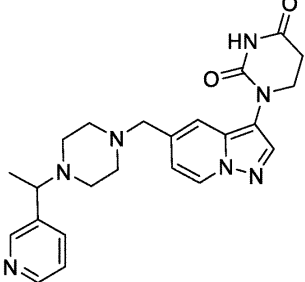
20

30

40

50

【表 17】

 1-(5-(((4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((1-(3-フェニルプロパノイル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-((1-(シクロプロチルメチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((4-(チアゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-((1-(イソペンチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((4-(1-(ピリジン-3-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

10

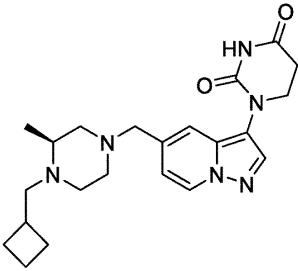
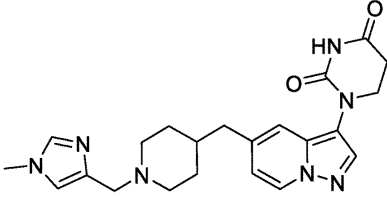
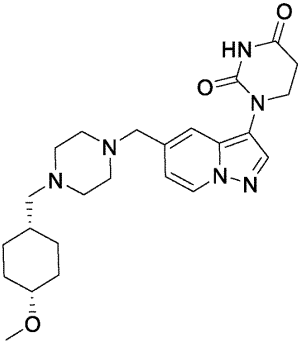
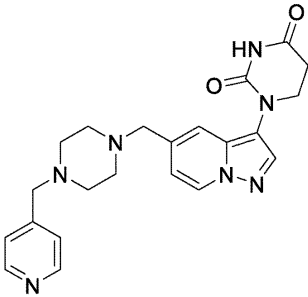
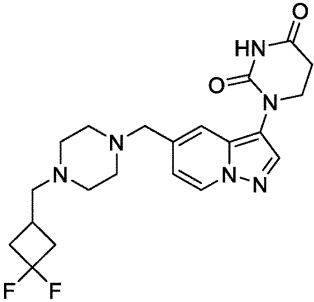
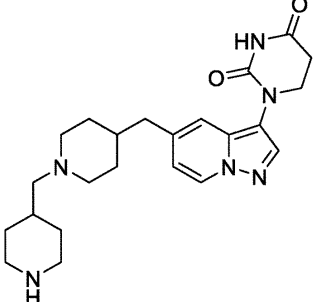
20

30

40

50

【表 18】

 (S)-1-(5-((4-(シクロプロチルメチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((1-((1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-((4-(((1s,4s)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((4-(ピリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-((4-((3,3-ジフルオロシクロプロチル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((1-(ピペリジン-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

10

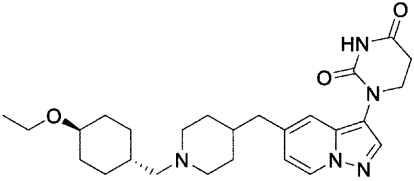
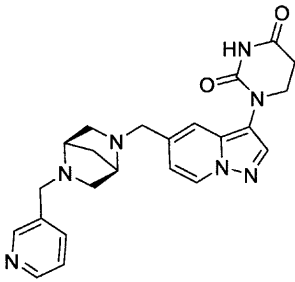
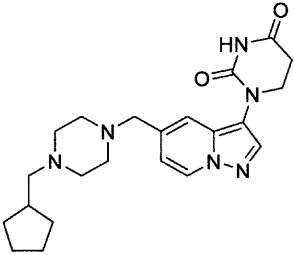
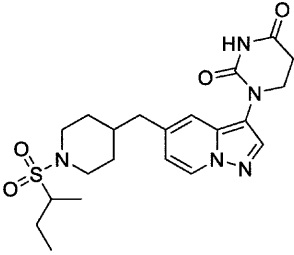
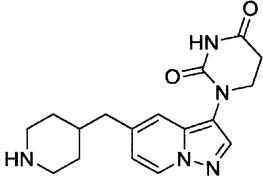
20

30

40

50

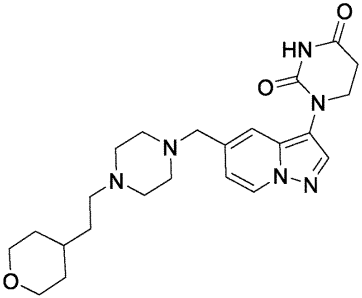
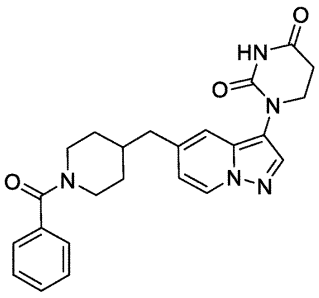
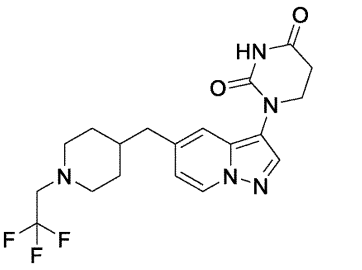
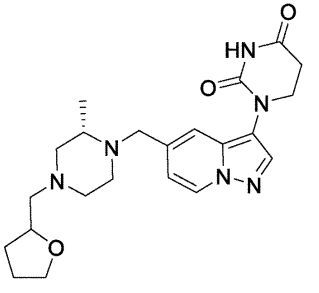
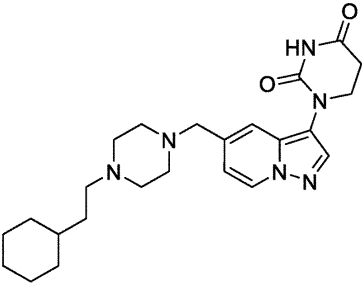
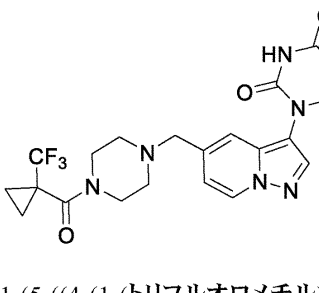
【表 19】

 1-(5-(((1-((1r,4r)-4-エトキシシクロヘキシル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((1R,4R)-5-(ピリジン-3-イルメチル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	10
 1-(5-(((4-(シクロペンチルメチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン		20
 1-(5-((1-(sec-ブチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(ピペリジン-4-イルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	30

40

50

【表 20】

 1-(5-((4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-((1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2S)-2-メチル-4-((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-((4-(2-シクロヘキシルエチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((4-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

10

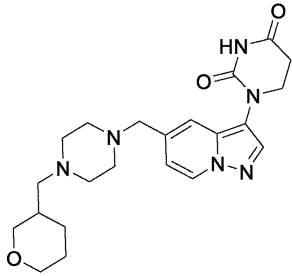
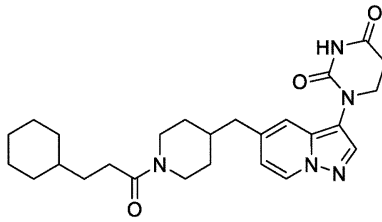
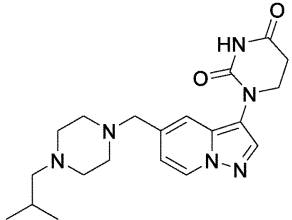
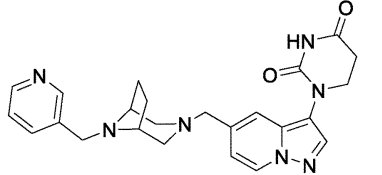
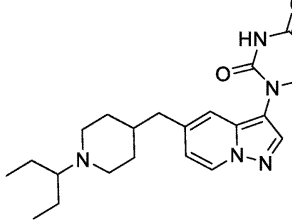
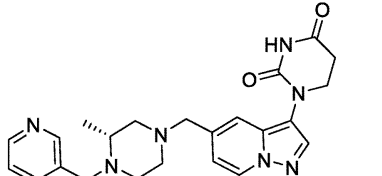
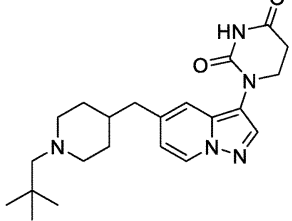
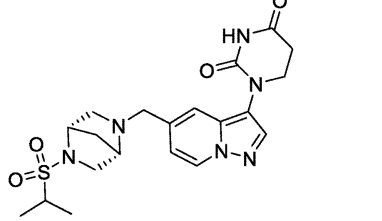
20

30

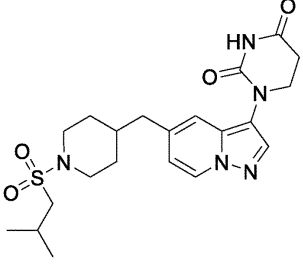
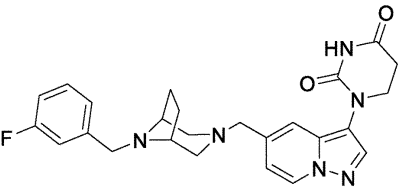
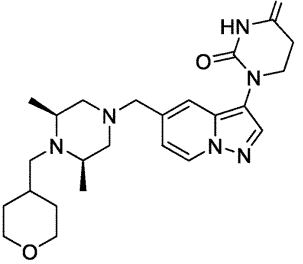
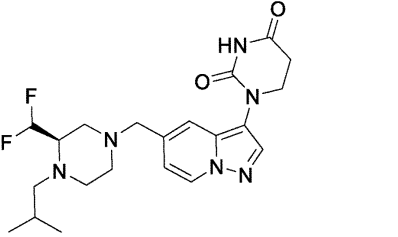
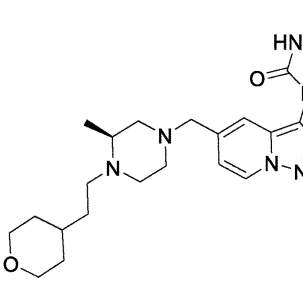
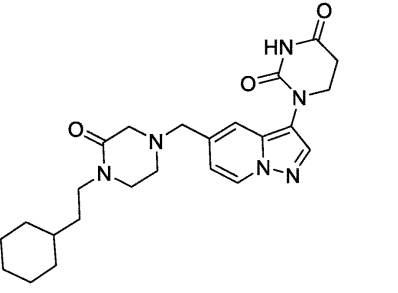
40

50

【表 2 1】

 1-(5-(((4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((1-(3-シクロヘキシルプロパノイル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	10
 1-(5-(((4-イソブチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((1R,5S)-8-(ピリジン-3-イルメチル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	20
 1-(5-(((1-(ペンタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 (R)-1-(5-(((3-メチル-4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	30
 1-(5-(((1-ネオペンチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((1S,4S)-5-(イソプロピルスルホニ	40

【表 2 2】

ラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	ル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-((1-(イソブチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((1R,5S)-8-(3-フルオロベンジル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-(((3S,5R)-3,5-ジメチル-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 (R)-1-(5-((3-(ジフルオロメチル)-4-イソブチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 (S)-1-(5-((3-メチル-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((4-(2-シクロヘキシルエチル)-3-オキソピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

10

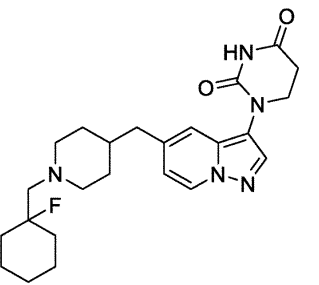
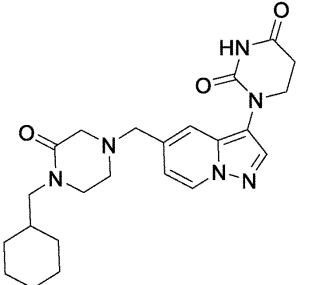
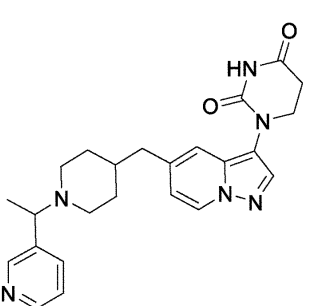
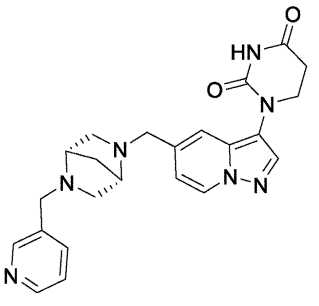
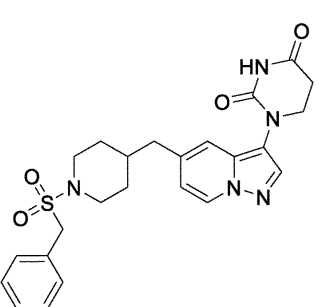
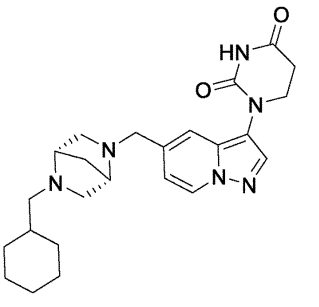
20

30

40

50

【表 2 3】

 1-(5-((1-((1-フルオロシクロヘキシル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((4-(シクロヘキシルメチル)-3-オキソピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-((1-(1-(ピリジン-3-イル)エチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((1S,4S)-5-(ピリジン-3-イルメチル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-((1-(ベンジルスルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((1S,4S)-5-(シクロヘキシルメチル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

10

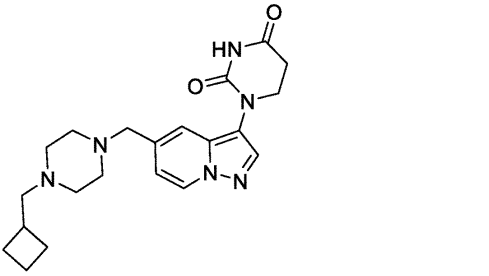
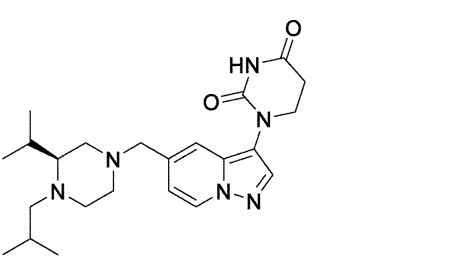
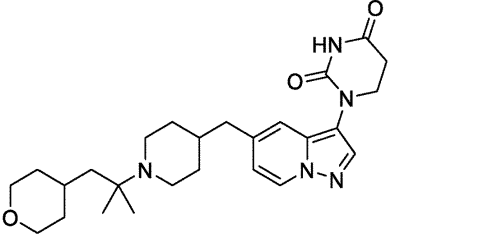
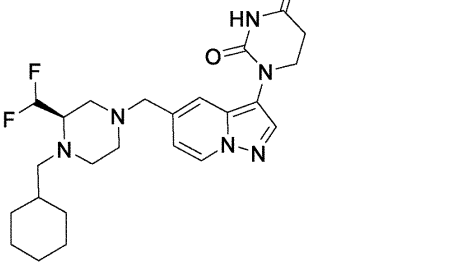
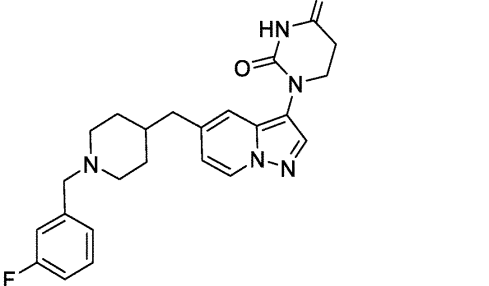
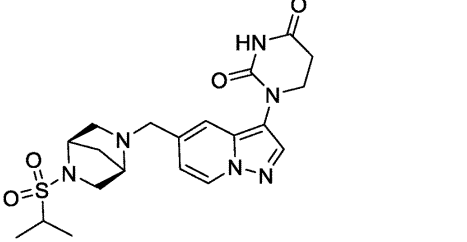
20

30

40

50

【表 2 4】

 1-(5-((4-(シクロブチルメチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 (S)-1-(5-((4-イソブチル-3-イソプロピルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-((1-(2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 (R)-1-(5-((4-(シクロヘキシルメチル)-3-(ジフルオロメチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-((1-(3-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((1R,4R)-5-(イソプロピルスルホニル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

10

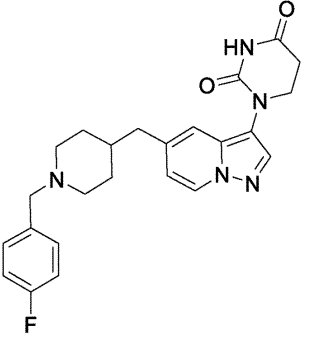
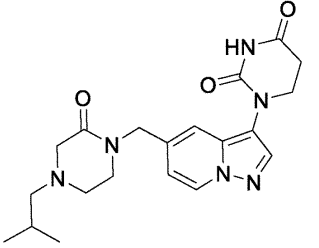
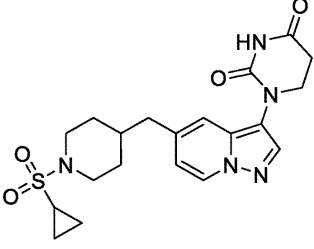
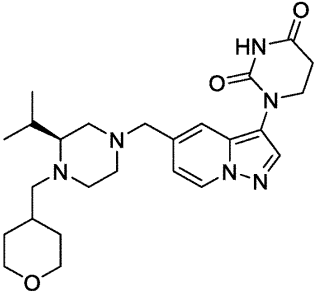
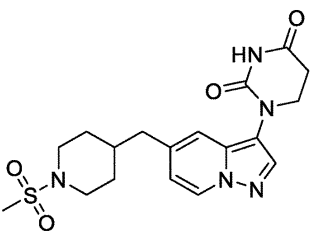
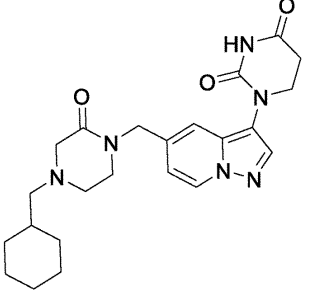
20

30

40

50

【表 2 5】

 1-(5-(((4-(4-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((4-イソブチル-2-オキソピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-(((1-(シクロプロピルスルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 (S)-1-(5-(((3-イソプロピル-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-(((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((4-(シクロヘキシルメチル)-2-オキソピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

10

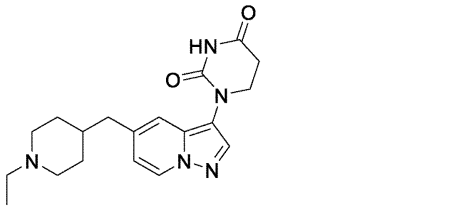
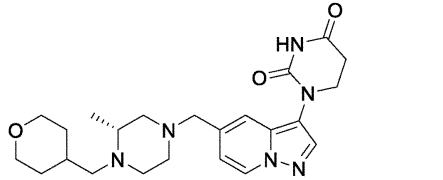
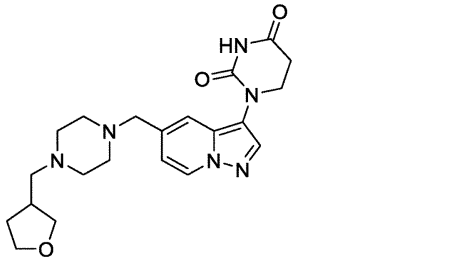
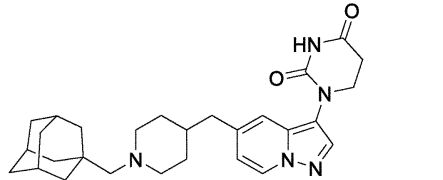
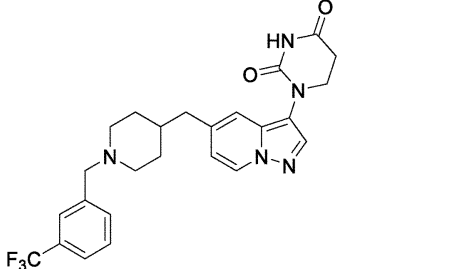
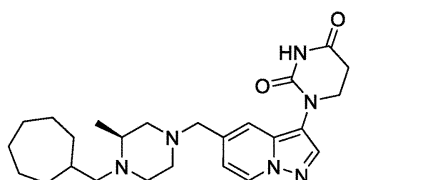
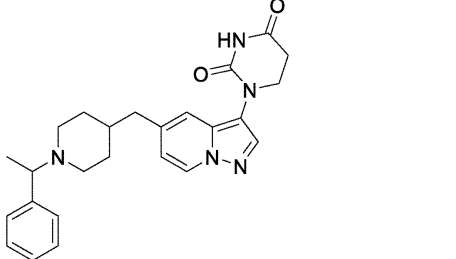
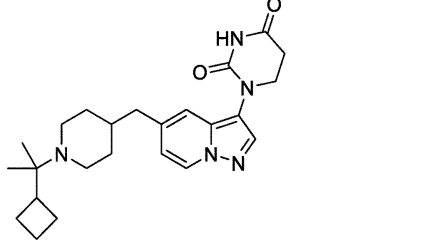
20

30

40

50

【表 2 6】

 1-(5-((1-エチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 (R)-1-(5-((3-メチル-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-((4-((テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((1-(((3r,5r,7r)-アダマンタン-1-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-((1-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 (S)-1-(5-((4-(シクロヘプチルメチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
	

10

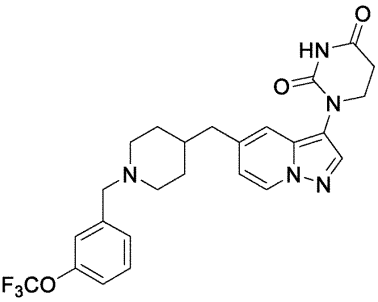
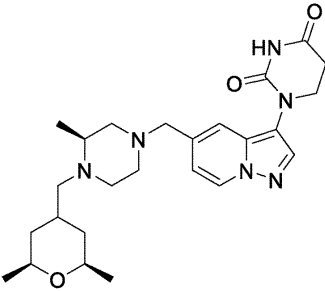
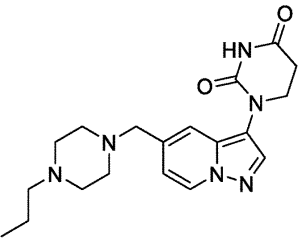
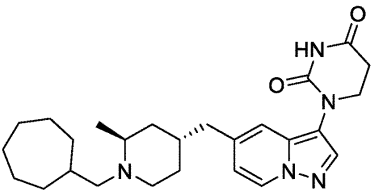
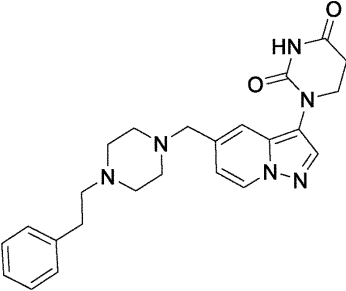
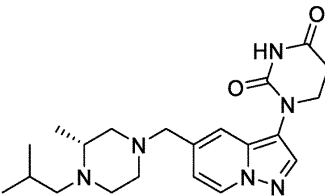
20

30

40

50

【表 2 7】

1-(5-((1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	1-(5-((1-(2-シクロブチルプロパン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-((1-(3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((3S)-4-(((2R,6S)-2,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-((4-プロピルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2S,4R)-1-(シクロヘプチルメチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-((4-フェネチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 (R)-1-(5-((4-イソブチル-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

10

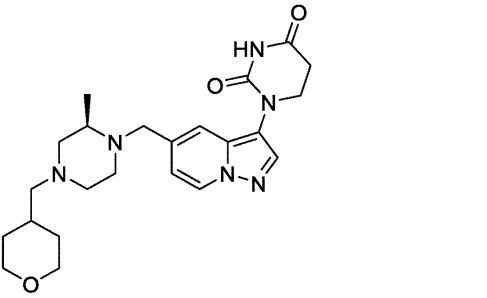
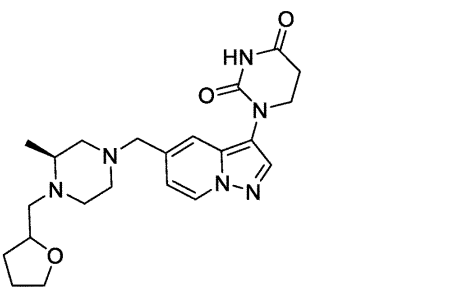
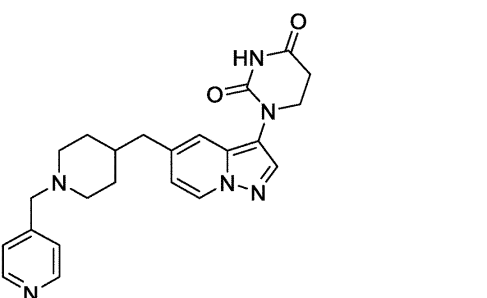
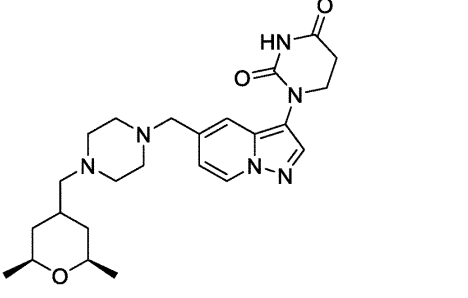
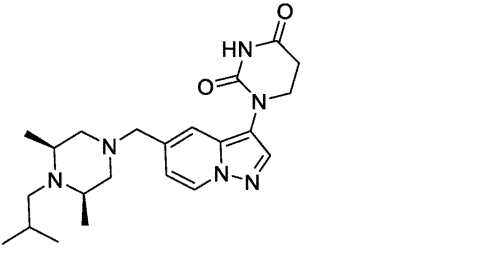
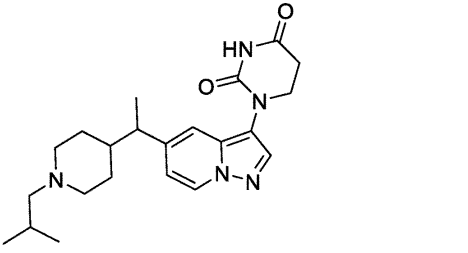
20

30

40

50

【表 2 8】

 (R)-1-(5-((2-メチル-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((3S)-3-メチル-4-((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-((1-(ピリジン-4-イルメチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((4-(((2R,6S)-2,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-(((3S,5R)-4-イソプロチル-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(1-(1-イソプロチルピペリジン-4-イル)エチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

10

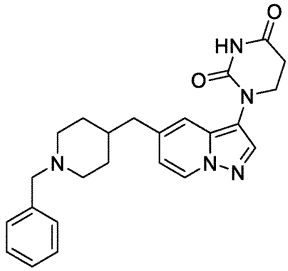
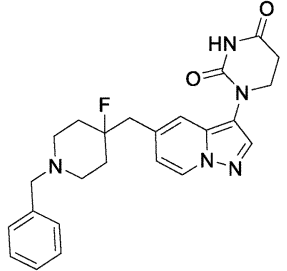
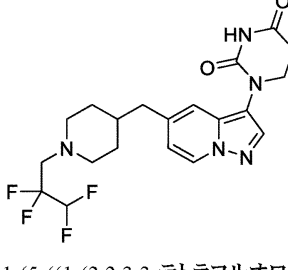
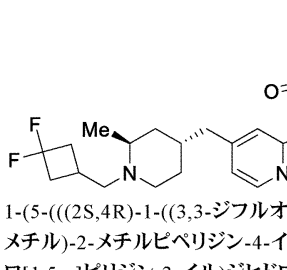
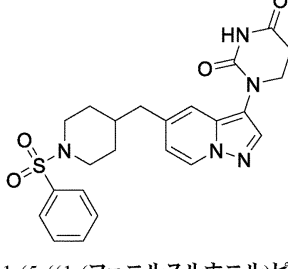
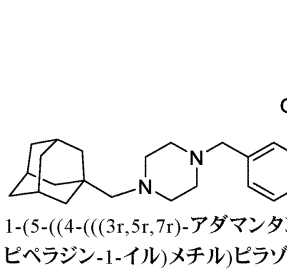
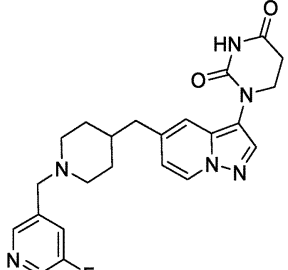
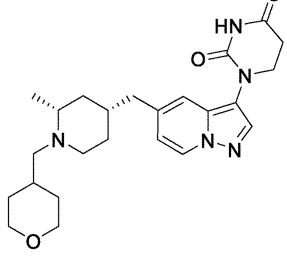
20

30

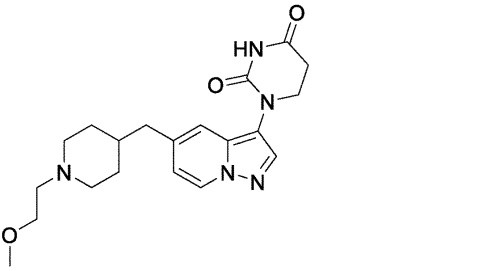
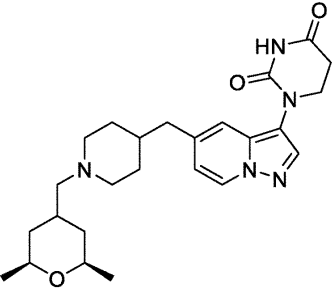
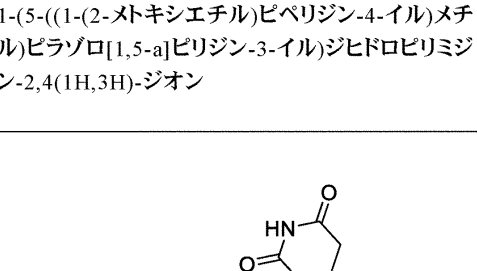
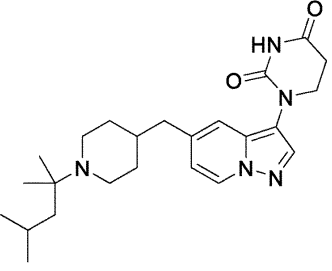
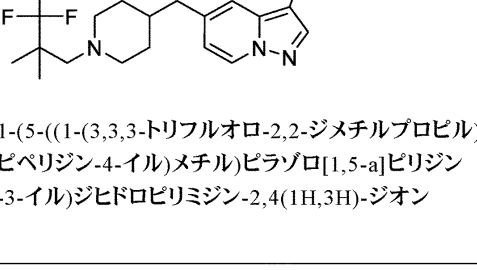
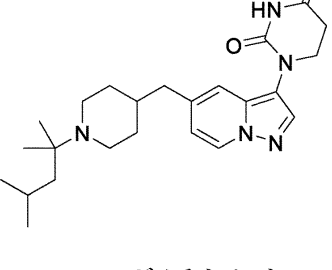
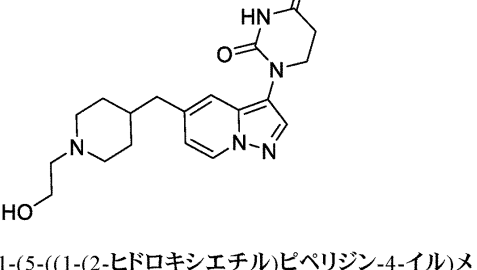
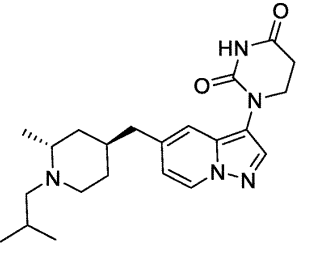
40

50

【表 29】

 1-(5-((1-ベンジルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((1-ベンジル-4-フルオロピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	10
 1-(5-((1-(2,2,3,3-テトラフルオロプロピル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2S,4R)-1-((3,3-ジフルオロシクロプロピル)メチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	20
 1-(5-((1-(フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((4-(((3r,5r,7r)-アダマンタン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	30
		40

【表 30】

1-(5-((1-((5-フルオロピリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	1-(5-(((2R,4R)-2-メチル-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
	
1-(5-((1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	1-(5-((1-(((2R,6S)-2,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
	
1-(5-((1-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	1-(5-((1-(2,4-ジメチルペンタン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
	
	
1-(5-((1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	1-(5-(((2R,4S)-1-イソブチル-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

10

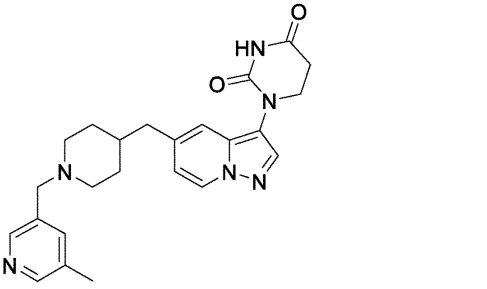
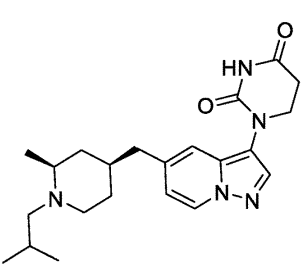
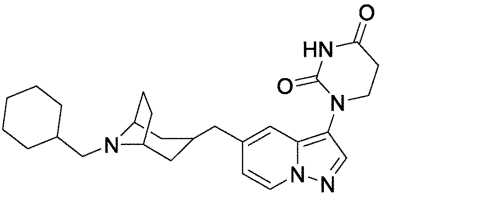
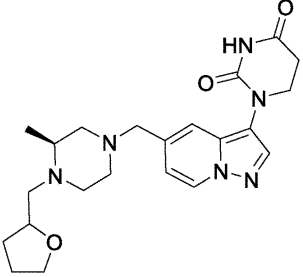
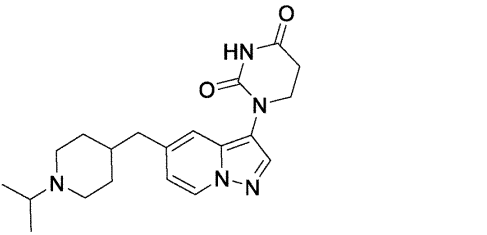
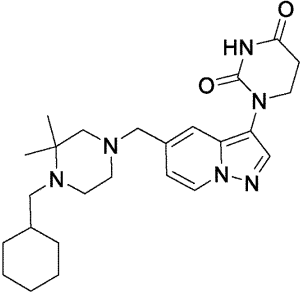
20

30

40

50

【表 3 1】

 1-(5-(((1-(5-メチルピリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2S,4S)-1-イソブチル-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-(((1R,5S)-8-(シクロヘキシルメチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((3S)-3-メチル-4-((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-(((1-イソプロピルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((4-(シクロヘキシルメチル)-3,3-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

10

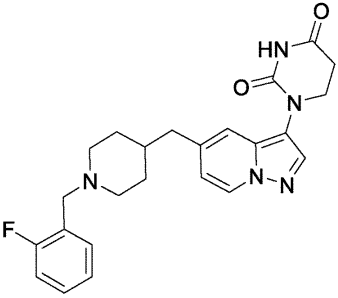
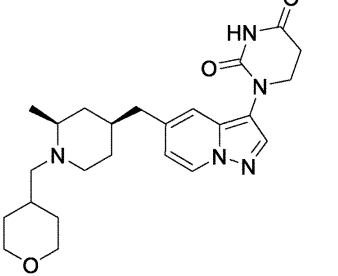
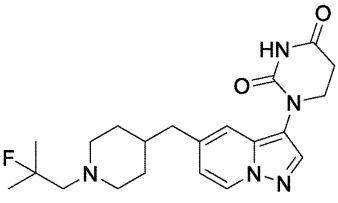
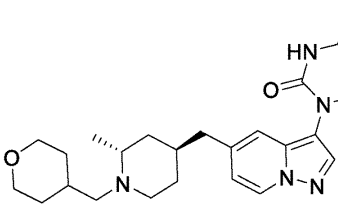
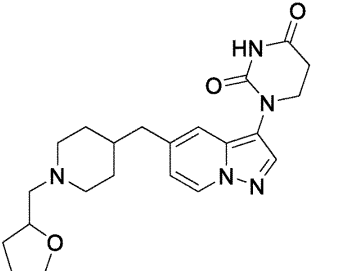
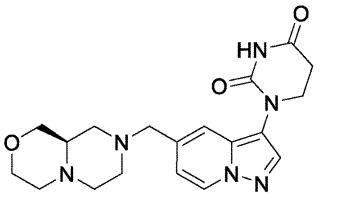
20

30

40

50

【表 3 2】

 1-(5-((1-(2-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2S,4S)-2-メチル-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-((1-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2R,4S)-2-メチル-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-((1-((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 (R)-1-(5-((ヘキサヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8(1H)-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

10

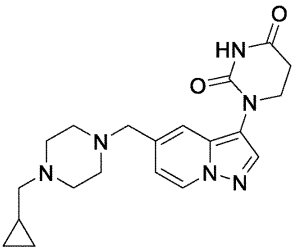
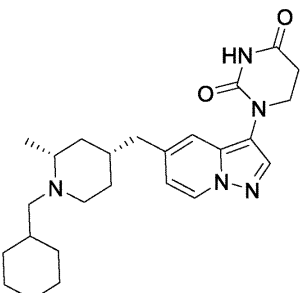
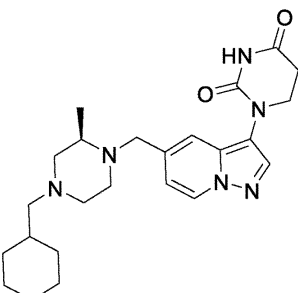
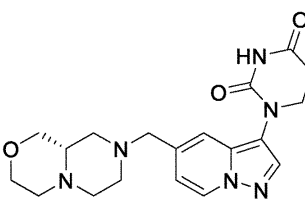
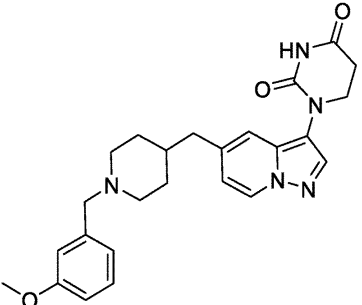
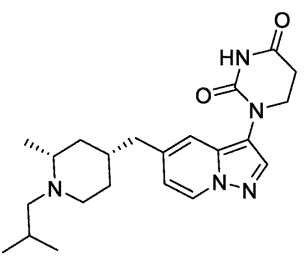
20

30

40

50

【表 3 3】

 1-(5-((4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2R,4R)-1-(シクロヘキシルメチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 (R)-1-(5-((4-(シクロヘキシルメチル)-2-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 (S)-1-(5-((ヘキサヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8(1H)-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-((1-(3-メトキシベンジル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2R,4R)-1-イソブチル-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

10

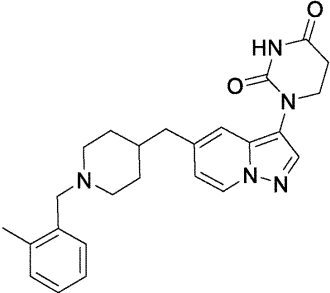
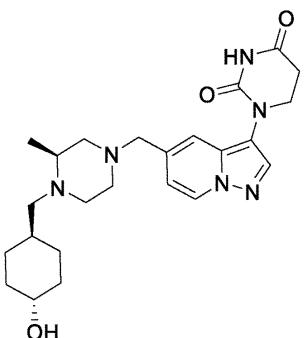
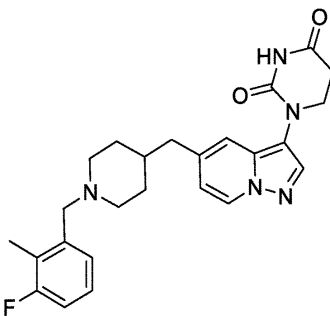
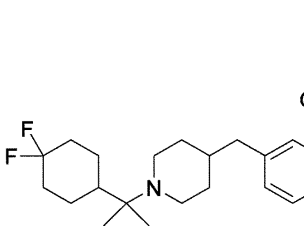
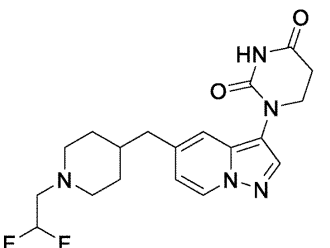
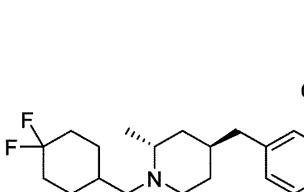
20

30

40

50

【表 3 4】

 1-(5-((1-(2-メチルベンジル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((S)-4-(((1R,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-((1-(3-フルオロ-2-メチルベンジル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((1-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)プロパン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-((1-(2,2-ジフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2R,4S)-1-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

10

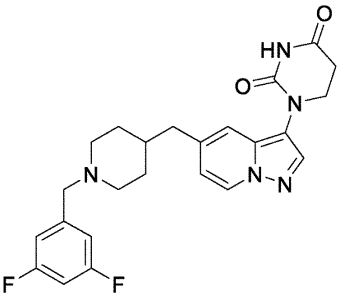
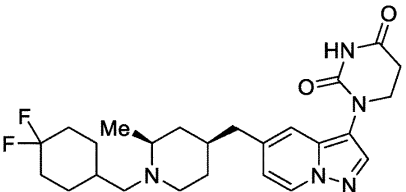
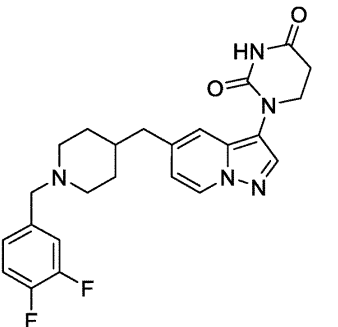
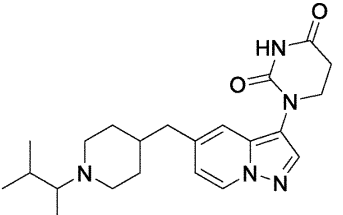
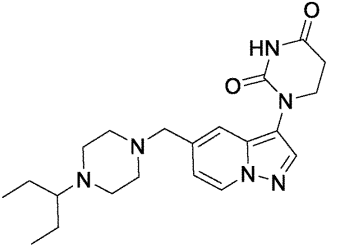
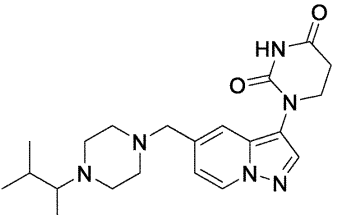
20

30

40

50

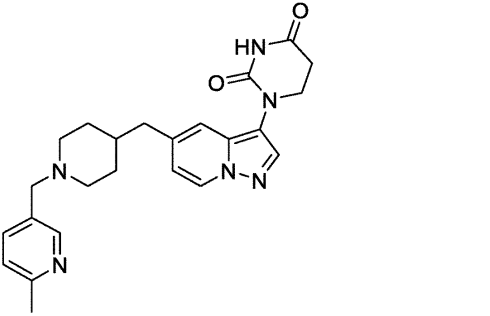
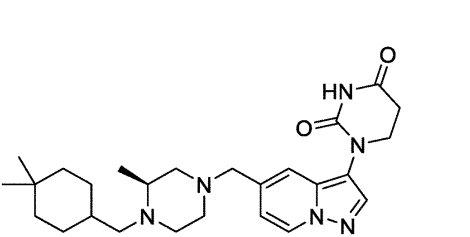
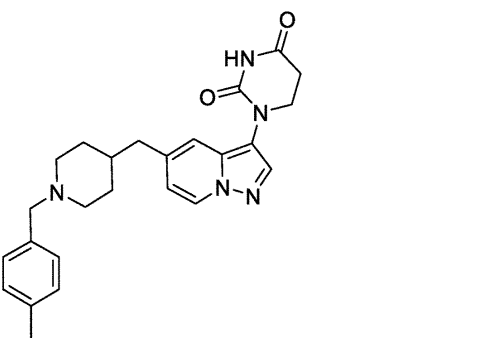
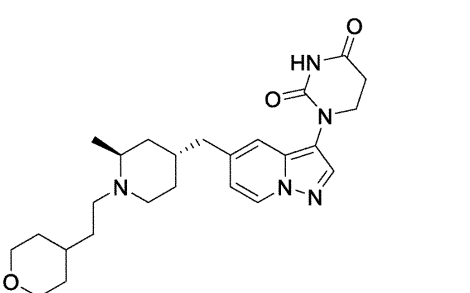
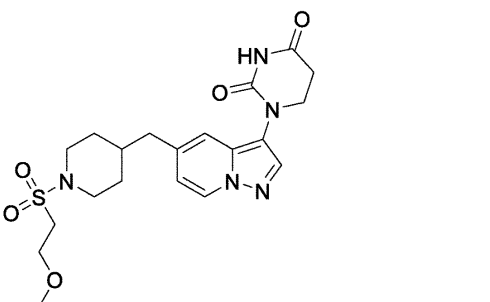
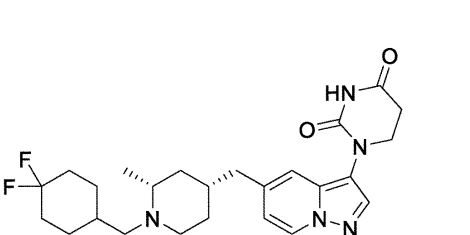
【表 3 5】

 1-(5-(((1-(3,5-ジフルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2S,4S)-1-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	10
 1-(5-(((1-(3,4-ジフルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((1-(3-メチルブタン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	20
 1-(5-(((4-(ペンタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((4-(3-メチルブタン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	30

40

50

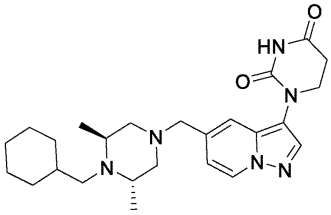
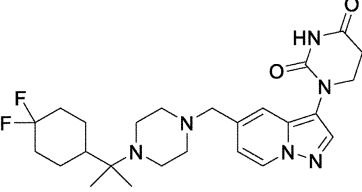
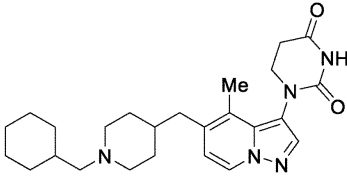
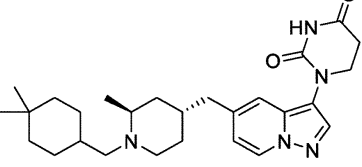
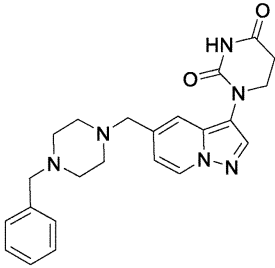
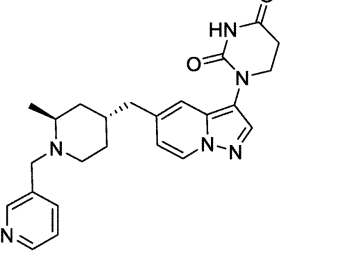
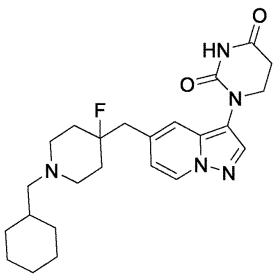
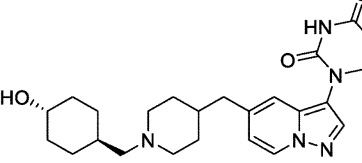
【表 3 6】

 1-(5-(((1-((6-メチルピリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 (S)-1-(5-(((4-((4,4-ジメチルシクロヘキシル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	10
 1-(5-(((1-(4-メチルベンジル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2S,4R)-2-メチル-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	20
 1-(5-(((1-((2-メトキシエチル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2R,4R)-1-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	30

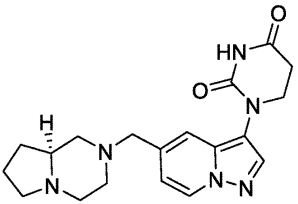
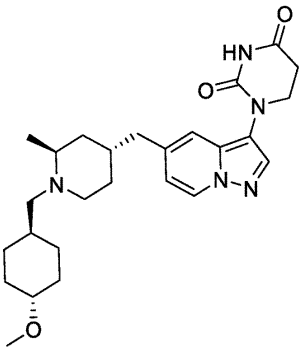
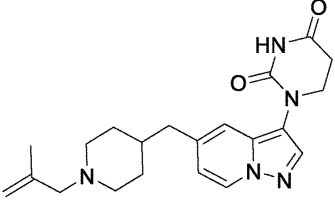
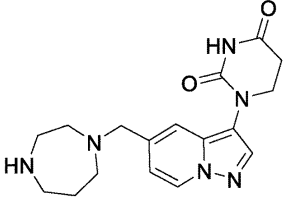
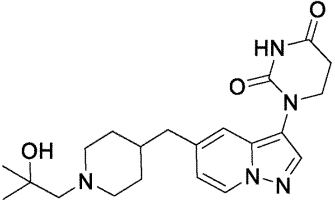
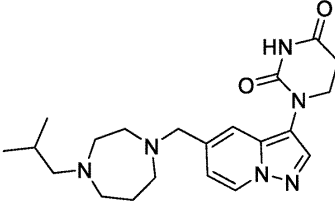
40

50

【表 3 7】

 1-(5-(((3S,5S)-4-(シクロヘキシルメチル)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((4-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)プロパン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	10
 1-(5-(((1-(シクロヘキシルメチル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2S,4R)-1-((4,4-ジメチルシクロヘキシル)メチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	20
 1-(5-(((4-ベンジルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2S,4R)-2-メチル-1-(ピリジン-3-イルメチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	30
 1-(5-(((1-(((1r,4r)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((1-(((1r,4r)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	40

【表 3 8】

1-(5-((1-(シクロヘキシルメチル)-4-フルオロペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	
 (S)-1-(5-((1-(ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2S,4R)-1-(((1r,4S)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-((1-(2-メチルアリル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-((1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((4-イソブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

10

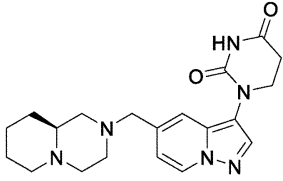
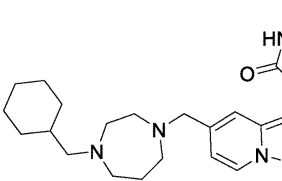
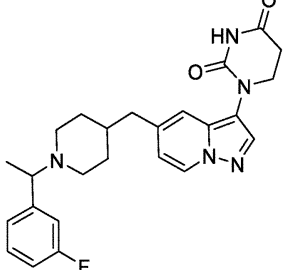
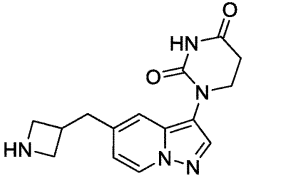
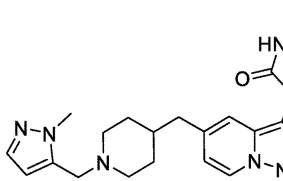
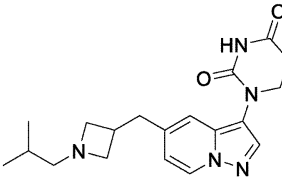
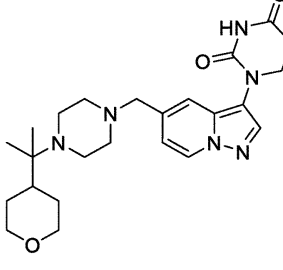
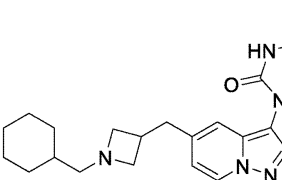
20

30

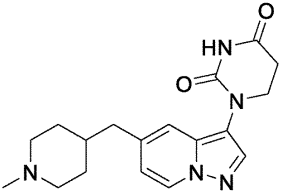
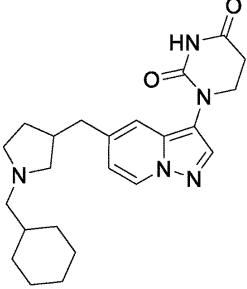
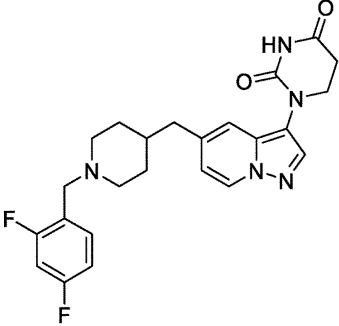
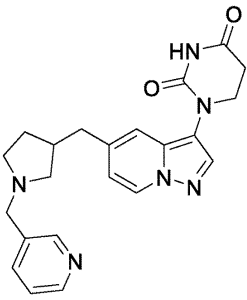
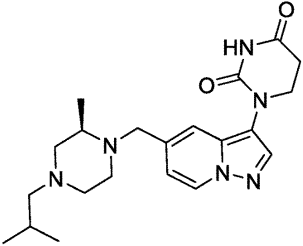
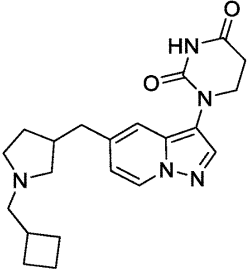
40

50

【表 3 9】

 (S)-1-(5-((1S,2S)-オクタヒドロ-2H-ピリド[1,2-a]ピラジン-2-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((4-(シクロヘキシルメチル)-1,4-ジアゼパ-ン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	10
 1-(5-((1-(3-フルオロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(アゼチジン-3-イルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	20
 1-(5-((1-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((1-イソプロチルアゼチジン-3-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	30
 1-(5-((4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]	 1-(5-((1-(シクロヘキシルメチル)アゼチジン-3-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	40

【表 40】

ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジ オン	
 1-(5-((1-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ [1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン -2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((1-(シクロヘキシルメチル)ピロリジン-3-イ ル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒ ドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-((1-(2,4-ジフルオロベンジル)ピペリジン-4-イ ル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロ ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((1-(ピリジン-3-イルメチル)ピロリジン-3-イ ル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒ ドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 (R)-1-(5-((4-イソブチル-2-メチルピペラジン-1-イ ル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロ ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((1-(シクロブチルメチル)ピロリジン-3-イ ル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒ ドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

10

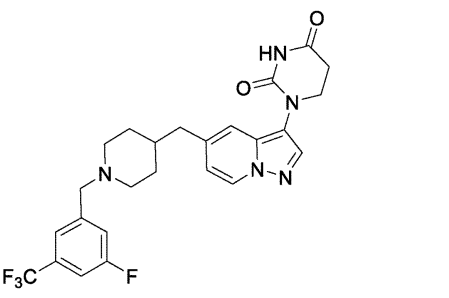
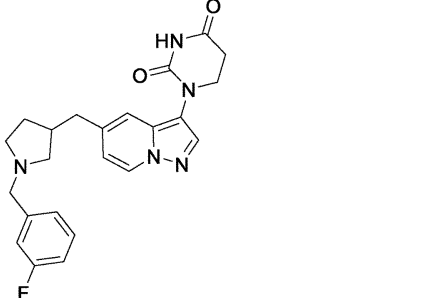
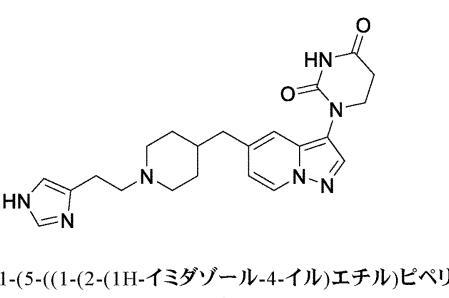
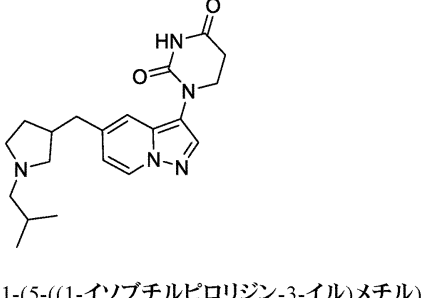
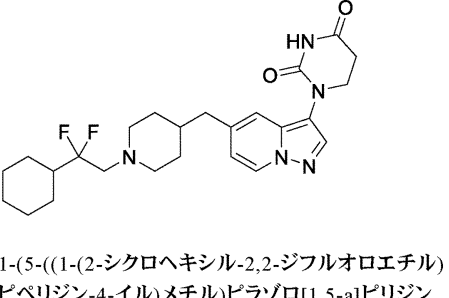
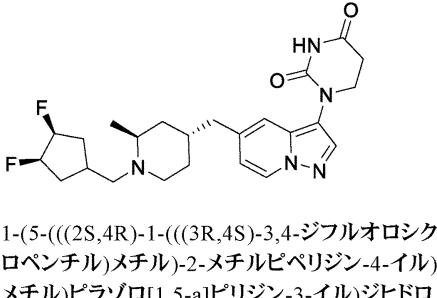
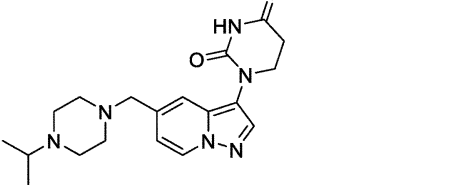
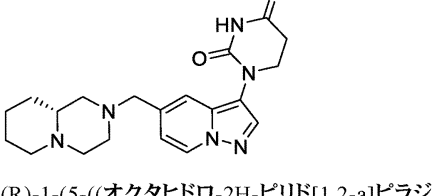
20

30

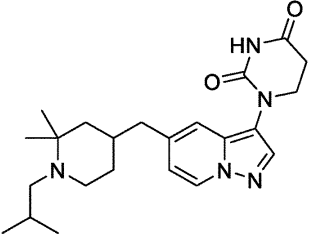
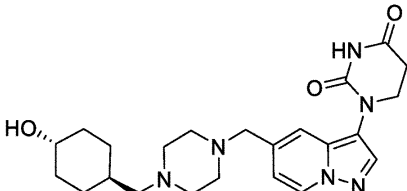
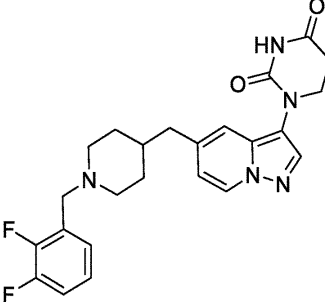
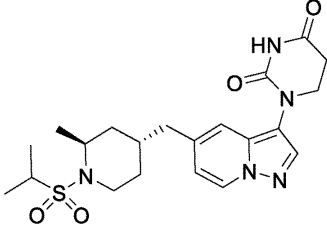
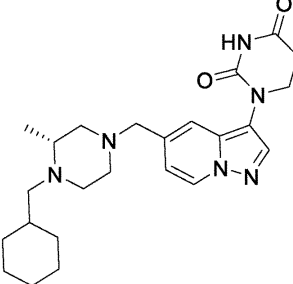
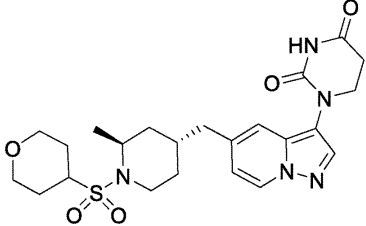
40

50

【表 4 1】

 1-(5-((1-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((1-(3-フルオロベンジル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	10
 1-(5-((1-(2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((1-イソブチルピロリジン-3-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	20
 1-(5-((1-(2-(シクロヘキシル-2,2-ジフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2S,4R)-1-(((3R,4S)-3,4-ジフルオロシクロペンチル)メチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	30
 (R)-1-(5-((1-(オクタヒドロ-2H-ピリド[1,2-a]ピラジ	 (R)-1-(5-((1-(オクタヒドロ-2H-ピリド[1,2-a]ピラジ	40

【表 4 2】

1-(5-((4-イソプロピルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	ン-2-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
	
1-(5-((1-イソブチル-2,2-ジメチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	1-(5-((4-(((1r,4r)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
	
1-(5-((1-(2,3-ジフルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	1-(5-(((2S,4R)-1-(イソプロピルスルホニル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
	
(R)-1-(5-((4-(シクロヘキシルメチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	1-(5-(((2S,4R)-2-メチル-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

10

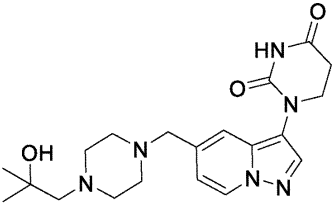
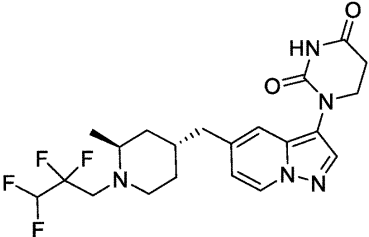
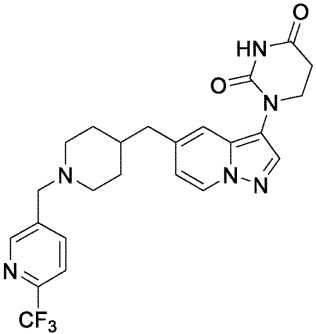
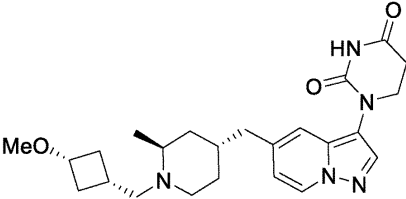
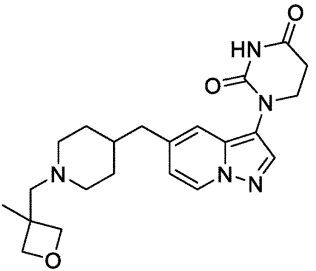
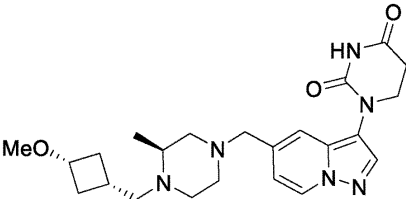
20

30

40

50

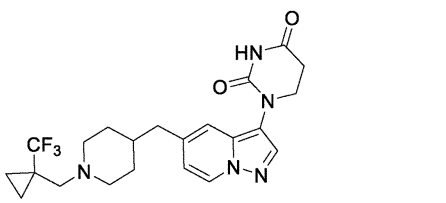
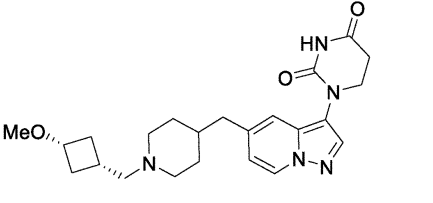
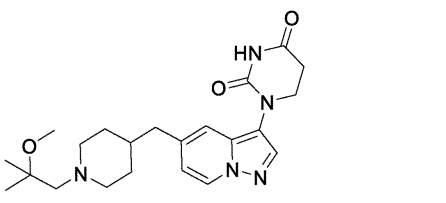
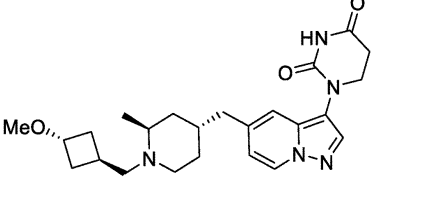
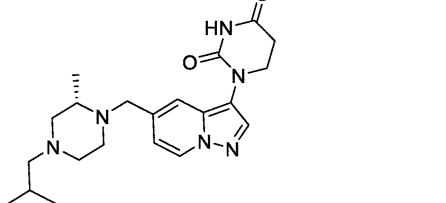
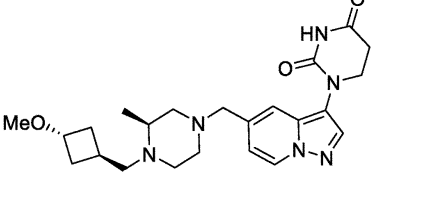
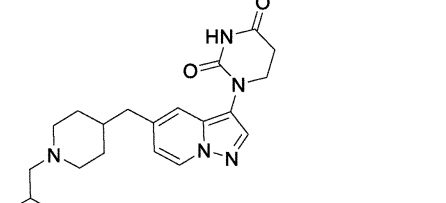
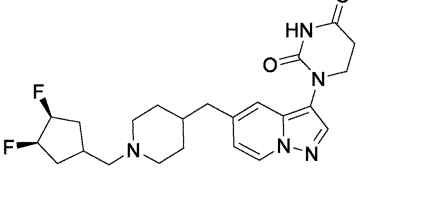
【表 4 3】

 1-(5-((4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2S,4R)-2-メチル-1-(2,2,3,3-テトラフルオロプロピル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	10
 1-(5-(((1-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2S,4R)-1-(((1S,3R)-3-メトキシシクロブチル)メチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	20
 1-(5-(((1-((3-メチルオキセタン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((S)-4-(((1S,3R)-3-メトキシシクロブチル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	30

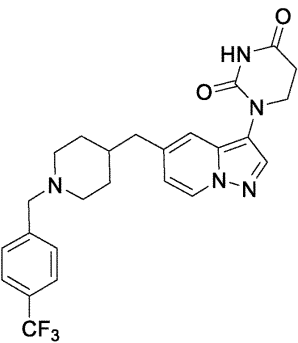
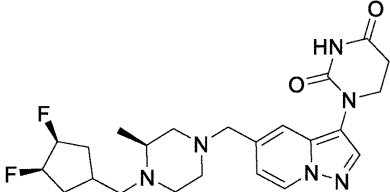
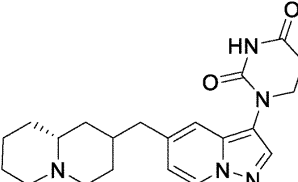
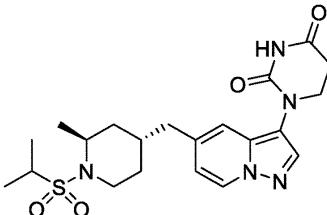
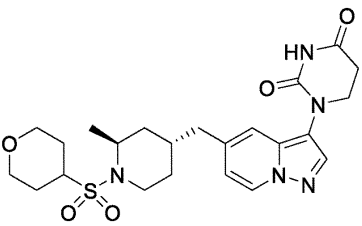
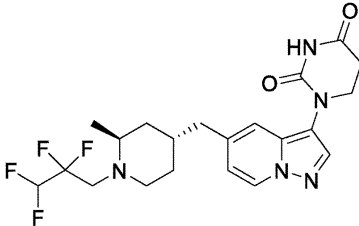
40

50

【表 4 4】

 1-(5-(((1-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((1-(((1s,3s)-3-メトキシシクロプロチル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	10
 1-(5-(((2-メトキシ-2-メチルプロピル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2S,4R)-1-(((1r,3S)-3-メトキシシクロプロチル)メチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	20
 (S)-1-(5-(((4-イソブチル-2-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((S)-4-(((1r,3S)-3-メトキシシクロプロチル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	30
 1-(5-(((1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((1-(((3R,4S)-3,4-ジフルオロシクロペンチル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	40

【表 4 5】

1-(5-((1-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	
 1-(5-((1-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((3S)-4-(((3R,4S)-3,4-ジフルオロシクロペンチル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-(((9aR)-オクタヒドロ-2H-キノリジン-2-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2S,4R)-1-(イソプロピルスルホニル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-(((2S,4R)-2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2S,4R)-2-メチル-1-(2,2,3,3-テトラフルオロプロピル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

10

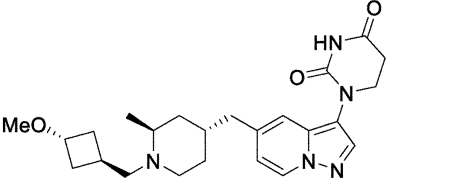
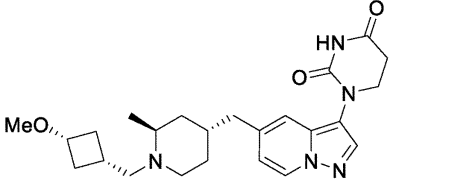
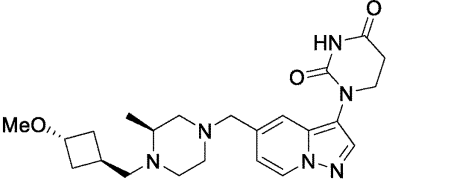
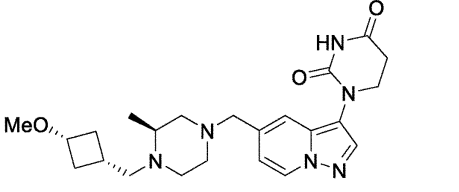
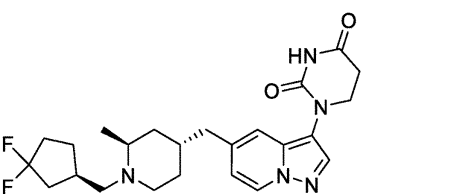
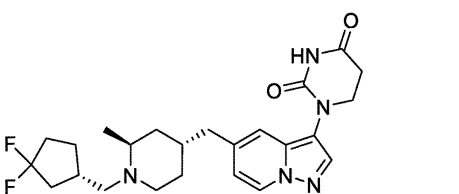
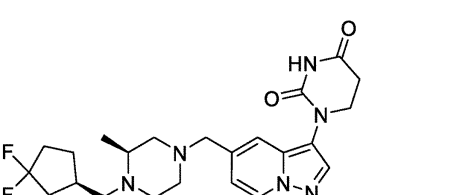
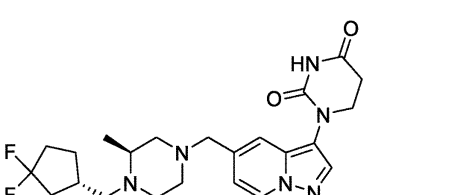
20

30

40

50

【表 4 6】

 1-(5-(((2S,4R)-1-(((1r,3S)-3-メトキシシクロブチル)メチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2S,4R)-1-(((1s,3R)-3-メトキシシクロブチル)メチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-(((S)-4-(((1r,3S)-3-メトキシシクロブチル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((S)-4-(((1s,3R)-3-メトキシシクロブチル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-(((2S,4R)-1-(((R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)メチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2S,4R)-1-(((S)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)メチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-(((S)-4-(((R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((S)-4-(((S)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

10

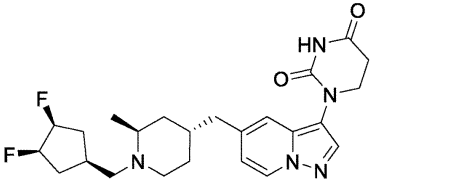
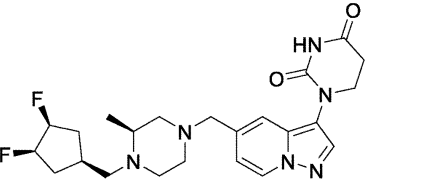
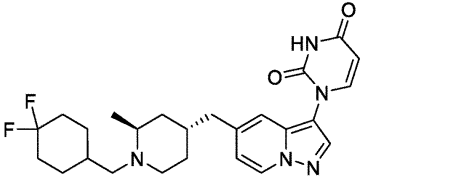
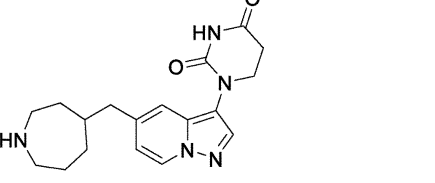
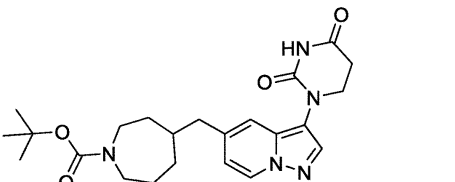
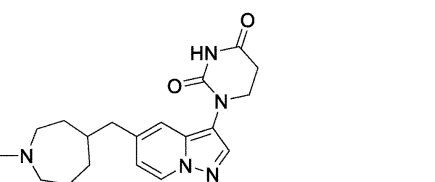
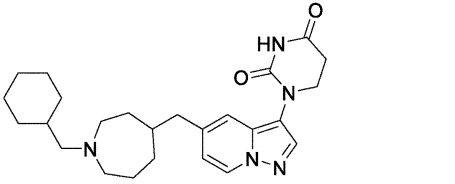
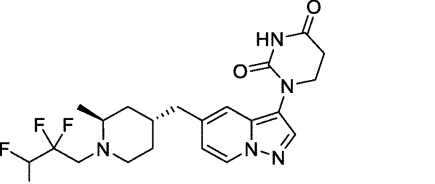
20

30

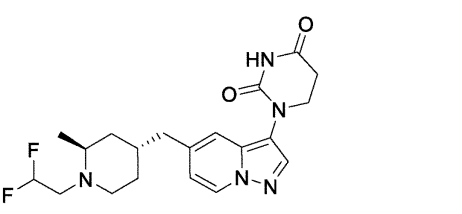
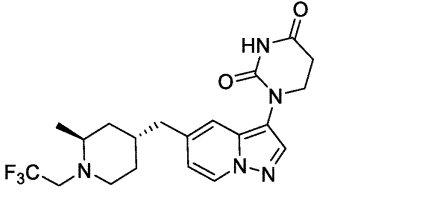
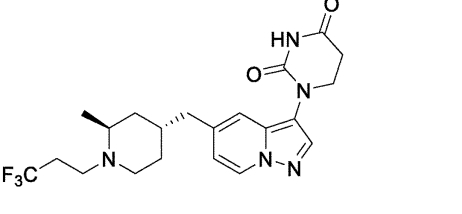
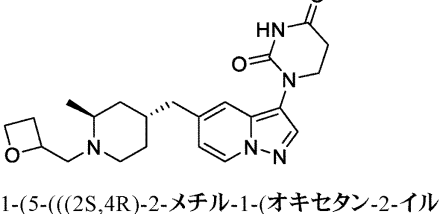
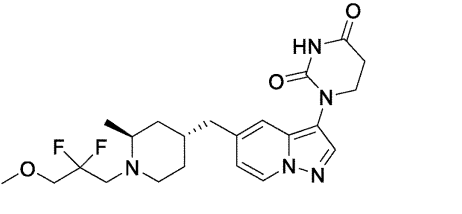
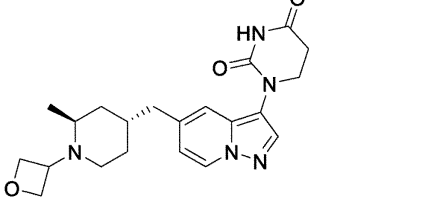
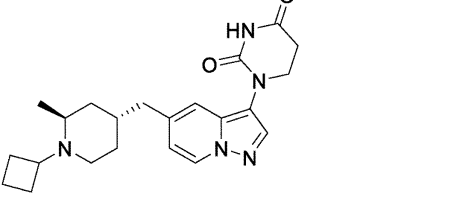
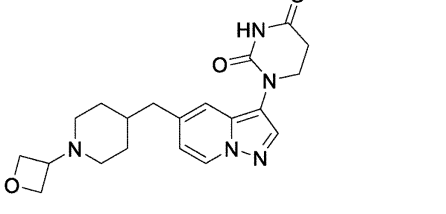
40

50

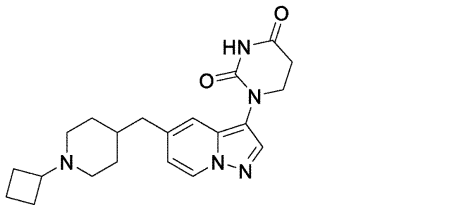
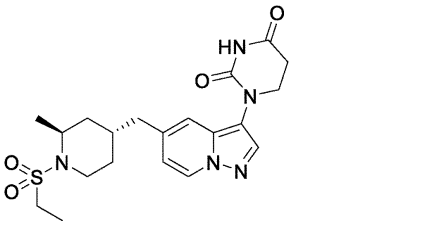
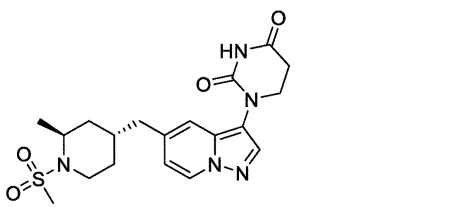
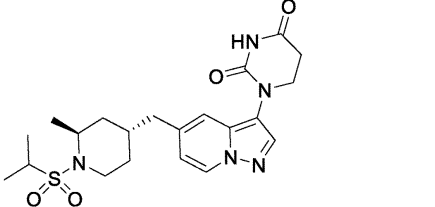
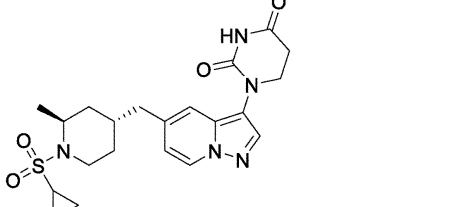
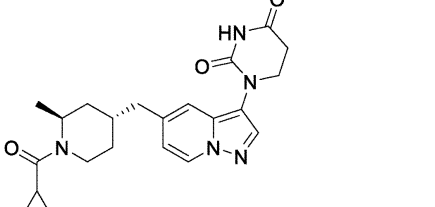
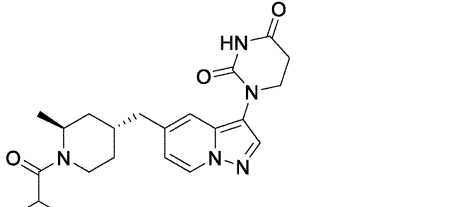
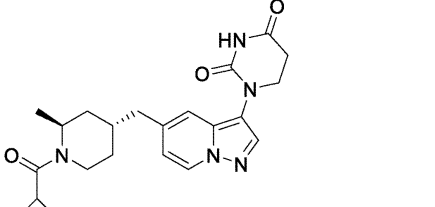
【表 4 7】

 1-(5-(((2S,4R)-1-(((1r,3R,4S)-3,4-ジフルオロシクロペンチル)メチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((S)-4-(((1r,3R,4S)-3,4-ジフルオロシクロペンチル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	10
 1-(5-(((2S,4R)-1-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(アゼパン-4-イルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	20
 tert-ブチル 4-((3-(2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)メチル)アゼパン-1-カルボキシレート	 1-(5-((1-メチルアゼパン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	30
 1-(5-((1-(シクロヘキシルメチル)アゼパン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2S,4R)-2-メチル-1-(2,2,3,3-テトラフルオロプロピル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	40

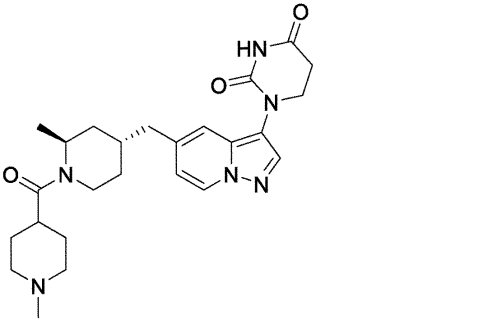
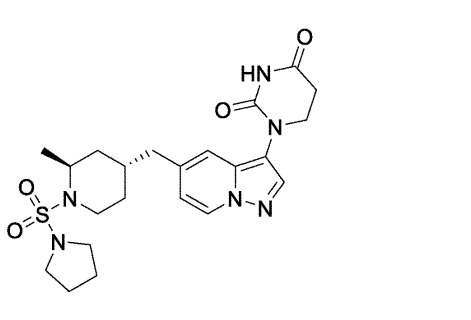
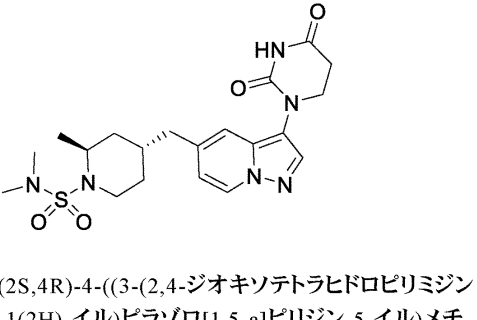
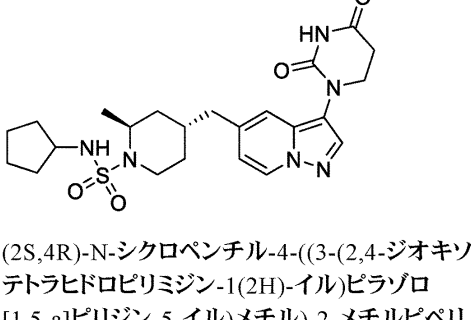
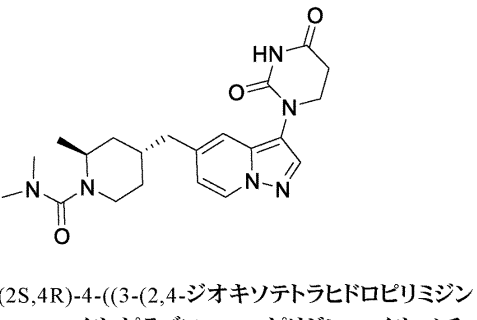
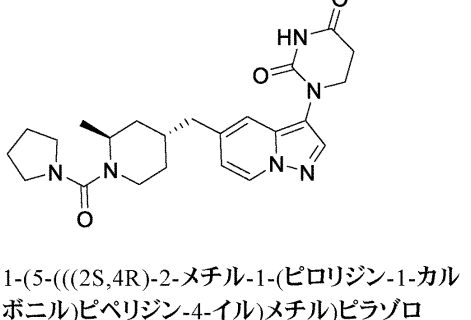
【表 48】

 1-(5-(((2S,4R)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン -3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2S,4R)-2-メチル-1-(2,2,2-トリフルオロ エチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ [1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン -2,4(1H,3H)-ジオン	10
 1-(5-(((2S,4R)-2-メチル-1-(3,3,3-トリフルオロプロ ピル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジ ン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2S,4R)-2-メチル-1-(オキセタン-2-イル メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ [1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン -2,4(1H,3H)-ジオン	20
 1-(5-(((2S,4R)-1-(2,2-ジフルオロ-3-メトキシプロピ ル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ [1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン -2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2S,4R)-2-メチル-1-(オキセタン-3-イル) ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジ ン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジ オン	30
 1-(5-(((2S,4R)-1-シクロブチル-2-メチルピペリジン -4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジ ヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル) メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロ ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	40

【表 49】

 1-(5-((1-(シクロプロピルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2S,4R)-1-(エチルスルホニル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	10
 1-(5-(((2S,4R)-2-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2S,4R)-1-(イソプロピルスルホニル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	20
 1-(5-(((2S,4R)-1-(シクロプロピルスルホニル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2S,4R)-1-(シクロプロパンカルボニル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	30
 1-(5-(((2S,4R)-1-イソブチル-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2S,4R)-1-(シクロブタンカルボニル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン	40

【表 50】

	-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-(((2S,4R)-2-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2S,4R)-2-メチル-1-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 (2S,4R)-4-((3-(2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)メチル)-N,N,2-トリメチルピペリジン-1-スルホンアミド	 (2S,4R)-N-シクロペンチル-4-((3-(2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)メチル)-2-メチルピペリジン-1-スルホンアミド
 (2S,4R)-4-((3-(2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)メチル)-N,N,2-トリメチルピペリジン-1-カルボキサミド	 1-(5-(((2S,4R)-2-メチル-1-(ピロリジン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

10

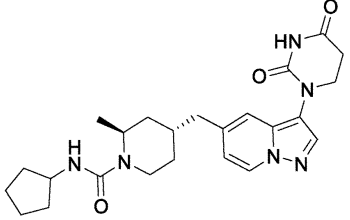
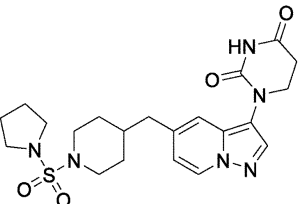
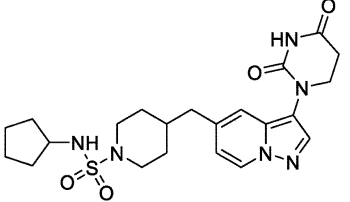
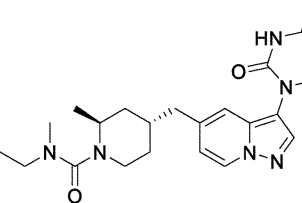
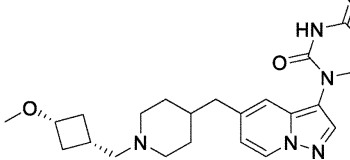
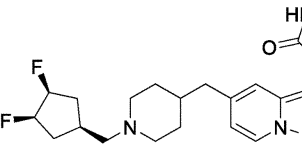
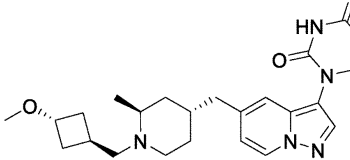
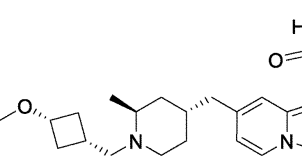
20

30

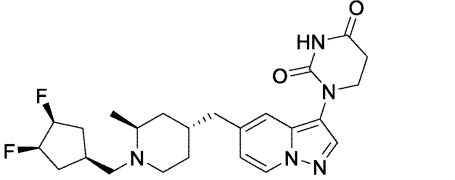
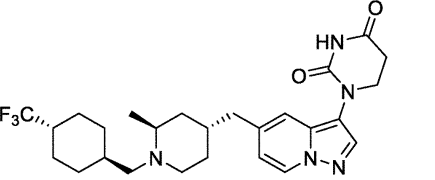
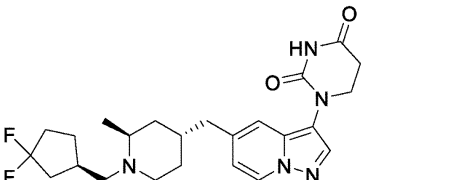
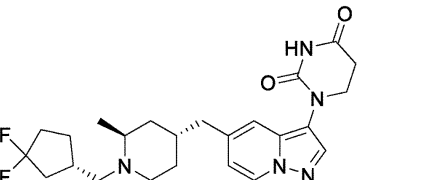
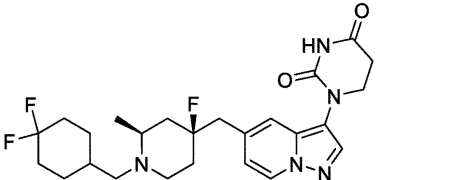
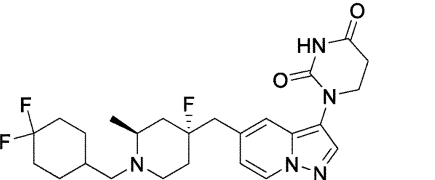
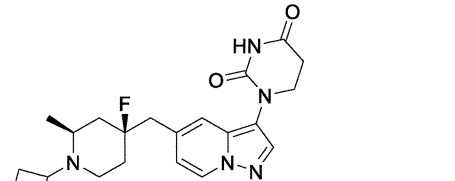
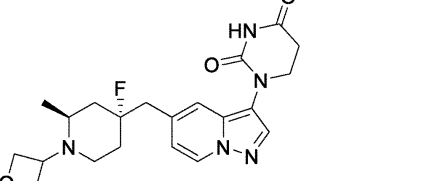
40

50

【表 5 1】

 (2S,4R)-N-シクロペンチル-4-((3-(2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)メチル)-2-メチルピペリジン-1-カルボキサミド	 1-(5-((1-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	10
 N-シクロペンチル-4-((3-(2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)メチル)ピペリジン-1-スルホンアミド	 (2S,4R)-4-((3-(2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)メチル)-N-エチル-N,2-ジメチルピペリジン-1-カルボキサミド	20
 1-(5-((1-(((1s,3s)-3-メトキシシクロプロチル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((1-(((1r,3R,4S)-3,4-ジフルオロシクロペンチル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	30
 1-(5-(((2S,4R)-1-(((1r,3S)-3-メトキシシクロプロチル)メチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2S,4R)-1-(((1s,3R)-3-メトキシシクロプロチル)メチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	40

【表 5 2】

 1-(5-(((2S,4R)-1-(((1R,3R,4S)-3,4-ジフルオロシクロペンチル)メチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2S,4R)-2-メチル-1-(((1R,4S)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-(((2S,4R)-1-(((R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)メチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2S,4R)-1-(((S)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)メチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-(((2S,4S)-1-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-4-フルオロ-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2S,4R)-1-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-4-フルオロ-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-(((2S,4S)-4-フルオロ-2-メチル-1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2S,4R)-4-フルオロ-2-メチル-1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

10

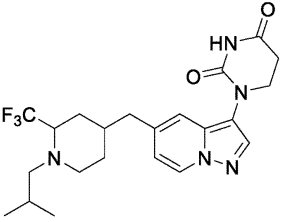
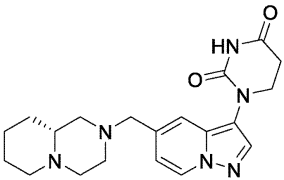
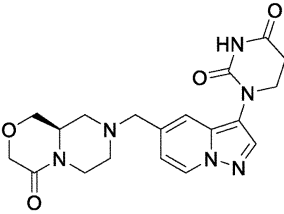
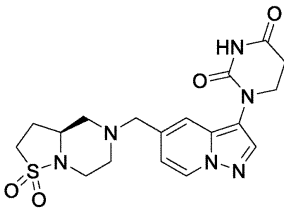
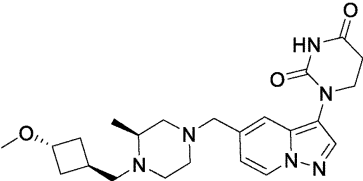
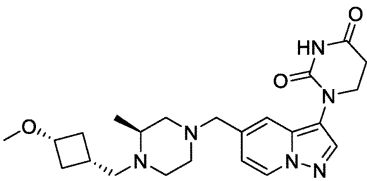
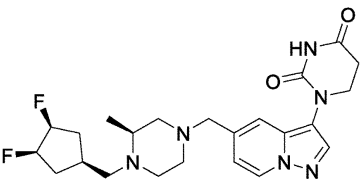
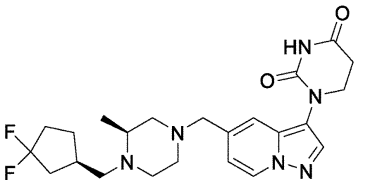
20

30

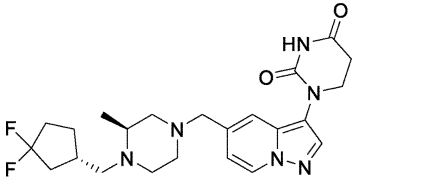
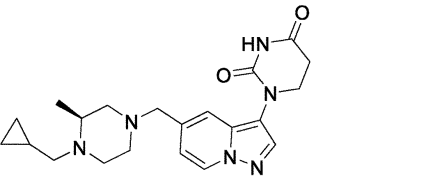
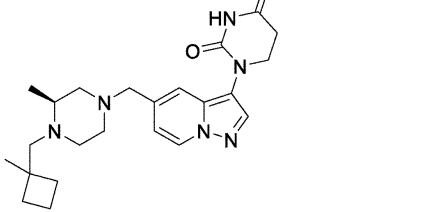
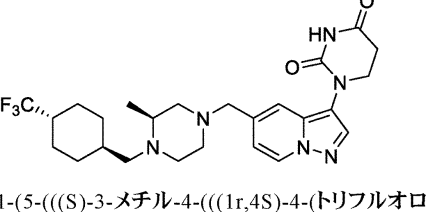
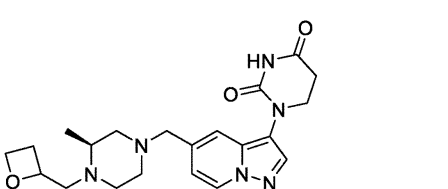
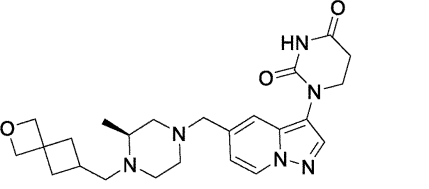
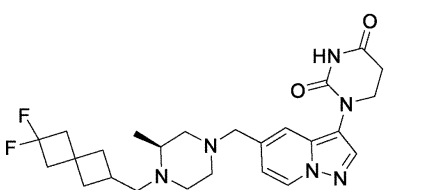
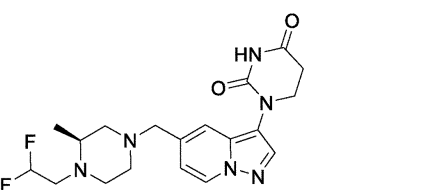
40

50

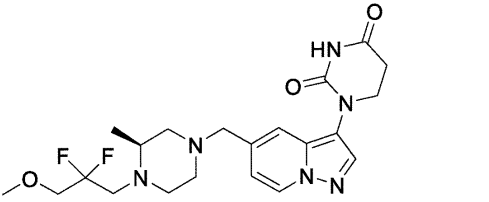
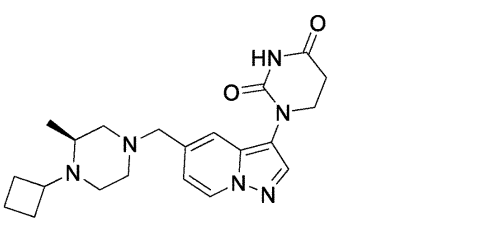
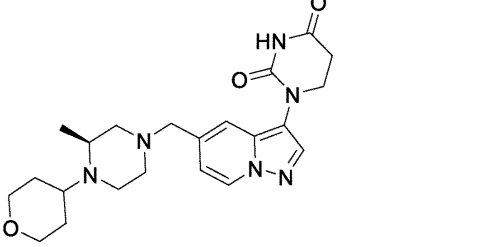
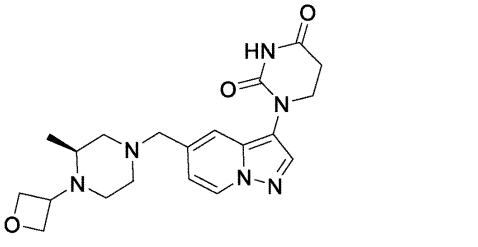
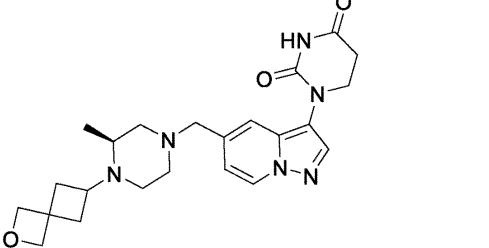
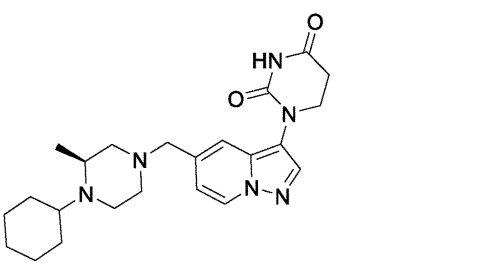
【表 5 3】

 1-(5-((1-イソブチル-2-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 (R)-1-(5-((オクタヒドロ-2H-ピリド[1,2-a]ピラジン-2-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	10
 (R)-1-(5-((4-オキソヘキサヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8(1H)-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 (S)-1-(5-((1,1-ジオキシドヘキサヒドロ-5H-イソチアゾロ[2,3-a]ピラジン-5-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	20
 1-(5-(((S)-4-(((1R,3S)-3-メトキシシクロブチル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((S)-4-(((1S,3R)-3-メトキシシクロブチル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	30
 1-(5-(((S)-4-(((1R,3R,4S)-3,4-ジフルオロシクロペンチル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((S)-4-(((R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	40

【表 5 4】

 1-((5-(((S)-4-(((S)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 (S)-1-((5-((4-(シクロプロピルメチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	10
 (S)-1-((5-((3-メチル-4-((1-メチルシクロブチル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-((5-(((S)-3-メチル-4-(((1r,4S)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	20
 1-((5-(((3S)-3-メチル-4-(オキセタン-2-イルメチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 (S)-1-((5-((4-((2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	30
 (S)-1-((5-((4-((6,6-ジフルオロスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 (S)-1-((5-((4-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	40

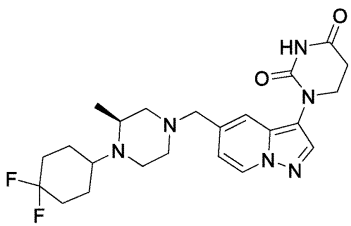
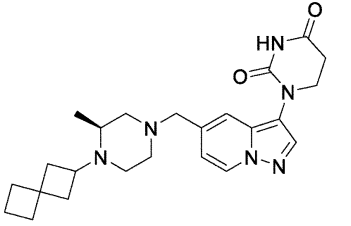
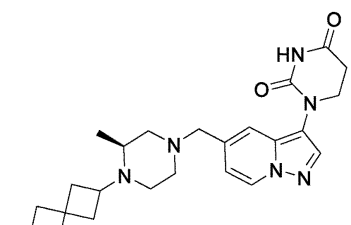
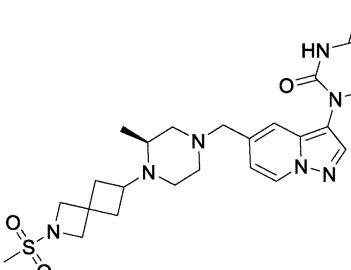
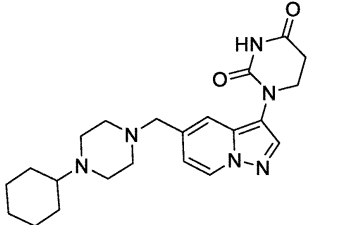
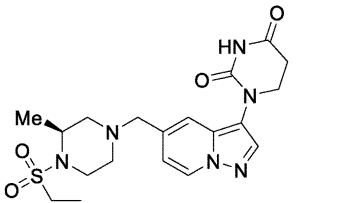
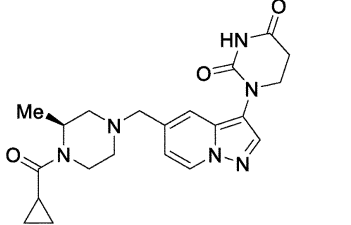
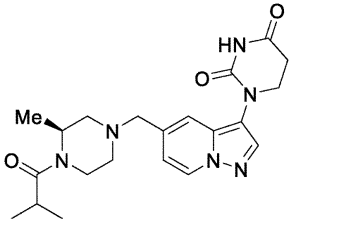
【表 5 5】

 (S)-1-(5-((4-(2,2-ジフルオロ-3-メトキシプロピル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 (S)-1-(5-((4-シクロブチル-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	10
 (S)-1-(5-((3-メチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 (S)-1-(5-((3-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	20
 (S)-1-(5-((3-メチル-4-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 (S)-1-(5-((4-シクロヘキシル-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	30

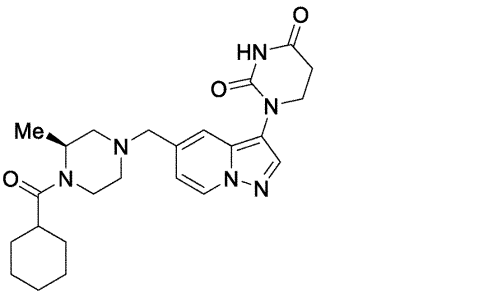
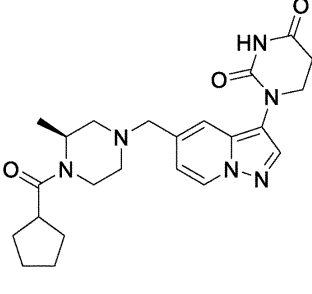
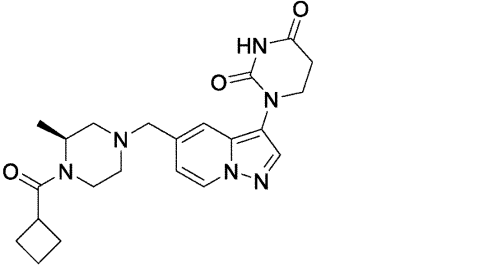
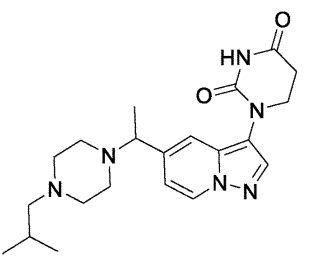
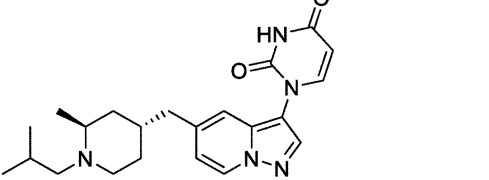
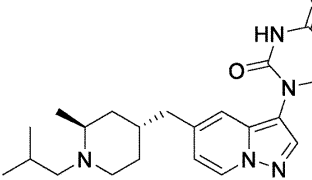
40

50

【表 5 6】

 (S)-1-(5-((4-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 (S)-1-(5-((3-メチル-4-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	10
 (S)-1-(5-((3-メチル-4-(2-メチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 (S)-1-(5-((3-メチル-4-(2-(メチルスルホニル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	20
 1-(5-((4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 (S)-1-(5-((4-(エチルスルホニル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	30
 (S)-1-(5-((4-(シクロプロパンカルボニル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 (S)-1-(5-((4-イソブチル-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	40

【表 5 7】

 (S)-1-(5-(((4-(シクロヘキサンカルボニル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 (S)-1-(5-(((4-(シクロペンタンカルボニル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 (S)-1-(5-(((4-(シクロブタンカルボニル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(1-(4-イソブチルピペラジン-1-イル)エチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-(((2S,4R)-1-イソブチル-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2S,4R)-1-イソブチル-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-5-メチルピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

10

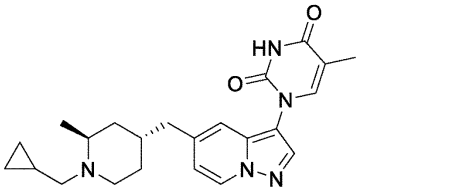
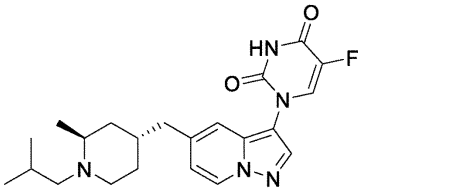
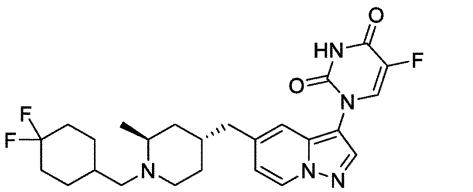
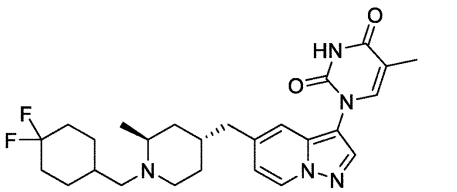
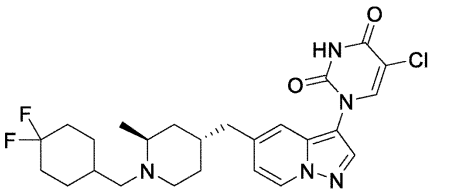
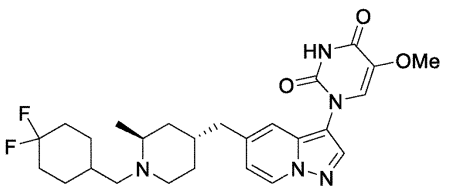
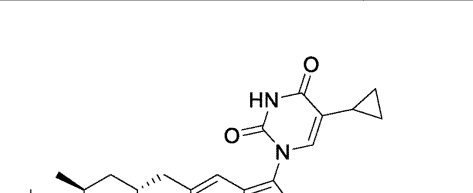
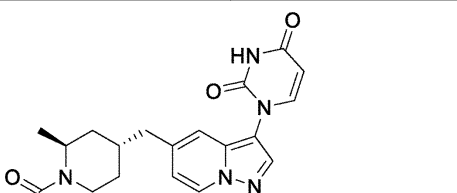
20

30

40

50

【表 5 8】

 1-(5-(((2S,4R)-1-(シクロプロピルメチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-5-メチルピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 5-フルオロ-1-(5-(((2S,4R)-1-イソブチル-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-(((2S,4R)-1-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-5-フルオロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2S,4R)-1-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-5-メチルピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 5-クロロ-1-(5-(((2S,4R)-1-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2S,4R)-1-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-5-メトキシピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 5-シクロプロピル-1-(5-(((2S,4R)-1-イソブチル-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2S,4R)-1-(シクロプロパンカルボニル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

10

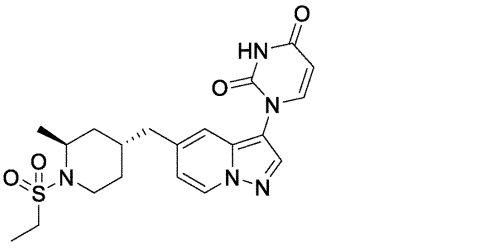
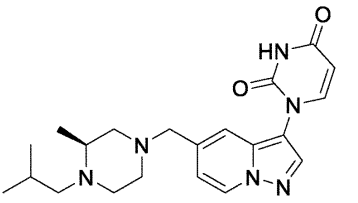
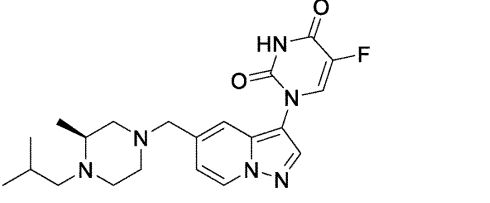
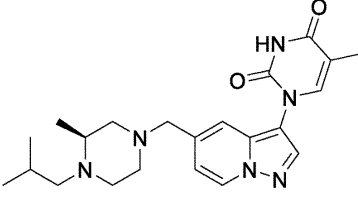
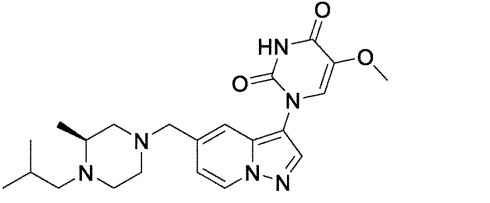
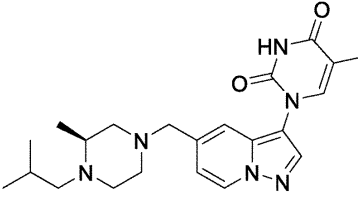
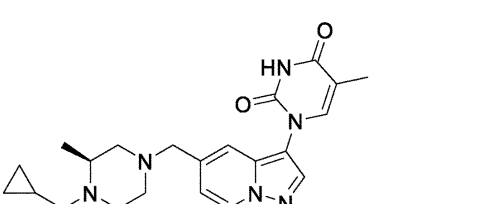
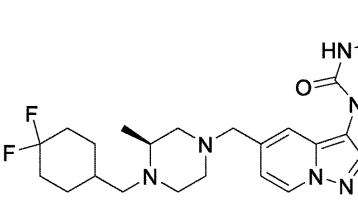
20

30

40

50

【表 5 9】

 1-(5-(((2S,4R)-1-(エチルスルホニル)-2-メチルピペラジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 (S)-1-(5-(((4-イソブチル-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	10
 (S)-5-フルオロ-1-(5-(((4-イソブチル-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 (S)-1-(5-(((4-イソブチル-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-5-メチルピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	20
 (S)-1-(5-(((4-イソブチル-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-5-メトキシピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 (S)-5-シクロプロピル-1-(5-(((4-イソブチル-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	30
 (S)-1-(5-(((4-(シクロプロピルメチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-5-メチルピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 (S)-1-(5-(((4-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	40

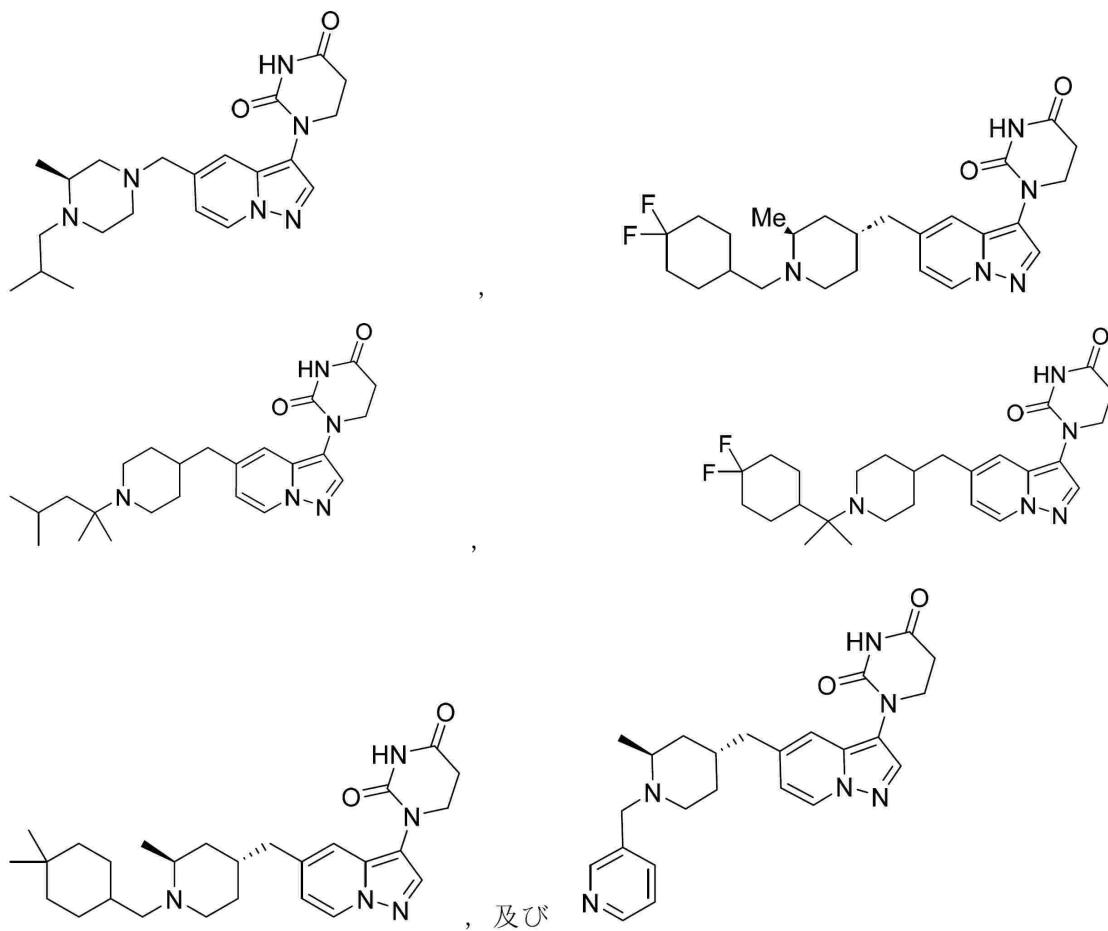
【請求項 1 6】

前記薬学的に許容できる塩は、酸付加塩である、請求項 1 ～ 1 5 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、立体異性体若しくは互変異性体。

【請求項 1 7】

以下から選択される、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、立体異性体若しくは互変異性体。

【化 10】



10

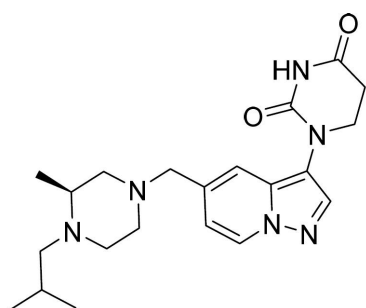
20

【請求項 18】

以下で表される、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、立体異性体若しくは互変異性体。

30

【化 11】



40

【請求項 19】

以下で表される、請求項 1 に記載の化合物。

50

～19のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、立体異性体若しくは互変異性体の使用。

【請求項30】

胎児ヘモグロビンの誘導又は促進によって影響される疾患又は障害を治療するための医薬品の製造における、請求項1～19のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、立体異性体若しくは互変異性体の使用。

【請求項31】

前記疾患又は障害は、鎌状赤血球症及びβ-サラセミアから選択される、請求項29又は30に記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、立体異性体若しくは互変異性体の使用。

【請求項32】

WIZタンパク質レベルの低下、WIZタンパク質発現の阻害又はWIZタンパク質の分解によって影響される疾患又は障害の治療における使用のための、請求項1～19のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、立体異性体若しくは互変異性体を含む医薬組成物。

【請求項33】

胎児ヘモグロビンの誘導、胎児ヘモグロビン産生若しくは発現の再活性化又は胎児ヘモグロビン発現の増加によって影響される疾患又は障害の治療における使用のための、請求項1～19のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、立体異性体若しくは互変異性体を含む医薬組成物。

【請求項34】

前記疾患又は障害は、鎌状赤血球症及びβ-サラセミアから選択される、請求項32又は33に記載の医薬組成物。

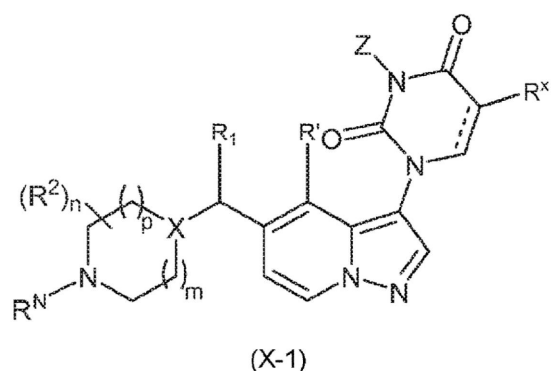
【請求項35】

請求項1～19のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、立体異性体若しくは互変異性体、及び1種以上の追加の治療剤を含む医薬組み合わせ剤。

【請求項36】

式(X-1)

【化13】



Zは、水素及び2, 4-ジメトキシベンジル (DMB) から選択され；

R^xは、水素、C₁～C₆アルキル、ハロ、C₁～C₆アルコキシル及びC₃～C₈シクロアルキルから選択され；

R^Nは、水素及び窒素保護基PGから選択され、この際、前記窒素保護基PGは、トリアルキルシリル-C₁～C₇アルコキシ、アリール、または複素環基により一、二又は三置換されているC₁～C₆アルキル、アリール-C₁～C₂-アルコシカルボニル、C₁～C₁₀-アルケニルオシカルボニル、C₁～C₆アルキルカルボニル、C₆～C₁₀-アリールカルボニル、C₁～C₆-アルコシカルボニル、C₆～C₁₀-アリールC₁～C₆-アルコシカルボニル、アリル、シンナミル、スルホニル、スルフェニル、スクシニミジル基、及びシリル基から選択され；

10

R'は、水素及びC₁～C₆アルキルから選択され；

R¹は、水素及びC₁～C₆アルキルから選択され；

各R²は、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、ハロ及びオキソから独立に選択され、前記C₁～C₆アルキルは、R^{2a}の0～1つの出現で置換されているか；又は非隣接炭素原子上の2つのR²は、それらが結合されている前記非隣接炭素原子と共に、架橋環を形成し；

R^{2a}は、C₁～C₆アルコキシル及びヒドロキシルから選択され；

nは、0、1、2、3又は4であり；

mは、0、1又は2であり；及び

pは、0又は1である）

20

の化合物又はその塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

優先権の主張

本願は、2021年3月15日に出願された米国仮特許出願第63／161139号明細書及び2021年3月22日に出願された米国仮特許出願第63／164130号明細書に対する優先権の利益を主張し、その開示は、参照により全体として本明細書に組み込まれる。

【0002】

30

本開示は、ピラゾロピリジン誘導体化合物及び医薬組成物と、広間隔ジンクフィンガーモチーフ (WIZ) タンパク質発現レベルの低下及び／又は胎児ヘモグロビン (HbF) タンパク質発現レベルの誘導並びに鎌状赤血球症及びβ-サラセミアなどの遺伝性血液疾患 (ヘモグロビン異常症、例えばβ-ヘモグロビン異常症) の治療におけるその使用とに関する。

【背景技術】

【0003】

鎌状赤血球症 (SCD) は、赤血球細胞を鎌の形状にゆがめる一群の重度の遺伝性血液疾患である。これらの細胞は、血流の閉塞を起こし得、激痛、臓器損傷及び早死につながる。βサラセミアは、βグロビンの合成が減少するか又はしないことにより起こり、貧血を起こす一群の遺伝性血液疾患である。

40

【0004】

胎児ヘモグロビン (HbF) 誘導は、SCD及びβ-サラセミア患者の症状を改善することが知られており、臨床で遺伝子的 (グロビン制御遺伝子座及びBCL11A中の一塩基多型) 及び薬理的 (ヒドロキシウレア) の両方で検証されている (Vinjamur, D. S., et al. (2018), The British Journal of Haematology, 180 (5), 630-643)。ヒドロキシウレアは、SCDの現在の標準治療であり、HbFの誘導により利益を与えられているが、遺伝毒性があり、用量を規定する好中球減少症を起こし、40%未満の奏効率を有する。臨床及び前臨床的に標的とされている他の機構としては、HDAC1/2 (Shearsto

50

ne et al., 2016, PLoS One, 11 (4), e0153767)、LSD1 (Rivers et al., 2018, Experimental Hematology, 67, 60–64)、DNMT1、PDE9a (McArthur et al., 2019, Haematologica doi:10.3324/haematol.2018.213462)、HRIキナーゼ (Grevet et al., 2018, Science, 361 (6399), 285–290) 及びG9a/GLP (Krivega et al., 2015, Blood, 126 (5), 665–672; Renneville et al., 2015, Blood, 126 (16), 1930–1939) の阻害がある。さらに、免疫調節剤ボマリドミド及びレナリドミドは、エクスピボでヒト初代赤血球細胞中において (Moutouh-de Parseval, L. A. et al. (2008), The Journal of Clinical Investigation, 118 (1), 248–258) 及びインピボで (Meiler, S. E. et al. (2011), Blood, 118 (4), 1109–1112) HbFを誘導する。WIZは、遍在的に発現しており、G9a/GLPヒストンメチルトランスフェラーゼをゲノム遺伝子座に標的化して、クロマチン構造及び転写を調節することにおいて役割を果たす (Bian, Chen, et al. (2015), eLife 2015; 4: e05606)。

【発明の概要】

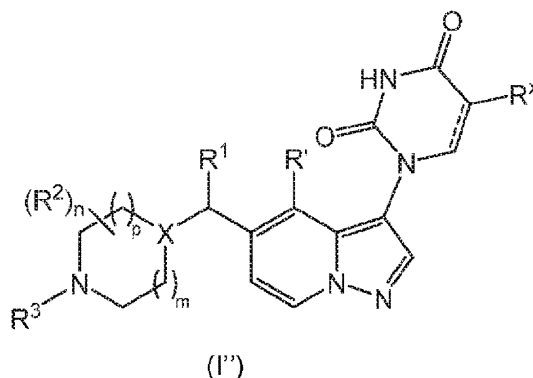
【0005】

本開示は、WIZタンパク質発現レベルを低下させ、且つ／又は胎児ヘモグロビン (HbF) 発現を誘導することにおいて有効である治療剤に関する。本開示は、WIZタンパク質発現レベルを低下させ、且つ／又は胎児ヘモグロビン (HbF) 発現を誘導することにおいて有効であるピラゾロピリジン化合物、その薬学的に許容できる塩、その組成物並びに上記に詳述された病態及び目的のための療法におけるその使用にさらに関する。

【0006】

本開示は、第1の態様において、式 (I'')

【化1】



(式中、

【化2】

は、単結合又は二重結合であり；

Xは、CH、CF及びNから選択され；

R^xは、水素、C₁～C₆アルキル、ハロ（例えば、F、Cl）、C₁～C₆アルコキシル及びC₃～C₈シクロアルキルから選択され；

R'は、水素及びC₁～C₆アルキルから選択され；

R¹は、水素及びC₁～C₆アルキルから選択され；

各R²は、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、ハロ及びオキソから独立に選択され、C₁～C₆アルキルは、R^{2a}の0～1つの出現で置換されているか；又は非隣接

炭素原子上の2つの R^2 は、それらが結合されている非隣接炭素原子と共に、架橋環を形成し；

R^{2a} は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル及びヒドロキシルから選択され；

R^3 は、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_{N2} \sim C_6$ アルケニル、 $-SO_2R^4$ 、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-C(=O)-O-(R^5)$ 、 $-C(=O)-(R^6)$ 、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル並びにN、O及びSから独立に選択される1～2つのヘテロ原子を含む4～10員ヘテロシクリルから選択され、 $C_1 \sim C_8$ アルキル及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルは、それぞれ独立に、 R^{3a} の0～3つの出現で置換されており、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル及び4～10員ヘテロシクリルは、それぞれ独立に、 R^{3b} の0～3つの出現で置換されているか；又は

R^3 が結合されている窒素原子と一緒にの R^3 と、 R^2 が結合されている炭素原子と一緒にの R^2 とは、N、O及びSから選択される0～1つの追加のヘテロ原子を含む5又は6員ヘテロシクリルを形成し、その5又は6員ヘテロシクリルは、オキソ基の0～2つの出現で置換されており；

各 R^{3a} は、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、N、O及びSから独立に選択される1～2つのヘテロ原子を含む4～10員ヘテロシクリル、N、O及びSから独立に選択される1～4つのヘテロ原子を含む5～10員ヘテロアリール、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、ヒドロキシル並びに $-C(=O)-NR^7R^8$ から独立に選択され、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクリル、5～10員ヘテロアリール及び $C_6 \sim C_{10}$ アリールは、 R^{3b} の0～4つの出現で置換されており；

各 R^{3b} は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-SO_2NR^7R^8$ 、 $-SO_2R^4$ 及びヒドロキシルから独立に選択され；

R^4 は、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、N、O及びSから独立に選択される1～2つのヘテロ原子を含む4～6員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール並びに $-NR^4bR^4c$ から選択され、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、 R^{4a} の0～1つの出現で置換されており；

R^{4a} は、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシルから選択され；

R^{4b} は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

R^{4c} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルから選択され；

R^5 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル及び $C_6 \sim C_{10}$ アリールから選択され；

R^6 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、N、O及びSから独立に選択される1～2つのヘテロ原子を含む4～10員ヘテロシクリル並びに $-NR^4bR^4c$ から選択され、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、 R^{6a} の0～1つの出現で置換されており、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルは、 R^{6b} の0～1つの出現で置換されており、及び4～10員ヘテロシクリルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキルの0～1つの出現で置換されており；

R^{6a} は、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール及び $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルから選択され；

R^{6b} は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

R^7 は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

R^8 は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択されるか；又は

R^7 及び R^8 は、それらが結合されている窒素原子と共に、N、O及びSから選択される0～1つの追加のヘテロ原子を含む5又は6員ヘテロシクリルを形成し；

nは、0、1、2、3又は4であり；

mは、0、1又は2であり；及び

pは、0又は1である)

の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体

10

20

30

40

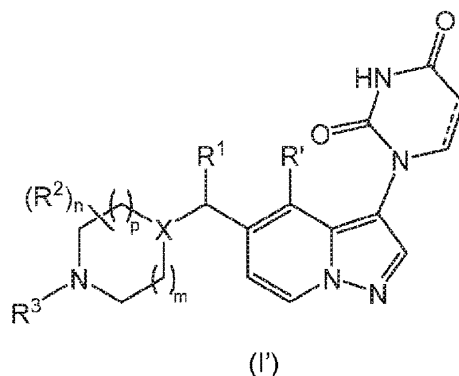
50

若しくは互変異性体を提供する。

【0007】

本開示は、さらなる態様において、式（I'）

【化3】



10

（式中、

【化4】

は、単結合又は二重結合であり；

Xは、CH、CF及びNから選択され；

R'は、水素及びC₁～C₆アルキルから選択され；

R¹は、水素及びC₁～C₆アルキルから選択され；

各R²は、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、ハロ及びオキソから独立に選択され、C₁～C₆アルキルは、R^{2a}の0～1つの出現で置換されているか；又は非隣接炭素原子上の2つのR²は、それらが結合されている非隣接炭素原子と共に、架橋環を形成し；

R^{2a}は、C₁～C₆アルコキシル及びヒドロキシルから選択され；

R³は、水素、C₁～C₈アルキル、C₂～C₆アルケニル、-SO₂R⁴、C₁～C₆ハロアルキル、-C(=O)-O-(R⁵)及び-C(=O)-(R⁶)から選択され、C₁～C₈アルキル及びC₁～C₆ハロアルキルは、独立に、R^{3a}の0～3つの出現で置換されているか；又は

R³が結合されている窒素原子と一緒にR³と、R²が結合されている炭素原子と一緒にR²とは、N、O及びSから選択される0～1つの追加のヘテロ原子を含む5又は6員ヘテロシクリルを形成し；

各R^{3a}は、C₃～C₁₀シクロアルキル、N、O及びSから独立に選択される1～2つのヘテロ原子を含む4～6員ヘテロシクリル、N、O及びSから独立に選択される1～4つのヘテロ原子を含む5～10員ヘテロアリール、C₆～C₁₀アリール、C₁～C₆アルコキシル、ヒドロキシル並びに-C(=O)-NR⁷R⁸から独立に選択され、C₃～C₁₀シクロアルキル、4～6員ヘテロシクリル、5～10員ヘテロアリール及びC₆～C₁₀アリールは、R^{3b}の0～4つの出現で置換されており；

各R^{3b}は、C₁～C₆アルコキシル、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ハロアルコキシル、C₁～C₆アルキル、-CN、-SO₂NR⁷R⁸、-SO₂R⁴及びヒドロキシルから独立に選択され；

R⁴は、C₃～C₈シクロアルキル、C₁～C₆アルキル、N、O及びSから独立に選択される1～2つのヘテロ原子を含む4～6員ヘテロシクリル並びにC₆～C₁₀アリールから選択され、C₁～C₆アルキルは、R^{4a}の0～1つの出現で置換されており；

R^{4a}は、C₃～C₈シクロアルキル、C₆～C₁₀アリール及びC₁～C₆アルコキシルから選択され；

R⁵は、C₁～C₆アルキル、C₃～C₈シクロアルキル及びC₆～C₁₀アリールから

20

30

40

50

選択され；

R^6 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル及び $C_6 \sim C_{10}$ アリールから選択され、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、 R^{6a} の 0 ～ 1 つの出現で置換されており、及び $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルは、 R^{6b} の 0 ～ 1 つの出現で置換されており；

R^{6a} は、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール及び $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルから選択され；

R^{6b} は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

R^7 は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

R^8 は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択されるか；又は

R^7 及び R^8 は、それらが結合されている窒素原子と共に、N、O 及び S から選択される 0 ～ 1 つの追加のヘテロ原子を含む 5 又は 6 員ヘテロシクリルを形成し；

n は、0、1、2、3 又は 4 であり；

m は、0、1 又は 2 であり；及び

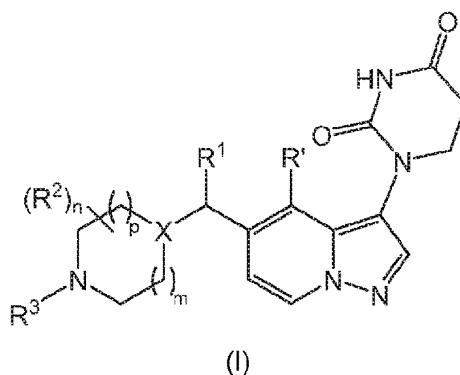
p は、0 又は 1 である）

の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

【0008】

本開示は、さらなる態様において、式 (I)

【化 5】



(式中、

X は、CH、CF 及び N から選択され；

R' は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

R^1 は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

各 R^2 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、ハロ及びオキソから独立に選択され、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、 R^{2a} の 0 ～ 1 つの出現で置換されているか；又は非隣接炭素原子上の 2 つの R^2 は、それらが結合されている非隣接炭素原子と共に、架橋環を形成し；

R^{2a} は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル及びヒドロキシルから選択され；

R^3 は、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $-SO_2R^4$ 、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-C(=O)-O-(R^5)$ 及び $-C(=O)-(R^6)$ から選択され、 $C_1 \sim C_8$ アルキル及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルは、独立に、 R^{3a} の 0 ～ 3 つの出現で置換されているか；又は

R^3 が結合されている窒素原子と一緒に R^3 と、 R^2 が結合されている炭素原子と一緒に R^2 とは、N、O 及び S から選択される 0 ～ 1 つの追加のヘテロ原子を含む 5 又は 6 員ヘテロシクリルを形成し；

各 R^{3a} は、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、N、O 及び S から独立に選択される 1 ～ 2 つのヘテロ原子を含む 4 ～ 6 員ヘテロシクリル、N、O 及び S から独立に選択される 1 ～ 4 つのヘテロ原子を含む 5 ～ 10 員ヘテロアリール、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、ヒドロキシル並びに $-C(=O)-NR^7R^8$ から独立に選択され、 $C_3 \sim C_1$

0 シクロアルキル、4～6員ヘテロシクリル、5～10員ヘテロアリール及びC₆～C₁₀アリールは、R^{3b}の0～4つの出現で置換されており；

各R^{3b}は、C₁～C₆アルコキシル、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ハロアルコキシル、C₁～C₆アルキル、-CN、-SO₂NR⁷R⁸、-SO₂R⁴及びヒドロキシルから独立に選択され；

R⁴は、C₃～C₈シクロアルキル、C₁～C₆アルキル、N、O及びSから独立に選択される1～2つのヘテロ原子を含む4～6員ヘテロシクリル並びにC₆～C₁₀アリールから選択され、C₁～C₆アルキルは、R^{4a}の0～1つの出現で置換されており；

R^{4a}は、C₃～C₈シクロアルキル、C₆～C₁₀アリール及びC₁～C₆アルコキシルから選択され；

R⁵は、C₁～C₆アルキル、C₃～C₈シクロアルキル及びC₆～C₁₀アリールから選択され；

R⁶は、C₁～C₆アルキル、C₃～C₈シクロアルキル及びC₆～C₁₀アリールから選択され、C₁～C₆アルキルは、R^{6a}の0～1つの出現で置換されており、及びC₃～C₈シクロアルキルは、R^{6b}の0～1つの出現で置換されており；

R^{6a}は、C₆～C₁₀アリール及びC₃～C₈シクロアルキルから選択され；

R^{6b}は、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ハロアルコキシル及びC₁～C₆アルキルから選択され；

R⁷は、水素及びC₁～C₆アルキルから選択され；

R⁸は、水素及びC₁～C₆アルキルから選択されるか；又は

R⁷及びR⁸は、それらが結合されている窒素原子と共に、N、O及びSから選択される0～1つの追加のヘテロ原子を含む5又は6員ヘテロシクリルを形成し；

nは、0、1、2、3又は4であり；

mは、0、1又は2であり；及び

pは、0又は1である）

の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

【0009】

さらなる態様において、本開示は、治療上有効な量の式(I'')、(I')、(I)、(Ia'')、(Ia')、(Ia)、(Ib'')、(Ib')、(Ib)、(Ic'')、(Ic')、(Ic)、(Id'')、(Id')、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Ie'')、(Ie')若しくは(Ie)の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体及び薬学的に許容できる担体又は賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

【0010】

さらなる態様において、本開示は、医薬品として使用するための、式(I'')、(I')、(I)、(Ia'')、(Ia')、(Ia)、(Ib'')、(Ib')、(Ib)、(Ic'')、(Ic')、(Ic)、(Id'')、(Id')、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Ie'')、(Ie')若しくは(Ie)の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

【0011】

さらなる態様において、本開示は、疾患又は障害の治療又は予防を、それを必要とする対象に行う方法であって、対象に、治療上有効な量の式(I'')、(I')、(I)、(Ia'')、(Ia')、(Ia)、(Ib'')、(Ib')、(Ib)、(Ic'')、(Ic')、(Ic)、(Id'')、(Id')、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Ie'')、(Ie')若しくは(Ie)の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与することを含む方法を提供する。

【0012】

10

20

40

50

さらなる態様において、本開示は、WIZタンパク質レベルの低下又は調節によって影響される障害の治療又は予防を、それを必要とする対象において行う方法であって、対象に、治療上有効な量の式 (I''), (I'), (I), (Ia''), (Ia'), (Ia), (Ib''), (Ib'), (Ib), (Ic''), (Ic'), (Ic), (Id''), (Id'), (Id), (Id-1), (Id-2), (Id-3), (Ie''), (Ie') 若しくは (Ie) の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与することを含む。

【0013】

さらなる態様において、本開示は、WIZタンパク質発現の阻害を、それを必要とする対象において行う方法であって、対象に、治療上有効な量の式 (I''), (I'), (I) 10、(Ia''), (Ia'), (Ia), (Ib''), (Ib'), (Ib), (Ic''), (Ic'), (Ic), (Id''), (Id'), (Id), (Id-1), (Id-2), (Id-3), (Ie''), (Ie') 若しくは (Ie) の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与することを含む方法を提供する。

【0014】

さらなる態様において、本開示は、WIZタンパク質の分解を、それを必要とする対象において行う方法であって、対象に、治療上有効な量の式 (I''), (I'), (I), (Ia''), (Ia'), (Ia), (Ib''), (Ib'), (Ib), (Ic''), (Ic'), (Ic), (Id''), (Id'), (Id), (Id-1), (Id-2), (Id-3), (Ie''), (Ie') 若しくは (Ie) の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与することを含む方法を提供する。 20

【0015】

さらなる態様において、本開示は、WIZタンパク質の活性又はWIZタンパク質発現を阻害するか、低下させるか又は排除する方法であって、対象に、式 (I''), (I'), (I), (Ia''), (Ia'), (Ia), (Ib''), (Ib'), (Ib), (Ic''), (Ic'), (Ic), (Id''), (Id'), (Id), (Id-1), (Id-2), (Id-3), (Ie''), (Ie') 若しくは (Ie) の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与することを含む方法を提供する。 30

【0016】

さらなる態様において、本開示は、胎児ヘモグロビンの誘導又は促進を、それを必要とする対象において行う方法であって、対象に、治療上有効な量の式 (I''), (I'), (I), (Ia''), (Ia'), (Ia), (Ib''), (Ib'), (Ib), (Ic''), (Ic'), (Ic), (Id''), (Id'), (Id), (Id-1), (Id-2), (Id-3), (Ie''), (Ie') 若しくは (Ie) の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与することを含む方法を提供する。 40

【0017】

さらなる態様において、本開示は、胎児ヘモグロビン産生又は発現の再活性化を、それを必要とする対象において行う方法であって、対象に、治療上有効な量の式 (I''), (I'), (I), (Ia''), (Ia'), (Ia), (Ib''), (Ib'), (Ib), (Ic''), (Ic'), (Ic), (Id''), (Id'), (Id), (Id-1), (Id-2), (Id-3), (Ie''), (Ie') 若しくは (Ie) の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与することを含む方法を提供する。 50

【0018】

さらなる態様において、本開示は、胎児ヘモグロビン発現の増加を、それを必要とする対象において行う方法であって、対象に、治療上有効な量の式 (I''), (I'), (I) 50

、(I a'')、(I a')、(I a)、(I b'')、(I b')、(I b)、(I c'')、(I c')、(I c)、(I d'')、(I d')、(I d)、(I d-1)、(I d-2)、(I d-3)、(I e'')、(I e')若しくは(I e)の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与することを含む方法を提供する。

【0019】

さらなる態様において、本開示は、ヘモグロビン異常症、例えばβ-ヘモグロビン異常症の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、対象に、治療上有効な量の式(I'')、(I')、(I)、(I a'')、(I a')、(I a)、(I b'')、(I b')、(I b)、(I c'')、(I c')、(I c)、(I d'')、(I d')、(I d)、(I d-1)、(I d-2)、(I d-3)、(I e'')、(I e')若しくは(I e)の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与することを含む方法を提供する。

【0020】

さらなる態様において、本開示は、鎌状赤血球症の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、対象に、治療上有効な量の式(I'')、(I')、(I)、(I a'')、(I a')、(I a)、(I b'')、(I b')、(I b)、(I c'')、(I c')、(I c)、(I d'')、(I d')、(I d)、(I d-1)、(I d-2)、(I d-3)、(I e'')、(I e')若しくは(I e)の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与することを含む方法を提供する。

20

【0021】

さらなる態様において、本開示は、β-サラセミアの治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、対象に、治療上有効な量の式(I'')、(I')、(I)、(I a'')、(I a')、(I a)、(I b'')、(I b')、(I b)、(I c'')、(I c')、(I c)、(I d'')、(I d')、(I d)、(I d-1)、(I d-2)、(I d-3)、(I e'')、(I e')若しくは(I e)の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与することを含む方法を提供する。

【0022】

さらなる態様において、本開示は、疾患又は障害の治療における使用のための、式(I')、(I')、(I)、(I a'')、(I a')、(I a)、(I b'')、(I b')、(I b)、(I c'')、(I c')、(I c)、(I d'')、(I d')、(I d)、(I d-1)、(I d-2)、(I d-3)、(I e'')、(I e')若しくは(I e)の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

30

【0023】

さらなる態様において、本開示は、鎌状赤血球症及びβ-サラセミアから選択される疾患又は障害の治療における使用のための、(I'')、(I')、(I)、(I a'')、(I a')、(I a)、(I b'')、(I b')、(I b)、(I c'')、(I c')、(I c)、(I d'')、(I d')、(I d)、(I d-1)、(I d-2)、(I d-3)、(I e'')、(I e')若しくは(I e)の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

【0024】

さらなる態様において、本開示は、WIZタンパク質レベルの低下によって影響される疾患又は障害の治療又は予防における使用のための、式(I'')、(I')、(I)、(I a'')、(I a')、(I a)、(I b'')、(I b')、(I b)、(I c'')、(I c')、(I c)、(I d'')、(I d')、(I d)、(I d-1)、(I d-2)、(I d-3)、(I e'')、(I e')若しくは(I e)の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

50

【0025】

さらなる態様において、本開示は、WIZタンパク質発現の阻害又は低下によって影響される疾患又は障害の治療又は予防における使用のための、式(I'')、(I')、(I)、(Ia'')、(Ia')、(Ia)、(Ib'')、(Ib')、(Ib)、(Ic'')、(Ic')、(Ic)、(Id'')、(Id')、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Ie'')、(Ie')若しくは(Ie)の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

【0026】

さらなる態様において、本開示は、WIZタンパク質の分解によって影響される疾患又は障害の治療又は予防における使用のための、式(I'')、(I')、(I)、(Ia'') 10、(Ia')、(Ia)、(Ib'')、(Ib')、(Ib)、(Ic'')、(Ic')、(Ic)、(Id'')、(Id')、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Ie'')、(Ie')若しくは(Ie)の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

【0027】

さらなる態様において、本開示は、WIZタンパク質の活性又はWIZタンパク質発現の阻害、低下又は排除における使用のための、式(I'')、(I')、(I)、(Ia'')、(Ia')、(Ia)、(Ib'')、(Ib')、(Ib)、(Ic'')、(Ic')、(Ic)、(Id'')、(Id')、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Ie'')、(Ie')若しくは(Ie)の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物 20、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

【0028】

さらなる態様において、本開示は、胎児ヘモグロビンの誘導又は促進における使用のための、式(I'')、(I')、(I)、(Ia'')、(Ia')、(Ia)、(Ib'')、(Ib')、(Ib)、(Ic'')、(Ic')、(Ic)、(Id'')、(Id')、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Ie'')、(Ie')若しくは(Ie)の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

【0029】

さらなる態様において、本開示は、胎児ヘモグロビン産生又は発現の再活性化における 30使用のための、式(I'')、(I')、(I)、(Ia'')、(Ia')、(Ia)、(Ib'')、(Ib')、(Ib)、(Ic'')、(Ic')、(Ic)、(Id'')、(Id')、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Ie'')、(Ie')若しくは(Ie)の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

【0030】

さらなる態様において、本開示は、胎児ヘモグロビン発現の増加における使用のための、式(I'')、(I')、(I)、(Ia'')、(Ia')、(Ia)、(Ib'')、(Ib')、(Ib)、(Ic'')、(Ic')、(Ic)、(Id'')、(Id')、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Ie'')、(Ie')若しくは(Ie)の化 40合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

【0031】

さらなる態様において、本開示は、ヘモグロビン異常症の治療における使用のための、式(I'')、(I')、(I)、(Ia'')、(Ia')、(Ia)、(Ib'')、(Ib')、(Ib)、(Ic'')、(Ic')、(Ic)、(Id'')、(Id')、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Ie'')、(Ie')若しくは(Ie)の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

【0032】

さらなる態様において、本開示は、鎌状赤血球症の治療における使用のための、式 (I')、(I'')、(I)、(Ia')、(Ia'')、(Ia)、(Ib')、(Ib'')、(Ib)、(Ic')、(Ic'')、(Ic)、(Id')、(Id'')、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Ie')、(Ie'')若しくは(Ie)の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

【0033】

さらなる態様において、本開示は、β-サラセミアの治療における使用のための、式 (I')、(I'')、(I)、(Ia')、(Ia'')、(Ia)、(Ib')、(Ib'')、(Ib)、(Ic')、(Ic'')、(Ic)、(Id')、(Id'')、(Id)、(Id+1)、(Id-2)、(Id-3)、(Ie')、(Ie'')若しくは(Ie)の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

【0034】

さらなる態様において、本開示は、胎児ヘモグロビン発現の増加によって影響される疾患又は障害の治療における使用のための、(I')、(I'')、(I)、(Ia')、(Ia'')、(Ia)、(Ib')、(Ib'')、(Ib)、(Ic')、(Ic'')、(Ic)、(Id')、(Id'')、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Ie')、(Ie'')若しくは(Ie)の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

20

【0035】

さらなる態様において、本開示は、WIZタンパク質の活性又はWIZタンパク質発現の阻害、低下又は排除によって影響される疾患又は障害の治療における使用のための、(I')、(I'')、(I)、(Ia')、(Ia'')、(Ia)、(Ib')、(Ib'')、(Ib)、(Ic')、(Ic'')、(Ic)、(Id')、(Id'')、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Ie')、(Ie'')若しくは(Ie)の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

【0036】

さらなる態様において、本開示は、胎児ヘモグロビンの誘導又は促進によって影響される疾患又は障害の治療における使用のための、式 (I')、(I'')、(I)、(Ia')、(Ia'')、(Ia)、(Ib')、(Ib'')、(Ib)、(Ic')、(Ic'')、(Ic)、(Id')、(Id'')、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Ie')、(Ie'')若しくは(Ie)の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

30

【0037】

さらなる態様において、本開示は、胎児ヘモグロビン産生又は発現の再活性化によって影響される疾患又は障害の治療における使用のための、式 (I')、(I'')、(I)、(Ia')、(Ia'')、(Ia)、(Ib')、(Ib'')、(Ib)、(Ic')、(Ic'')、(Ic)、(Id')、(Id'')、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Ie')、(Ie'')若しくは(Ie)の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

40

【0038】

本開示の種々の他の態様は、本明細書及び特許請求の範囲に記載される。

【0039】

他に定義されない限り、本明細書で使用される科学技術用語は全て、本開示が属する分野の当業者により通常理解される意味と同じ意味を有する。明細書及び請求項において、単数形は、文脈により別途明確に示されない限り、複数も含む。本明細書に記載されるものに類似又は等しい方法及び材料を本開示の実施又は試験に使用できるが、好適な方法及び材料が以下に記載される。本明細書に言及される全刊行物、特許出願、特許及び他の参

50

考文献は、全目的のために参照により全体として組み込まれる。本明細書に引用される参考文献は、特許請求される開示の従来技術であると認められていない。矛盾する場合、定義を含む本明細書が優先する。さらに、材料、方法及び例は説明のためのものに過ぎず、限定的であると意図されない。

【0040】

本明細書に開示される化合物、組成物及び方法の他の特徴及び利点は、以下の詳細な説明及び特許請求の範囲から明らかであろう。

【図面の簡単な説明】

【0041】

【図1-1】図1：図1Aは、スクランブルgRNA対照と比べた、WIZ KO細胞からの差次的に発現した遺伝子のボルケーノプロットを描写する。各ドットは、遺伝子を表す。HBG1/2遺伝子は、WIZ KOを標的とするWIZ_6及びWIZ_18 gRNAにより差示的に上方制御される。図1Bは、ヒト動員性末梢血CD34+由来赤血球細胞におけるshRNA-媒介性のWIZの喪失によるHbF+細胞の頻度を示す棒グラフを描写する。図1Cは、ヒト動員性末梢血CD34+由来赤血球細胞におけるCRISPR/Cas9-媒介性のWIZの喪失によるHbF+細胞の頻度を示す棒グラフを描写する。

10

【図1-2】（上記の通り。）

【図1-3】（上記の通り。）

【発明を実施するための形態】

20

【0042】

本明細書に開示される化合物は、WIZタンパク質発現レベルを低下させること又は胎児ヘモグロビン（HbF）発現を誘導することにおいて有効である。どのような理論にも拘束されることを望まないが、開示される化合物が、遺伝性血液疾患などの血液疾患、例えば、鎌状赤血球症及びβ-サラセミアを、胎児ヘモグロビンHbF発現を誘導することにより治療し得ると考えられている。

【0043】

定義

特記されない限り、用語「本開示の化合物（compounds of the present disclosure）」、「本開示の化合物（compounds of the disclosure）」又は「本開示の化合物（compound of the disclosure）」は、式（I'）、（I'）、（I）、（Ia'）、（Ia'）、（Ia）、（Ib'）、（Ib'）、（Ib）、（Ic'）、（Ic'）、（Ic）、（Id'）、（Id'）、（Id）、（Id-1）、（Id-2）、（Id-3）、（Ie'）、（Ie'）及び（Ie）の化合物、例示される化合物、その塩、特にその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ並びに全立体異性体（ジアステレオ異性体及びエナンチオマーを含む）、回転異性体、互変異性体及び同位体標識化合物（重水素置換を含む）並びに本質的に形成される部分を指す。

30

【0044】

以下に定義される基、ラジカル又は部分において、炭素原子の数は、多くの場合、基に先行して明示され、例えば、C₁～C₈アルキルは、1～8個の炭素原子を有するアルキル基又はラジカルを意味する。一般に、2つ以上の下位基を含む基に関して、最後に挙げられる基がラジカル結合点であり、例えば、「アルキルアリール」は式アルキル-アリール-の一価ラジカルを意味し、「アリールアルキル」は式アリール-アルキル-の一価ラジカルを意味する。

40

【0045】

さらに、二価ラジカルが適切である場合の一価ラジカルを示す用語の使用は、それぞれの二価ラジカルを示すと解釈されるものとし、逆も同様である。特記されない限り、用語の従来の定義が優先し、従来の安定な原子価が、全ての式及び基において仮定され、達成される。冠詞「1つの（a）」及び「1つの（an）」は、1つ又は1を超える（例えば

50

、少なくとも1つ)のその冠詞の文法的な対象を指す。例としては、「要素」は1つの要素又は2つ以上の要素を意味する。

【0046】

用語「及び／又は」は、別途示されない限り、「及び」か「又は」のいずれかを意味する。

【0047】

用語「置換された」は、明示される基又は部分が1つ以上の好適な置換基を有し、その置換基がその明示された基又は部分に1つ以上の位置で結合し得ることを意味する。例えば、シクロアルキルにより置換されているアリールは、シクロアルキルが、アリールの1つの原子に結合又はアリールとの縮合及び2つ以上の共通の原子の共有により結合することを示し得る。

10

【0048】

本明細書で使用される通り、用語「C₁～C₈アルキル」は、炭素及び水素原子のみからなり、不飽和性を全く含まず、1～8個の炭素原子を有し、分子の残りに単結合により結合する直鎖又は分岐鎖炭化水素鎖ラジカルを指す。用語「C₁～C₃アルキル」、「C₁～C₄アルキル」、「C₁～C₆アルキル」は、それに応じて解釈されるものとする。C₁～C₈アルキルの例としては、メチル、エチル、n-プロピル、1-メチルエチル(iso-プロピル)、n-ブチル、1-メチルプロピル(sec-ブチル)、2-メチルプロピル(iso-ブチル又はi-ブチル)、1,1-ジメチルエチル(t-ブチル)、n-ペンチル、3-ペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、4-ヘプチル、n-オクチル、2-イソプロピル-3-メチルブチルがあるが、これらに限定されない。

20

【0049】

本明細書で使用される通り、用語「C₁～C₆アルコキシル」は、R_aが上記で一般的に定義されたC₁～C₆アルキルラジカルである式-OR_aのラジカルを指す。C₁～C₆アルコキシルの例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、iso-プロポキシ、ブトキシ、iso-ブトキシ、tert-ブトキシ、sec-ブトキシ、ペントキシ及びヘキソキシがあるが、これらに限定されない。

【0050】

本明細書で使用される通り、用語「C₁～C₆ハロアルキル」は、本明細書に定義される1つ以上のハロラジカルにより置換されている上記で定義されたC₁～C₆アルキルラジカルを指す。C₁～C₆ハロアルキルの例としては、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、トリクロロメチル、1,1-ジフルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、2-フルオロプロピル、1,1,1-トリフルオロプロピル、2,2-ジフルオロプロピル、3,3-ジフルオロプロピル及び1-フルオロメチル-2-フルオロエチル、1,3-ジブプロモプロパン-2-イル、3-ブプロモ-2-フルオロプロピル、1,1,2,2-テトラフルオロプロピル及び1,4,4-トリフルオロブタン-2-イルがあるが、これらに限定されない。

30

【0051】

本明細書で使用される通り、用語「C₁～C₆ハロアルコキシル」は、1つ以上のハロラジカルにより置換されている本明細書に定義されたC₁～C₆アルコキシル基を意味する。C₁～C₆ハロアルコキシル基の例としては、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、フルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、1,1-ジフルオロエトキシ、2,2-ジフルオロエトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、1-フルオロメチル-2-フルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ、2-フルオロプロポキシ、3,3-ジフルオロプロポキシ及び3-ジブプロモプロポキシがあるが、これらに限定されない。好ましくは、C₁～C₆ハロアルコキシルの1つ以上のハロラジカルはフルオロである。好ましくは、C₁～C₆ハロアルコキシルは、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、フルオロメトキシ、1,1-ジフルオロエトキシ、2,2-ジフルオロエトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、1-フルオロメチル-2-フルオロエトキシ及びペンタフルオロエトキシから選択される。

40

50

【0052】

用語「ハロゲン」又は「ハロ」は、フルオロ、クロロ、ブロモ又はヨードを意味する。

【0053】

本明細書で使用される通り、用語「シクロアルキル」は、環炭素の間で共有される非局在化 π 電子（芳香族性）がない、3～18個の炭素原子を含む単環式又は多環式飽和又は部分不飽和炭素環を意味する。用語「 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル」、「 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル」、「 $C_4 \sim C_{10}$ シクロアルキル」及び「 $C_4 \sim C_7$ シクロアルキル」は、それに応じて解釈されるものとする。用語多環式は、架橋（例えば、ノルボナン（norbornane））、縮合（例えば、デカリン）及びスピロ環式シクロアルキルを包含する。好ましくは、シクロアルキル、例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルは、3～10個の炭素原子の単環式、架橋又はスピロ環式炭化水素基である。

10

【0054】

シクロアルキル基の例としては、非限定的に、シクロプロペニル、シクロプロピルシクロブチル、シクロブテニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプタニル、シクロオクタニル、ノルボラニル（norboranyl）、ノルボレニル（norbornyl）、スピロ〔3.3〕ヘプタニル（例えば、スピロ〔3.3〕ヘプタン-6-イル）、ビシクロ〔2.2.2〕オクタニル、ビシクロ〔2.2.2〕オクテニル、アダマンチル及びこれらの誘導体がある。好ましくは、シクロアルキル基は飽和である。

【0055】

$C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルの好ましい例としては、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、スピロ〔3.3〕ヘプタニル（例えば、スピロ〔3.3〕ヘプタン-6-イル）、ビシクロ〔1.1.1〕ペンチル、ビシクロ〔2.1.1〕ヘキシル、ビシクロ〔2.1.1〕ヘプチル、ビシクロ〔2.2.2〕オクチル及びアダマンチルがあるが、これらに限定されない。

20

【0056】

「ヘテロシクリル」は、炭素並びに酸素、窒素及び硫黄（O、N及びS）から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含み、環炭素又はヘテロ原子の間に共有される非局在化 π 電子（芳香族性）がない飽和又は部分飽和単環式又は多環式環を意味する。用語「4～10員ヘテロシクリル」、「4～6員ヘテロシクリル」及び「5又は6員ヘテロシクリル」は、それに応じて解釈されるものとする。ヘテロシクリル環構造は、1つ以上の置換基により置換され得る。置換基は、それ自体、任意選択で置換され得る。ヘテロシクリルは、炭素原子又はヘテロ原子により結合され得る。用語多環式は、架橋、縮合及びスピロ環式ヘテロシクリルを包含する。

30

【0057】

ヘテロシクリル環の例としては、オキセタニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、オキサゾリニル、イソオキサゾリニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、ピラニル、チオピラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキサリニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チオモルホリニルS-オキシド、チオモルホリニルS-ジオキシド、ピペラジニル、アゼピニル、オキセピニル、ジアゼピニル、トロパニル、オキサゾリジノニル、1,4-ジオキサニル、ジヒドロフラニル、1,3-ジオキサニル、イミダゾリジニル、ジヒドロイソオキサゾリニル、ピロリニル、ピラゾリニル、オキサゼピニル、ジチオラニル、ホモトロパニル、ジヒドロピラニル（例えば、3,6-ジヒドロ-2H-ピラニル）、オキサスピロヘプタニル（例えば、2-オキサスピロ〔3.3〕ヘプタン-6-イル）、ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-3-イル）、2-アザスピロ〔3.3〕ヘプタニル（例えば、2-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン-6-イル）などがあるが、これらに限定されない。

40

【0058】

ヘテロシクリルの好ましい例としては、非限定的に、オキセタニル、アゼチジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ジヒドロイソオキサゾリニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、ジヒドロピラ

50

ニル（例えば、3, 6-ジヒドロ-2H-ピラニル）2-アザスピロ[3.3]ヘプタニル（例えば、2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル）及びオキサスピロヘプタニル（例えば、2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル）がある。

【0059】

本明細書で使用される通り、本明細書で使用される用語「アリアル」は、単環式、二環式又は多環式炭素環式芳香環を意味する。アリアルの例としては、フェニル、ナフチル（例えば、ナフター-1-イル、ナフター-2-イル）、アンスリル（例えば、アンスラー-1-イル、アンスラー-9-イル）、フェナントリル（例えば、フェナントラー-1-イル、フェナントラー-9-イル）などがあるが、これらに限定されない。アリアルは、炭素環式芳香環により置換されている単環式、二環式又は多環式炭素環式芳香環を含むことも意図される。代表例は、ビフェニル（例えば、ビフェニル-2-イル、ビフェニル-3-イル、ビフェニル-4-イル）、フェニルナフチル（例えば、1-フェニルナフター-2-イル、2-フェニルナフター-1-イル）などである。アリアルは、少なくとも1つの不飽和部分（例えば、ベンゾ部分）を有する部分飽和二環式又は多環式炭素環を含むことも意図される。代表例は、インダニル（例えば、インダン-1-イル、インダン-5-イル）、インデニル（例えば、インデン-1-イル、インデン-5-イル）、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル（例えば、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフター-1-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフター-2-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフター-6-イル）、1, 2-ジヒドロナフチル（例えば、1, 2-ジヒドロナフター-1-イル、1, 2-ジヒドロナフター-4-イル、1, 2-ジヒドロナフター-6-イル）、フルオレニル（例えば、フルオレン-1-イル、フルオレン-4-イル、フルオレン-9-イル）などである。アリアルは、1又は2つの架橋を含む部分飽和二環式又は多環式炭素環式芳香環を含むことも意図される。代表例は、ベンゾノルボルニル（例えば、ベンゾノルボルン-3-イル、ベンゾノルボルン-6-イル）、1, 4-エタノ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル（例えば、1, 4-エタノ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフター-2-イル、1, 4-エタノ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフター-10-イル）などである。用語「C₆~C₁₀アリアル」は、それに応じて解釈されるものとする。

【0060】

アリアルの好ましい例としては、インデニル（例えば、インデン-1-イル、インデン-5-イル）フェニル（C₆H₅）、ナフチル（C₁₀H₇）（例えば、ナフター-1-イル、ナフター-2-イル）、インダニル（例えば、インダン-1-イル、インダン-5-イル）及びテトラヒドロナフタレニル（例えば、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレニル）があるが、これらに限定されない。

【0061】

好ましくは、C₆~C₁₀アリアルは、単環式又は二環式炭素環式芳香環を指す。

【0062】

C₆~C₁₀アリアルの好ましい例としては、フェニル及びナフチルがあるが、これらに限定されない。一実施形態において、C₆~C₁₀アリアルはフェニルである。

【0063】

本明細書で使用される通り、本明細書で使用される用語「ヘテロアリアル」は、酸素、窒素及び硫黄（O、N及びS）から選択される1つ以上のヘテロ原子を含む単環式複素環式芳香環を含むものとする。代表例は、ピロリル、フラニル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル（例えば、1, 2, 4-トリアゾリル）、オキサジアゾリル（例えば、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル）、チアジアゾリル（例えば、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 2, 5-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル）、テトラゾリル、ピラニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、1, 2, 3-トリアジニル、1, 2, 4-トリアジニル、1, 3, 5-トリアジニル、チアジアジニル、アゼピニル、アゼシニルなどである。

【0064】

ヘテロアリールは、酸素、窒素及び硫黄（O、N及びS）から選択される1つ以上のヘテロ原子を含む二環式複素環式芳香環を含むようにも意図される。代表例は、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、インダゾリル、ベンゾピラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾオキサジニル、ベンゾトリアゾリル、ナフチリジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、キナゾリニル、シンノリニル、キノリニル、イソキノリニル、キノキサリニル、オキサゾロピリジニル、イソオキサゾロピリジニル、ピロロピリジニル、フロピリジニル、チエノピリジニル、イミダゾピリジニル、イミダゾピリミジニル、ピラゾロピリジニル、ピラゾロピリミジニル、ピラゾロトリアジニル、チアゾロピリジニル、チアゾロピリミジニル、イムダゾチアゾリル（*imdazothiazoly*）、トリアゾロピリジニル、トリアゾロピリミジニルなどである。

10

【0065】

ヘテロアリールは、酸素、窒素及び硫黄（O、N及びS）から選択される1つ以上のヘテロ原子を含む多環式複素環式芳香環を含むようにも意図される。代表例は、カルバゾリル、フェノキサジニル、フェナジニル、アクリジニル、フェノチアジニル、カルボリニル、フェナントロリニルなどである。

【0066】

ヘテロアリールは、酸素、窒素及び硫黄（O、N及びS）から選択される1つ以上のヘテロ原子を含む部分飽和単環式、二環式又は多環式ヘテロシクリルを含むようにも意図される。代表例は、イミダゾリニル、インドリニル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチエニル、ジヒドロベンゾピラニル、ジヒドロピリドオキサジニル、ジヒドロベンゾジオキシニル（例えば、2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジオキシニル）、ベンゾジオキソリル（例えば、ベンゾ [d] [1,3] ジオキソール）、ジヒドロベンゾオキサジニル（例えば、3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1,4] オキサジン）、テトラヒドロインダゾリル、テトラヒドロベンゾイミダゾリル、テトラヒドロイミダゾ [4,5-c] ピリジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノキサリニルなどである。

20

【0067】

ヘテロアリール環構造は、1つ以上の置換基により置換され得る。置換基は、それ自体任意選択で置換され得る。ヘテロアリール環は、炭素原子又はヘテロ原子により結合され得る。

30

【0068】

用語「5～10員ヘテロアリール」は、それに応じて解釈されるものとする。

【0069】

5～10員ヘテロアリールの例としては、インドリル、イミダゾピリジニル、イソキノリニル、ベンゾオキサゾロニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリジノニル、ベンゾトリアゾリル、ピリダジニル、ピラゾロトリアジニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、キノリニル、トリアゾリル（例えば、1,2,4-トリアゾリル）、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピロリル、オキサジアゾリル（例えば、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル）、イミダゾリル、ピロロピリジニル、テトラヒドロインダゾリル、キノキサリニル、チアジアゾリル（例えば、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル）、ピラジニル、オキサゾロピリジニル、ピラゾロピリミジニル、ベンゾオキサゾリル、インドリニル、イソオキサゾロピリジニル、ジヒドロピリドオキサジニル、テトラゾリル、ジヒドロベンゾジオキシニル（例えば、2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジオキシニル）、ベンゾジオキソリル（例えば、ベンゾ [d] [1,3] ジオキソール）及びジヒドロベンゾオキサジニル（例えば、3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1,4] オキサジン）があるが、これらに限定されない。

40

50

【0070】

本明細書で使用される通り、用語「オキシ」はラジカル＝Oを指す。

【0071】

「シアノ」又は「 $-CN$ 」は、窒素原子に三重結合により結合した炭素原子を有する置換基、例えば $C \equiv N$ を意味する。

【0072】

本明細書で使用される用語「 $C_2 \sim C_6$ アルケニル」は、2～6個の炭素原子及び少なくとも1つの二重結合を有する分岐鎖又は直鎖炭化水素基を表す。代表例は、エテニル（又はビニル）、プロペニル（例えば、プロパー1-エニル、プロパー2-エニル）、2-メチルプロパー1-エニル、2-メチルプロパー2-エニル、1, 1-（ジメチル）プロパー2-エニル、ブタジエニル（例えば、ブター1, 3-ジエニル）、ブテニル（例えば、ブター1-エン-1-イル、ブター2-エン-1-イル）、2-メチルブター1-エニル、ペンテニル（例えば、ペンター1-エニル、ペンター2-エニル）、ヘキセニル（例えば、ヘキサ-1-エニル、ヘキサ-2-エニル、ヘキサ-3-エニル）、2-メチルペンター3-エニルなどである。

【0073】

本明細書で使用される通り、用語「架橋環」は、式（I）のヘテロシクロアルキル部分の2つの非隣接炭素原子で形成され、連結して $C_1 \sim C_3$ アルキレンリンカーを形成する環であって、前記リンカーの炭素原子の1つが任意選択で窒素、酸素及び硫黄から選択されるヘテロ原子に置き換えられている環を指す。好ましい実施形態において、アルキレンリンカーは炭素原子のみを含む。

【0074】

本明細書で使用される通り、用語「 $C_1 \sim C_3$ アルキレン」は、炭素及び水素原子のみからなり、不飽和性を全く含まず、1～3つの炭素原子を有する直鎖炭化水素鎖二価ラジカルを指す。

【0075】

本明細書で使用される通り、用語「任意選択で置換されている」は、非置換又は置換を含む。

【0076】

本明細書で使用される通り、

【化6】



は、分子の他の部分への結合点を示す。

【0077】

本明細書で使用される通り、式（X）の化合物又は一般的スキーム1～5のいずれかにおける任意の中間体及びその下位式中の窒素保護基（PG）という用語は、関与する官能基を、アシル化、エーテル化、エステル化、酸化、加溶媒分解及び類似反応などの望まれない副次反応から保護するべきである基を指す。それは、脱保護条件下で除去され得る。利用される保護基により、当業者は、公知の手順を参照して、保護基を除去して遊離アミン NH_2 基を得る方法を知っているであろう。これらには、J. F. W. McOmie, “Protective Groups in Organic Chemistry”, Plenum Press, London and New York 1973; T. W. Greene and P. G. M. Wuts, “Greene’s Protective Groups in Organic Synthesis”, Fourth Edition, Wiley, New York 2007; “The Peptides”; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981中; P. J. Kocienski, “Protecting Groups”, Third Editi

on, Georg Thieme Verlag, Stuttgart and New York 2005; 及び “Methoden der organischen Chemie” (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974 中などの有機化学の教科書及び文献の手順の参照がある。

【0078】

好ましい窒素保護基は、一般的に、トリアルキルシリル- $C_1 \sim C_7$ アルコキシ（例えば、トリメチルシリエトキシ (trimethylsilyloxy)、アリアル、好ましくはフェニル又は複素環基（例えば、ベンジル、クミル、ベンズヒドリル、ピロリジニル、トリチル、ピロリジニルメチル、1-メチル-1, 1-ジメチルベンジル、（フェニル）メチルベンゼン）により-、二又は三置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル（例えば、tert-ブチル）、好ましくは $C_1 \sim C_4$ アルキル、より好ましくは $C_1 \sim C_2$ アルキル、最も好ましくは C_1 アルキル（ここで、アリアル環又は複素環基は、非置換又は例えば $C_1 \sim C_7$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_7$ アルコキシ（例えば、パラメトキシベンジル (PMB)）、 $C_2 \sim C_8$ -アルカノイル-オキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ及び CF_3 からなる群から選択される、1つ以上、例えば、2又は3つの残基により置換されている）、アリアル- $C_1 \sim C_2$ -アルコシカルボニル（好ましくはフェニル- $C_1 \sim C_2$ -アルコシカルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニル (Cbz)、ベンジルオキシメチル (BOM)、ピバロイルオキシメチル (POM)）、 $C_1 \sim C_{10}$ -アルケニルオキシカルボニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルカルボニル（例えば、アセチル又はピバロイル）、 $C_6 \sim C_{10}$ -アリアルカルボニル； $C_1 \sim C_6$ -アルコシカルボニル（例えば、tert-ブトキシカルボニル (Boc)、メチルカルボニル、トリクロロエトキシカルボニル (Troc)、ピバロイル (Piv)、アリルオキシカルボニル)、 $C_6 \sim C_{10}$ -アリアル $C_1 \sim C_6$ -アルコシカルボニル（例えば、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル (Fmoc)）、アリル又はシンナミル、スルホニル又はスルフェニル、スクシンイミジル基、シリル基（例えば、トリアリアルシリル、トリアルキルシリル、トリエチルシリル (TES)、トリメチルシリルエトキシメチル (SEM)、トリメチルシリル (TMS)、トリスプロピルシリル又はtert-ブチルジメチルシリル)を含む。

【0079】

本開示によると、好ましい窒素保護基 (PG) は、tert-ブチルオキシカルボニル (Boc)、ベンジルオキシカルボニル (Cbz)、パラメトキシベンジル (PMB)、2, 4-ジメトキシベンジル (DMB)、メチルオキシカルボニル、トリメチルシリルエトキシメチル (SEM) 及びベンジルを含む群から選択できる。窒素保護基 (PG) は、好ましくは、酸不安定な保護基、例えば、tert-ブチルオキシカルボニル (Boc)、2, 4-ジメトキシベンジル (DMB) である。

【0080】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物は他のタンパク質に対して選択的である。

【0081】

本明細書で使用される通り、WIZタンパク質発現レベルを低下させ、且つ／又は胎児ヘモグロビン (HbF) 発現を誘導する方法と関連する用語「治療剤」は、そのような物質がない場合のレベルと比べて、検出できるほどにより低いWIZ遺伝子若しくはWIZタンパク質の発現又はWIZタンパク質のより低い活性レベルをもたらす物質を指す。

【0082】

本明細書で使用される通り、「調節剤」又は「分解剤」は、例えば、特定のタンパク質（例えば、WIZ）のレベルを効果的に調節するか、減少させるか若しくは低下させるか、又は特定のタンパク質（例えば、WIZ）を分解する本開示の化合物を意味する。分解される特定のタンパク質（例えば、WIZ）の量は、本開示の化合物による処置の後に残存する特定のタンパク質（例えば、WIZ）の量を、本開示の化合物による処置の前に測定された存在する特定のタンパク質（例えば、WIZ）の初期の量又はレベルと比較する

ことにより測定できる。

【0083】

本明細書で使用される通り、「選択的調節剤」、「選択的分解剤」又は「選択的化合物」は、例えば、特定のタンパク質（例えば、WIZ）のレベルを、他のどのようなタンパク質よりも高い程度に効果的に調節するか、減少させるか若しくは低下させるか、又は特定のタンパク質（例えば、WIZ）を分解する本開示の化合物を意味する。「選択的調節剤」、「選択的分解剤」又は「選択的化合物」は、例えば、特定のタンパク質（例えば、WIZ）のレベルを調節するか、減少させるか若しくは低下させるか、又は分解する化合物の能力を、他のタンパク質のレベルを調節するか、減少させるか若しくは低下させるか、又は分解するその能力と比較することにより確認できる。いくつかの実施形態において、選択性は、化合物のEC₅₀又はIC₅₀を測定することにより確認できる。分解は、E3リガーゼ、例えば、タンパク質セレブロンを含むE3-リガーゼ複合体の媒介により達成され得る。

10

【0084】

一実施形態において、分解される特定のタンパク質はWIZタンパク質である。一実施形態において、初期レベルと比べて少なくとも約30%のWIZが分解される。一実施形態において、初期レベルと比べて少なくとも約40%のWIZが分解される。一実施形態において、初期レベルと比べて少なくとも約50%のWIZが分解される。一実施形態において、初期レベルと比べて少なくとも約60%のWIZが分解される。一実施形態において、初期レベルと比べて少なくとも約70%のWIZが分解される。一実施形態において、初期レベルと比べて少なくとも約75%のWIZが分解される。一実施形態において、初期レベルと比べて少なくとも約80%のWIZが分解される。一実施形態において、初期レベルと比べて少なくとも約85%のWIZが分解される。一実施形態において、初期レベルと比べて少なくとも約90%のWIZが分解される。一実施形態において、初期レベルと比べて少なくとも約95%のWIZが分解される。一実施形態において、初期レベルと比べて95%超のWIZが分解される。一実施形態において、初期レベルと比べて少なくとも約99%のWIZが分解される。

20

【0085】

一実施形態において、WIZは、初期レベルと比べて約30%～約99%の量で分解される。一実施形態において、WIZは、初期レベルと比べて約40%～約99%の量で分解される。一実施形態において、WIZは、初期レベルと比べて約50%～約99%の量で分解される。一実施形態において、WIZは、初期レベルと比べて約60%～約99%の量で分解される。一実施形態において、WIZは、初期レベルと比べて約70%～約99%の量で分解される。一実施形態において、WIZは、初期レベルと比べて約80%～約99%の量で分解される。一実施形態において、WIZは、初期レベルと比べて約90%～約99%の量で分解される。一実施形態において、WIZは、初期レベルと比べて約95%～約99%の量で分解される。一実施形態において、WIZは、初期レベルと比べて約90%～約95%の量で分解される。

30

【0086】

本明細書で使用される通り、用語「胎児ヘモグロビンを誘導すること」、「胎児ヘモグロビン誘導」又は「胎児ヘモグロビン発現を増加させること」は、対象の血液中のHbFのパーセンテージを増加させることを指す。一実施形態において、対象の血液中の総HbFの量は増加する。一実施形態において、対象の血液中の総ヘモグロビンの量は増加する。一実施形態において、HbFの量は、本明細書に開示される化合物がない場合と比べて少なくとも約10%、又は少なくとも約20%、又は少なくとも約30%、又は少なくとも約40%、又は少なくとも約50%、又は少なくとも約60%、又は少なくとも約70%、又は少なくとも約80%、又は少なくとも約90%、又は少なくとも約100%増加し、又は100%を超えて、例えば、少なくとも約2倍、又は少なくとも約3倍、又は少なくとも約4倍、又は少なくとも約5倍、又は少なくとも約6倍、又は少なくとも約7倍、又は少なくとも約8倍、又は少なくとも約9倍、又は少なくとも約10倍、又は10倍

40

50

超である。

【0087】

一実施形態において、血液中、例えば対象の血液中の総ヘモグロビンは、本明細書に開示される化合物がない場合と比べて少なくとも約10%、又は少なくとも約20%、又は少なくとも約30%、又は少なくとも約40%、又は少なくとも約50%、又は少なくとも約60%、又は少なくとも約70%、又は少なくとも約80%、又は少なくとも約90%、又は少なくとも約100%増加し、又は100%を超え、例えば、少なくとも約2倍、又は少なくとも約3倍、又は少なくとも約4倍、又は少なくとも約5倍、又は少なくとも約6倍、又は少なくとも約7倍、又は少なくとも約8倍、又は少なくとも約9倍、又は少なくとも約10倍、又は10倍超である。

10

【0088】

本開示の化合物の「治療上有効な量」という用語は、対象の生物学的若しくは医学的応答、例えば、酵素若しくはタンパク質活性の低下若しくは阻害を引き出すか、又は症状を改善するか、病態を緩和するか、疾患進行を緩徐化若しくは遅延させるか若しくは疾患を予防するなどの本開示の化合物の量を指す。一実施形態において、用語「治療上有効な量」は、対象に投与される場合、(1) (i) WIZにより媒介されるか、若しくは(ii) WIZ活性と関連するか、若しくは(iii) WIZの活性(正常又は異常)を特徴とする病態、若しくは障害、若しくは疾患を少なくとも部分的に緩和し、予防し、且つ／若しくは改善する；(2) WIZの活性を低下若しくは阻害する；又は(3) WIZの発現を低下若しくは阻害するのに有効である本開示の化合物の量を指す。別の実施形態において、用語「治療上有効な量」は、細胞又は組織又は非細胞生物学的材料又は媒体に投与される場合、少なくとも部分的にWIZの活性を低下させるか若しくは阻害し；又はWIZの発現を少なくとも部分的に低下させるか若しくは阻害するのに有効である本開示の化合物の量を指す。

20

【0089】

「HbF依存性疾患又は障害」は、HbFタンパク質レベルの調節により直接又は間接的に影響されるあらゆる疾患又は障害を意味する。

【0090】

本明細書で使用される通り、用語「対象」は、霊長類(例えば、ヒト、男性又は女性)、イヌ、ウサギ、モルモット、ブタ、ラット及びマウスを指す。特定の実施形態において、対象は霊長類である。さらに他の実施形態において、対象はヒトである。

30

【0091】

本明細書で使用される通り、用語「阻害する」、「阻害」又は「阻害すること」は、所与の病態、症状、若しくは障害、若しくは疾患の低下若しくは抑制又は生物学的活性若しくはプロセスのベースライン活性の著しい減少を指す。

【0092】

本明細書で使用される通り、任意の疾患又は障害を「治療する」、「治療すること」又は「治療」という用語は、疾患若しくは障害を緩和若しくは改善すること(すなわち、疾患又はその臨床症状の少なくとも1つの発生を緩徐化又は停止させること)；又は患者により認識されない可能性があるものを含む、疾患若しくは障害と関連する少なくとも1つの身体的パラメーター若しくはバイオマーカーを緩和若しくは改善することを指す。

40

【0093】

本明細書で使用される通り、任意の疾患又は障害を「予防する」、「予防すること」又は「予防」という用語は、疾患若しくは障害の予防的な治療；又は疾患若しくは障害の発症若しくは進行を遅延させることを指す。

【0094】

本明細書で使用される通り、対象は、そのような対象が、生物学的に、医学的に又は生活の質の点で治療から利益を得るであろう場合、そのような治療を「必要としている」。

【0095】

本明細書で使用される通り、本開示の文脈で(特に特許請求の範囲の文脈で)使用され

50

る用語「1つの(a)」、「1つの(an)」、「その」及び類似の用語は、本明細書において別途示されない限り又は文脈により明らかに矛盾する場合を除いて、単数と複数の両方を含むと解釈されるものとする。

【0096】

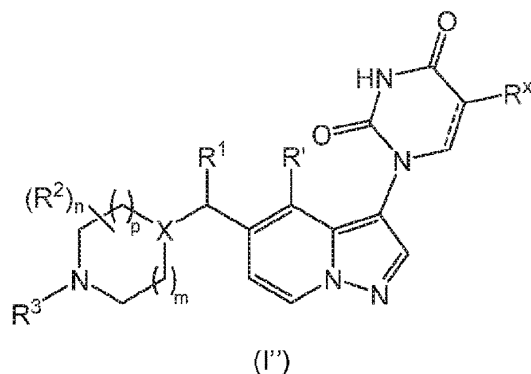
本開示の種々の列挙される実施形態が本明細書に記載される。各実施形態に明示される特徴は、他の明示される特徴と組み合わせられて、本開示のさらなる実施形態が提供され得ることが認識されるであろう。

【0097】

列挙される実施形態

実施形態1。式(I'')

【化7】



(式中、

【化8】

は、単結合又は二重結合であり；

Xは、CH、CF及びNから選択され；

R^xは、水素、C₁～C₆アルキル、ハロ（例えば、F、Cl）、C₁～C₆アルコシル及びC₃～C₈シクロアルキルから選択され；

R'は、水素及びC₁～C₆アルキルから選択され；

R¹は、水素及びC₁～C₆アルキルから選択され；

各R²は、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、ハロ及びオキソから独立に選択され、C₁～C₆アルキルは、R^{2a}の0～1つの出現で置換されているか；又は非隣接炭素原子上の2つのR²は、それらが結合されている非隣接炭素原子と共に、架橋環を形成し；

R^{2a}は、C₁～C₆アルコシル及びヒドロキシルから選択され；

R³は、水素、C₁～C₈アルキル、C₂～C₆アルケニル、-SO₂R⁴、C₁～C₆ハロアルキル、-C(=O)-O-(R⁵)、-C(=O)-(R⁶)、C₃～C₁₀シクロアルキル並びにN、O及びSから独立に選択される1～2つのヘテロ原子を含む4～10員ヘテロシクリルから選択され、C₁～C₈アルキル及びC₁～C₆ハロアルキルは、それぞれ独立に、R^{3a}の0～3つの出現で置換されており、C₃～C₁₀シクロアルキル及び4～10員ヘテロシクリルは、それぞれ独立に、R^{3b}の0～3つの出現で置換されているか；又は

R³が結合されている窒素原子と一緒にR³と、R²が結合されている炭素原子と一緒にR²とは、N、O及びSから選択される0～1つの追加のヘテロ原子を含む5又は6員ヘテロシクリルを形成し、その5又は6員ヘテロシクリルは、オキソ基の0～2つの出現で置換されており；

各R^{3a}は、C₃～C₁₀シクロアルキル、N、O及びSから独立に選択される1～2つのヘテロ原子を含む4～10員ヘテロシクリル、N、O及びSから独立に選択される1～

4つのヘテロ原子を含む5～10員ヘテロアリール、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、ヒドロキシル並びに $-C(=O)-NR^7R^8$ から独立に選択され、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクリル、5～10員ヘテロアリール及び $C_6 \sim C_{10}$ アリールは、 R^{3b} の0～4つの出現で置換されており；

各 R^{3b} は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-SO_2NR^7R^8$ 、 $-SO_2R^4$ 及びヒドロキシルから独立に選択され；

R^4 は、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、N、O及びSから独立に選択される1～2つのヘテロ原子を含む4～6員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール並びに $-NR^{4b}R^{4c}$ から選択され、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、 R^{4a} の0～1つの出現で置換されており；

R^{4a} は、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシルから選択され；

R^{4b} は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

R^{4c} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルから選択され；

R^5 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル及び $C_6 \sim C_{10}$ アリールから選択され；

R^6 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、N、O及びSから独立に選択される1～2つのヘテロ原子を含む4～10員ヘテロシクリル並びに $-NR^{4b}R^{4c}$ から選択され、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、 R^{6a} の0～1つの出現で置換されており、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルは、 R^{6b} の0～1つの出現で置換されており、及び4～10員ヘテロシクリルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキルの0～1つの出現で置換されており；

R^{6a} は、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール及び $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルから選択され；

R^{6b} は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

R^7 は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

R^8 は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択されるか；又は

R^7 及び R^8 は、それらが結合されている窒素原子と共に、N、O及びSから選択される0～1つの追加のヘテロ原子を含む5又は6員ヘテロシクリルを形成し；

nは、0、1、2、3又は4であり；

mは、0、1又は2であり；及び

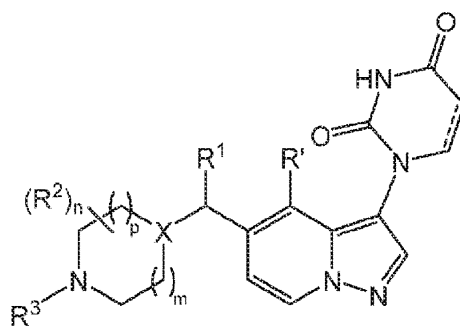
pは、0又は1である）

の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

【0098】

実施形態2。式(I')

【化9】



(I')

(式中、
【化10】

は、単結合又は二重結合であり；

Xは、CH、CF及びNから選択され；

R'は、水素及びC₁～C₆アルキルから選択され；

R¹は、水素及びC₁～C₆アルキルから選択され；

各R²は、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、ハロ及びオキソから独立に選択され、C₁～C₆アルキルは、R^{2a}の0～1つの出現で置換されているか；又は非隣接炭素原子上の2つのR²は、それらが結合されている非隣接炭素原子と共に、架橋環を形成し；

R^{2a}は、C₁～C₆アルコキシル及びヒドロキシルから選択され；

R³は、水素、C₁～C₈アルキル、C₂～C₆アルケニル、-SO₂R⁴、C₁～C₆ハロアルキル、-C(=O)-O-(R⁵)及び-C(=O)-(R⁶)から選択され、C₁～C₈アルキル及びC₁～C₆ハロアルキルは、独立に、R^{3a}の0～3つの出現で置換されているか；又は

R³が結合されている窒素原子と一緒にR³と、R²が結合されている炭素原子と一緒にR²とは、N、O及びSから選択される0～1つの追加のヘテロ原子を含む5又は6員ヘテロシクリルを形成し；

各R^{3a}は、C₃～C₁₀シクロアルキル、N、O及びSから独立に選択される1～2つのヘテロ原子を含む4～6員ヘテロシクリル、N、O及びSから独立に選択される1～4つのヘテロ原子を含む5～10員ヘテロアリール、C₆～C₁₀アリール、C₁～C₆アルコキシル、ヒドロキシル並びに-C(=O)-NR⁷R⁸から独立に選択され、C₃～C₁₀シクロアルキル、4～6員ヘテロシクリル、5～10員ヘテロアリール及びC₆～C₁₀アリールは、R^{3b}の0～4つの出現で置換されており；

各R^{3b}は、C₁～C₆アルコキシル、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ハロアルコキシル、C₁～C₆アルキル、-CN、-SO₂NR⁷R⁸、-SO₂R⁴及びヒドロキシルから独立に選択され；

R⁴は、C₃～C₈シクロアルキル、C₁～C₆アルキル、N、O及びSから独立に選択される1～2つのヘテロ原子を含む4～6員ヘテロシクリル並びにC₆～C₁₀アリールから選択され、C₁～C₆アルキルは、R^{4a}の0～1つの出現で置換されており；

R^{4a}は、C₃～C₈シクロアルキル、C₆～C₁₀アリール及びC₁～C₆アルコキシルから選択され；

R⁵は、C₁～C₆アルキル、C₃～C₈シクロアルキル及びC₆～C₁₀アリールから選択され；

R⁶は、C₁～C₆アルキル、C₃～C₈シクロアルキル及びC₆～C₁₀アリールから選択され、C₁～C₆アルキルは、R^{6a}の0～1つの出現で置換されており、及びC₃～C₈シクロアルキルは、R^{6b}の0～1つの出現で置換されており；

R^{6a}は、C₆～C₁₀アリール及びC₃～C₈シクロアルキルから選択され；

R^{6b}は、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ハロアルコキシル及びC₁～C₆アルキルから選択され；

R⁷は、水素及びC₁～C₆アルキルから選択され；

R⁸は、水素及びC₁～C₆アルキルから選択されるか；又は

R⁷及びR⁸は、それらが結合されている窒素原子と共に、N、O及びSから選択される0～1つの追加のヘテロ原子を含む5又は6員ヘテロシクリルを形成し；

nは、0、1、2、3又は4であり；

mは、0、1又は2であり；及び

pは、0又は1である)

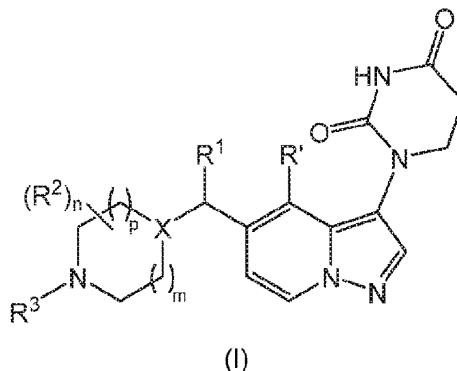
の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体

若しくは互変異性体。

【0099】

実施形態3。式(I)

【化11】



10

(式中、

Xは、CH、CF及びNから選択され；

R'は、水素及びC₁～C₆アルキルから選択され；

R¹は、水素及びC₁～C₆アルキルから選択され；

各R²は、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、ハロ及びオキソから独立に選択され、C₁～C₆アルキルは、R^{2a}の0～1つの出現で置換されているか；又は非隣接炭素原子上の2つのR²は、それらが結合されている非隣接炭素原子と共に、架橋環を形成し；

20

R^{2a}は、C₁～C₆アルコキシル及びヒドロキシルから選択され；

R³は、水素、C₁～C₈アルキル、C₂～C₆アルケニル、-SO₂R⁴、C₁～C₆ハロアルキル、-C(=O)-O-(R⁵)及び-C(=O)-(R⁶)から選択され、C₁～C₈アルキル及びC₁～C₆ハロアルキルは、独立に、R^{3a}の0～3つの出現で置換されているか；又は

R³が結合されている窒素原子と一緒にR³と、R²が結合されている炭素原子と一緒にR²とは、N、O及びSから選択される0～1つの追加のヘテロ原子を含む5又は6員ヘテロシクリルを形成し；

30

各R^{3a}は、C₃～C₁₀シクロアルキル、N、O及びSから独立に選択される1～2つのヘテロ原子を含む4～6員ヘテロシクリル、N、O及びSから独立に選択される1～4つのヘテロ原子を含む5～10員ヘテロアリール、C₆～C₁₀アリール、C₁～C₆アルコキシル、ヒドロキシル並びに-C(=O)-NR⁷R⁸から独立に選択され、C₃～C₁₀シクロアルキル、4～6員ヘテロシクリル、5～10員ヘテロアリール及びC₆～C₁₀アリールは、R^{3b}の0～4つの出現で置換されており；

各R^{3b}は、C₁～C₆アルコキシル、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ハロアルコキシル、C₁～C₆アルキル、-CN、-SO₂NR⁷R⁸、-SO₂R⁴及びヒドロキシルから独立に選択され；

40

R⁴は、C₃～C₈シクロアルキル、C₁～C₆アルキル、N、O及びSから独立に選択される1～2つのヘテロ原子を含む4～6員ヘテロシクリル並びにC₆～C₁₀アリールから選択され、C₁～C₆アルキルは、R^{4a}の0～1つの出現で置換されており；

R^{4a}は、C₃～C₈シクロアルキル、C₆～C₁₀アリール及びC₁～C₆アルコキシルから選択され；

R⁵は、C₁～C₆アルキル、C₃～C₈シクロアルキル及びC₆～C₁₀アリールから選択され；

R⁶は、C₁～C₆アルキル、C₃～C₈シクロアルキル及びC₆～C₁₀アリールから選択され、C₁～C₆アルキルは、R^{6a}の0～1つの出現で置換されており、及びC₃～C₈シクロアルキルは、R^{6b}の0～1つの出現で置換されており；

50

R^{6a} は、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール及び $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルから選択され；
 R^{6b} は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；
 R^7 は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；
 R^8 は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択されるか；又は
 R^7 及び R^8 は、それらが結合されている窒素原子と共に、N、O 及び S から選択される 0 ～ 1 つの追加のヘテロ原子を含む 5 又は 6 員ヘテロシクリルを形成し；
 n は、0、1、2、3 又は 4 であり；
 m は、0、1 又は 2 であり；及び
 p は、0 又は 1 である）
の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

【0100】

実施形態 4。

X は、CH、CF 及び N から選択され；
 R' は、水素及び $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択され；
 R^1 は、水素及び $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択され；
各 R^2 は、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル及びハロから独立に選択されるか；又は非隣接炭素原子上の 2 つの R^2 は、それらが結合されている非隣接炭素原子と共に、架橋環を形成し；
 R^3 は、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $-SO_2R^4$ 、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-C(=O)-O-(R^5)$ 及び $-C(=O)-(R^6)$ から選択され、 $C_1 \sim C_8$ アルキル及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルは、独立に、 R^{3a} の 0 ～ 3 つの出現で置換されているか；又は
 R^3 が結合されている窒素原子と一緒に R^3 と、 R^2 が結合されている炭素原子と一緒に R^2 とは、N 及び O から選択される 0 ～ 1 つの追加のヘテロ原子を含む 5 又は 6 員ヘテロシクリルを形成し；
各 R^{3a} は、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、N、O 及び S から独立に選択される 1 ～ 2 つのヘテロ原子を含む 4 ～ 6 員ヘテロシクリル、N、O 及び S から独立に選択される 1 ～ 4 つのヘテロ原子を含む 5 ～ 10 員ヘテロアリール、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、ヒドロキシル並びに $-C(=O)-NR^7R^8$ から独立に選択され、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、4 ～ 6 員ヘテロシクリル、5 ～ 10 員ヘテロアリール及び $C_6 \sim C_{10}$ アリールは、 R^{3b} の 0 ～ 4 つの出現で置換されており；
各 R^{3b} は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-SO_2NR^7R^8$ 、 $-SO_2R^4$ 及びヒドロキシルから独立に選択され；
 R^4 は、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、N、O 及び S から独立に選択される 1 ～ 2 つのヘテロ原子を含む 4 ～ 6 員ヘテロシクリル並びに $C_6 \sim C_{10}$ アリールから選択され、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、 R^{4a} の 0 ～ 1 つの出現で置換されており；
 R^{4a} は、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシルから選択され；
 R^5 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル及び $C_6 \sim C_{10}$ アリールから選択され；
 R^6 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル及び $C_6 \sim C_{10}$ アリールから選択され、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、 R^{6a} の 0 ～ 1 つの出現で置換されており、及び $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルは、 R^{6b} の 0 ～ 1 つの出現で置換されており；
 R^{6a} は、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール及び $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルから選択され；
 R^{6b} は、クロロ、フルオロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；
 R^7 は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

10

20

30

40

50

R^8 は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択されるか；又は
 R^7 及び R^8 は、それらが結合されている窒素原子と共に、N、O 及び S から選択される 0 ～ 1 つの追加のヘテロ原子を含む 5 又は 6 員ヘテロシクリルを形成し；
 n は、0、1、2 又は 3 であり；
 m は、0、1 又は 2 であり；及び
 p は、0 又は 1 である、実施形態 1 ～ 3 のいずれか 1 つの化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

【0101】

実施形態 5。

X は、CH 及び N から選択され；
 R' は、水素及びメチルから選択され；
 R^1 は、水素及びメチルから選択され；
各 R^2 は、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル及びハロから独立に選択されるか；又は非隣接炭素原子上の 2 つの R^2 は、それらが結合されている非隣接炭素原子と共に、 $C_1 \sim C_3$ アルキレン架橋環を形成し；
 R^3 は、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $-SO_2R^4$ 、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-C(=O)-O-(R^5)$ 及び $-C(=O)-(R^6)$ から選択され、 $C_1 \sim C_8$ アルキル及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルは、独立に、 R^{3a} の 0 ～ 3 つの出現で置換されているか；又は
 R^3 が結合されている窒素原子と一緒に R^3 と、 R^2 が結合されている炭素原子と一緒に R^2 とは、0 ～ 1 つの追加の O ヘテロ原子を含む 5 又は 6 員ヘテロシクリルを形成し；
各 R^{3a} は、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、N、O 及び S から独立に選択される 1 ～ 2 つのヘテロ原子を含む 4 ～ 6 員ヘテロシクリル、N、O 及び S から独立に選択される 1 ～ 4 つのヘテロ原子を含む 5 ～ 10 員ヘテロアリール並びにフェニルから独立に選択され、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、4 ～ 6 員ヘテロシクリル、5 ～ 10 員ヘテロアリール及びフェニルは、 R^{3b} の 0 ～ 4 つの出現で置換されており；
各 R^{3b} は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-SO_2NR^7R^8$ 、 $-SO_2R^4$ 及びヒドロキシルから独立に選択され；
 R^4 は、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、N、O 及び S から独立に選択される 1 ～ 2 つのヘテロ原子を含む 4 ～ 6 員ヘテロシクリル並びに $C_6 \sim C_{10}$ アリールから選択され、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、 R^{4a} の 0 ～ 1 つの出現で置換されており；
 R^{4a} は、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシルから選択され；
 R^5 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル及び $C_6 \sim C_{10}$ アリールから選択され；
 R^6 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル及び $C_6 \sim C_{10}$ アリールから選択され、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、 R^{6a} の 0 ～ 1 つの出現で置換されており、及び $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルは、 R^{6b} の 0 ～ 1 つの出現で置換されており；
 R^{6a} は、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール及び $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルから選択され；
 R^{6b} は、クロロ、フルオロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；
 R^7 は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；
 R^8 は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択されるか；又は
 R^7 及び R^8 は、それらが結合されている窒素原子と共に、N、O 及び S から選択される 0 ～ 1 つの追加のヘテロ原子を含む 5 又は 6 員ヘテロシクリルを形成し；
 n は、0、1、2 又は 3 であり；
 m は、0、1 又は 2 であり；及び
 p は、0 又は 1 である、前述の実施形態のいずれか 1 つの化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

10

20

30

40

50

【0102】

実施形態6。

Xは、CH及びNから選択され；

R'は、水素であり；

R¹は、水素であり；

各R²は、非置換C₁～C₆アルキル及びフルオロから独立に選択されるか；又は非隣接炭素原子上の2つのR²は、それらが結合されている非隣接炭素原子と共に、C₁～C₃アルキレン架橋環を形成し；

R³は、C₁～C₈アルキル、C₂～C₆アルケニル、-SO₂R⁴及びC₁～C₆ハロアルキルから選択され、C₁～C₈アルキルは、R^{3a}の0～2つの出現で置換されており、及びC₁～C₆ハロアルキルは、R^{3a}の0～1つの出現で置換されており；

各R^{3a}は、C₃～C₁₀シクロアルキル、N及びOから独立に選択される1～2つのヘテロ原子を含む4～6員ヘテロシクリル、N、O及びSから独立に選択される1～3つのヘテロ原子を含む5～6員ヘテロアリール並びにフェニルから独立に選択され、C₃～C₁₀シクロアルキル、4～6員ヘテロシクリル、5～6員ヘテロアリール及びフェニルは、R^{3b}の0～4つの出現で置換されており；

各R^{3b}は、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ハロアルコキシル、C₁～C₆アルキル及びヒドロキシルから独立に選択され；

R⁴は、C₃～C₈シクロアルキル、C₁～C₆アルキル、N、O及びSから独立に選択される1～2つのヘテロ原子を含む4～6員ヘテロシクリル並びにC₆～C₁₀アリールから選択され、C₁～C₆アルキルは、R^{4a}の0～1つの出現で置換されており；

R^{4a}は、C₃～C₈シクロアルキル、C₆～C₁₀アリール及びC₁～C₆アルコキシルから選択され；

nは、0、1、2又は3であり；

mは、1又は2であり；及び

pは、0又は1である、前述の実施形態のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

【0103】

実施形態7。

Xは、CH及びNから選択され；

R'は、水素であり；

R¹は、水素であり；

各R²は、非置換C₁～C₆アルキルから独立に選択されるか；又は非隣接炭素原子上の2つのR²は、それらが結合されている非隣接炭素原子と共に、C₁～C₃アルキレン架橋環を形成し；

R³は、C₁～C₈アルキル、C₂～C₆アルケニル、-SO₂R⁴及び非置換C₁～C₆ハロアルキルから選択され、C₁～C₈アルキルは、R^{3a}の0～2つの出現で置換されており；

各R^{3a}は、C₃～C₁₀シクロアルキル、N及びOから独立に選択される1～2つのヘテロ原子を含む4～6員ヘテロシクリル、N、O及びSから独立に選択される1～3つのヘテロ原子を含む5～6員ヘテロアリール並びにフェニルから独立に選択され、C₃～C₁₀シクロアルキル、4～6員ヘテロシクリル、5～6員ヘテロアリール及びフェニルは、R^{3b}の0～3つの出現で置換されており；

各R^{3b}は、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ハロアルコキシル、C₁～C₆アルキル及びヒドロキシルから独立に選択され；

R⁴は、C₃～C₈シクロアルキル、C₁～C₆アルキル、N、O及びSから独立に選択される1～2つのヘテロ原子を含む4～6員ヘテロシクリル並びにC₆～C₁₀アリールから選択され、C₁～C₆アルキルは、R^{4a}の1つの出現で置換されており；

R^{4a}は、C₃～C₈シクロアルキル、C₆～C₁₀アリール及びC₁～C₆アルコキシルから選択され；

10

20

30

40

50

n は、0、1 又は 2 であり；
 m は、1 又は 2 であり；及び
 p は、1 である、前述の実施形態のいずれか 1 つの化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

【0104】

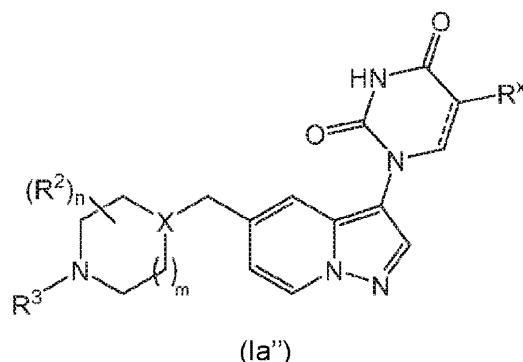
実施形態 8。

X は、CH 及び N から選択され；
 R' は、水素であり；
 R¹ は、水素であり；
 各 R² は、非置換 C₁～C₃ アルキルから独立に選択され；
 R³ は、C₁～C₆ アルキル、C₂～C₆ アルケニル、-SO₂R⁴ 及び非置換 C₁～C₆ ハロアルキルから選択され、C₁～C₆ アルキルは、R^{3a} の 0～2 つの出現で置換されており；
 各 R^{3a} は、C₃～C₁₀ シクロアルキル、1 つの O ヘテロ原子を含む 4～6 員ヘテロシクリル、1～2 つの N ヘテロ原子を含む 6 員ヘテロアリール及びフェニルから独立に選択され、C₃～C₁₀ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクリル、6 員ヘテロアリール及びフェニルは、R^{3b} の 0～2 つの出現で置換されており；
 各 R^{3b} は、クロロ、フルオロ、C₁～C₆ ハロアルキル、C₁～C₆ ハロアルコシル及び C₁～C₆ アルキルから独立に選択され；
 R⁴ は、C₃～C₈ シクロアルキル、C₁～C₆ アルキル、1 つの O ヘテロ原子を含む 4～6 員ヘテロシクリル及びフェニルから選択され、C₁～C₆ アルキルは、R^{4a} の 1 つの出現で置換されており；
 R^{4a} は、C₃～C₈ シクロアルキル及びフェニルから選択され；
 n は、0、1 又は 2 であり；
 m は、1 又は 2 であり；及び
 p は、1 である、前述の実施形態のいずれか 1 つの化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

【0105】

実施形態 9。式 (I a'')

【化 12】



の実施形態 1 の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

【0106】

実施形態 10。式 (I a')

10

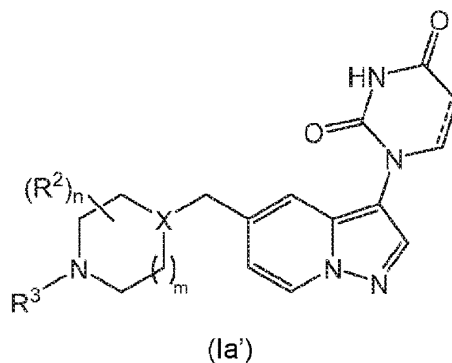
20

30

40

50

【化 1 3】



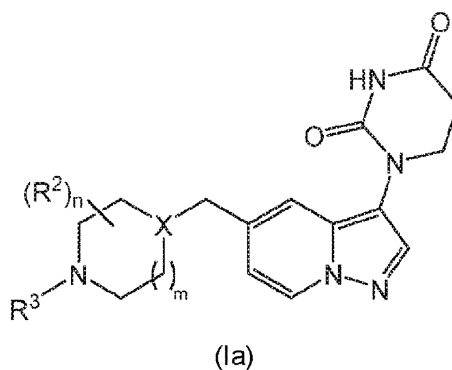
10

の実施形態 1 及び 2 のいずれか 1 つの化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

【0107】

実施形態 11。式 (I a)

【化 1 4】



20

の前述の実施形態のいずれか 1 つの化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

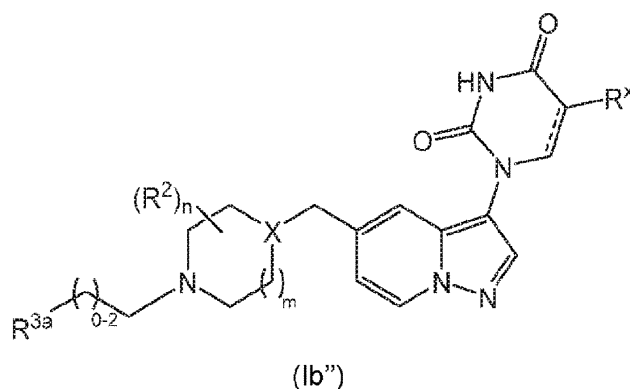
【0108】

実施形態 12。R³ は、C₁～C₆ アルキル及び -CH₂-R^{3a} から選択される、前述の実施形態のいずれか 1 つの化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

【0109】

実施形態 13。式 (I b'')

【化 1 5】



40

の実施形態 1 及び 9 のいずれか 1 つの化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶

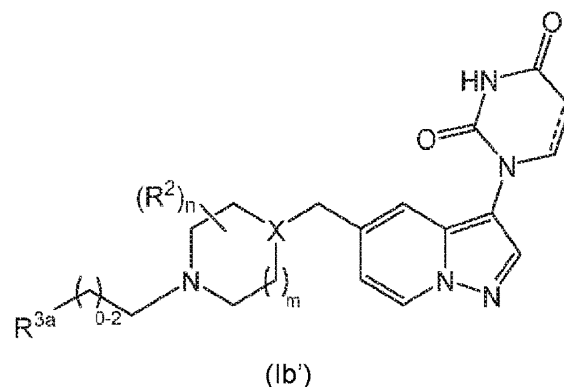
50

媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

【0110】

実施形態14。式(Ib')

【化16】



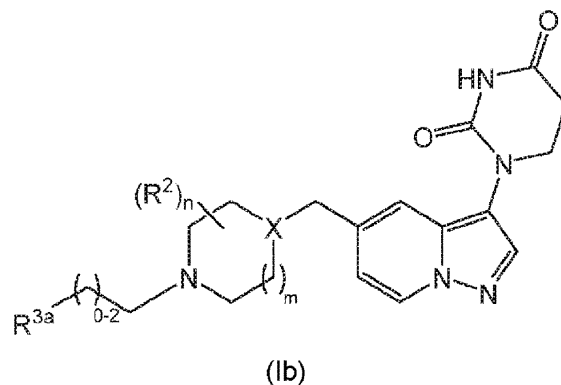
10

の実施形態1、2、9及び10のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

【0111】

実施形態15。式(Ib)

【化17】



20

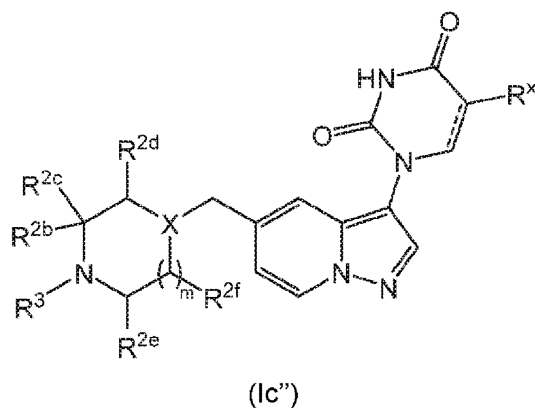
30

の前述の実施形態のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

【0112】

実施形態16。式(Ic'')

【化18】



40

(式中、

50

【化 19】

=====

は、単結合又は二重結合であり；

X は、C H、C F 及び N から選択され；

R^x は、水素、C₁～C₆アルキル、ハロ（例えば、F、C l）、C₁～C₆アルコシル及びC₃～C₈シクロアルキルから選択され；

R^{2b} は、水素、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル及びハロから選択され、C₁～C₆アルキルは、R^{2a}の0～1つの出現で置換されており；

R^{2c} は、水素及びC₁～C₆アルキルから選択され、C₁～C₆アルキルは、R^{2a}の0～1つの出現で置換されているか；又は

R^{2b} 及び R^{2c} は、それらが結合されている炭素原子と共に、オキソ基を形成し；

R^{2d} 及び R^{2e} のそれぞれは、水素、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、ハロ及びオキソから独立に選択され、C₁～C₆アルキルは、R^{2a}の0～1つの出現で置換されており；

R^{2f} は、水素であるか；又は

R^{2b} 及び R^{2e} 又は R^{2b} 及び R^{2f} は、それらが結合されている炭素原子と共に、架橋環を形成し；

R^{2a} は、C₁～C₆アルコシル及びヒドロキシルから選択され；及び

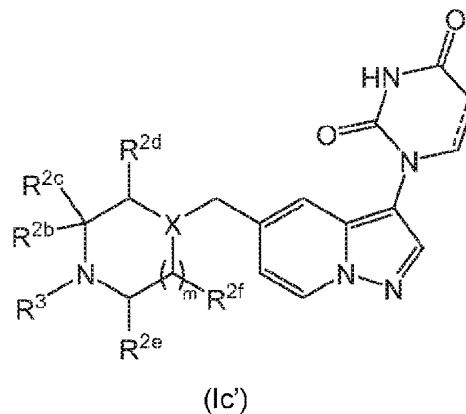
R³ は、前述の実施形態のいずれか1つに従って定義される）

の実施形態1及び9のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

【0113】

実施形態17。式 (Ic')

【化 20】



(式中、

【化 21】

=====

は、単結合又は二重結合であり；

X は、C H、C F 及び N から選択され；

R^{2b} は、水素、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル及びハロから選択され、C₁～C₆アルキルは、R^{2a}の0～1つの出現で置換されており；

R^{2c} は、水素及びC₁～C₆アルキルから選択され、C₁～C₆アルキルは、R^{2a}の0～1つの出現で置換されているか；又は

R^{2b} 及び R^{2c} は、それらが結合されている炭素原子と共に、オキソ基を形成し；
 R^{2d} 及び R^{2e} のそれぞれは、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、ハロ及びオキソから独立に選択され、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、 R^{2a} の 0 ～ 1 つの出現で置換されており；

R^{2f} は、水素であるか；又は

R^{2b} 及び R^{2e} 又は R^{2b} 及び R^{2f} は、それらが結合されている炭素原子と共に、架橋環を形成し；

R^{2a} は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル及びヒドロキシルから選択され；及び

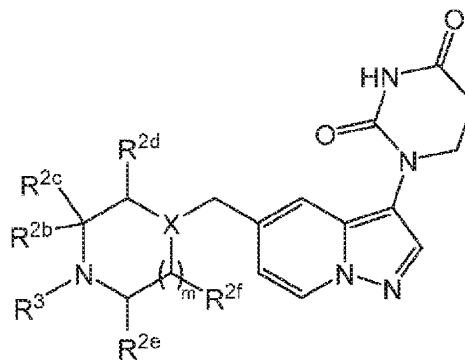
R^3 は、前述の実施形態のいずれか 1 つに従って定義される）

の実施形態 1、2、9 及び 10 のいずれか 1 つの化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

【0114】

実施形態 18。式 (Ic)

【化 22】



(Ic)

(式中、

X は、CH、CF 及び N から選択され；

R^{2b} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル及びハロから選択され、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、 R^{2a} の 0 ～ 1 つの出現で置換されており；

R^{2c} は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、 R^{2a} の 0 ～ 1 つの出現で置換されているか；又は

R^{2b} 及び R^{2c} は、それらが結合されている炭素原子と共に、オキソ基を形成し；

R^{2d} 及び R^{2e} のそれぞれは、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、ハロ及びオキソから独立に選択され、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、 R^{2a} の 0 ～ 1 つの出現で置換されており；

R^{2f} は、水素であるか；又は

R^{2b} 及び R^{2e} 又は R^{2b} 及び R^{2f} は、それらが結合されている炭素原子と共に、架橋環を形成し；

R^{2a} は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル及びヒドロキシルから選択され；及び

R^3 は、前述の実施形態のいずれか 1 つに従って定義される）

の実施形態 1 ～ 12、16 及び 17 のいずれか 1 つの化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

【0115】

実施形態 19。

X は、CH 及び N から選択され；

R^{2b} は、水素、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル及びハロから選択され、 $C_1 \sim C_3$ アルキルは、 R^{2a} の 0 ～ 1 つの出現で置換されており；

R^{2c} は、水素及び $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択され、 $C_1 \sim C_3$ アルキルは、 R^{2a} の 0 ～ 1 つの出現で置換されているか；又は

R^{2b} 及び R^{2c} は、それらが結合されている炭素原子と共に、オキソ基を形成し；
 R^{2d} 及び R^{2e} のそれぞれは、水素、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、ハロ及びオキソから独立に選択され、 $C_1 \sim C_3$ アルキルは、 R^{2a} の 0 ～ 1 つの出現で置換されており；

R^{2f} は、水素であるか；又は

R^{2b} 及び R^{2e} 又は R^{2b} 及び R^{2f} は、それらが結合されている炭素原子と共に、架橋環を形成し；

R^{2a} は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル及びヒドロキシルから選択され；

R^3 は、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $-SO_2R^4$ 、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-C(=O)-O-(R^5)$ 及び $-C(=O)-(R^6)$ から選択され、 $C_1 \sim C_8$ アルキル及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルは、独立に、 R^{3a} の 0 ～ 3 つの出現で置換されており；

各 R^{3a} は、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、N、O 及び S から独立に選択される 1 ～ 2 つのヘテロ原子を含む 4 ～ 6 員ヘテロシクリル、N、O 及び S から独立に選択される 1 ～ 4 つのヘテロ原子を含む 5 ～ 10 員ヘテロアリール、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、ヒドロキシル並びに $-C(=O)-NR^7R^8$ から独立に選択され、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、4 ～ 6 員ヘテロシクリル、5 ～ 10 員ヘテロアリール及び $C_6 \sim C_{10}$ アリールは、 R^{3b} の 0 ～ 4 つの出現で置換されており；

各 R^{3b} は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-SO_2NR^7R^8$ 、 $-SO_2R^4$ 及びヒドロキシルから独立に選択され；

R^4 は、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、N、O 及び S から独立に選択される 1 ～ 2 つのヘテロ原子を含む 4 ～ 6 員ヘテロシクリル並びに $C_6 \sim C_{10}$ アリールから選択され、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、 R^{4a} の 0 ～ 1 つの出現で置換されており；

R^{4a} は、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシルから選択され；

R^5 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $C_6 \sim C_{10}$ アリールから選択され；

R^6 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル及び $C_6 \sim C_{10}$ アリールから選択され、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、 R^{6a} の 0 ～ 1 つの出現で置換されており、及び $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルは、 R^{6b} の 0 ～ 1 つの出現で置換されており；

R^{6a} は、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール及び $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルから選択され；

R^{6b} は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

R^7 は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

R^8 は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択されるか；又は

R^7 及び R^8 は、それらが結合されている窒素原子と共に、N、O 及び S から選択される 0 ～ 1 つの追加のヘテロ原子を含む 5 又は 6 員ヘテロシクリルを形成し；及び

m は、1 又は 2 である、実施形態 16 ～ 18 のいずれか 1 つの化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

【0116】

実施形態 20。

X は、CH 及び N から選択され；

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 及び R^{2e} のそれぞれは、水素及び非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルから独立に選択され；

R^{2f} は、水素であるか；又は

R^{2b} 及び R^{2e} 又は R^{2b} 及び R^{2f} は、それらが結合されている炭素原子と共に、 $C_1 \sim C_3$ アルキレン架橋環を形成し；

R^3 は、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $-SO_2R^4$ 及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルから選択され、 $C_1 \sim C_8$ アルキル及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルは、独立に、 R^{3a} の 0 ～ 3 つの出現で置換されており；

各 R^{3a} は、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、N、O 及び S から独立に選択される 1～2 つのヘテロ原子を含む 4～6 員ヘテロシクリル、N、O 及び S から独立に選択される 1～4 つのヘテロ原子を含む 5～10 員ヘテロアリール、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、ヒドロキシル並びに $-C(=O)-NR^7R^8$ から独立に選択され、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクリル、5～10 員ヘテロアリール及び $C_6 \sim C_{10}$ アリールは、 R^{3b} の 0～4 つの出現で置換されており；

各 R^{3b} は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-SO_2NR^7R^8$ 、 $-SO_2R^4$ 及びヒドロキシルから独立に選択され；

R^4 は、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、N、O 及び S から独立に選択される 1～2 つのヘテロ原子を含む 4～6 員ヘテロシクリル並びに $C_6 \sim C_{10}$ アリールから選択され、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、 R^{4a} の 0～1 つの出現で置換されており；

R^{4a} は、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシルから選択され；

R^7 は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

R^8 は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択されるか；又は

R^7 及び R^8 は、それらが結合されている窒素原子と共に、N、O 及び S から選択される 0～1 つの追加のヘテロ原子を含む 5 又は 6 員ヘテロシクリルを形成し；及び

m は、1 又は 2 である、実施形態 16～19 のいずれか 1 つの化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

【0117】

実施形態 21。

X は、CH 及び N から選択され；

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 及び R^{2e} のそれぞれは、水素及び非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルから独立に選択され；

R^{2f} は、水素であり；

R^3 は、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $-SO_2R^4$ 及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルから選択され、 $C_1 \sim C_8$ アルキル及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルは、独立に、 R^{3a} の 0～3 つの出現で置換されており；

各 R^{3a} は、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、N、O 及び S から独立に選択される 1～2 つのヘテロ原子を含む 4～6 員ヘテロシクリル、N、O 及び S から独立に選択される 1～4 つのヘテロ原子を含む 5～10 員ヘテロアリール並びにフェニルから独立に選択され、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクリル、5～10 員ヘテロアリール及びフェニルは、 R^{3b} の 0～4 つの出現で置換されており；

各 R^{3b} は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及びヒドロキシルから独立に選択され；

R^4 は、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、N、O 及び S から独立に選択される 1～2 つのヘテロ原子を含む 4～6 員ヘテロシクリル並びに $C_6 \sim C_{10}$ アリールから選択され、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、 R^{4a} の 1 つの出現で置換されており；

R^{4a} は、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシルから選択され；及び

m は、1 である、実施形態 16～20 のいずれかによる化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

【0118】

実施形態 22。式 (Id'')

10

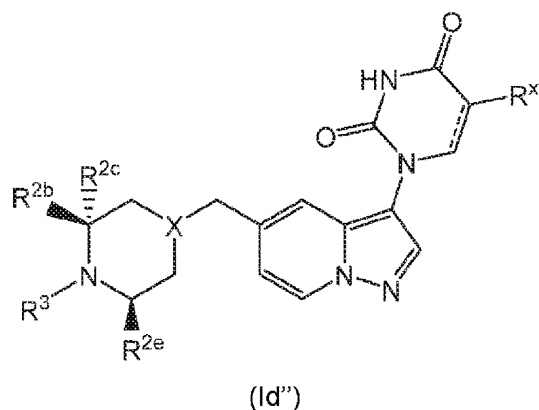
20

30

40

50

【化 2 3】



10

(式中、 R^{2b} 、 R^{2c} 及び R^{2e} は、実施形態16～21のいずれかに従って定義される)

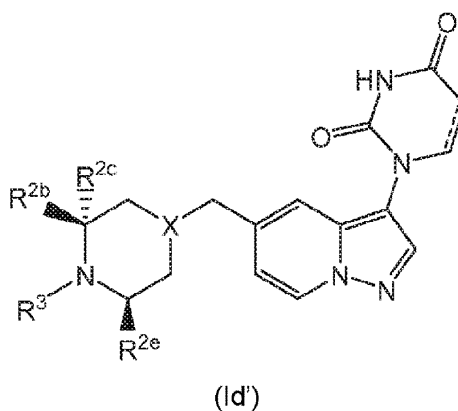
の実施形態1、9及び16のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

【0119】

実施形態23。式(I d ')

【化 2 4】

20



30

(式中、 R^{2b} 、 R^{2c} 及び R^{2e} は、実施形態16～21のいずれかに従って定義される)

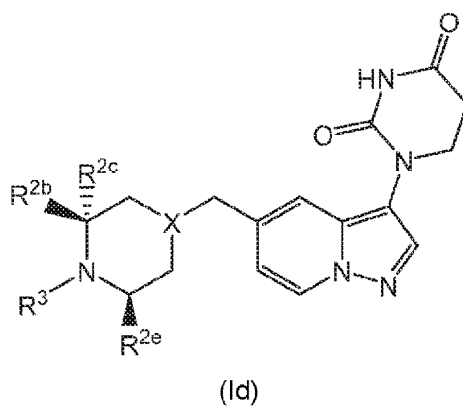
の実施形態1、2、9、10、16、17及び22のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

【0120】

実施形態24。式(I d)

【化 2 5】

40



50

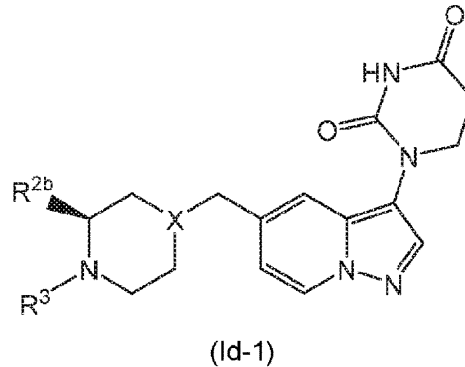
(式中、 R^{2b} 、 R^{2c} 及び R^{2e} は、実施形態16～21のいずれかに従って定義される)

の実施形態1～12及び16～23のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

【0121】

実施形態25。式(I d - 1)

【化26】



(式中、

R^{2b} は、水素及び $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択され；及び

X及び R^3 は、前述の実施形態のいずれか1つに従って定義される)

の実施形態1～12及び16～24のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

【0122】

実施形態26。

Xは、CH又はNであり；

R^{2b} は、水素及び $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択され；

R^3 は、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $-SO_2R^4$ 及び $-C(=O)-(R^6)$ から選択され、 $C_1 \sim C_8$ アルキルは、独立に、 R^{3a} の0～3つの出現で置換されており；

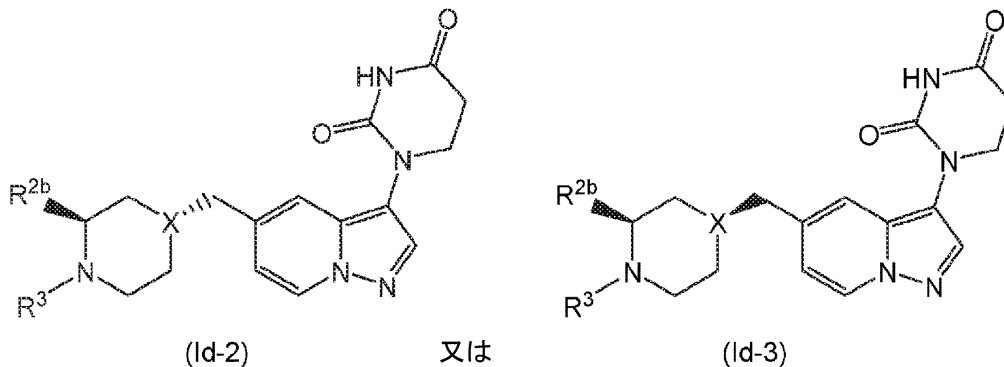
各 R^{3a} は、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、N、O及びSから独立に選択される1～2つのヘテロ原子を含む4～6員ヘテロシクリル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル並びにヒドロキシルから独立に選択され、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル及び4～6員ヘテロシクリルは、 R^{3b} の0～2つの出現で置換されており；

各 R^{3b} は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-SO_2R^4$ 及びヒドロキシルから独立に選択される、実施形態25の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

【0123】

実施形態27。(I d - 2)又は(I d - 3)

【化27】

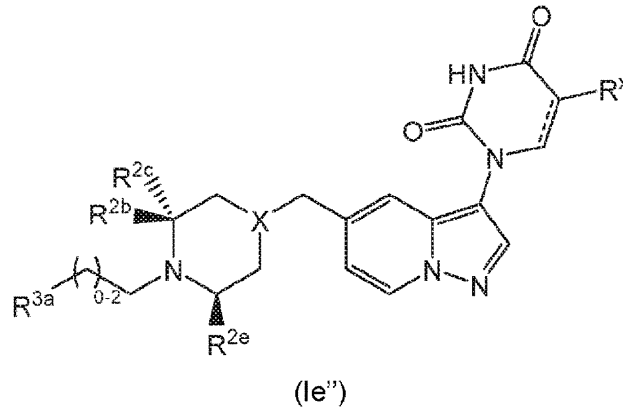


の実施形態 25 及び 26 のいずれか 1 つの化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

【0124】

実施形態 28。式 (Ie'')

【化 28】



10

(式中、 R^{2b} 、 R^{2c} 及び R^{2e} は、実施形態 16 ~ 21 のいずれかに従って定義される)

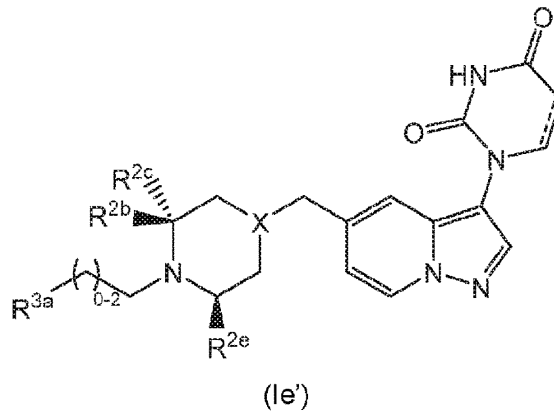
の実施形態 1、9、13、16 及び 22 のいずれか 1 つの化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

20

【0125】

実施形態 29。式 (Ie')

【化 29】



30

(式中、 R^{2b} 、 R^{2c} 及び R^{2e} は、実施形態 16 ~ 21 のいずれかに従って定義される)

の実施形態 1、2、9、10、13、14、16、17、22、23 及び 28 のいずれか 1 つの化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

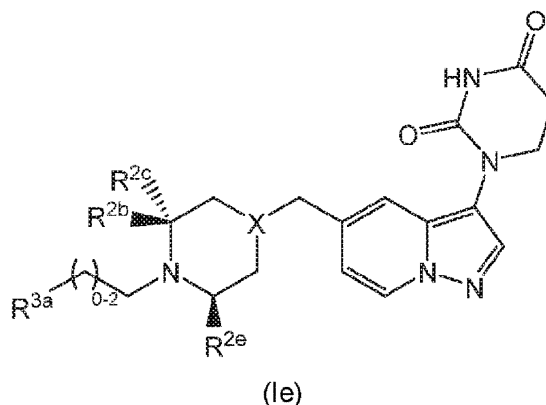
40

【0126】

実施形態 30。式 (Ie)

50

【化 3 0】



10

(式中、 R^{2b} 、 R^{2c} 及び R^{2e} は、実施形態16～21のいずれかに従って定義される)

の前述の実施形態のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

【0127】

実施形態31。Xは、CHである、前述の実施形態のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

20

【0128】

実施形態32。Xは、Nである、前述の実施形態のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

【0129】

実施形態33。nは、0及び1から選択され、及びmは、1及び2から選択される、実施形態1～15のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

【0130】

実施形態34。 R^2 は、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、例えばメチルであり、及びnは、1である、実施形態1～15のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

30

【0131】

実施形態35。mは、1である、実施形態1～20及び33のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

【0132】

実施形態36。 R^3 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、及び $C_1 \sim C_6$ アルキルは、 R^{3a} の1つの出現で置換されている、実施形態1～12、16～27及び31～35のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

40

【0133】

実施形態37。 R^3 は、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、2-プロパニル、ブチル、i-ブチル、2-ブタニル、3-メチル-2-ブタニル、i-ペンチル、3-ペンタニル、ネオペンチル、2, 4-ジメチルペンタニル及び $-CH_2-(CH_2)_{0 \sim 1}-R^{3a}$ から選択される、実施形態1～12、16～27及び31～36のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

【0134】

実施形態38。 R^{3a} は、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルであり、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルは、 R^{3b} の0～4つの出現で置換されており、各 R^{3b} は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、

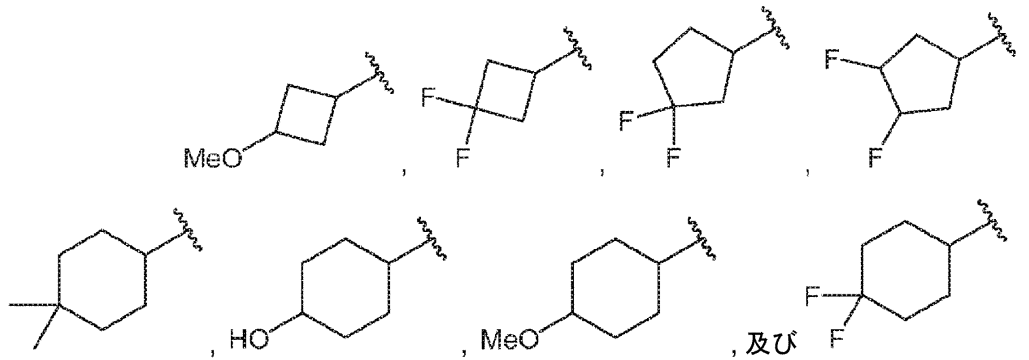
50

クロロ、フルオロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立に選択される、前述の実施形態のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

【0135】

実施形態39。 R^{3a} 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、アダマンタニル、

【化31】



10

から選択される、前述の実施形態のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

20

【0136】

実施形態40。 R^{3a} は、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであり、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルは、フルオロの0～2つの出現で置換されている、前述の実施形態のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

【0137】

実施形態41。 R^{2b} 及び R^{2e} のそれぞれは、水素及び非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルから独立に選択され； R^{2c} は、水素である、実施形態16～40のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

30

【0138】

実施形態42。 R^{2b} 及び R^{2e} のそれぞれは、水素及びメチルから独立に選択され； R^{2c} は、水素である、実施形態16～41のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

【0139】

実施形態43。 R^{2b} は、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル（例えば、メチル）であり； R^{2c} は、水素であり； R^{2e} は、水素及び非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択される、実施形態16～42のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

【0140】

実施形態44。 R^{2b} は、メチルであり、且つ R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 及び R^{2f} は、全て水素である、実施形態16～43のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

40

【0141】

実施形態45。 R^2 は、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、及びnは、1である、実施形態1～15及び31～44のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

【0142】

実施形態46。

50

【化 3 2】

は、二重結合である、実施形態 1、2、4～10、12～14、16、17、19～23、28、29 及び 31～45 のいずれか 1 つの化合物。

【0143】

実施形態 47。

【化 3 3】

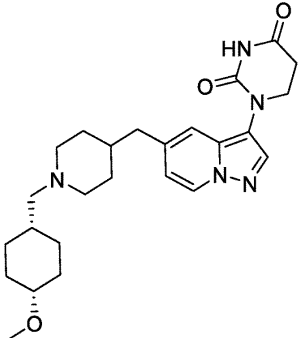
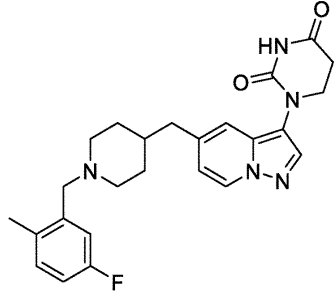
は、単結合である、前述の実施形態のいずれか 1 つの化合物。

【0144】

実施形態 48。下記から選択される実施形態 1 の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体：

【0145】

【表 1】

 1-(5-(((1-((1s,4s)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((1-(5-フルオロ-2-メチルベンジル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

【0146】

10

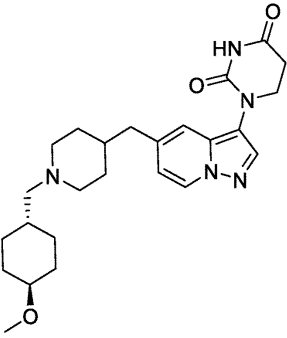
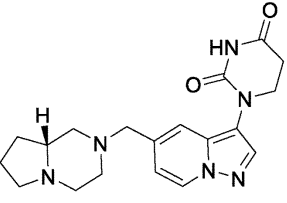
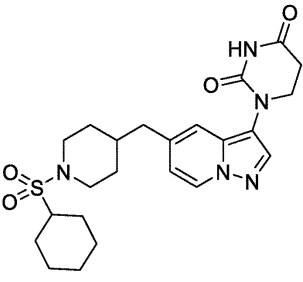
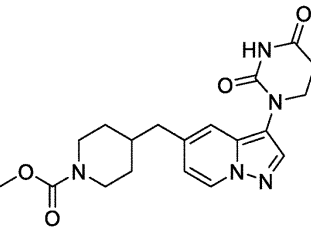
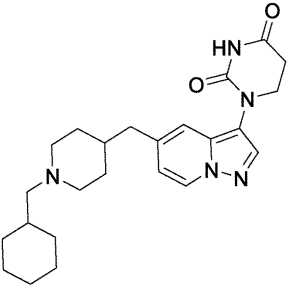
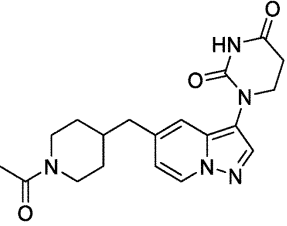
20

30

40

50

【表 2】

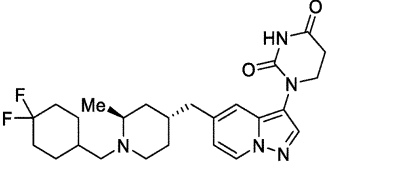
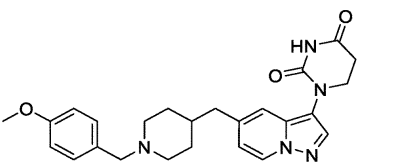
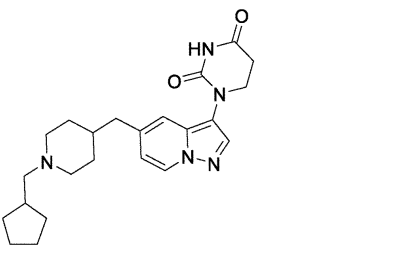
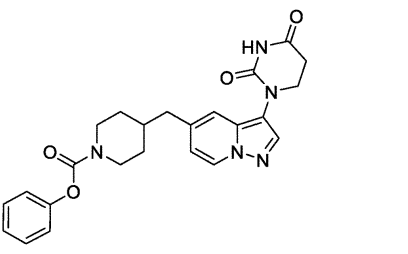
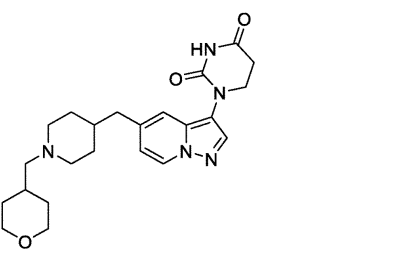
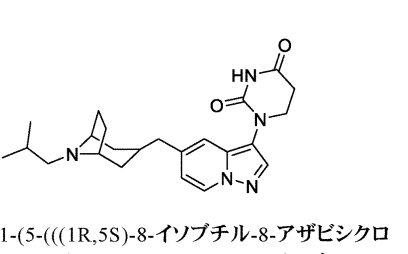
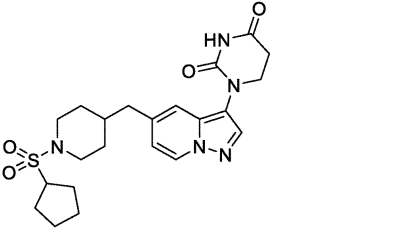
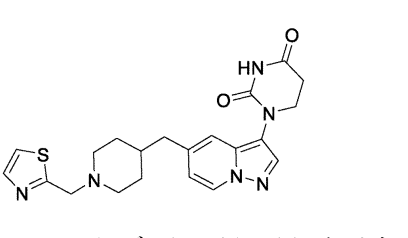
 1-(5-(((1r,4r)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 (R)-1-(5-((ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	10
 1-(5-((1-(シクロヘキシルスルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 メチル 4-((3-(2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート	20
 1-(5-((1-(シクロヘキシルメチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((1-アセチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	30

40

【 0 1 4 7 】

50

【表 3】

 1-(5-(((2S,4R)-1-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((1-(4-メトキシベンジル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-((1-(シクロペンチルメチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 フェニル 4-((3-(2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート
 1-(5-((1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((1R,5S)-8-イソブチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-((1-(シクロペンチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((1-(チアゾール-2-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

【 0 1 4 8 】

10

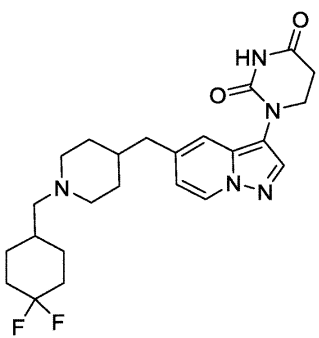
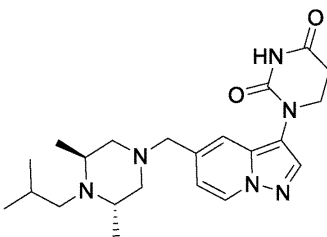
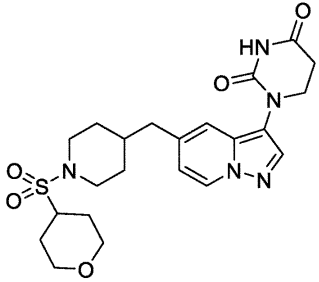
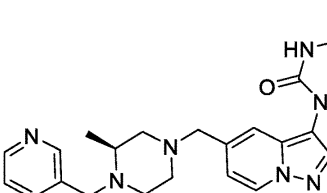
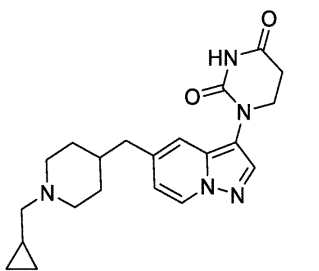
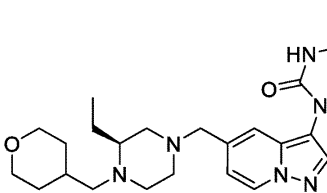
20

30

40

50

【表 4】

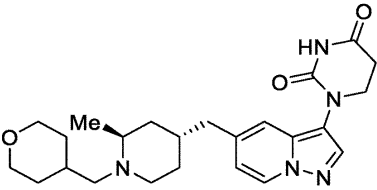
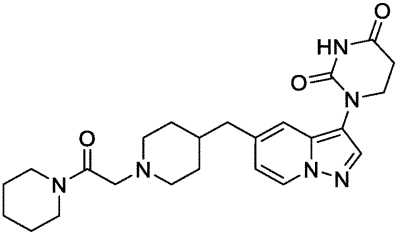
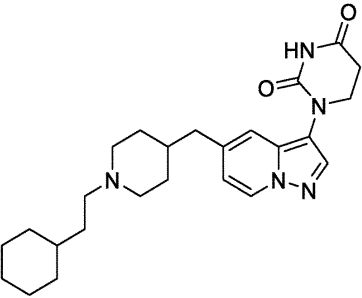
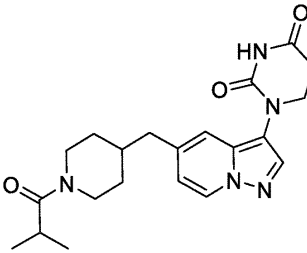
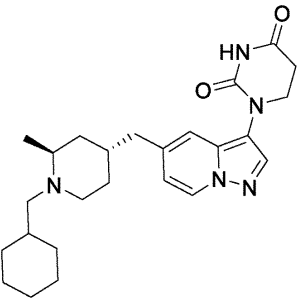
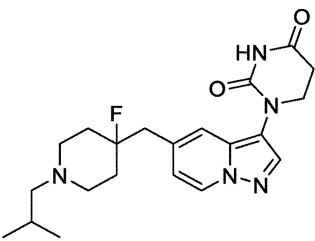
 1-(5-(((1-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((3S,5S)-4-イソブチル-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	10
 1-(5-(((1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 (S)-1-(5-((3-メチル-4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	20
 1-(5-(((1-(シクロプロピルメチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 (S)-1-(5-((3-エチル-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	30

40

【 0 1 4 9 】

50

【表 5】

 1-(5-(((2S,4R)-2-メチル-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((1-(2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-((1-(2-シクロヘキシルエチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((1-(イソブチリル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-(((2S,4R)-1-(シクロヘキシルメチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((4-フルオロ-1-イソブチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

【 0 1 5 0 】

10

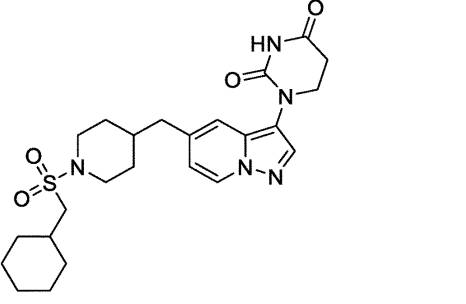
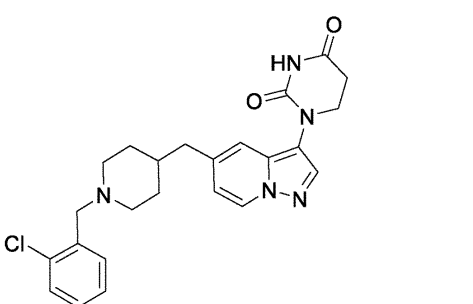
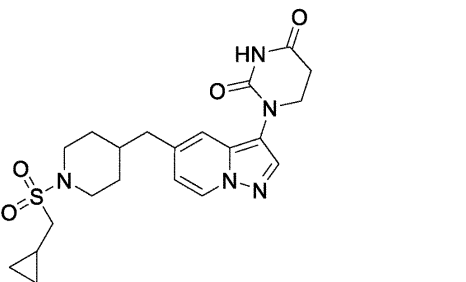
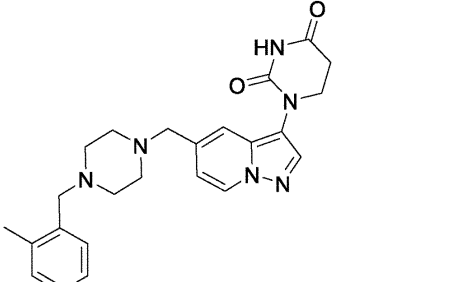
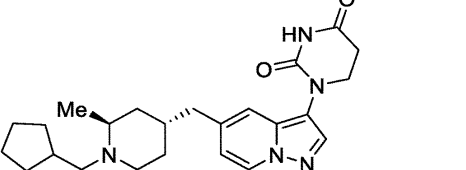
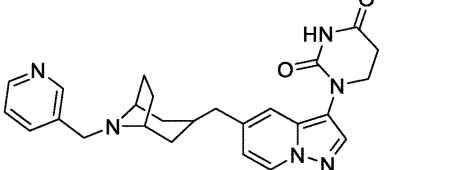
20

30

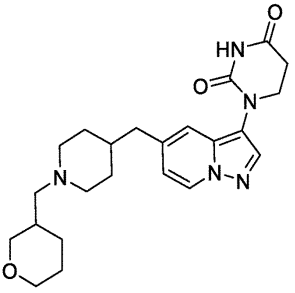
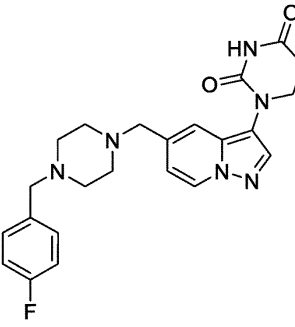
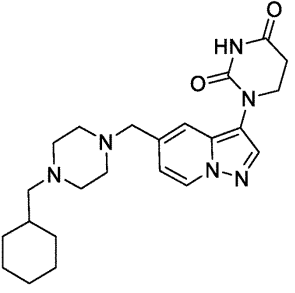
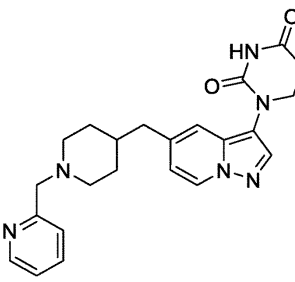
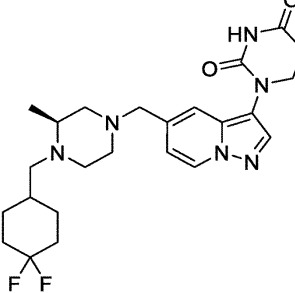
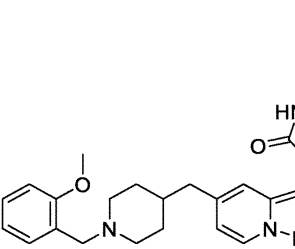
40

50

【表 6】

 1-(5-((1-((シクロヘキシルメチル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((1-(2-クロロベンジル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	10
 1-(5-((1-((シクロプロピルメチル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((4-(2-メチルベンジル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	20
 1-(5-(((2S,4R)-1-(シクロペンチルメチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((1R,5S)-8-(ピリジン-3-イルメチル)-8-アザビスシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	30

【表 7】

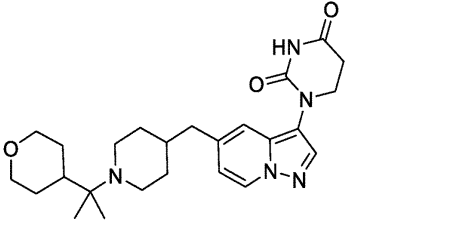
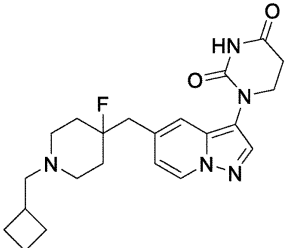
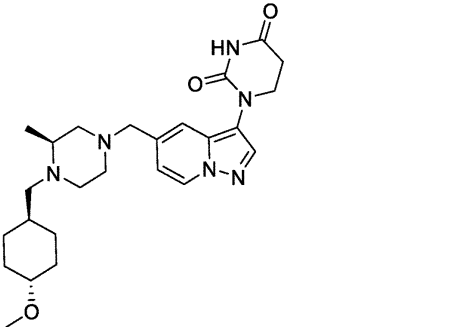
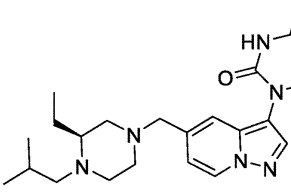
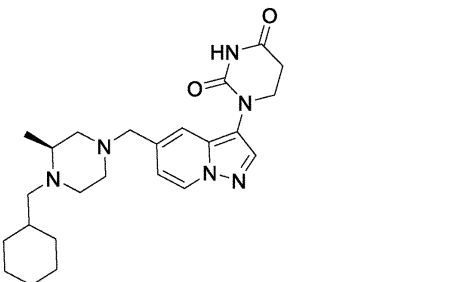
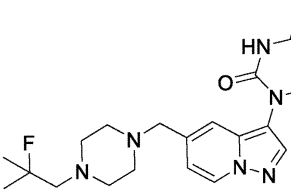
 1-(5-((1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((4-(4-フルオロベンジル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	10
 1-(5-((4-(シクロヘキシルメチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((1-(ピリジン-2-イルメチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	20
 (S)-1-(5-((4-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((1-(2-メトキシベンジル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	30

40

【 0 1 5 2 】

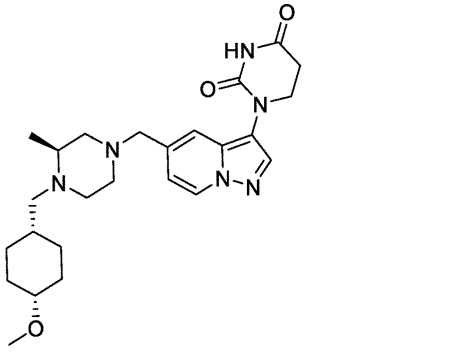
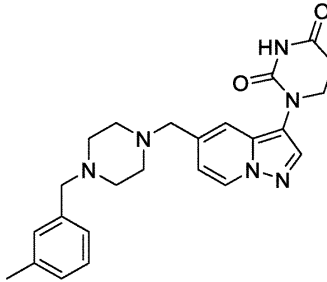
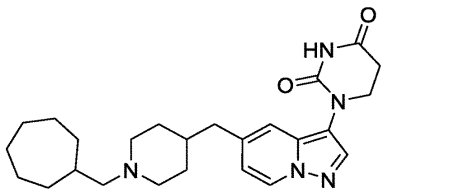
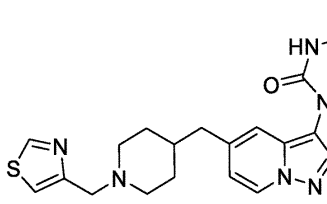
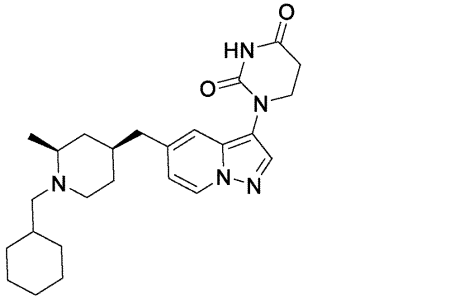
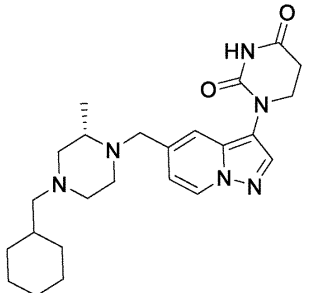
50

【表 8】

 1-(5-((1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((1-(シクロブチルメチル)-4-フルオロピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	10
 1-(5-(((S)-4-(((1r,4S)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 (S)-1-(5-((3-エチル-4-イソブチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	20
 (S)-1-(5-((4-(シクロヘキシルメチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((4-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	30
		40

【 0 1 5 3 】

【表 9】

 1-(5-(((S)-4-(((1s,4R)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((4-(3-メチルベンジル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-((1-(シクロヘプチルメチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((1-(チアゾール-4-イルメチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-(((2S,4S)-1-(シクロヘキシルメチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 (S)-1-(5-((4-(シクロヘキシルメチル)-2-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

【 0 1 5 4 】

10

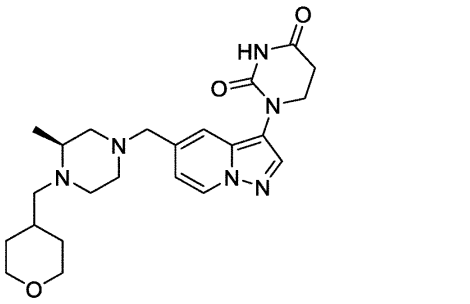
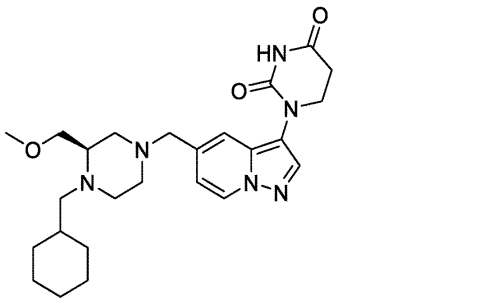
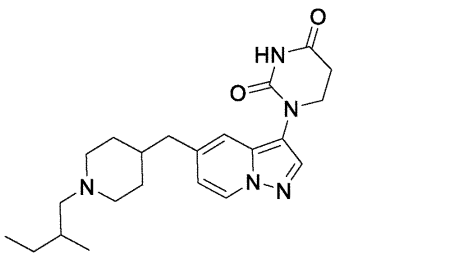
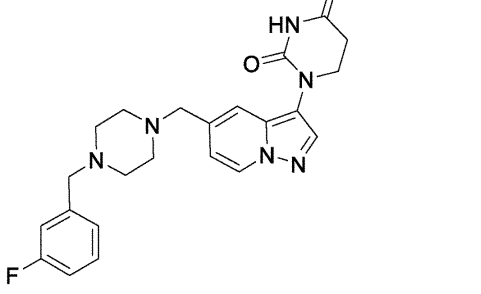
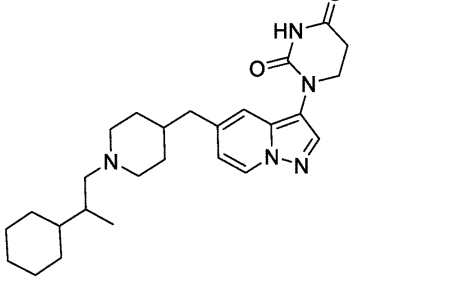
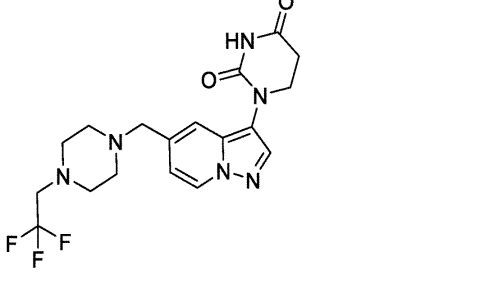
20

30

40

50

【表 10】

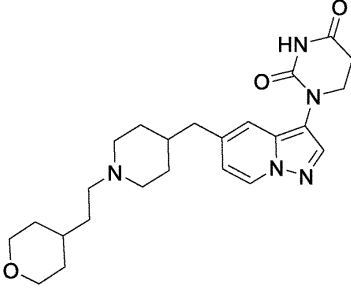
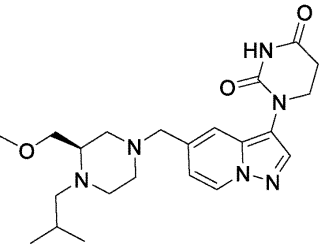
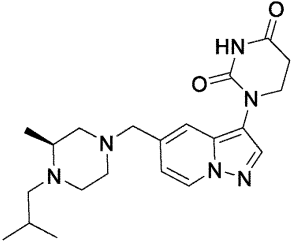
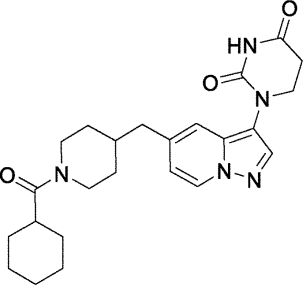
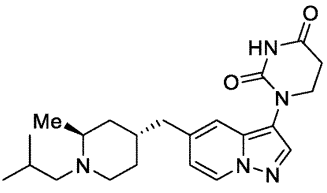
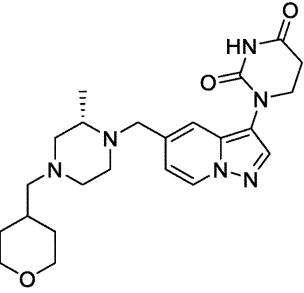
 (S)-1-((5-((3-メチル-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 (R)-1-((5-((4-(シクロヘキシルメチル)-3-(メトキシメチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	10
 1-((5-((1-(2-メチルブチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-((5-((4-(3-フルオロベンジル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	20
 1-((5-((1-(2-シクロヘキシルプロピル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-((5-((4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	30

40

【0155】

50

【表 1 1】

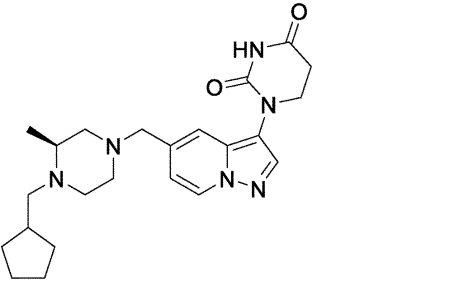
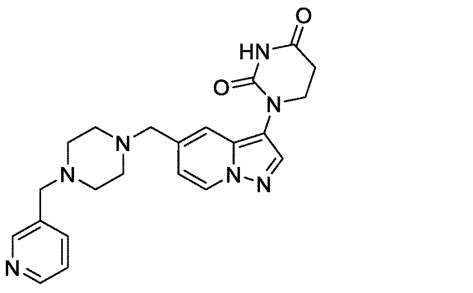
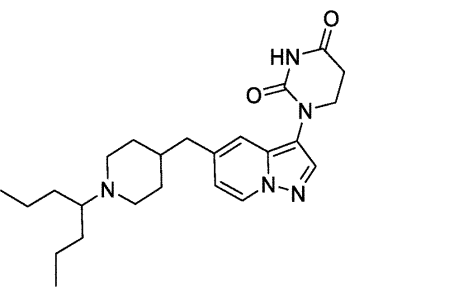
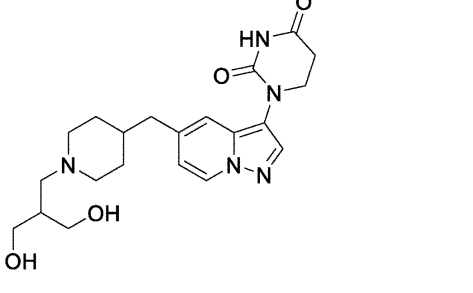
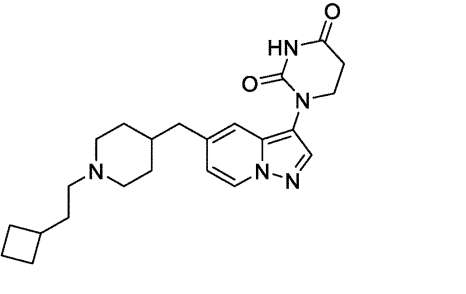
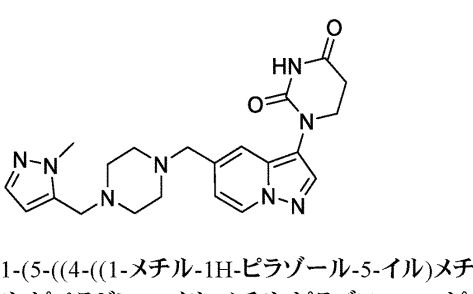
 1-(5-((1-(2-(4-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyridin-2-yl)ethyl)ethyl)piperidin-4-yl)methyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)imidazo[2,4-b]pyridine-2,4(1H,3H)-dione	 (R)-1-(5-((4-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyridin-2-yl)-3-(methoxymethyl)piperazin-1-yl)methyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)imidazo[2,4-b]pyridine-2,4(1H,3H)-dione	10
 (S)-1-(5-((4-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyridin-2-yl)-3-methylpiperazin-1-yl)methyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)imidazo[2,4-b]pyridine-2,4(1H,3H)-dione	 1-(5-((1-(cyclohexanecarbonyl)piperidin-4-yl)methyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)imidazo[2,4-b]pyridine-2,4(1H,3H)-dione	20
 1-(5-(((2S,4R)-1-isopropyl-2-methylpiperidin-4-yl)methyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)imidazo[2,4-b]pyridine-2,4(1H,3H)-dione	 (S)-1-(5-((2-methyl-4-((2,3,4,5-tetrahydropyridin-2-yl)-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)methyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)imidazo[2,4-b]pyridine-2,4(1H,3H)-dione	30

40

【 0 1 5 6 】

50

【表 1 2】

 (S)-1-(5-((4-(シクロペンチルメチル)-3-メチル ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジ ン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジ オン	 1-(5-((4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1- イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジ ヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-((1-(ヘプタン-4-イル)ピペリジン-4-イル)メ チル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピ リミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((1-(3-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)プロ ピル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a] ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)- ジオン
 1-(5-((1-(2-シクロブチルエチル)ピペリジン-4- イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジ ヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((4-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチ ル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピ リジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジ オン

【 0 1 5 7 】

10

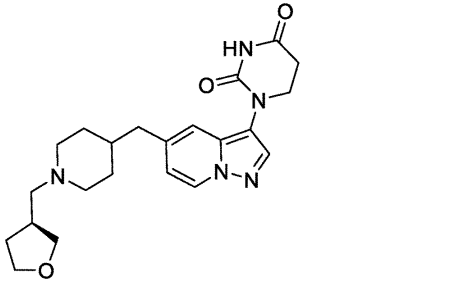
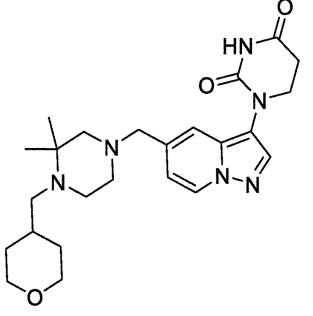
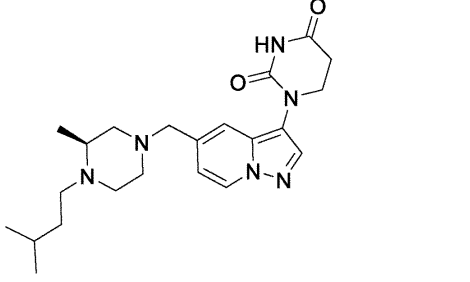
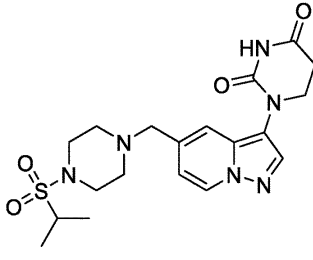
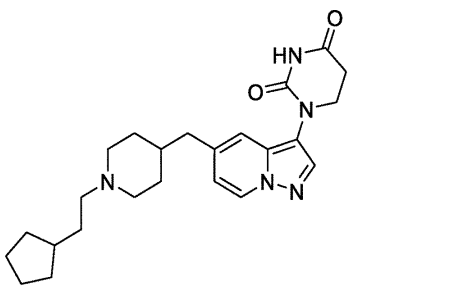
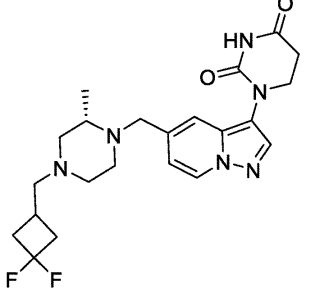
20

30

40

50

【表 1 3】

 (S)-1-(5-((1-((テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((3,3-ジメチル-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 (S)-1-(5-((4-イソペンチル-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((4-(イソプロピルスルホニル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-((1-(2-シクロペンチルエチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 (S)-1-(5-((4-((3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル)-2-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

【 0 1 5 8 】

10

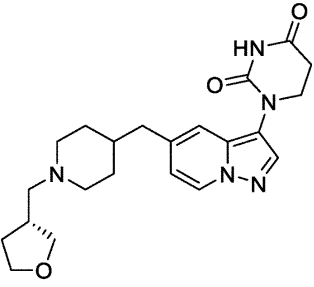
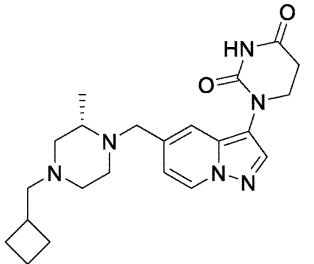
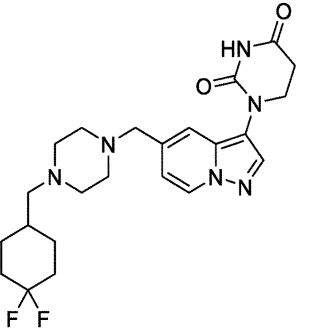
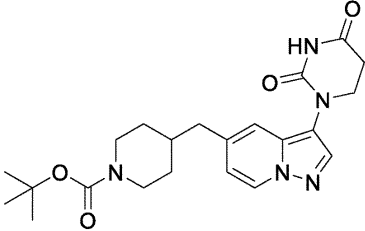
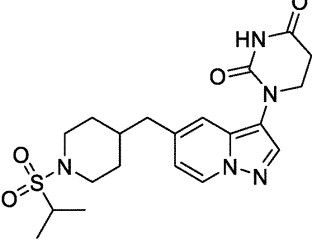
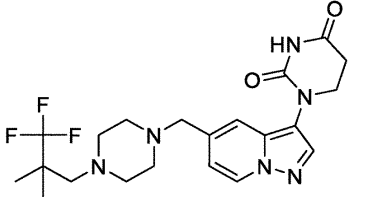
20

30

40

50

【表 1 4】

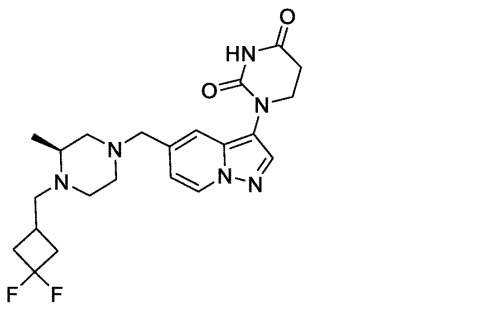
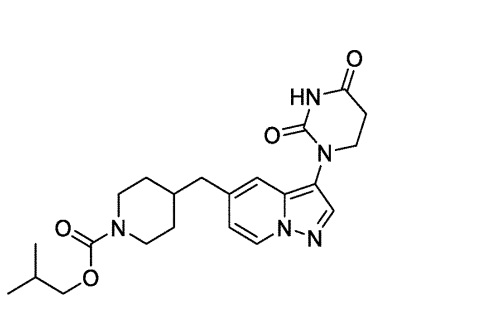
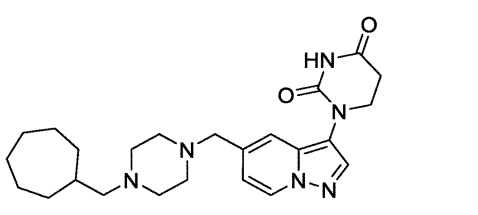
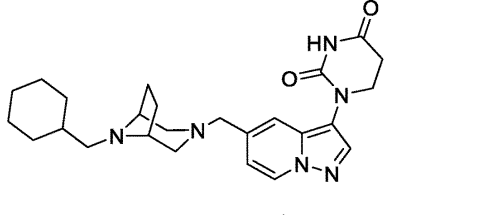
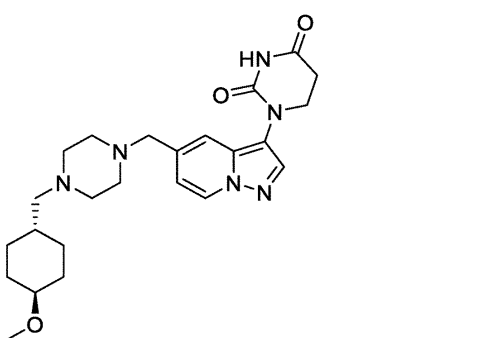
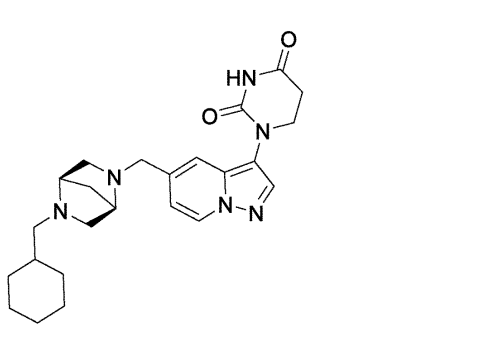
 (R)-1-(5-((1-((テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 (S)-1-(5-((4-(シクロプロチルメチル)-2-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	10
 1-(5-((4-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 tert-ブチル 4-((3-(2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート	20
 1-(5-((1-(イソプロピルスルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((4-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	30

【 0 1 5 9 】

40

50

【表 1 5】

 (S)-1-(5-((4-((3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 イソブチル 4-((3-(2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート
 1-(5-((4-(シクロヘプチルメチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((1R,5S)-8-(シクロヘキシルメチル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-((4-(((1r,4r)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((1R,4R)-5-(シクロヘキシルメチル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

【 0 1 6 0 】

10

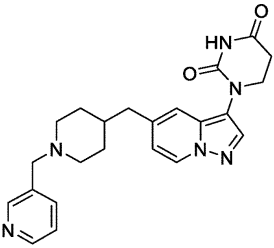
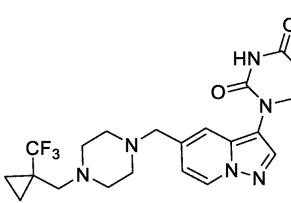
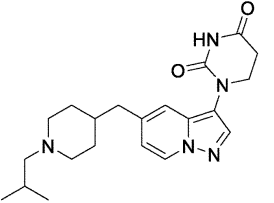
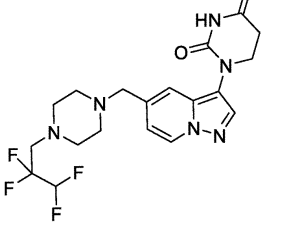
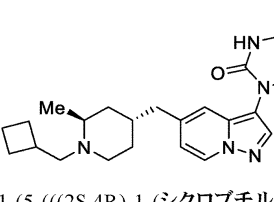
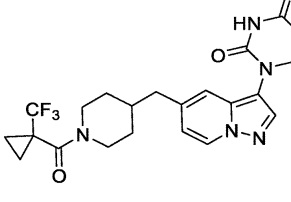
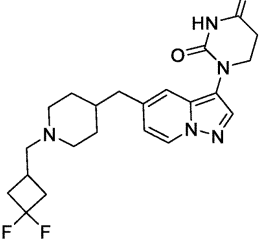
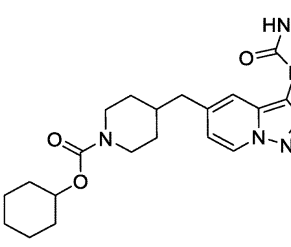
20

30

40

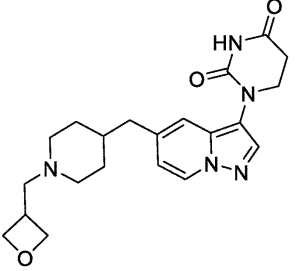
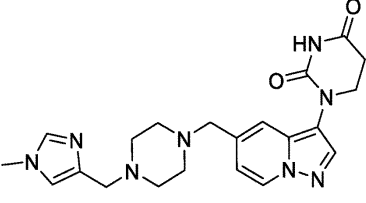
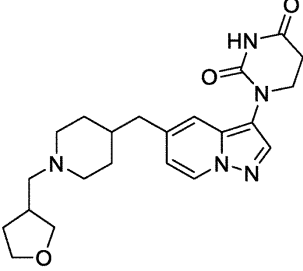
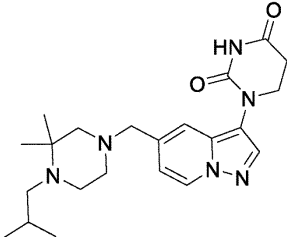
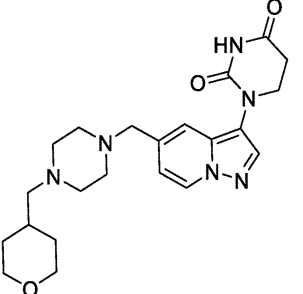
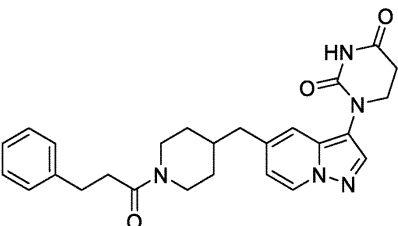
50

【表 16】

 1-(5-((1-(ピリジン-3-イルメチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((4-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	10
 1-(5-((1-イソプロピルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((4-(2,2,3,3-テトラフルオロプロピル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	20
 1-(5-((2S,4R)-1-(シクロブチルメチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((1-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	30
 1-(5-((1-((3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル)	 シクロヘキシル 4-((3-(2,4-ジオキソテトラヒドロ	40

【0161】

【表 17】

ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン  1-(5-((1-(オキセタン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	ピリミジン-1(2H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート  1-(5-((4-((1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	10
 1-(5-((1-((テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((4-イソブチル-3,3-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	20
 1-(5-((4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((1-(3-フェニルプロパノイル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	30

10

20

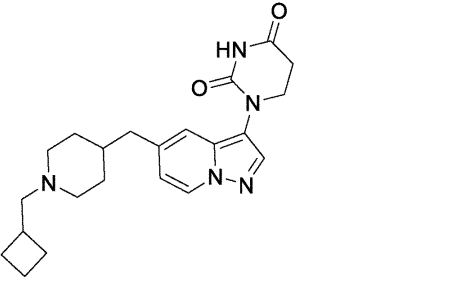
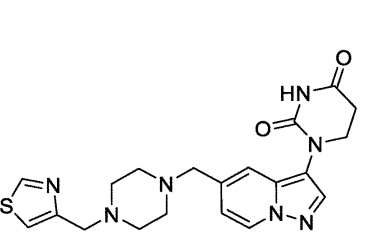
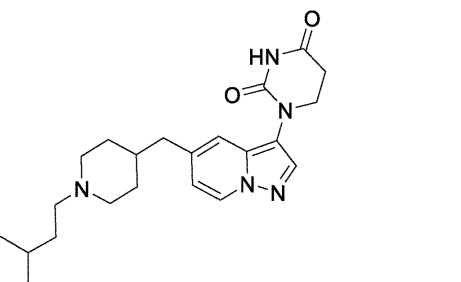
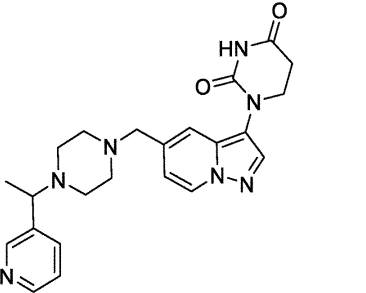
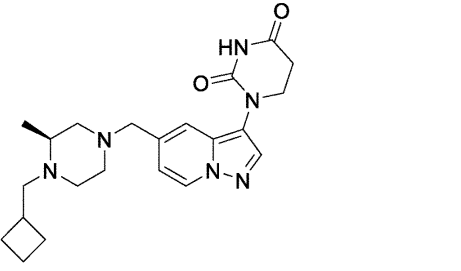
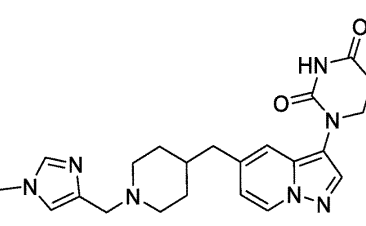
30

40

【0162】

50

【表 1 8】

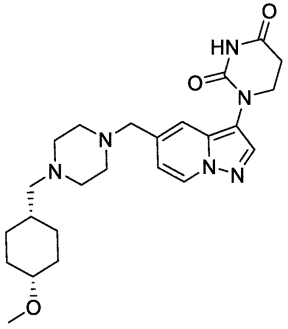
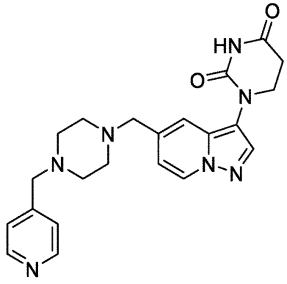
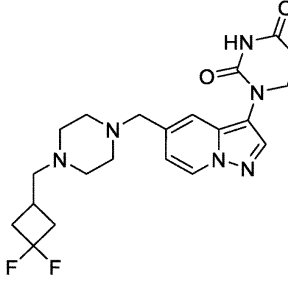
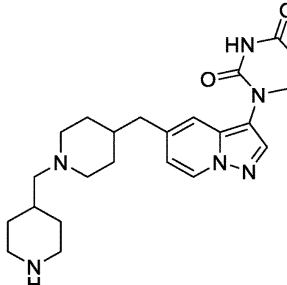
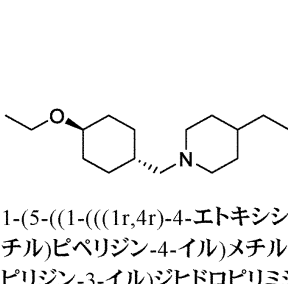
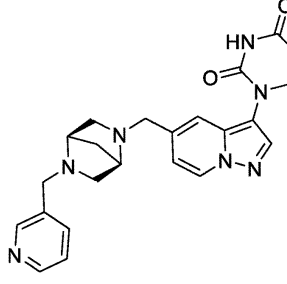
 1-(5-((1-(シクロプロチルメチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((4-(チアゾール-4-イルメチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	10
 1-(5-((1-イソペンチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((4-(1-(ピリジン-3-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	20
 (S)-1-(5-((4-(シクロプロチルメチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((1-((1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	30

【 0 1 6 3 】

40

50

【表 19】

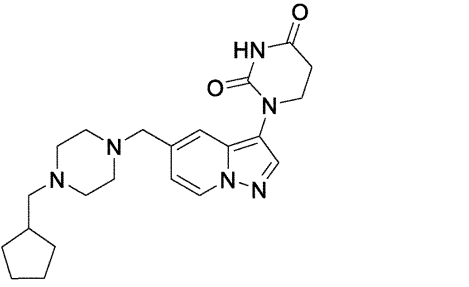
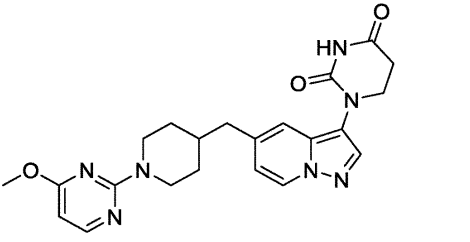
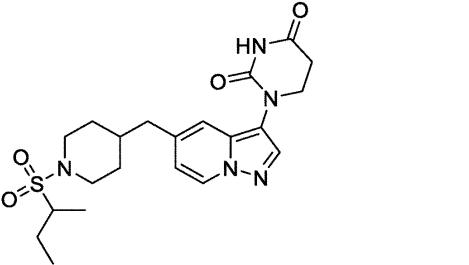
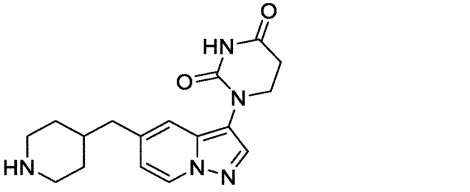
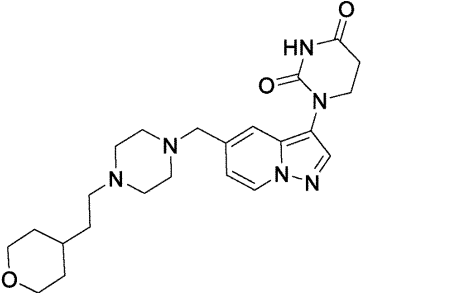
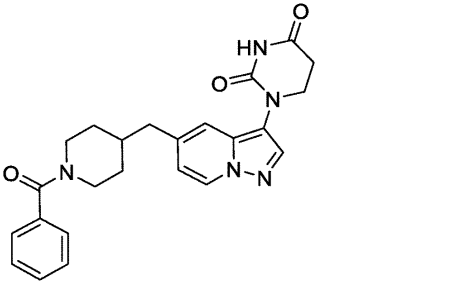
 1-(5-(((4-((1s,4s)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((4-(ピリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	10
 1-(5-(((4-((3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((4-(ピペリジン-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	20
 1-(5-(((1-(((1r,4r)-4-エトキシシクロヘキシル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((1R,4R)-5-(ピリジン-3-イル)メチル)-2,5-ジアザビスシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	30

40

【0164】

50

【表 20】

 1-(5-((4-(シクロペンチルメチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((1-(4-メトキシピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-((1-(sec-ブチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-((4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

【0165】

10

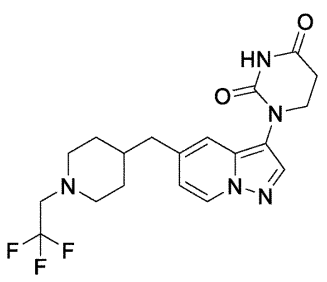
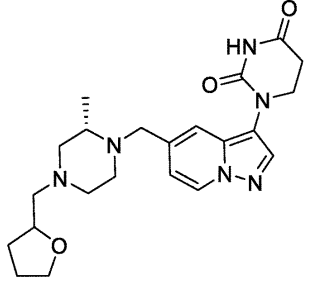
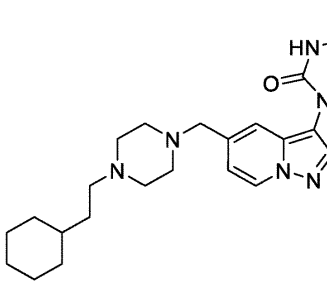
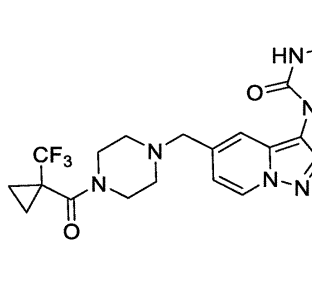
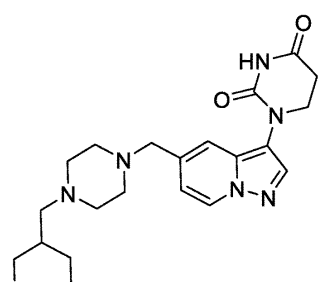
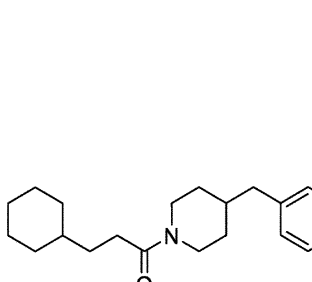
20

30

40

50

【表 2 1】

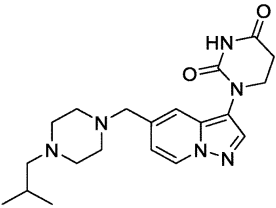
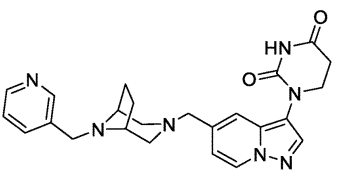
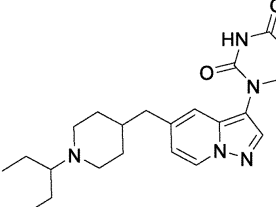
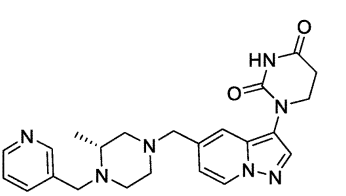
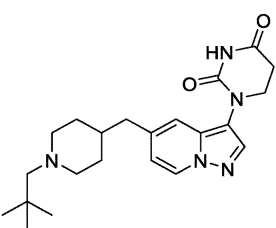
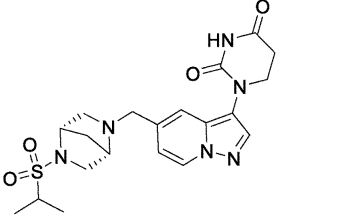
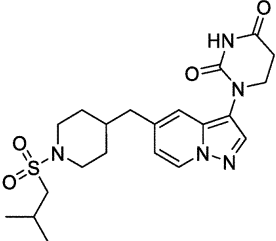
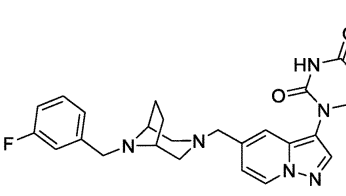
 1-(5-(((1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2S)-2-メチル-4-((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	10
 1-(5-(((4-(2-シクロヘキシルエチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((4-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	20
 1-(5-(((4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((1-(3-シクロヘキシルプロパノイル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	30

【 0 1 6 6 】

40

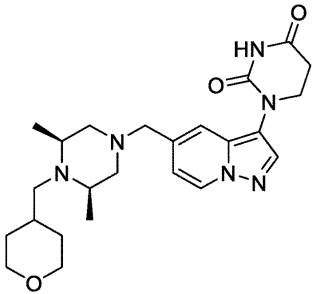
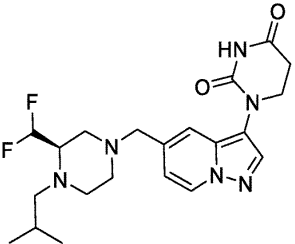
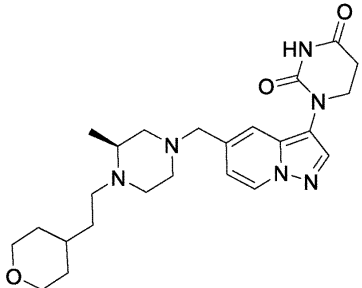
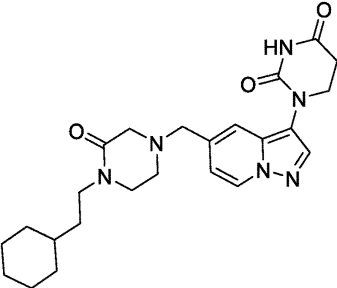
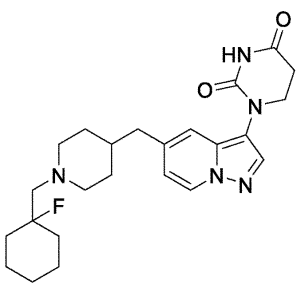
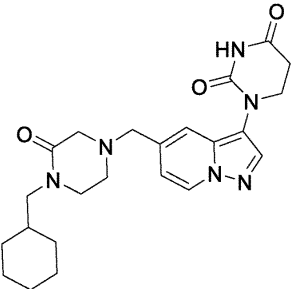
50

【表 2 2】

 1-(5-((4-イソブチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((1R,5S)-8-(ピリジン-3-イルメチル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	10
 1-(5-((1-(ペンタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 (R)-1-(5-((3-メチル-4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	20
 1-(5-((1-(ネオペンチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((1S,4S)-5-(イソプロピルスルホニル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	30
 1-(5-((1-(イソブチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((1R,5S)-8-(3-フルオロベンジル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	40

【 0 1 6 7 】

【表 2 3】

 1-(5-(((3S,5R)-3,5-ジメチル-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 (R)-1-(5-((3-(ジフルオロメチル)-4-イソブチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 (S)-1-(5-((3-メチル-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((4-(2-シクロヘキシルエチル)-3-オキソピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-((1-((1-フルオロシクロヘキシル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((4-(シクロヘキシルメチル)-3-オキソピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

【 0 1 6 8 】

10

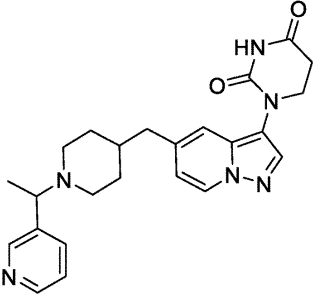
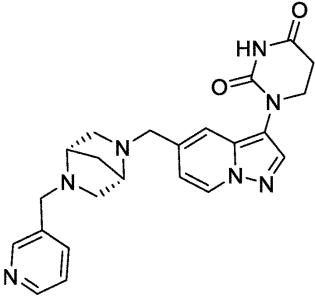
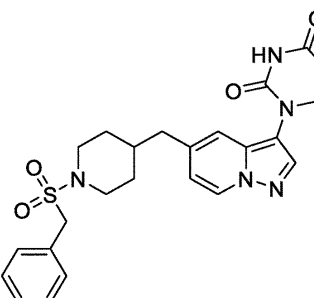
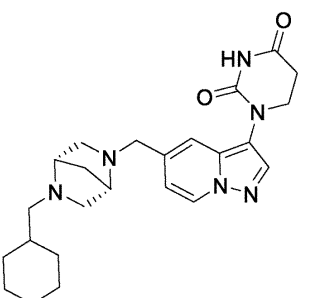
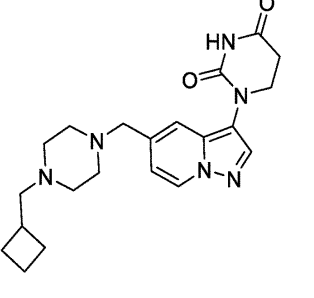
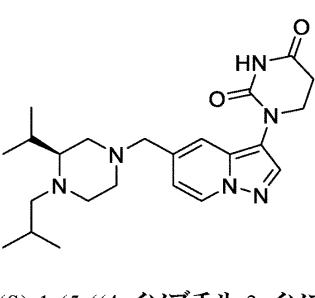
20

30

40

50

【表 2 4】

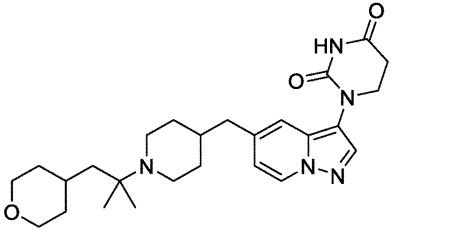
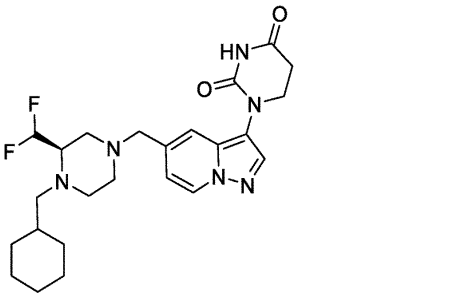
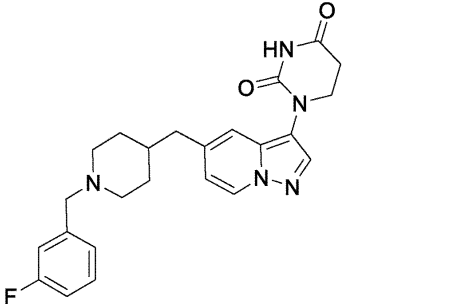
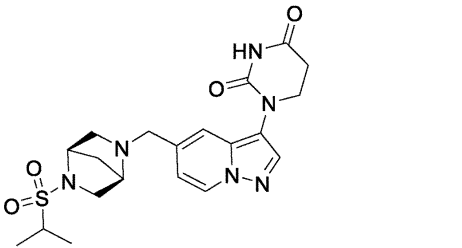
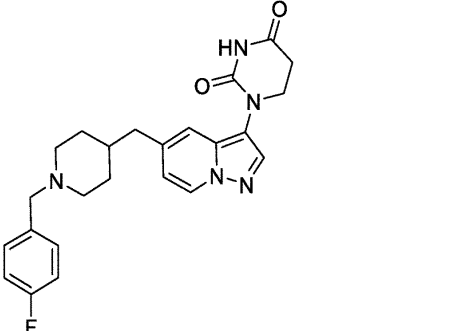
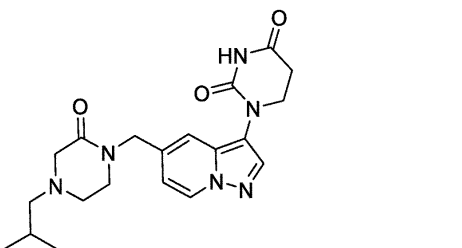
 1-(5-((1-(1-(ピリジン-3-イル)エチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((1S,4S)-5-(ピリジン-3-イルメチル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	10
 1-(5-((1-(ベンジルスルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((1S,4S)-5-(シクロヘキシルメチル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	20
 1-(5-((4-(シクロブチルメチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 (S)-1-(5-((4-イソブチル-3-イソプロピルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	30

40

【 0 1 6 9 】

50

【表 2 5】

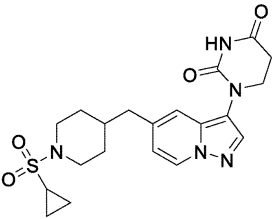
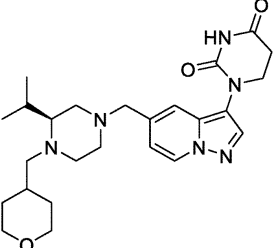
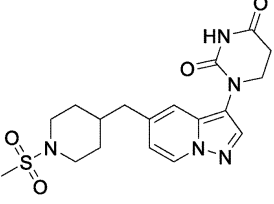
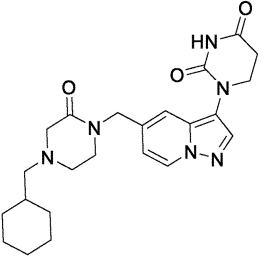
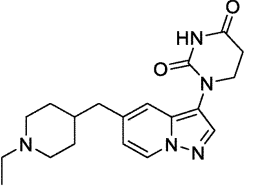
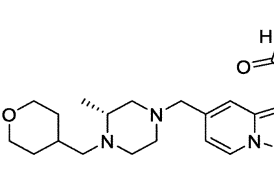
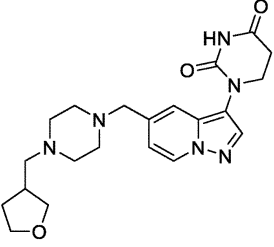
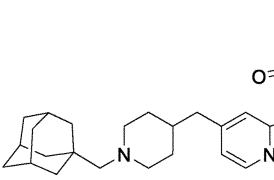
 1-(5-((1-(2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 (R)-1-(5-((4-(シクロヘキシルメチル)-3-(ジフルオロメチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	10
 1-(5-((1-(3-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((1R,4R)-5-(イソプロピルスルホニル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	20
 1-(5-((1-(4-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((4-イソブチル-2-オキソピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	30

40

【 0 1 7 0 】

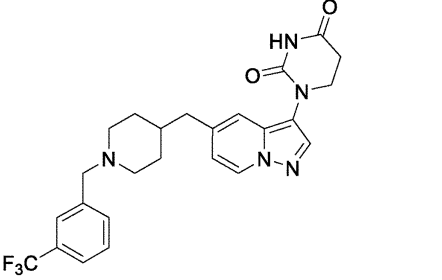
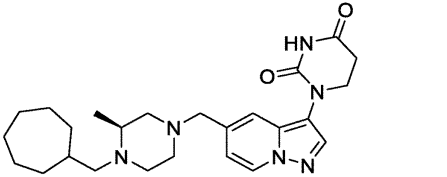
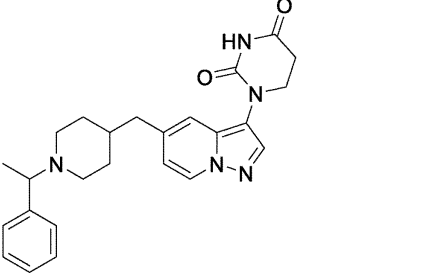
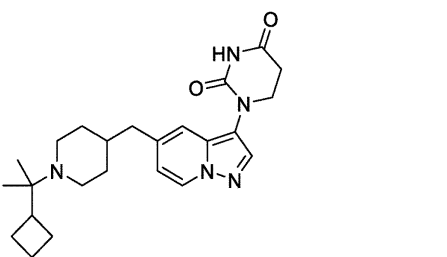
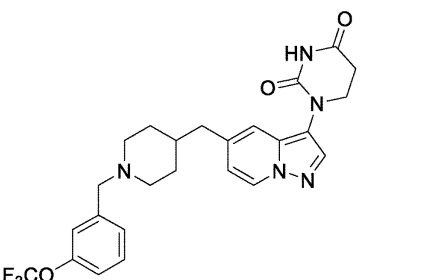
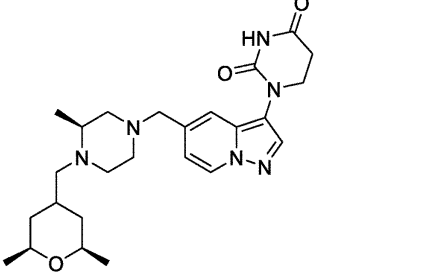
50

【表 2 6】

 1-(5-((1-(シクロプロピルスルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 (S)-1-(5-((3-イソプロピル-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	10
 1-(5-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((4-(シクロヘキシルメチル)-2-オキソピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	20
 1-(5-((1-エチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 (R)-1-(5-((3-メチル-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	30
 1-(5-((4-((テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)ピ	 1-(5-((1-(((3r,5r,7r)-アダマンタン-1-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジ	40

【0 1 7 1】

【表 2 7】

ベラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン -3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	オン
 1-(5-((1-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペ リジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン -3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 (S)-1-(5-((4-(シクロヘプチルメチル)-3-メチル ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジ ン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-((1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル) メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロ ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((1-(2-シクロプロチルプロパン-2-イル)ピペ リジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3- イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-((1-(3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピ ペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン -3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((3S)-4-(((2R,6S)-2,6-ジメチルテトラヒド ロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3-メチルピペラジ ン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イ ル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

【 0 1 7 2】

10

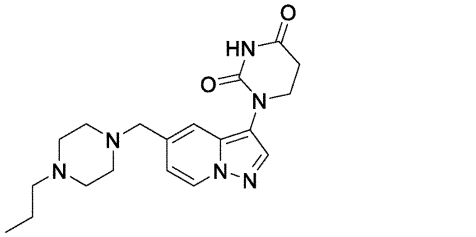
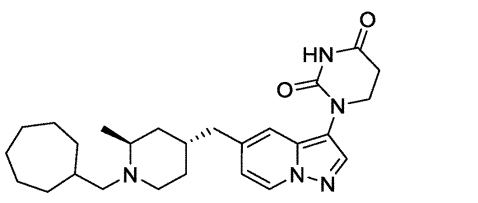
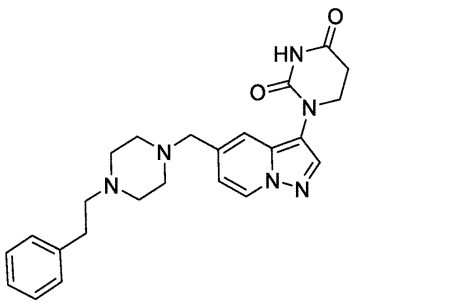
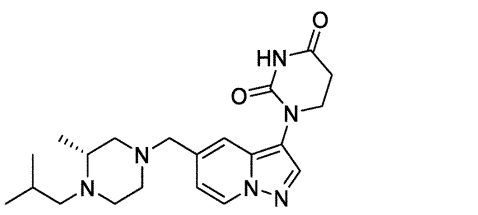
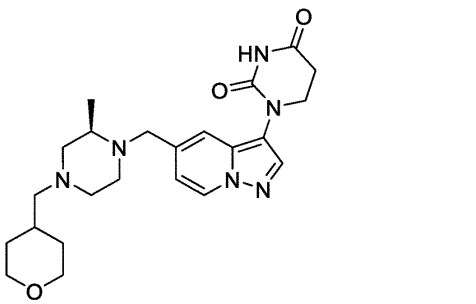
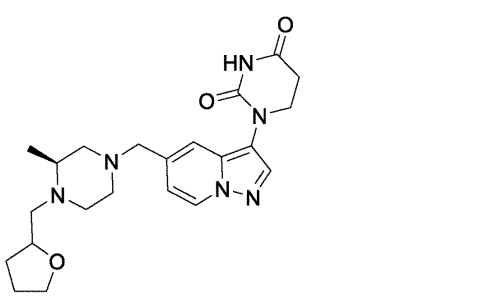
20

30

40

50

【表 28】

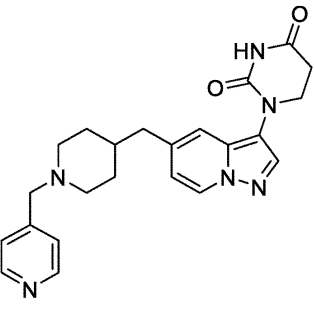
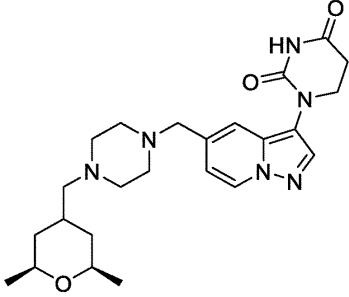
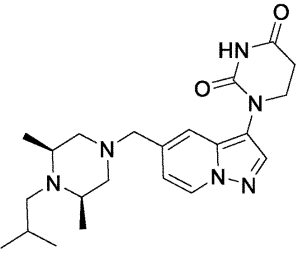
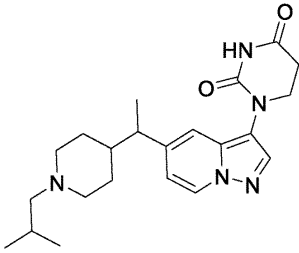
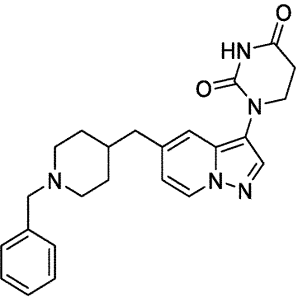
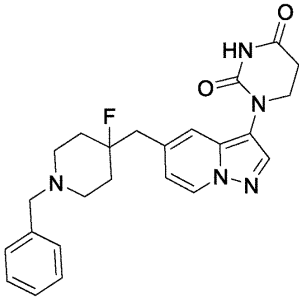
 1-(5-((4-プロピルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2S,4R)-1-(シクロヘプチルメチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	10
 1-(5-((4-フェネチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 (R)-1-(5-((4-イソブチル-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	20
 (R)-1-(5-((2-メチル-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((3S)-3-メチル-4-((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	30

【0173】

40

50

【表 2 9】

 1-(5-((1-(ピリジン-4-イルメチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((4-(((2R,6S)-2,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-(((3S,5R)-4-イソブチル-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(1-(1-イソブチルピペリジン-4-イル)エチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-((1-ベンジルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((1-ベンジル-4-フルオロピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

【 0 1 7 4】

10

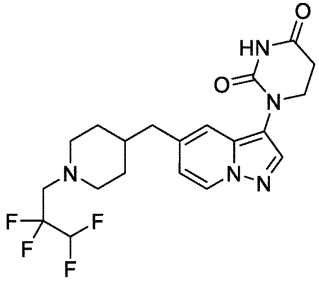
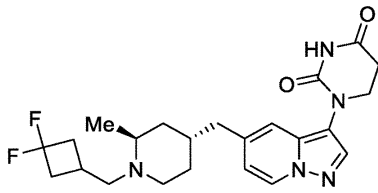
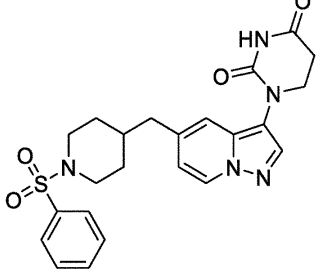
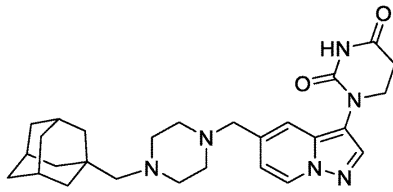
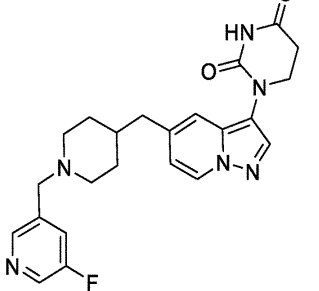
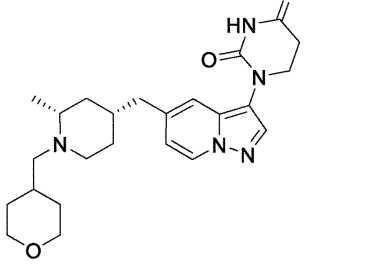
20

30

40

50

【表 3 0】

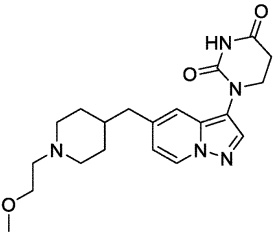
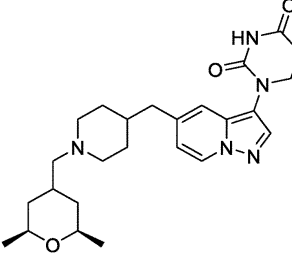
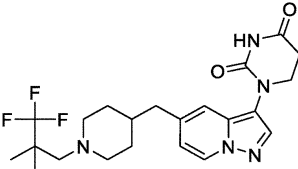
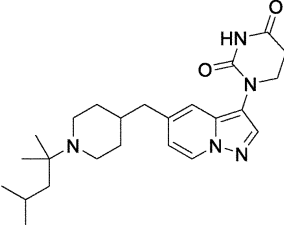
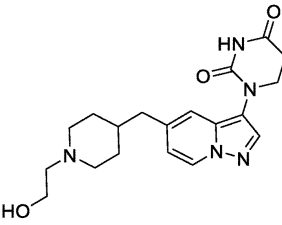
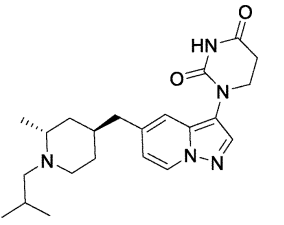
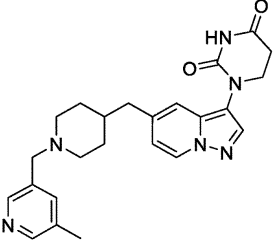
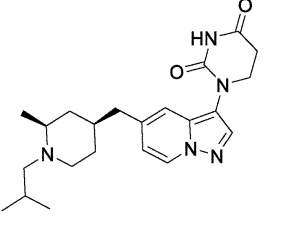
 1-(5-((1-(2,2,3,3-テトラフルオロプロピル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2S,4R)-1-((3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	10
 1-(5-((1-(フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((4-(((3r,5r,7r)-アダマンタン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	20
 1-(5-((1-((5-フルオロピリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2R,4R)-2-メチル-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	30

【 0 1 7 5 】

40

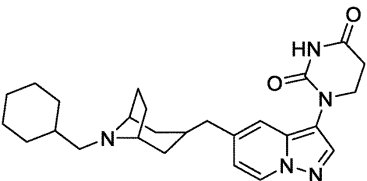
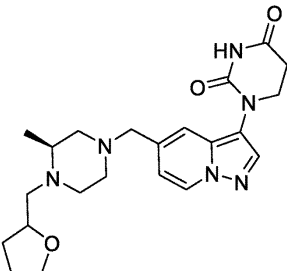
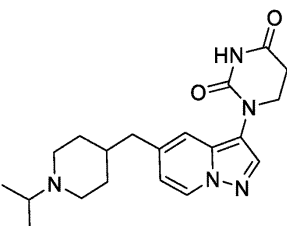
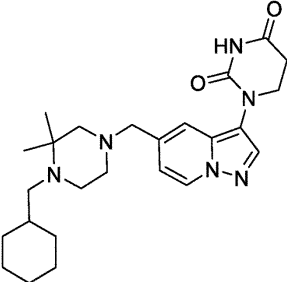
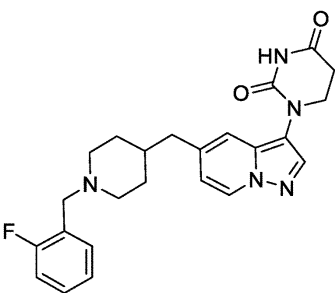
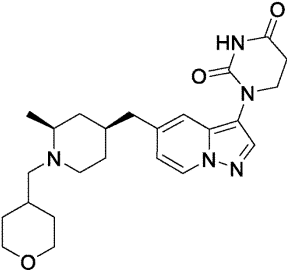
50

【表 3 1】

 1-(5-((1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((1-(((2R,6S)-2,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	10
 1-(5-((1-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((1-(2,4-ジメチルペンタン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	20
 1-(5-((1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((1-((2R,4S)-1-イソブチル-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	30
 1-(5-((1-((5-メチルピリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((1-((2S,4S)-1-イソブチル-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	40

【 0 1 7 6 】

【表 3 2】

リジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン  1-(5-(((1R,5S)-8-(シクロヘキシルメチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	ル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン  1-(5-(((3S)-3-メチル-4-((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-((1-イソプロピルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((4-(シクロヘキシルメチル)-3,3-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-((1-(2-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2S,4S)-2-メチル-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

【 0 1 7 7 】

10

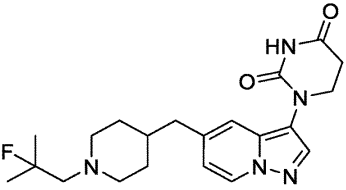
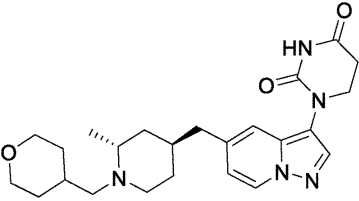
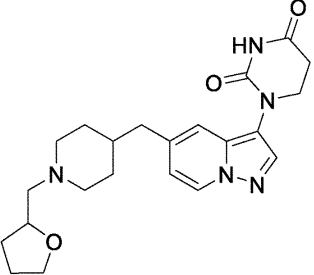
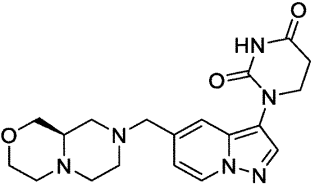
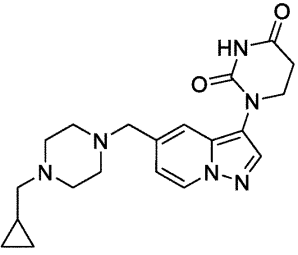
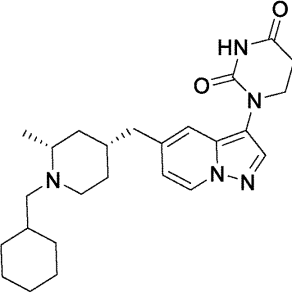
20

30

40

50

【表 3 3】

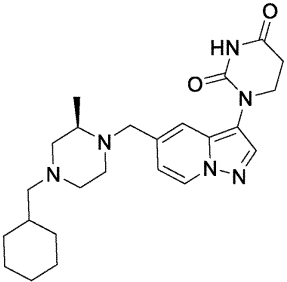
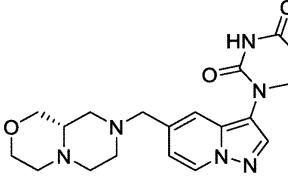
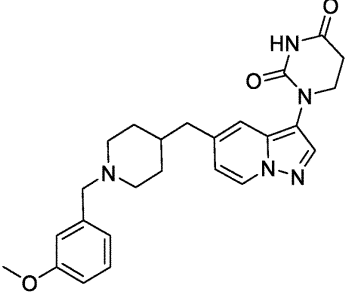
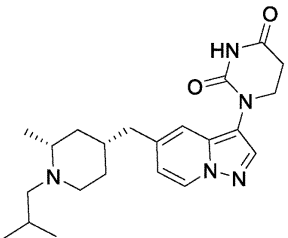
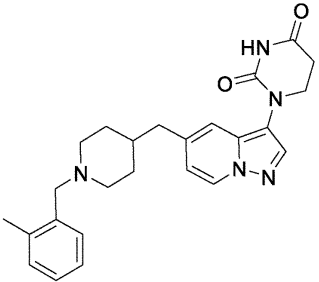
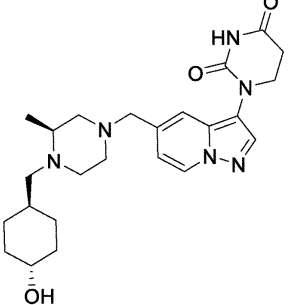
 1-(5-(((1-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2R,4S)-2-メチル-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	10
 1-(5-(((1-((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 (R)-1-(5-((ヘキサヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8(1H)-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	20
 1-(5-((4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2R,4R)-1-(シクロヘキシルメチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	30

【0178】

40

50

【表 3 4】

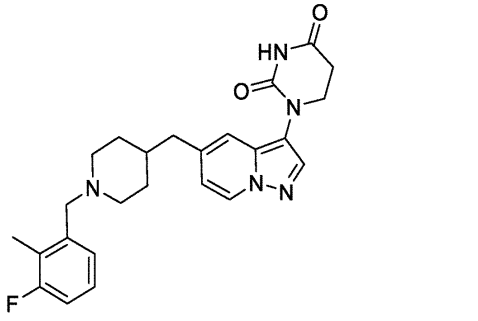
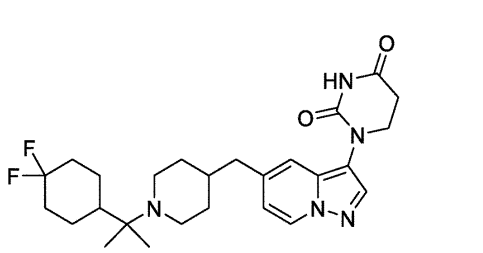
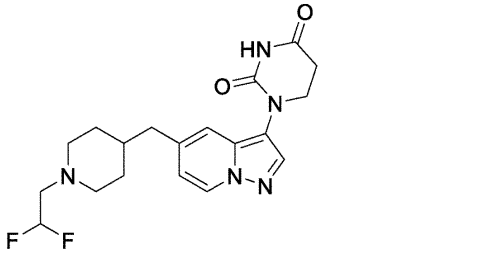
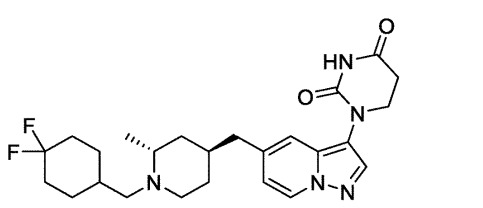
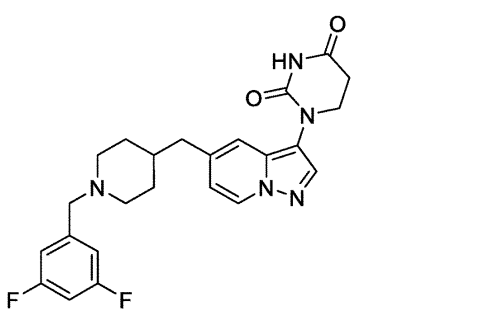
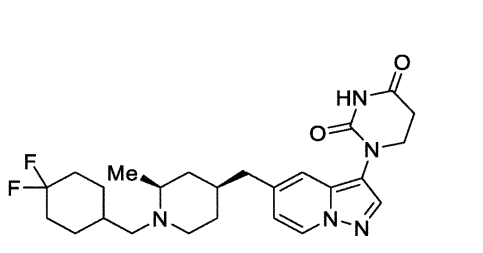
 (R)-1-(5-((4-(シクロヘキシルメチル)-2-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 (S)-1-(5-((ヘキサヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8(1H)-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	10
 1-(5-((1-(3-メトキシベンジル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2R,4R)-1-イソプロチル-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	20
 1-(5-((1-(2-メチルベンジル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((S)-4-(((1r,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	30

40

【 0 1 7 9 】

50

【表 3 5】

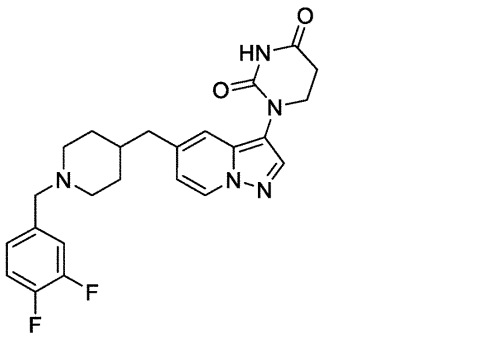
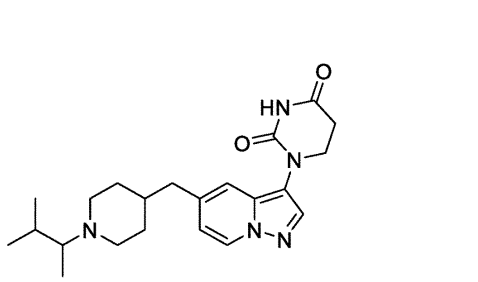
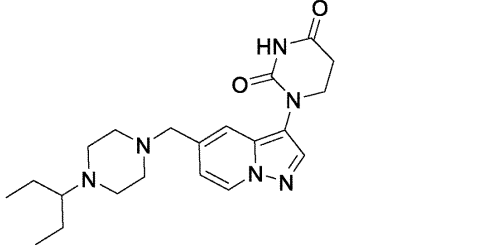
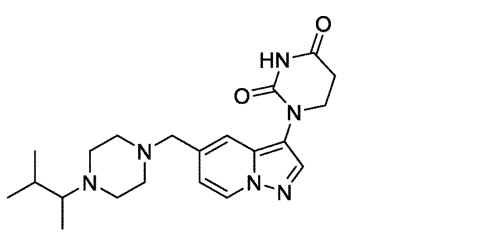
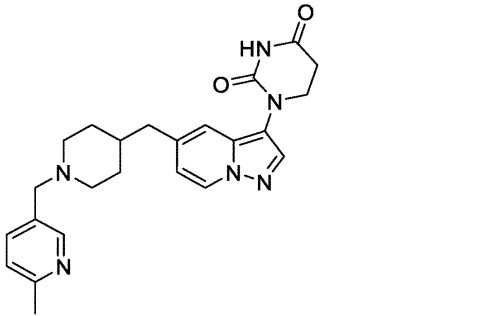
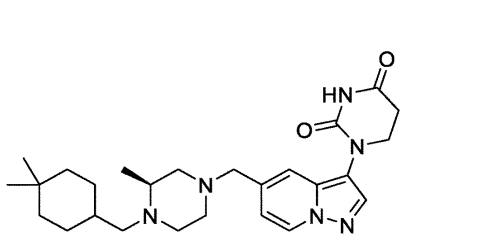
 1-(5-((1-(3-フルオロ-2-メチルベンジル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((1-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)プロパン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	10
 1-(5-((1-(2,2-ジフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2R,4S)-1-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	20
 1-(5-((1-(3,5-ジフルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2S,4S)-1-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	30

【 0 1 8 0 】

40

50

【表 3 6】

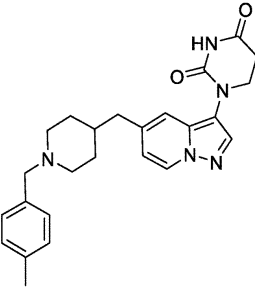
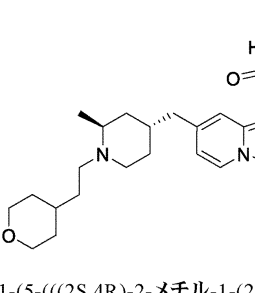
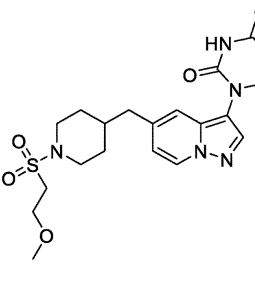
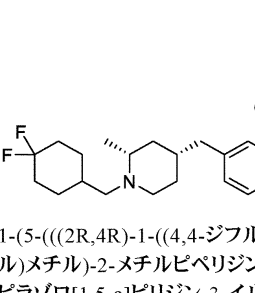
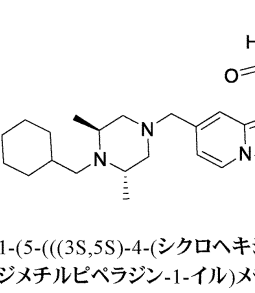
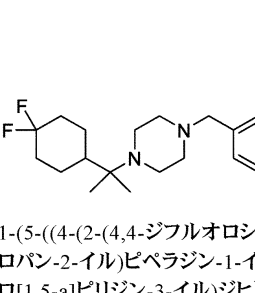
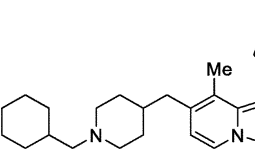
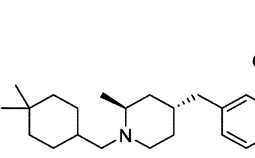
 1-(5-((1-(3,4-ジフルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((1-(3-メチルブタン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	10
 1-(5-((4-(ペンタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((4-(3-メチルブタン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	20
 1-(5-((1-((6-メチルピリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 (S)-1-(5-((4-((4,4-ジメチルシクロヘキシル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	30

【0181】

40

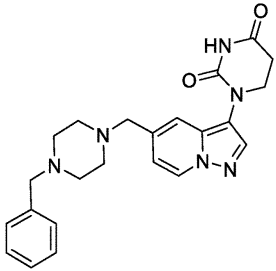
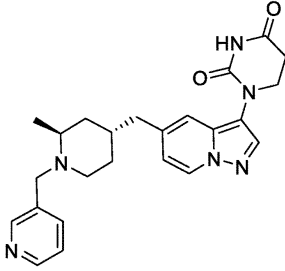
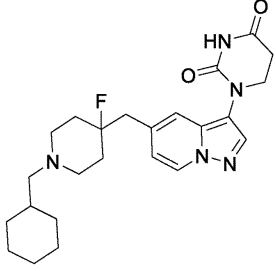
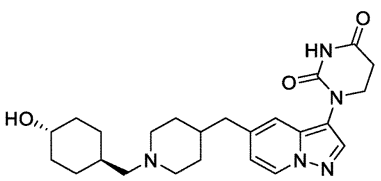
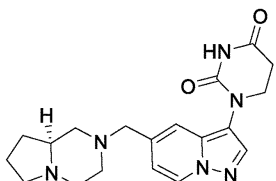
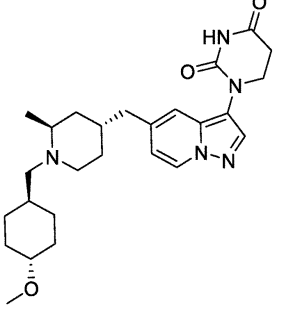
50

【表 3 7】

 1-(5-((1-(4-メチルベンジル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2S,4R)-2-メチル-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	10
 1-(5-((1-(2-メトキエチル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2R,4R)-1-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	20
 1-(5-(((3S,5S)-4-(シクロヘキシルメチル)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((4-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)プロパン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	30
 1-(5-((1-(シクロヘキシルメチル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン	 1-(5-(((2S,4R)-1-((4,4-ジメチルシクロヘキシル)メチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)	40

【 0 1 8 2 】

【表 3 8】

-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-((4-ベンジルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2S,4R)-2-メチル-1-(ピリジン-3-イルメチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-((1-(シクロヘキシルメチル)-4-フルオロピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((1-(((1r,4r)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 (S)-1-(5-((ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2S,4R)-1-(((1r,4S)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

【0183】

10

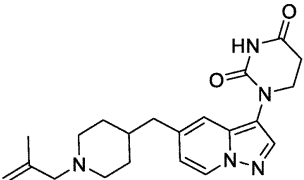
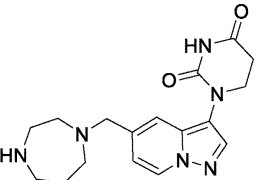
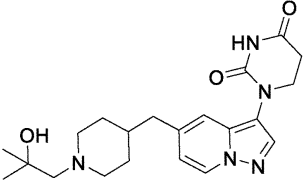
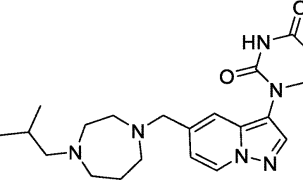
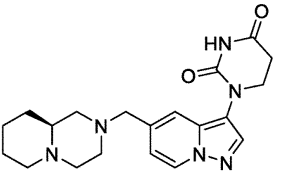
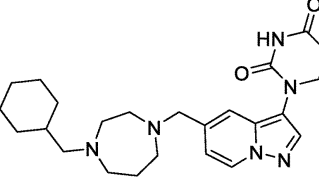
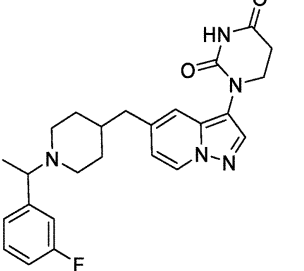
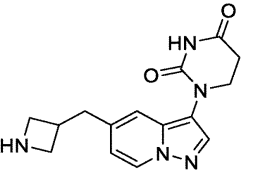
20

30

40

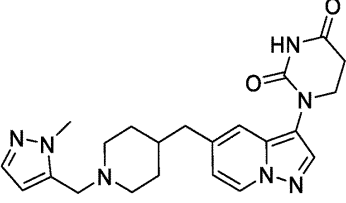
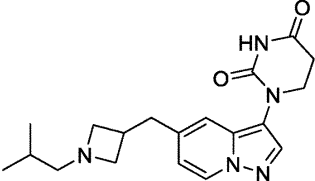
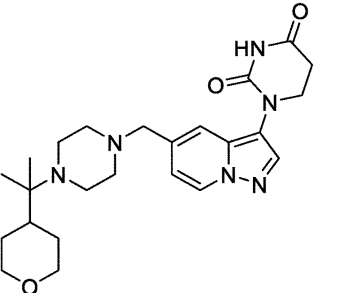
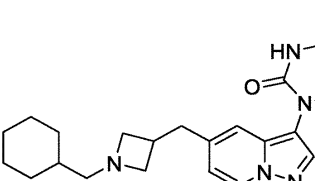
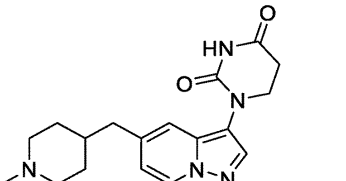
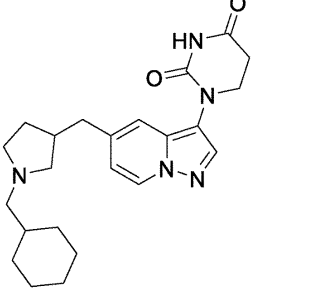
50

【表 3 9】

 1-(5-((1-(2-メチルアリル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	10
 1-(5-((1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((4-イソブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	20
 (S)-1-(5-((オクタヒドロ-2H-ピリド[1,2-a]ピラジン-2-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((4-(シクロヘキシルメチル)-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	30
 1-(5-((1-(1-(3-フルオロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(アゼチジン-3-イルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	40

【 0 1 8 4】

【表 40】

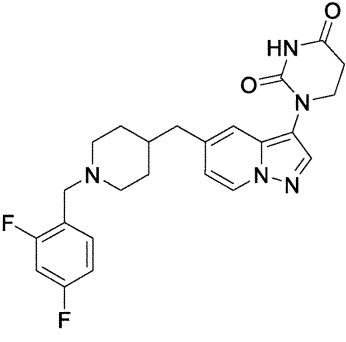
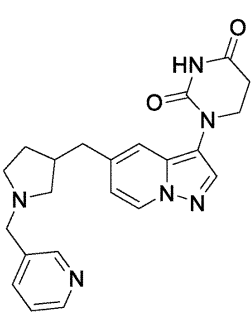
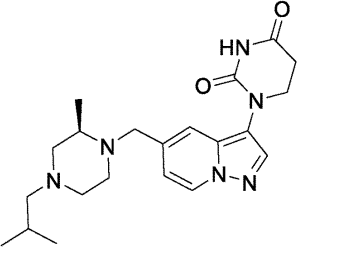
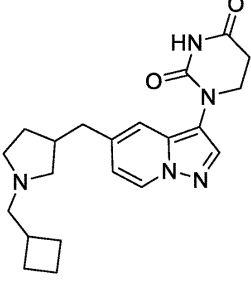
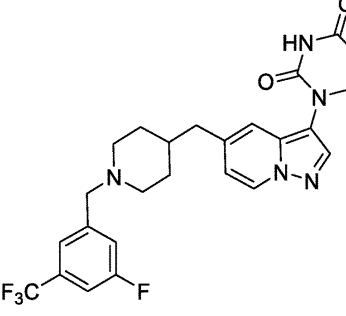
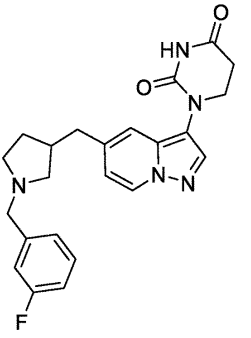
 1-(5-(((1-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((1-(イソプロチルアゼチジン-3-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	10
 1-(5-((4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((1-(シクロヘキシルメチル)アゼチジン-3-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	20
 1-(5-((1-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((1-(シクロヘキシルメチル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	30

【0185】

40

50

【表 4 1】

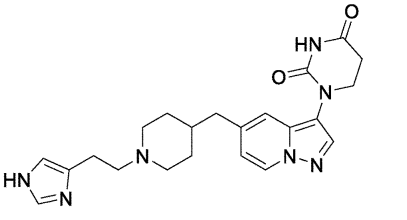
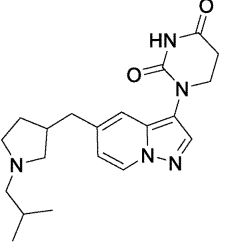
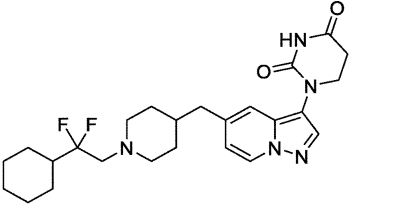
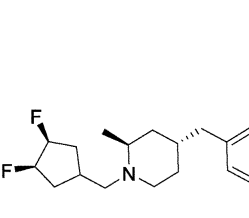
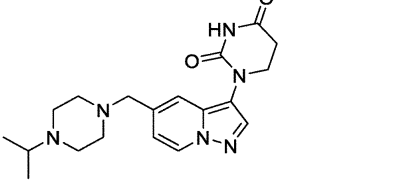
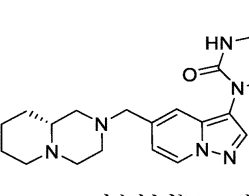
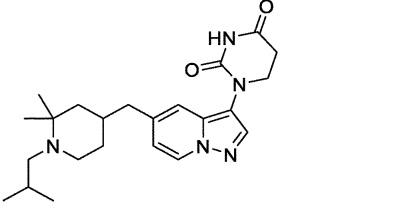
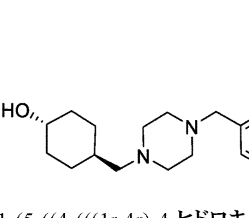
 1-(5-((1-(2,4-ジフルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((1-(ピリジン-3-イルメチル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	10
 (R)-1-(5-((1-(4-イソブチル-2-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((1-(シクロブチルメチル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	20
 1-(5-((1-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((1-(3-フルオロベンジル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	30

40

【 0 1 8 6 】

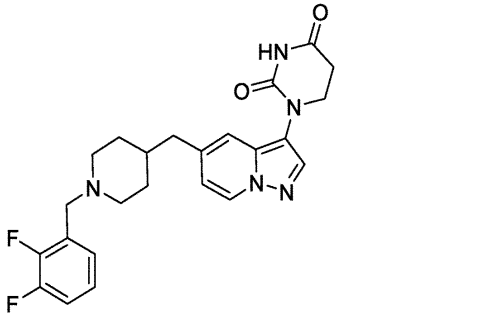
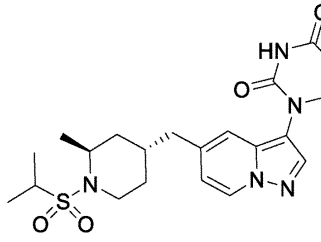
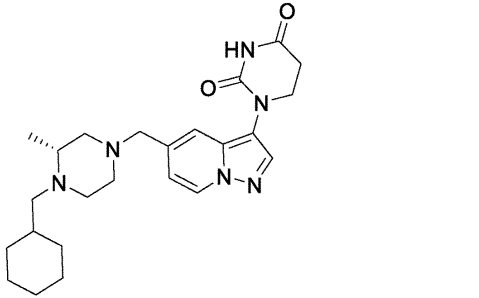
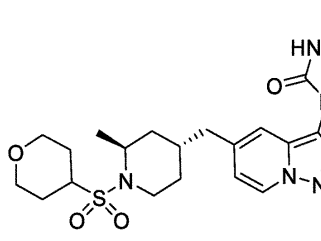
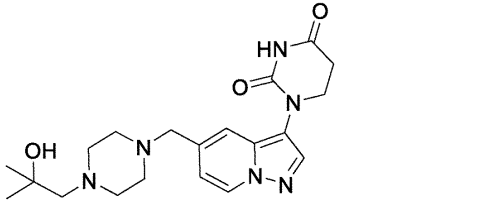
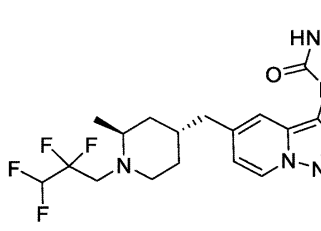
50

【表 4 2】

 1-(5-((1-(2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((1-(1-イソブチルピロリジン-3-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	10
 1-(5-((1-(2-(シクロヘキシル-2,2-ジフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2S,4R)-1-(((3R,4S)-3,4-ジフルオロシクロペンチル)メチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	20
 1-(5-((4-イソプロピルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 (R)-1-(5-((オクタヒドロ-2H-ピリド[1,2-a]ピラジン-2-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	30
 1-(5-((1-(1-イソブチル-2,2-ジメチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((4-(((1r,4r)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	40

【 0 1 8 7 】

【表 4 3】

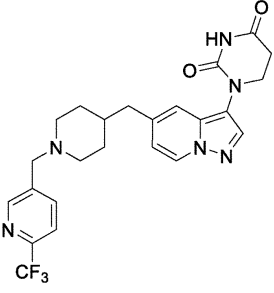
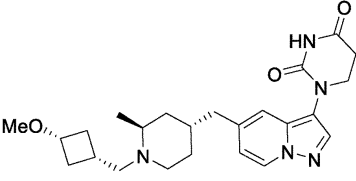
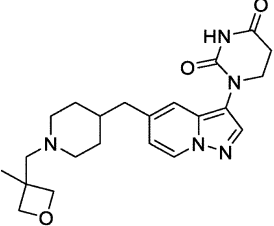
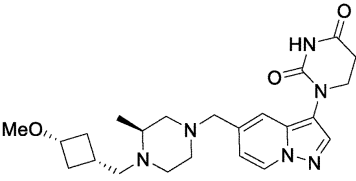
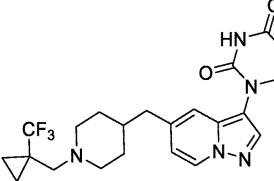
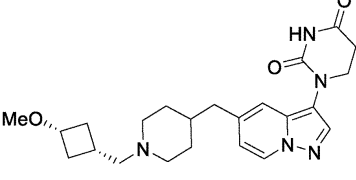
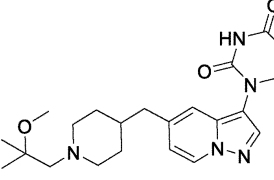
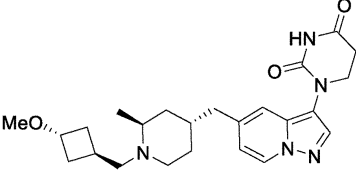
 1-(5-(((1-(2,3-ジフルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2S,4R)-1-(イソプロピルスルホニル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	10
 (R)-1-(5-(((4-(シクロヘキシルメチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2S,4R)-2-メチル-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	20
 1-(5-(((4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2S,4R)-2-メチル-1-(2,2,3,3-テトラフルオロプロピル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	30

【0188】

40

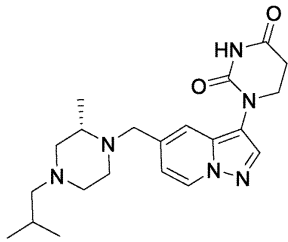
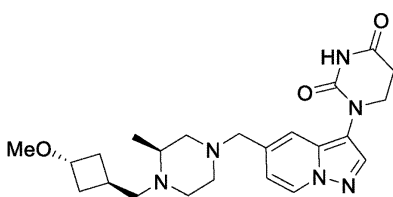
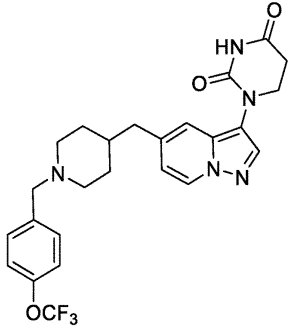
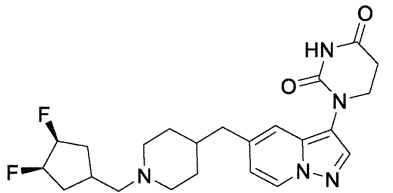
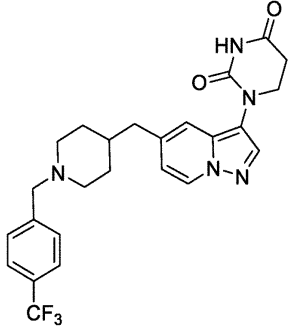
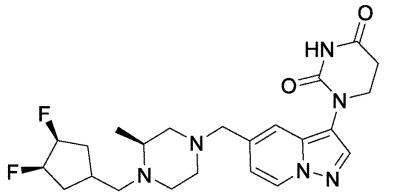
50

【表 4 4】

 1-(5-((1-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2S,4R)-1-(((1S,3R)-3-メトキシシクロプロチル)メチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	10
 1-(5-((1-((3-メチルオキセタン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((S)-4-(((1S,3R)-3-メトキシシクロプロチル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	20
 1-(5-((1-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((1-(((1S,3S)-3-メトキシシクロプロチル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	30
 1-(5-((1-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)ピペリジ	 1-(5-(((2S,4R)-1-(((1R,3S)-3-メトキシシクロプロ	40

【 0 1 8 9 】

【表 4 5】

ン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン  (S)-1-(5-((4-イソプロチル-2-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	チル)メチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン  1-(5-(((S)-4-(((1r,3S)-3-メトキシシクロプロチル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-((1-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((1-(((3R,4S)-3,4-ジフルオロシクロペンチル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-((1-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((3S)-4-(((3R,4S)-3,4-ジフルオロシクロペンチル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

【 0 1 9 0 】

10

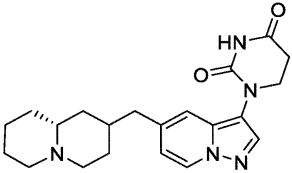
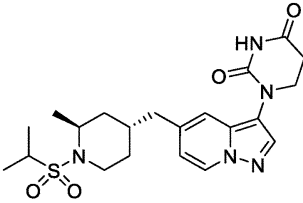
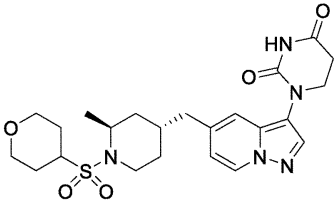
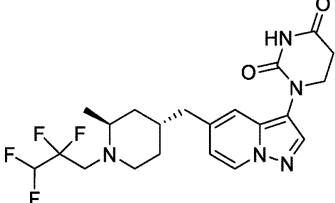
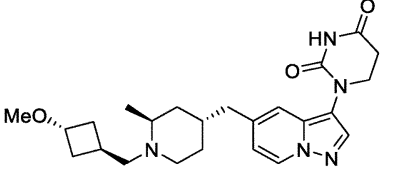
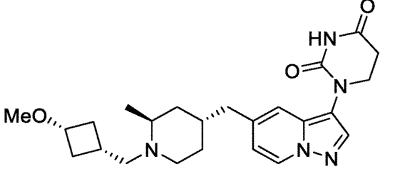
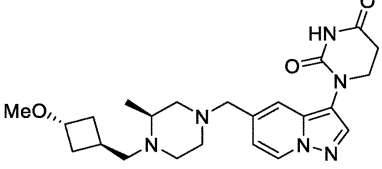
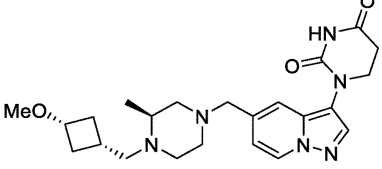
20

30

40

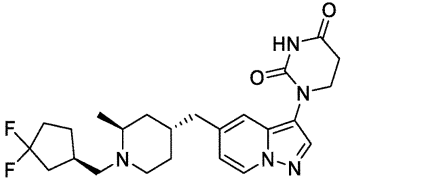
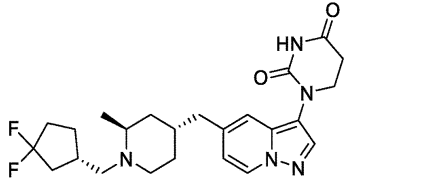
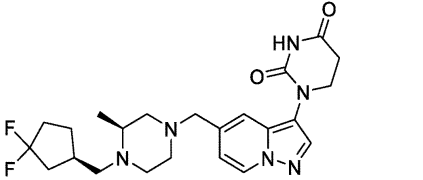
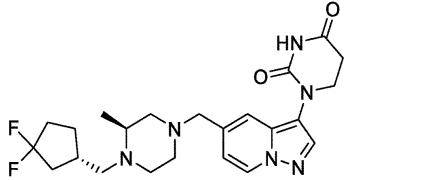
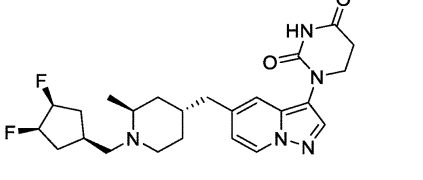
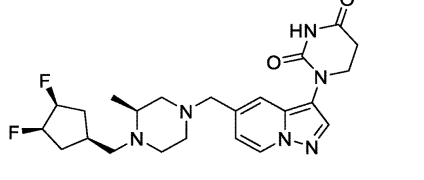
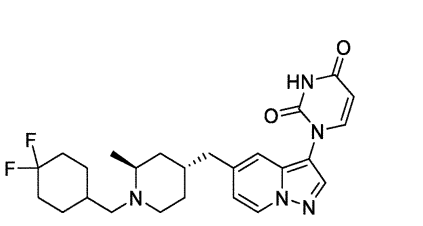
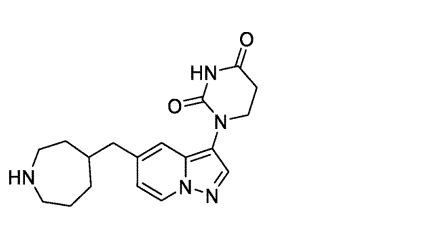
50

【表 4 6】

 1-(5-(((9aR)-オクタヒドロ-2H-キノリジン-2-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2S,4R)-1-(イソプロピルスルホニル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	10
 1-(5-(((2S,4R)-2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2S,4R)-2-メチル-1-(2,2,3,3-テトラフルオロプロピル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	20
 1-(5-(((2S,4R)-1-(((1r,3S)-3-メトキシシクロプロチル)メチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2S,4R)-1-(((1s,3R)-3-メトキシシクロプロチル)メチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	30
 1-(5-(((S)-4-(((1r,3S)-3-メトキシシクロプロチル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((S)-4-(((1s,3R)-3-メトキシシクロプロチル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	40

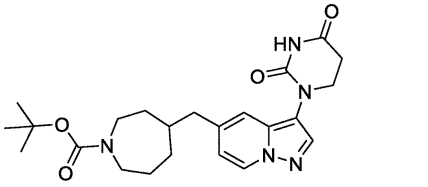
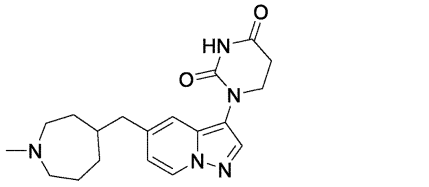
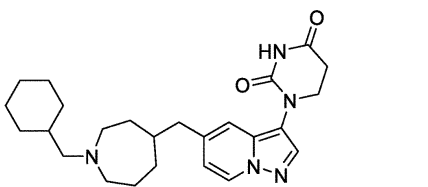
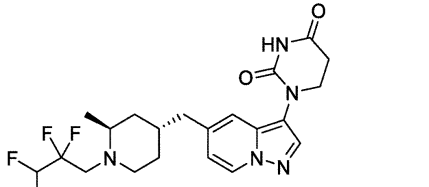
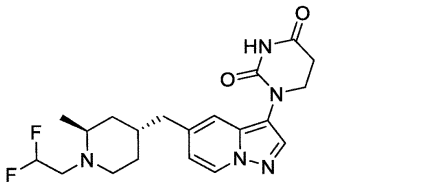
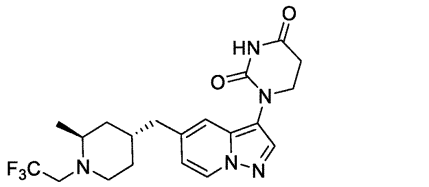
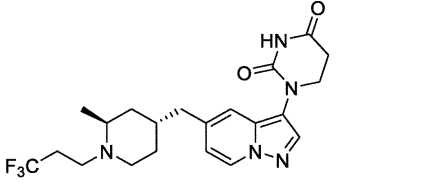
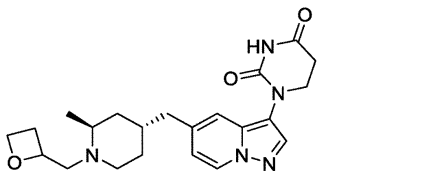
【 0 1 9 1 】

【表 4 7】

 1-(5-(((2S,4R)-1-(((R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)メチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2S,4R)-1-(((S)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)メチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	10
 1-(5-(((S)-4-(((R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((S)-4-(((S)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	20
 1-(5-(((2S,4R)-1-(((1r,3R,4S)-3,4-ジフルオロシクロペンチル)メチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((S)-4-(((1r,3R,4S)-3,4-ジフルオロシクロペンチル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	30
 1-(5-(((2S,4R)-1-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(アゼパン-4-イルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	40

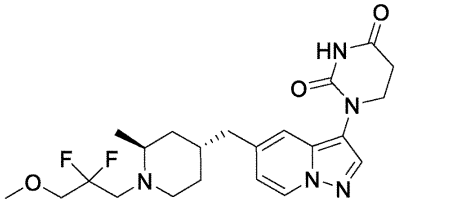
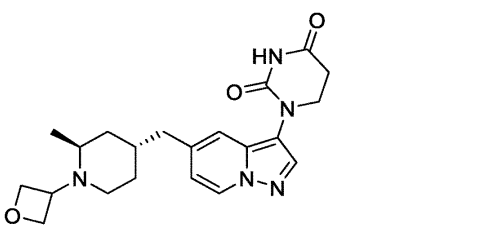
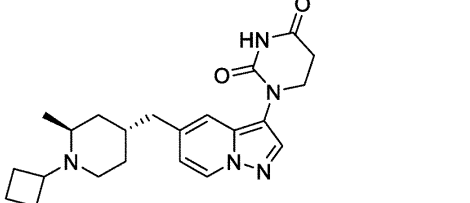
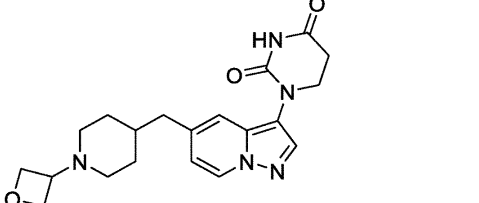
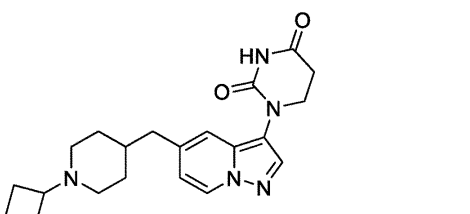
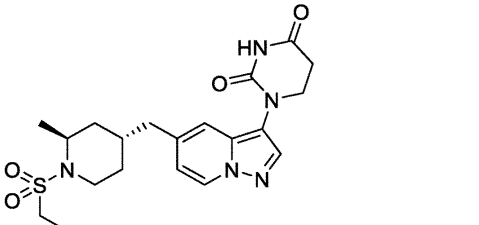
【 0 1 9 2 】

【表 48】

 tert-ブチル 4-((3-(2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)メチル)アゼパン-1-カルボキシレート	 1-(5-((1-メチルアゼパン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	10
 1-(5-((1-(シクロヘキシルメチル)アゼパン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2S,4R)-2-メチル-1-(2,2,3,3-テトラフルオロプロピル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	20
 1-(5-(((2S,4R)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2S,4R)-2-メチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	30
 1-(5-(((2S,4R)-2-メチル-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2S,4R)-2-メチル-1-(オキセタン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	40

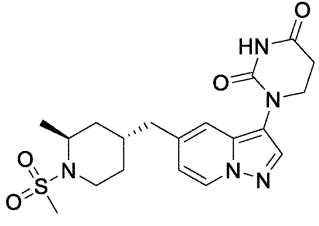
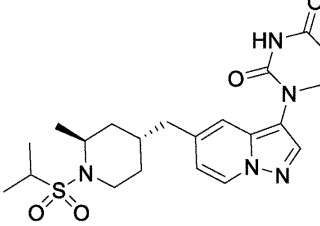
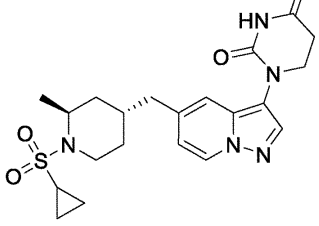
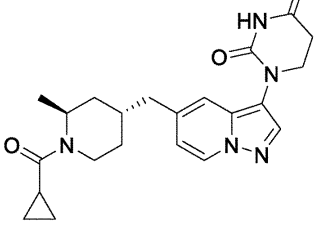
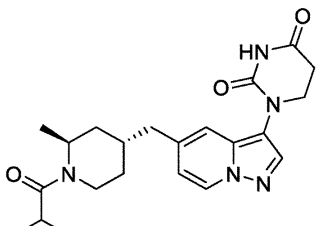
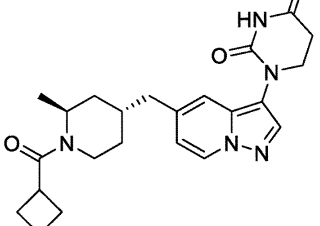
【0193】

【表 4 9】

 1-(5-(((2S,4R)-1-(2,2-ジフルオロ-3-メトキシプロピル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2S,4R)-2-メチル-1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	10
 1-(5-(((2S,4R)-1-シクロプロチル-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	20
 1-(5-((1-シクロプロチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2S,4R)-1-(エチルスルホニル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	30

【 0 1 9 4】

【表 5 0】

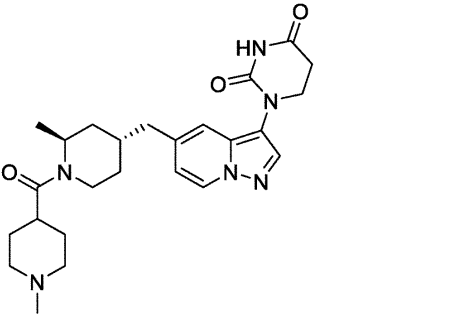
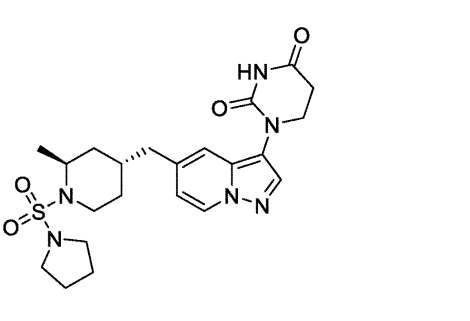
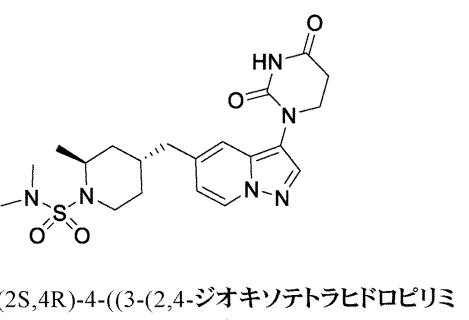
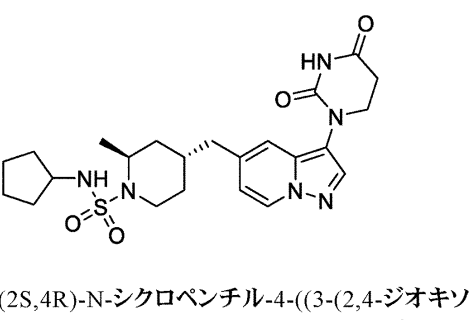
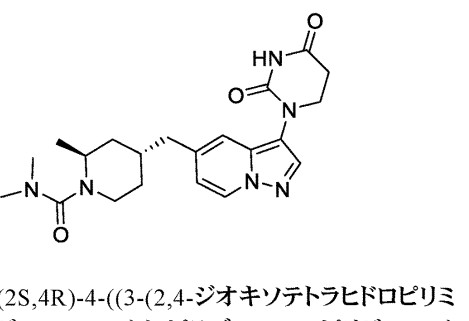
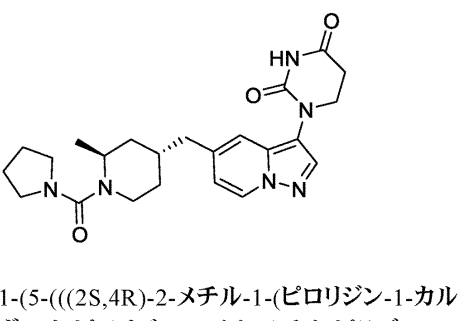
 1-(5-(((2S,4R)-2-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2S,4R)-1-(イソプロピルスルホニル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	10
 1-(5-(((2S,4R)-1-(シクロプロピルスルホニル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2S,4R)-1-(シクロプロパンカルボニル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	20
 1-(5-(((2S,4R)-1-イソブチリル-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2S,4R)-1-(シクロブタンカルボニル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	30

【 0 1 9 5 】

40

50

【表 5 1】

 1-(5-(((2S,4R)-2-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2S,4R)-2-メチル-1-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 (2S,4R)-4-((3-(2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)メチル)-N,N,2-トリメチルピペリジン-1-スルホンアミド	 (2S,4R)-N-シクロペンチル-4-((3-(2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)メチル)-2-メチルピペリジン-1-スルホンアミド
 (2S,4R)-4-((3-(2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)メチル)-N,N,2-トリメチルピペリジン-1-カルボキサミド	 1-(5-(((2S,4R)-2-メチル-1-(ピロリジン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

【 0 1 9 6 】

10

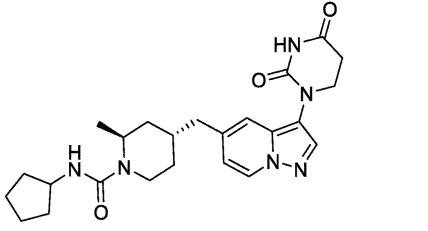
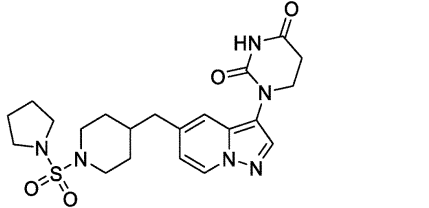
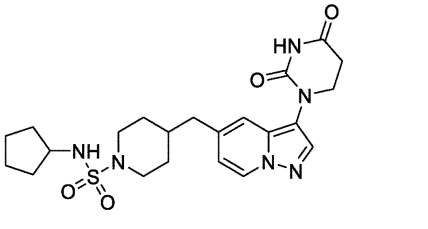
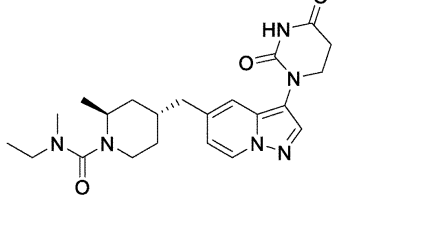
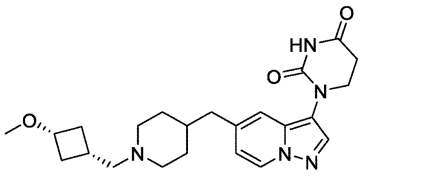
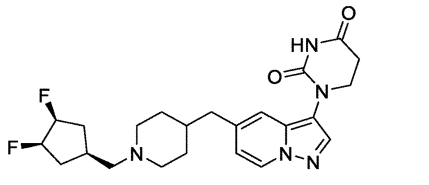
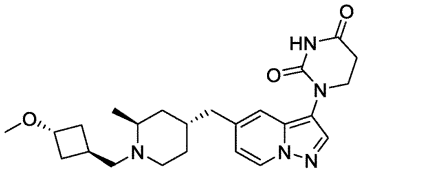
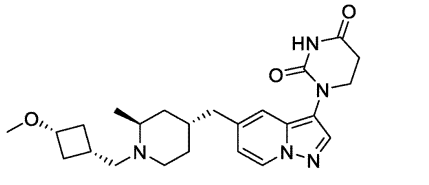
20

30

40

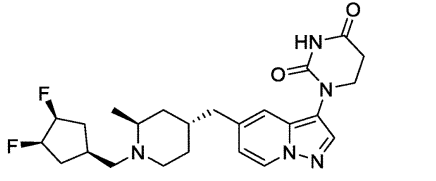
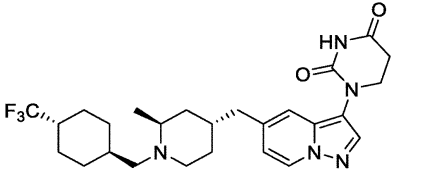
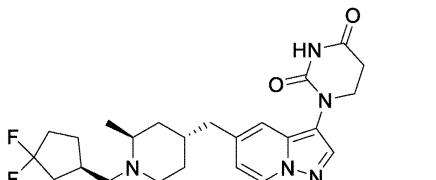
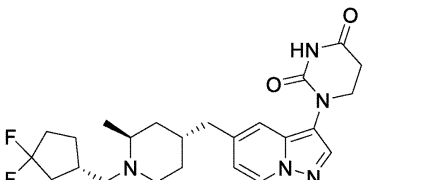
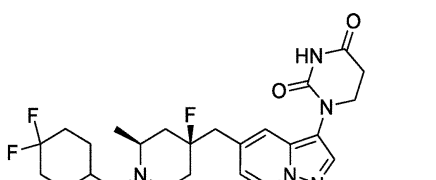
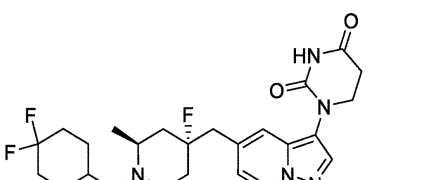
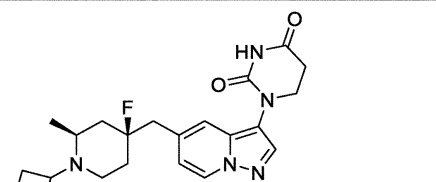
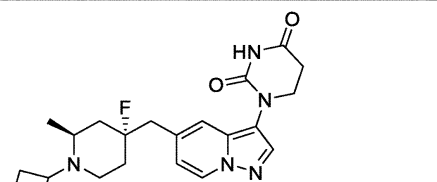
50

【表 5 2】

 (2S,4R)-N-シクロペンチル-4-((3-(2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)メチル)-2-メチルピペリジン-1-カルボキサミド	 1-(5-((1-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	10
 N-シクロペンチル-4-((3-(2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)メチル)ピペリジン-1-スルホンアミド	 (2S,4R)-4-((3-(2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)メチル)-N-エチル-N,2-ジメチルピペリジン-1-カルボキサミド	20
 1-(5-((1-(((1S,3S)-3-メトキシシクロプロピル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-((1-(((1R,3R,4S)-3,4-ジフルオロシクロプロピル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	30
 1-(5-(((2S,4R)-1-(((1R,3S)-3-メトキシシクロプロピル)メチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2S,4R)-1-(((1S,3R)-3-メトキシシクロプロピル)メチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	40

【 0 1 9 7 】

【表 5 3】

 1-(5-(((2S,4R)-1-(((1r,3R,4S)-3,4-ジフルオロシクロペンチル)メチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2S,4R)-2-メチル-1-(((1r,4S)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-(((2S,4R)-1-(((R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)メチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2S,4R)-1-(((S)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)メチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-(((2S,4S)-1-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-4-フルオロ-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2S,4R)-1-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-4-フルオロ-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-(((2S,4S)-4-フルオロ-2-メチル-1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2S,4R)-4-フルオロ-2-メチル-1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

【 0 1 9 8 】

10

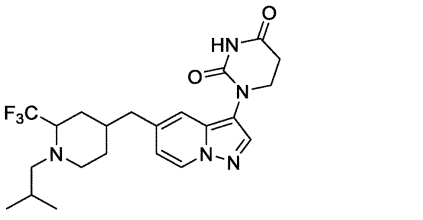
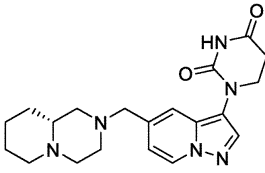
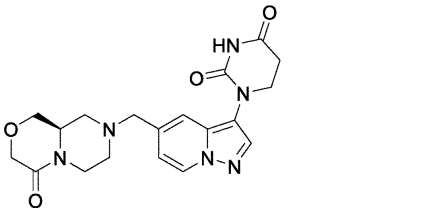
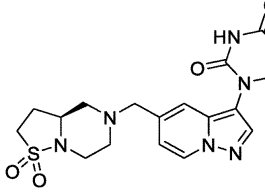
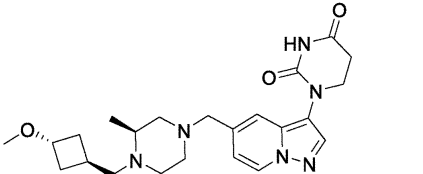
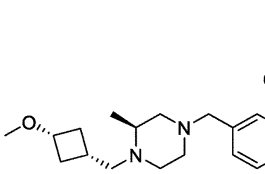
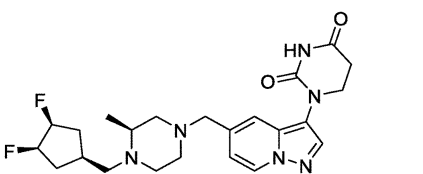
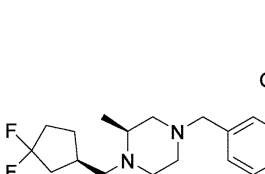
20

30

40

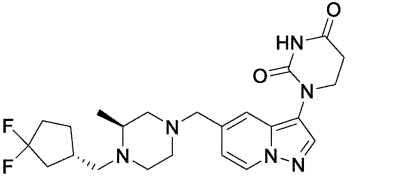
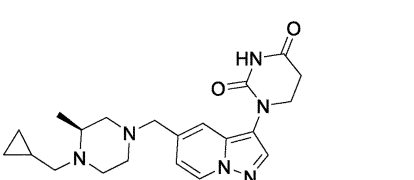
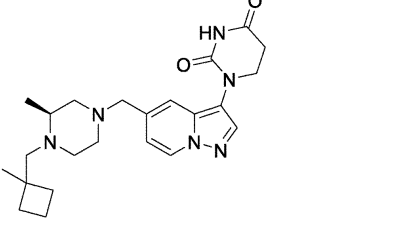
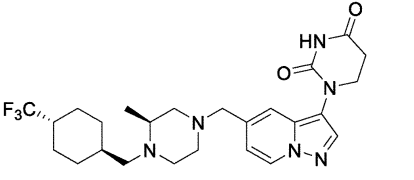
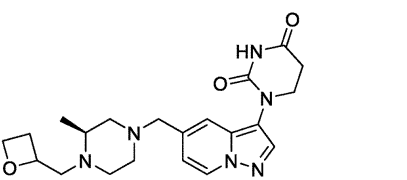
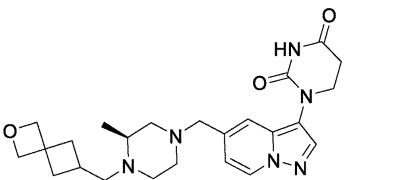
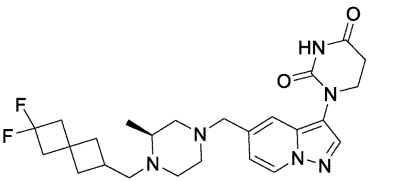
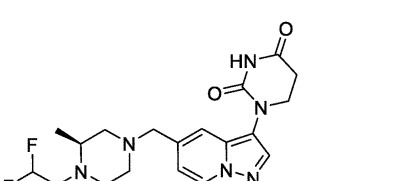
50

【表 5 4】

 1-(5-((1-イソブチル-2-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 (R)-1-(5-((オクタヒドロ-2H-ピリド[1,2-a]ピラジン-2-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	10
 (R)-1-(5-((4-オキソヘキサヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8(1H)-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 (S)-1-(5-((1,1-ジオキシドヘキサヒドロ-5H-イソチアゾロ[2,3-a]ピラジン-5-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	20
 1-(5-(((S)-4-(((1R,3S)-3-メトキシシクロブチル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((S)-4-(((1S,3R)-3-メトキシシクロブチル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	30
 1-(5-(((S)-4-(((1R,3R,4S)-3,4-ジフルオロシクロペンチル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((S)-4-(((R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	40

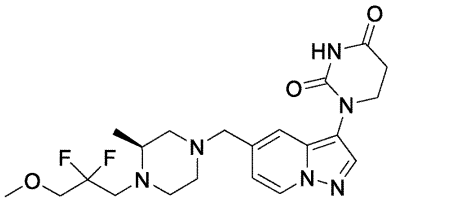
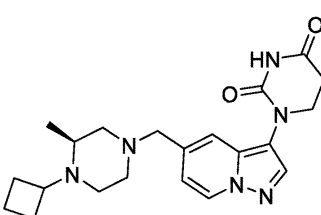
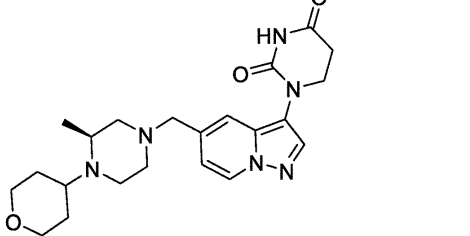
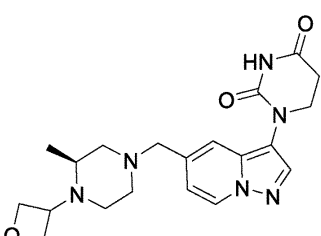
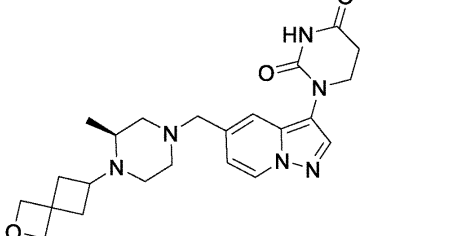
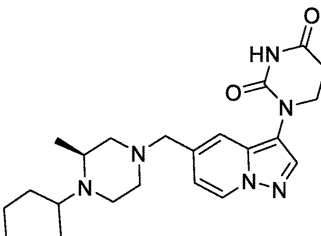
【 0 1 9 9 】

【表 5 5】

 1-(5-(((S)-4-(((S)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 (S)-1-(5-((4-(シクロプロピルメチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	10
 (S)-1-(5-((3-メチル-4-((1-メチルシクロブチル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((S)-3-メチル-4-(((1r,4S)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	20
 1-(5-(((3S)-3-メチル-4-(オキセタン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 (S)-1-(5-((4-((2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	30
 (S)-1-(5-(((4-((6,6-ジフルオロスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 (S)-1-(5-((4-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	40

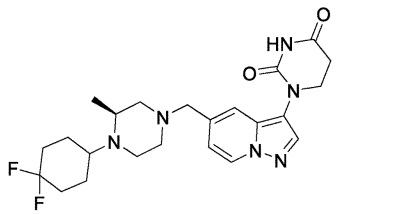
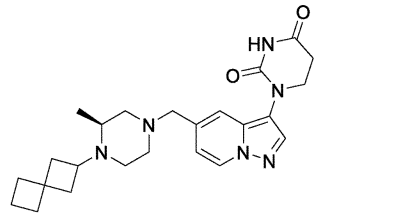
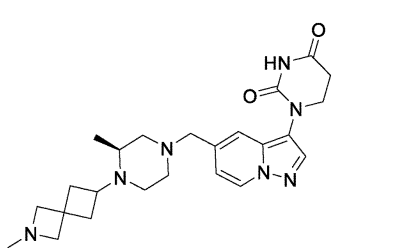
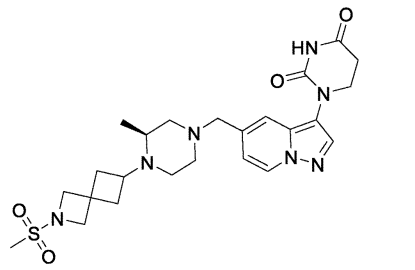
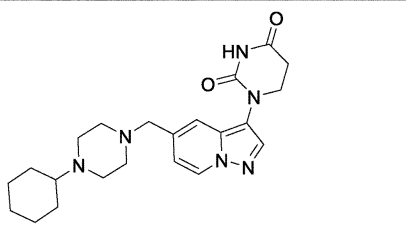
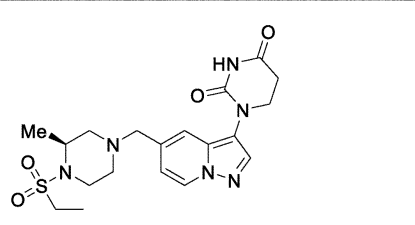
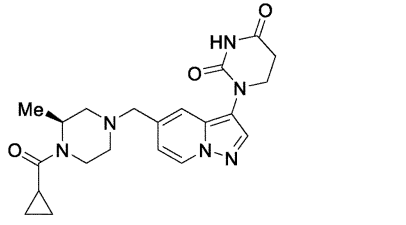
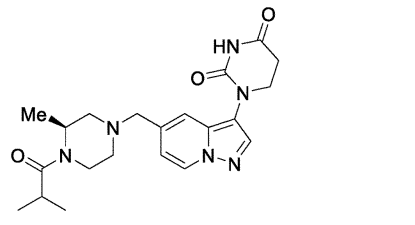
【 0 2 0 0 】

【表 5 6】

 (S)-1-(5-((4-(2,2-ジフルオロ-3-メトキシプロピル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 (S)-1-(5-((4-シクロブチル-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	10
 (S)-1-(5-((3-メチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 (S)-1-(5-((3-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	20
 (S)-1-(5-((3-メチル-4-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 (S)-1-(5-((4-シクロヘキシル-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	30

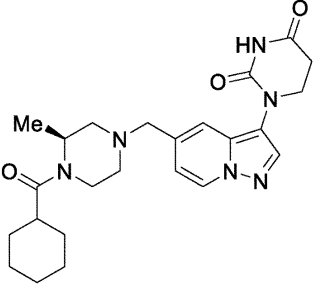
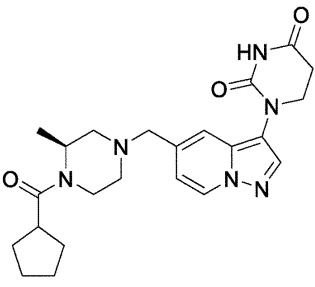
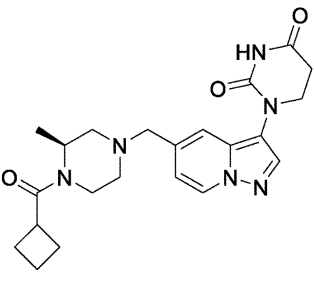
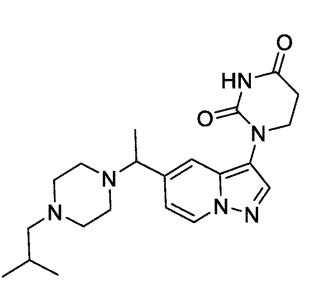
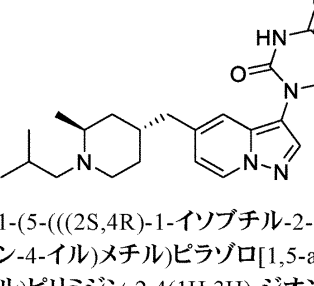
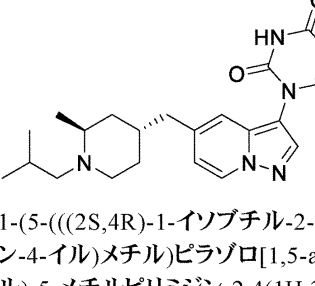
【 0 2 0 1 】

【表 5 7】

		10
(S)-1-(5-((4-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	(S)-1-(5-((3-メチル-4-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	
		20
(S)-1-(5-((3-メチル-4-(2-メチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	(S)-1-(5-((3-メチル-4-(2-(メチルスルホニル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	
		30
1-(5-((4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	(S)-1-(5-((4-(エチルスルホニル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	
		40
(S)-1-(5-((4-(シクロプロパンカルボニル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	(S)-1-(5-((4-(イソブチリル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	

【 0 2 0 2 】

【表 5 8】

ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 (S)-1-(5-((4-(シクロヘキサンカルボニル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 (S)-1-(5-((4-(シクロペンタンカルボニル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 (S)-1-(5-((4-(シクロブタンカルボニル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(1-(4-イソプロチルピペラジン-1-イル)エチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 1-(5-(((2S,4R)-1-イソプロチル-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2S,4R)-1-イソプロチル-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-5-メチルピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

【 0 2 0 3 】

10

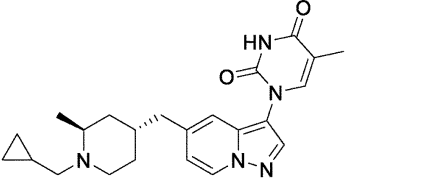
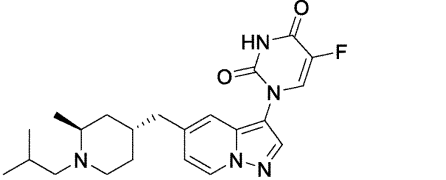
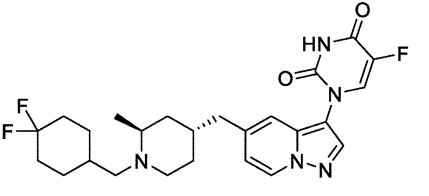
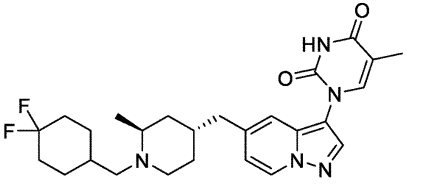
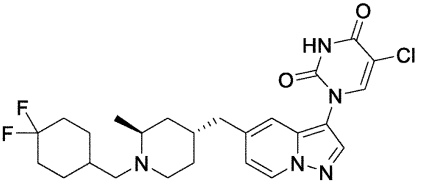
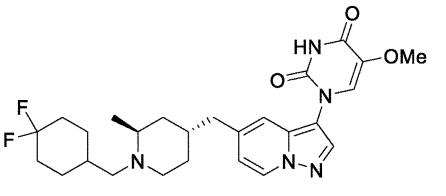
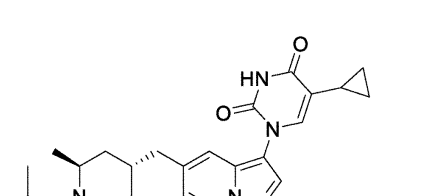
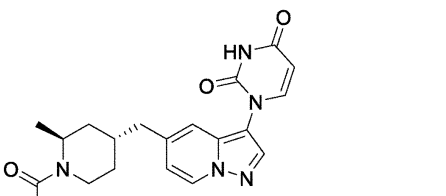
20

30

40

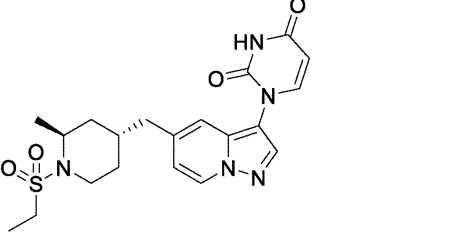
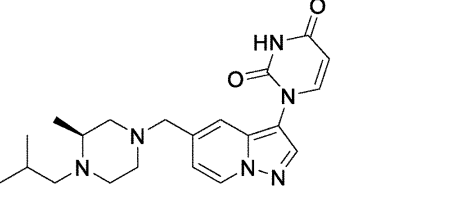
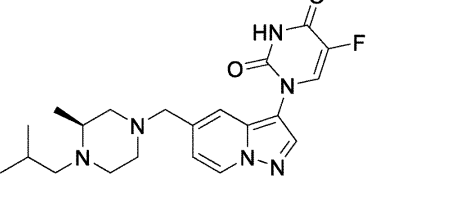
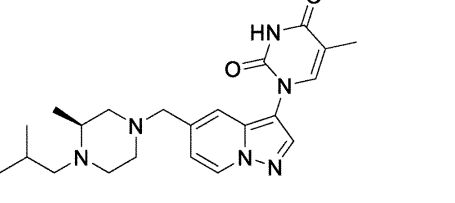
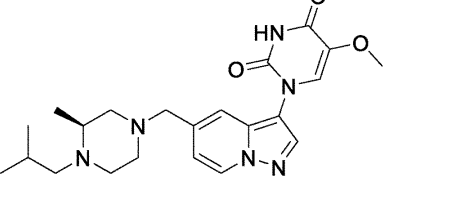
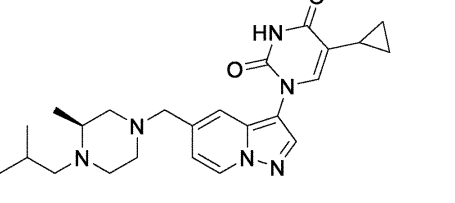
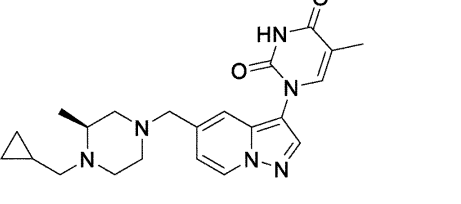
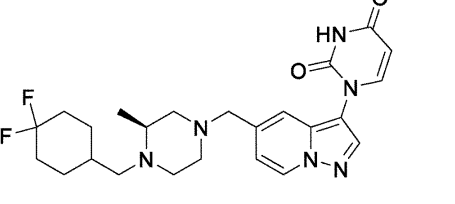
50

【表 5 9】

 1-(5-(((2S,4R)-1-(シクロプロピルメチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-5-メチルピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 5-フルオロ-1-(5-(((2S,4R)-1-イソブチル-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	10
 1-(5-(((2S,4R)-1-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-5-フルオロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2S,4R)-1-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-5-メチルピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	20
 5-クロロ-1-(5-(((2S,4R)-1-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2S,4R)-1-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-5-メトキシピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	30
 5-シクロプロピル-1-(5-(((2S,4R)-1-イソブチル-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 1-(5-(((2S,4R)-1-(シクロプロパンカルボニル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	40

【 0 2 0 4】

【表 60】

 1-((5-(((2S,4R)-1-(エチルスルホニル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 (S)-1-((5-(((4-イソブチル-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	10
 (S)-5-フルオロ-1-((5-(((4-イソブチル-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 (S)-1-((5-(((4-イソブチル-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-5-メチルピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	20
 (S)-1-((5-(((4-イソブチル-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-5-メトキシピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 (S)-5-シクロプロピル-1-((5-(((4-イソブチル-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	30
 (S)-1-((5-(((4-(シクロプロピルメチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-5-メチルピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	 (S)-1-((5-(((4-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	40

【0205】

実施形態49。薬学的に許容できる塩は、酸付加塩である、前述の実施形態のいずれか1つの化合物又は薬学的に許容できる塩。

【0206】

実施形態50。治療上有効な量の実施形態1～49のいずれかの化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体及び薬学的に許容できる担体又は賦形剤を含む医薬組成物。

【0207】

実施形態51。医薬品として使用するための、実施形態1～49のいずれか1つの化合物

10

20

30

40

50

又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

【0208】

実施形態52。疾患又は障害の治療又は予防を、それを必要とする対象において行う方法であって、対象に、治療上有効な量の実施形態1～49のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容できる塩を投与することを含む方法。

【0209】

実施形態53。WIZタンパク質レベルの低下によって影響される障害の治療又は予防を、それを必要とする対象において行う方法であって、対象に、治療上有効な量の実施形態1～49のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与することを含む方法。

10

【0210】

実施形態54。WIZタンパク質レベルの調節によって影響される疾患又は障害を治療する方法であって、それを必要とする患者に、実施形態1～49のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与することを含む方法。

【0211】

実施形態55。WIZタンパク質発現の阻害を、それを必要とする対象において行う方法であって、対象に、治療上有効な量の実施形態1～49のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与することを含む方法。

20

【0212】

実施形態56。WIZタンパク質の分解を、それを必要とする対象において行う方法であって、対象に、治療上有効な量の実施形態1～49のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容できる塩を投与することを含む方法。

【0213】

実施形態57。WIZタンパク質の活性又はWIZタンパク質発現を阻害するか、低下させるか又は排除する方法であって、対象に、実施形態1～49のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与することを含む方法。

30

【0214】

実施形態58。胎児ヘモグロビンの誘導又は促進を、それを必要とする対象において行う方法であって、対象に、治療上有効な量の実施形態1～49のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与することを含む方法。

【0215】

実施形態59。胎児ヘモグロビン産生又は発現の再活性化を、それを必要とする対象において行う方法であって、対象に、治療上有効な量の実施形態1～49のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与することを含む方法。

40

【0216】

実施形態60。胎児ヘモグロビン発現の増加を、それを必要とする対象において行う方法であって、対象に、治療上有効な量の実施形態1～49のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与することを含む方法。

【0217】

実施形態61。ヘモグロビン異常症、例えばβ-ヘモグロビン異常症の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、対象に、治療上有効な量の実施形態1～49のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与することを含む方法。

50

【0218】

実施形態62。鎌状赤血球症の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、対象に、治療上有効な量の実施形態1～49のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与することを含む方法。

【0219】

実施形態63。β-サラセミアの治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、対象に、治療上有効な量の実施形態1～49のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与することを含む方法。

10

【0220】

実施形態64。対象におけるWIZタンパク質レベルを低下させる方法であって、それを必要とする対象に、治療上有効な量の実施形態1～49のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与する工程を含む方法。

【0221】

実施形態65。疾患又は障害の治療又は予防を、それを必要とする対象において行うことにおける使用のための、実施形態1～49のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

【0222】

実施形態66。鎌状赤血球症及びβ-サラセミアから選択される疾患又は障害の治療における使用のための、実施形態1～49のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

20

【0223】

実施形態67。WIZタンパク質レベルの阻害によって影響される障害の治療又は予防を、それを必要とする対象において行うことにおける使用のための、実施形態1～49のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

【0224】

実施形態68。WIZタンパク質レベルの低下によって影響される障害の治療又は予防を、それを必要とする対象において行うことにおける使用のための、実施形態1～49のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

30

【0225】

実施形態69。WIZタンパク質の分解によって影響される疾患又は障害の治療又は予防における使用のための、実施形態1～49のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

【0226】

実施形態70。WIZタンパク質の活性又はWIZタンパク質発現の阻害、低下又は排除を、それを必要とする対象において行うことにおける使用のための、実施形態1～49のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

40

【0227】

実施形態71。胎児ヘモグロビンの誘導又は促進を、それを必要とする対象において行うことにおける使用のための、実施形態1～49のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

【0228】

実施形態72。胎児ヘモグロビン産生又は発現の再活性化を、それを必要とする対象において行うことにおける使用のための、実施形態1～49のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性

50

体。

【0229】

実施形態73。胎児ヘモグロビン発現の増加を、それを必要とする対象において行うことにおける使用のための、実施形態1～49のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

【0230】

実施形態74。ヘモグロビン異常症の治療を、それを必要とする対象において行うことにおける使用のための、実施形態1～49のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

【0231】

実施形態75。鎌状赤血球症の治療を、それを必要とする対象において行うことにおける使用のための、実施形態1～49のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

【0232】

実施形態76。β-サラセミアの治療を、それを必要とする対象において行うことにおける使用のための、実施形態1～49のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

【0233】

実施形態77。胎児ヘモグロビン発現の増加によって影響される疾患又は障害の治療における使用のための、実施形態1～49のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

【0234】

実施形態78。WIZタンパク質の活性又はWIZタンパク質発現の阻害、低下又は排除によって影響される疾患又は障害の治療における使用のための、実施形態1～49のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

【0235】

実施形態79。胎児ヘモグロビンの誘導又は促進によって影響される疾患又は障害の治療における使用のための、実施形態1～49のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

【0236】

実施形態80。胎児ヘモグロビン産生又は発現の再活性化によって影響される疾患又は障害の治療における使用のための、実施形態1～49のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

【0237】

実施形態81。WIZタンパク質発現の阻害を、それを必要とする対象において行うことにおける使用のための、実施形態1～49のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

【0238】

実施形態82。WIZタンパク質の分解を、それを必要とする対象において行うことにおける使用のための、実施形態1～49のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

【0239】

実施形態83。WIZタンパク質レベルの低下、WIZタンパク質発現の阻害又はWIZタンパク質の分解によって影響される疾患又は障害を治療するための医薬品の製造における、実施形態1～49のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体の使用。

【0240】

実施形態84。胎児ヘモグロビンの誘導又は促進によって影響される疾患又は障害を治療するための医薬品の製造における、実施形態1～49のいずれか1つの化合物又はその薬

10

20

30

40

50

学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体の使用。

【0241】

実施形態85。胎児ヘモグロビン産生又は発現の再活性化によって影響される疾患又は障害を治療するための医薬品の製造における、実施形態1～49のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体の使用。

【0242】

実施形態86。胎児ヘモグロビン発現の増加によって影響される疾患又は障害を治療するための医薬品の製造における、実施形態1～49のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体の使用。

10

【0243】

実施形態87。疾患又は障害は、鎌状赤血球症及びβ-サラセミアから選択される、実施形態83～86のいずれか1つの化合物の使用。

【0244】

実施形態88。WIZタンパク質レベルの低下、WIZタンパク質発現の阻害又はWIZタンパク質の分解によって影響される疾患又は障害の治療における、実施形態1～49のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体の使用。

20

【0245】

実施形態89。胎児ヘモグロビンの誘導、胎児ヘモグロビン産生若しくは発現の再活性化又は胎児ヘモグロビン発現の増加によって影響される疾患又は障害の治療における、実施形態1～49のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体の使用。

【0246】

実施形態90。疾患又は障害は、鎌状赤血球症及びβ-サラセミアから選択される、実施形態88又は89の使用。

【0247】

実施形態91。実施形態1～49のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体及び1種以上の追加の治療剤を含む医薬組み合わせ。

30

【0248】

出発物質及び手順の選択に応じて、化合物は、あり得る異性体の1つの形態において又はその混合物として、例えば純粋な光学異性体として又はラセミ体などの異性体混合物及び不斉中心の数に応じてジアステレオマー混合物として存在し得る。本開示は、ラセミ混合物、エナンチオマー的に濃縮された混合物、ジアステレオマー混合物及び光学的に純粋な形態を含むそのようなあり得る全ての異性体を含むものとする。光学活性な(R)-及び(S)-異性体は、キラルシントン若しくはキラル試薬を使用して調製され得るか、又は従来の技法を使用して分割され得る。化合物が二置換又は三置換シクロアルキルを含む場合、シクロアルキル置換基は、シス又はトランス配置を有し得る。本開示は、シス及びトランス配置の置換されたシクロアルキル基並びにそれらの混合物を含む。全互変異性形態も含まれるものとする。特に、環原子としてNを含むヘテロアリール環が2-ピリドンである場合、例えば、カルボニルがヒドロキシとして描写される互変異性体(例えば、2-ヒドロキシピリジン)が含まれる。

40

【0249】

薬学的に許容できる塩

本明細書で使用される通り、用語1つ又は複数の「塩」は、本開示の化合物の酸付加又は塩基付加塩を指す。「塩」は、特に「薬学的に許容できる塩」を含む。用語「薬学的に許容できる塩」は、本開示の化合物の生物学的な有効性及び性質を保持し、典型的には、

50

生物学的にも他の面でも望ましくないことがない塩を指す。本開示の化合物は、アミノ及び／若しくはカルボキシル基又はそれらに類似の基の存在により、酸及び／又は塩基塩を形成することが可能であり得る。

【0250】

薬学的に許容できる酸付加塩は、無機酸及び有機酸により形成できる。塩を誘導できる無機酸としては、例えば、塩化水素酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などがある。塩を誘導できる有機酸としては、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、スルホサリチル酸、ギ酸、トリフルオロ酢酸などがある。

10

【0251】

薬学的に許容できる塩基付加塩は、無機及び有機塩基により形成できる。塩を誘導できる無機塩基としては、例えば、アンモニウム塩及び周期表のⅠ～ⅩⅠⅠ列の金属がある。特定の実施形態において、塩は、ナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、銀、亜鉛及び銅から誘導できる；特に好適な塩としては、アンモニウム、カリウム、ナトリウム、カルシウム及びマグネシウム塩がある。

【0252】

塩を誘導できる有機塩基としては、例えば、一級、二級及び三級アミン、天然に存在する置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、塩基性イオン交換樹脂などがある。特定の有機アミンとしては、イソプロピルアミン、ベンザチン、コリネート、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、リジン、メグルミン、ピペラジン及びトロメタミンがある。

20

【0253】

別の態様において、本開示は、酢酸塩、アスコルビン酸塩、アジピン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、プロミド／臭化水素酸塩、炭酸水素塩／炭酸塩、硫酸水素塩／硫酸塩、カンファースルホン酸塩、カプリン酸塩、クロリド／塩酸塩、クロロテオフィロネート (chlorotheophyllonate)、クエン酸塩、エタンジスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、グルタミン酸塩、グルタル酸塩、グリコール酸塩、馬尿酸塩、ヨウ化水素酸塩／ヨージド、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ムチン酸塩、ナフトエ酸塩、ナプシル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オクタデカン酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩／リン酸水素塩／リン酸二水素塩、ポリガラクトロン酸塩、プロピオン酸塩、セバシン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、スルホサリチル酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩、トリフェニル酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩又はキシナホ酸塩形態の化合物を提供する。

30

【0254】

別の態様において、本開示は、ナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、銀、亜鉛、銅、イソプロピルアミン、ベンザチン、コリネート、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、リジン、メグルミン、ピペラジン又はトロメタミン塩形態の化合物を提供する。

40

【0255】

好ましくは、式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id) 及び (Ie) の化合物の薬学的に許容できる塩は酸付加塩である。

【0256】

同位体標識化合物

本明細書に与えられるあらゆる式は、化合物の未標識形態並びに同位体標識形態を表すことも意図される。同位体標識化合物は、1つ以上の原子が、選択された原子質量又は質量数を有する原子により置き換えられた以外、本明細書に与えられる式により描写される構造を有する。本開示の化合物に組み込むことができる同位元素の例としては、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{18}O 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、

50

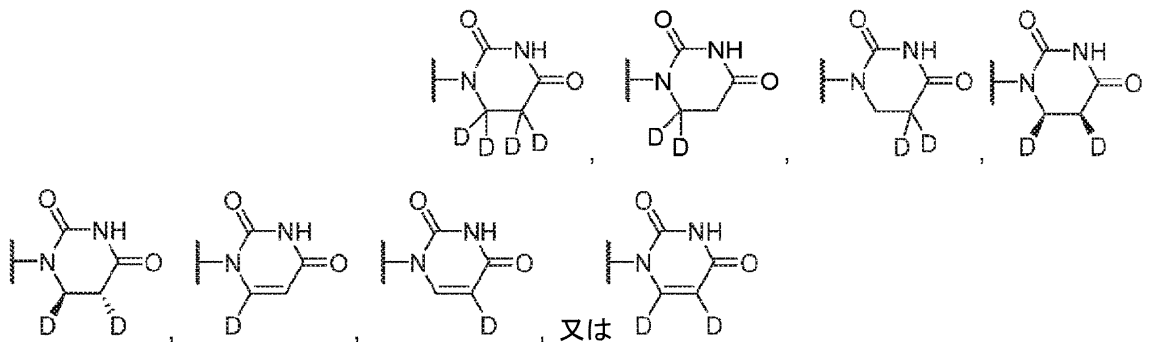
^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I など、それぞれ、水素、炭素、窒素、酸素、硫黄、フッ素、塩素及びヨウ素の同位元素がある。本開示は、本明細書に定義される種々の同位体標識化合物、例えば ^3H 及び ^{14}C などの放射性同位元素又は ^2H 及び ^{13}C などの非放射性同位元素が存在するものを含む。そのような同位体標識化合物は、代謝研究（ ^{14}C による）、反応速度研究（例えば ^2H 又は ^3H による）、薬物若しくは基質組織分布アッセイを含む陽電子放出断層撮影（PET）若しくは単一光子放出型コンピュータ断層撮影（SPECT）などの検出若しくは画像化技法又は患者の放射線治療において有用である。特に、 ^{18}F 化合物は、PET又はSPECT試験に特に望ましいことがある。式（I'）、（I'）、（I）、（Ia'）、（Ia'）、（Ia）、（Ib'）、（Ib'）、（Ib）、（Ic'）、（Ic'）、（Ic）、（Id'）、（Id'）、（Id）、（Id-1）、（Id-2）、（Id-3）、（Ie'）、（Ie'）及び（Ie）の同位体標識化合物は、一般的に、当業者に公知である従来の技法又は添付の実施例及び一般的スキーム（例えば、一般的スキーム1～5）に記載のものに類似のプロセスにより、適切な同位体標識された試薬を、以前に利用された非標識の試薬の代わりに使用して調製できる。

【0257】

本開示のいずれかの態様の一実施形態において、式（I）、式（I'）又は式（I'）（及びその下位式）の化合物中の水素は、その通常の同位体存在度で存在する。別の実施形態において、水素は、重水素（D）で同位体濃縮されており、本開示の特定の実施形態において、式（I）又は式（I'）の化合物中のジヒドロウラシル（DHU）又はウラシル部分の水素は、Dで濃縮されており、例えば、

20

【化34】



30

。重水素化されたジヒドロウラシル及びウラシル部分は、Hill, R. K. et al., Journal of Labelled Compounds and Radio pharmaceuticals, Vol. XXII, No. 2, p. 143-148に記載の通り調製できる。

【0258】

さらに、より重い同位元素、特に重水素（すなわち ^2H 又はD）による置換は、より高い代謝安定性から生じる特定の治療上の利点、例えばインビボ半減期の増加又は用量要件の減少又は治療指数の改善を与え得る。この文脈での重水素が、式（I'）、（I'）、（I）、（Ia'）、（Ia'）、（Ia）、（Ib'）、（Ib'）、（Ib）、（Ic'）、（Ic'）、（Ic）、（Id'）、（Id'）、（Id）、（Id-1）、（Id-2）、（Id-3）、（Ie'）、（Ie'）及び（Ie）の化合物の置換基とみなされることが理解される。そのようなより重い同位元素、具体的には重水素の濃度は、同位体濃縮係数により定義され得る。本明細書で使用される用語「同位体濃縮係数」は、明示された同位元素の同位体存在度と天然存在度の比を意味する。本開示の化合物中の置換基が重水素であると示される場合、そのような化合物は、少なくとも3500（指示された各重水素原子での52.5%重水素組込み）、少なくとも4000（60%重水素組込み）、少なくとも4500（67.5%重水素組込み）、少なくとも5000（75%重水素組込み）、少なくとも5500（82.5%重水素組込み）、少なくとも6000（90%重水素組込み）、少なくとも6333.3（95%重水素組込み）、少なくとも6466.7

50

(97%重水素組込み)、少なくとも6600(99%重水素組込み)又は少なくとも6633.3(99.5%重水素組込み)の指示された各重水素原子の同位体濃縮係数を有する。

【0259】

本開示による薬学的に許容できる溶媒和物としては、結晶化の溶媒が同位体で置換され得るもの、例えば、 D_2O 、 d_6 -アセトン、 d_6 -DMSOがある。

【0260】

水素結合のドナー及び／又はアクセプターとして作用することが可能である基を含む本開示の化合物、すなわち、式(I'')、(I')、(I)、(Ia'')、(Ia')、(Ia)、(Ib'')、(Ib')、(Ib)、(Ic'')、(Ic')、(Ic)、(Id'')¹⁰、(Id')、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Ie'')、(Ie')及び(Ie)の化合物は、好適な共結晶形成剤と共に共結晶を形成することが可能であり得る。これらの共結晶は、(I'')、(I')、(I)、(Ia'')、(Ia')、(Ia)、(Ib'')、(Ib')、(Ib)、(Ic'')、(Ic')、(Ic)、(Id'')、(Id')、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Ie'')、(Ie')及び(Ie)の化合物から、公知の共結晶形成手順により調製され得る。そのような手順としては、粉碎、加熱、共昇華、共融解又は溶解状態で、式(I'')、(I')、(I)、(Ia'')、(Ia')、(Ia)、(Ib'')、(Ib')、(Ib)、(Ic'')、(Ic')、(Ic)、(Id'')、(Id')、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Ie'')、(Ie')及び(Ie)の化合物を、共結晶形成剤と、結晶化条件下で接触させること及びそれにより形成された共結晶を単離することがある。好適な共結晶形成剤としては、国際公開第2004/078163号パンフレットに記載されるものがある。

【0261】

本明細書に記載される全方法は、本明細書で特記されない限り又は文脈により明らかに矛盾する場合を除き、任意の好適な順序で実施できる。本明細書で提供されるありとあらゆる例又は例示的な言葉(例えば、「などの」)の使用は、本開示をより明らかにすることが意図されるに過ぎず、別途特許請求される本開示の範囲に限定を課さない。

【0262】

本開示の化合物のあらゆる不斉中心(例えば、炭素など)は、ラセミ的又はエナンチオマー的に濃縮された、例えば、(R)-、(S)-又は(R,S)-配置で存在し得る。30
特定の実施形態において、例えば、エナンチオマーの混合物として、各不斉中心は、少なくとも10%鏡像体過剰率、少なくとも20%鏡像体過剰率、少なくとも30%鏡像体過剰率、少なくとも40%鏡像体過剰率、少なくとも50%鏡像体過剰率、少なくとも60%鏡像体過剰率、少なくとも70%鏡像体過剰率、少なくとも80%鏡像体過剰率、少なくとも90%鏡像体過剰率、少なくとも95%鏡像体過剰率又は少なくとも99%鏡像体過剰率で存在する。特定の実施形態において、例えば、エナンチオマー的に濃縮された形態において、各不斉中心は、少なくとも50%鏡像体過剰率、少なくとも60%鏡像体過剰率、少なくとも70%鏡像体過剰率、少なくとも80%鏡像体過剰率、少なくとも90%鏡像体過剰率、少なくとも95%鏡像体過剰率又は少なくとも99%鏡像体過剰率で存在する。そのため、本開示の化合物は、ラセミ混合物において、又はエナンチオマー的に濃縮された形態において、又は高光学純度の形態において、又はジアステレオ異性体の混合物として存在し得る。40

【0263】

本願の式において、 $C-sp^3$ に関する用語

【化35】

"  "

は、(R)か(S)のいずれかの絶対立体化学を示す。本願の式において、 $C-sp^3$ に

関する用語

【化 3 6】

"....."

は、(R) か (S) のいずれかの絶対立体化学を示す。本願の式において、 $C-sp^3$ に関する用語

【化 3 7】

" / "

10

は、結合の立体化学が定義されていない共有結合を表す。これは、 $C-sp^3$ に関する用語

【化 3 8】

" / "

が、それぞれのキラル中心の (S) 配置又は (R) 配置を含むことを意味する。さらに、混合物も存在し得る。したがって、立体異性体の混合物、例えば、ラセミ体などのエナンチオマーの混合物及び / 又はジアステレオ異性体の混合物は本開示により包含される。

【0 2 6 4】

誤解を避けるために記すと、化合物構造が、任意の R 基、例えば、式 (I) 中の R^2 に関して、結合

20

【化 3 9】

(/)

により表される通り、立体化学が定義されずに描かれる場合、これは、不斉中心が (R) 配置か (S) 配置のいずれかを有すること又はその混合物として存在し、それに従って述べられることを意味する。

【0 2 6 5】

したがって、本明細書で使用される通り、本開示の化合物は、例えば、実質的に純粋な幾何 (シス又はトランス) 立体異性体、ジアステレオマー、光学異性体、ラセミ体又はその混合物として、可能性がある立体異性体、回転異性体、アトロプ異性体、互変異性体又はその混合物の 1 つの形態であり得る。

30

【0 2 6 6】

立体異性体の生じたあらゆる混合物は、構成要素の物理化学的差異に基づいて、純粋又は実質的に純粋な幾何又は光学異性体、ジアステレオマー、ラセミ体に、例えば、クロマトグラフィー及び / 又は分別晶析により分離できる。

【0 2 6 7】

本開示の化合物又は中間体の生じたあらゆるラセミ体は、公知の方法により、例えば、光学活性な酸又は塩基により得られたそのジアステレオマー塩の分離及び光学活性な酸性又は塩基性化合物を遊離させることにより、光学異性体 (エナンチオマー) に分割できる。そのため、特に、塩基性部分を利用して、本開示の化合物がその光学対掌体に、例えば、光学活性な酸、例えば、酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジ- O , O' - p -トルオイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸又はカンファ-10-スルホン酸により形成される塩の分別晶析により分割され得る。本開示のラセミ化合物又はラセミ中間体も、キラル吸着剤を使用するキラルクロマトグラフィー、例えば、高圧液体クロマトグラフィー (HPLC) により分割され得る。

40

【0 2 6 8】

さらに、塩を含む本開示の化合物は、それらの水和物の形態で得ることもできるか、又はそれらの結晶化に使用された他の溶媒を含む。本開示の化合物は、本質的に又は意図さ

50

れて、薬学的に許容できる溶媒（水を含む）と共に溶媒和物を形成し得る；したがって、本開示が、溶媒和された形態と溶媒和されていない形態の両方を包含することが意図される。用語「溶媒和物」は、本開示の化合物（その薬学的に許容できる塩を含む）と1つ以上の溶媒分子との分子錯体を指す。そのような溶媒分子は、製薬分野において通常使用されるものであり、受容者にとって無害であることが知られており、例えば、水、エタノールなどである。用語「水和物」は、溶媒分子が水である錯体を指す。溶媒和物の存在は、当業者により、NMRなどのツールにより確認できる。

【0269】

その塩、水和物及び溶媒和物を含む本開示の化合物は、本質的に又は意図されて多形体を形成する。

【0270】

製造の方法

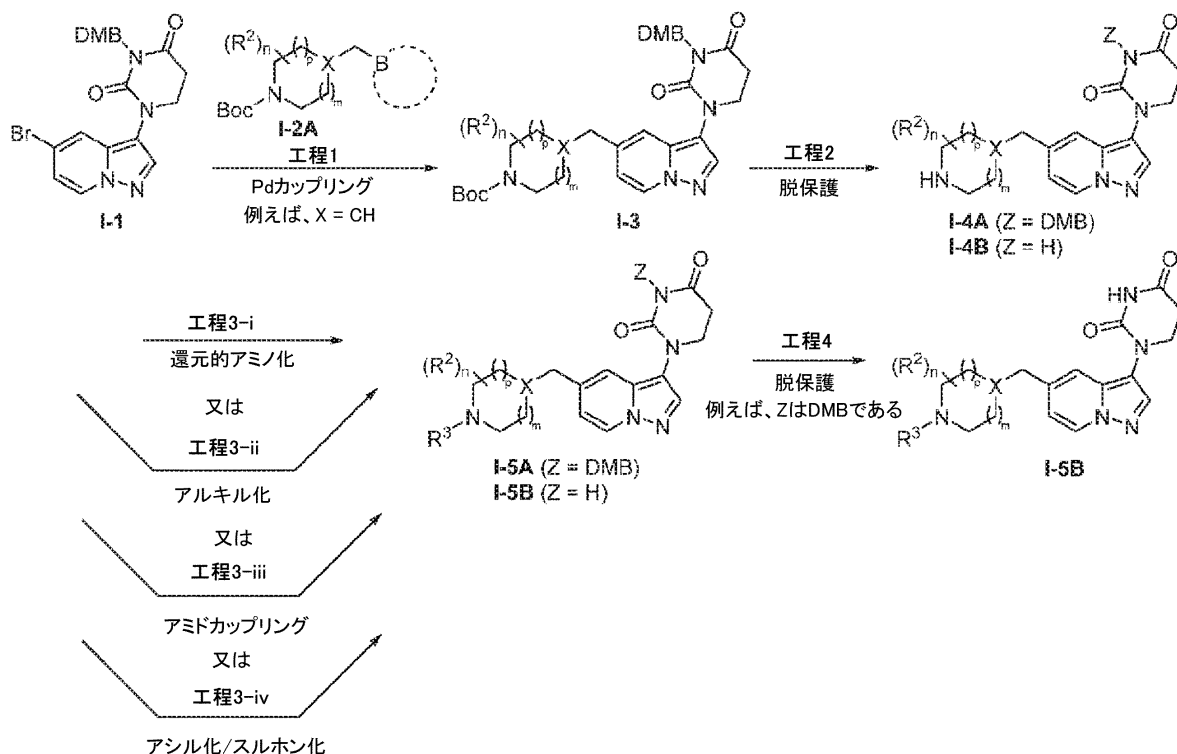
本開示の化合物は、有機合成の当業者に周知であるいくつかの方法で調製できる。例としては、本開示の化合物は、合成有機化学の分野で公知である合成方法又は当業者により認識されるそれに対する変形体と共に、以下に記載される方法を使用して合成できる。

【0271】

一般的に、式（I'）、式（I）及び式（I'）の化合物は、以下に提供されるスキームに従って調製できる。

一般的スキーム1

【化40】



上記反応スキームの出発物質は、市販されているか、又は当業者に公知である方法に従って若しくは本明細書に開示される方法により調製できる。一般に、本開示の化合物は、下記の通り上記反応スキーム1において調製される：

【0272】

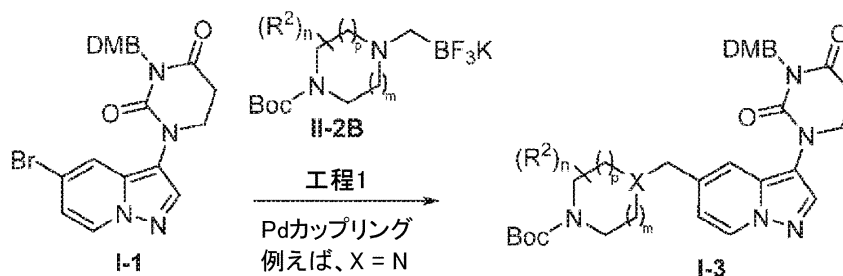
N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) などの極性溶媒、dppfなどの好適なリガンド及び炭酸カリウム (K_2CO_3) などの塩基の存在下での、I-1と、式I-2Aのボラニルカップリングパートナー (例えば、適切なアルケンの9-BBNによるヒドロホウ素化により調製) とのパラジウム (Pd) -触媒カップリングなどのクロスカップリ

ング反応は、XがCHであるクロスカップリングされた生成物I-3を工程1で与えることができる。酸性条件下で室温での保護基（例えば、Boc）の除去は、Z=2, 4-ジメトキシベンジル（DMB）である遊離アミンI-4Aを与えることができる。代わりに、酸性条件下での保護基の除去及び加熱はI-4B（工程2）を与えることができる。次いで、I-4A及びI-4Bは、それぞれ、酢酸水素化ホウ素ナトリウムなどのボロヒドリド試薬の存在下での適切なアルデヒドによる還元的アミノ化（工程3-i）により、I-5A及びI-5Bに転化できる。代わりに、ジイソプロピルエチルアミン（DIEA）又は炭酸カリウム（ K_2CO_3 ）及びジメチルホルムアミド（DMF）などのアミン又は炭酸塩塩基及び極性溶媒の存在下で、適切なアルキルハライド、メシラート、トシラート又はトリフラートによるアルキル化反応（工程3-ii）により。代わりに、 R^3 が、それが結合されている窒素とアミドを形成する場合、適切なカルボン酸、HATUなどの活性化剤及びDIEAなどの塩基による化合物のアミドカップリング反応（工程3-iii）により。代わりに、 R^3 が、それが結合されている窒素とアミド又はスルホンアミドを形成する場合、適切なアシルクロリド又はスルホニルクロリド及びDIEA又はTEAなどの塩基によるアシル化又はスルホニル化反応（工程3-iv）による。酸性条件下でのI-5Aの保護基の除去及び加熱は、I-5B（工程4）を与えることができる。

【0273】

一般的スキーム2

【化41】



上記反応スキームの出発物質は市販されているか、又は当業者に公知である方法に従って若しくは本明細書に開示される方法により調製できる。一般に、本開示の化合物は、下記の通り上記反応スキーム2において調製される：

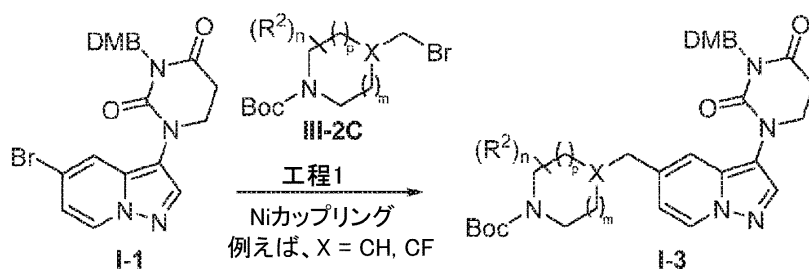
【0274】

トルエンなどの有機溶媒及び水、RuPhos又はXphosなどのホスフィンリガンド並びに炭酸セシウム（ Cs_2CO_3 ）などの塩基の存在下での、I-1と、式II-2Bのトリフルオロボラート（カリウム塩）カップリングパートナーとのパラジウム（Pd）-触媒カップリングなどのクロスカップリング反応は、XがNであるクロスカップリングされた生成物I-3を工程1で与えることができる。この方法で調製された化合物I-3は、一般的スキーム1、工程2～4の方法により式I-5Bの化合物に転化できる。

【0275】

一般的スキーム3

【化42】



10

20

30

40

50

上記反応スキームの出発物質は市販されているか、又は当業者に公知である方法に従って若しくは本明細書に開示される方法により調製できる。一般に、本開示の化合物は、下記の通り上記反応スキーム3において調製される：

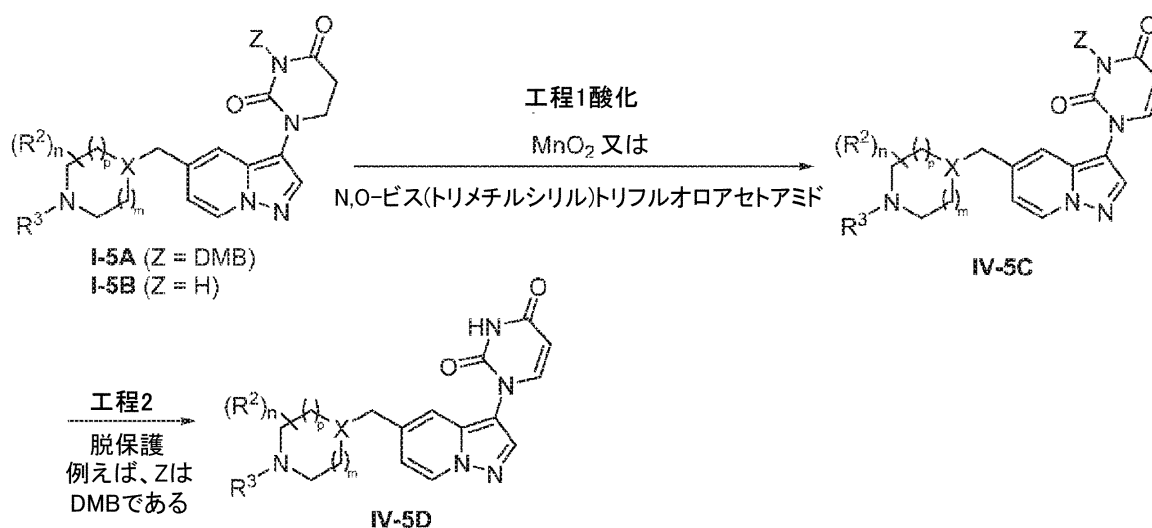
【0276】

DMAなどの極性溶媒、ヨウ化ナトリウム（NaI）などの塩、亜鉛（Zn）及びピリジン-2, 6-ビス（カルボキシイミドアミド）二塩酸塩などのリガンドの存在下での、I-1と、式II-2Cのアルキルブロミドカップリングパートナーとのニッケル（Ni）-触媒カップリングなどのクロスカップリング反応は、XがCH又はCFであるクロスカップリングされた生成物I-3を工程1で与えることができる。この方法で調製された化合物I-3は、一般的スキーム1、工程2～4の方法により式I-5Bの化合物に転化できる。

【0277】

一般的スキーム4

【化43】



一般的スキーム4において、式I-5A又はI-5Bの化合物は、酸化条件、例えば、トルエンなどの好適な溶媒中のMnO₂（例えば、室温で）に付されるか、又はN, O-ビス（トリメチルシリル）トリフルオロアセトアミドの存在下で、式IV-5Cの化合物（すなわちZ=Hの場合の式（I'））を製造し、それに続いて、Z基が窒素保護基を表す場合任意選択の脱保護工程により、式IV-5Dの化合物（すなわち式（I'））を与える。

【0278】

一般的スキーム5

10

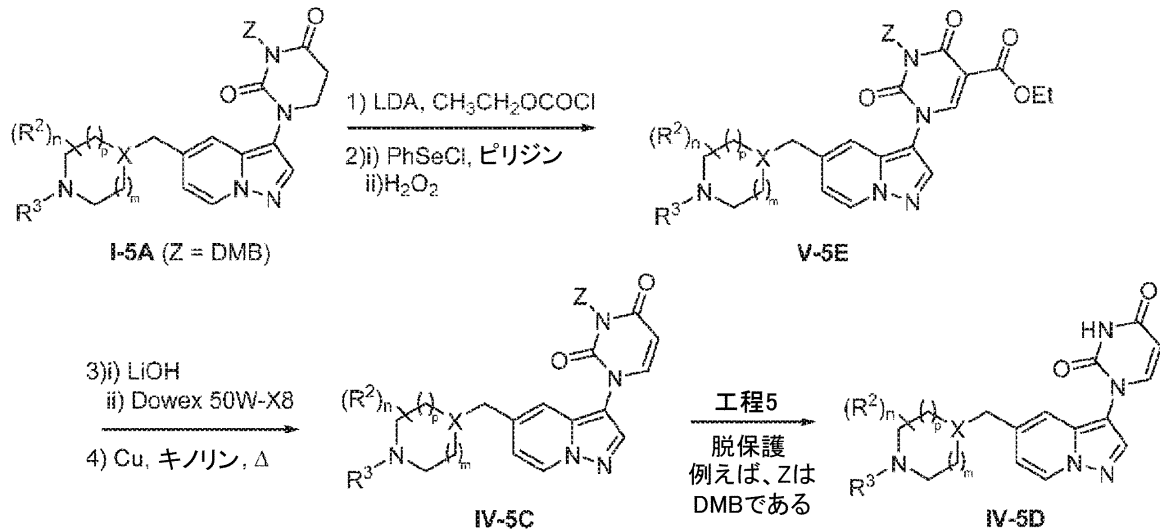
20

30

40

50

【化 4 4】



一般的スキーム 5 において、式 I-5A の化合物はクライゼン縮合を受け、それに続いてセレン化／酸化／脱離シーケンスにより、式 V-5E の化合物を与える。式 V-5E の化合物は加水分解を受け、それに続いて銅触媒による脱炭酸により、式 IV-5C の化合物を与える。例えば酸性条件下でのその後の脱保護及び加熱は、式 IV-5D の化合物（すなわち式 (I') 又は (I'')）を与える。

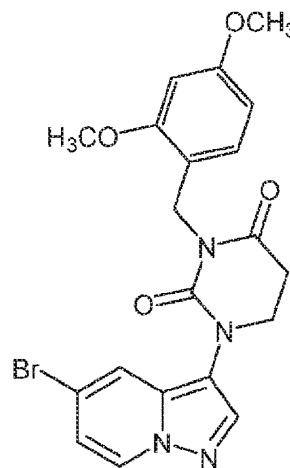
【0279】

スキーム 1～5 では、X、 R^2 、 R^3 、n、m 及び p は、特に実施形態 1～49 のいずれか 1 つに従って本明細書に定義される通りである。

【0280】

さらなる実施形態において、1-(5-プロモピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-3-(2,4-ジメトキシベンジル)ジヒドロピリミジン-2,4-(1H,3H)-ジオンである式 I-1

【化 4 5】



の化合物が提供される。

【0281】

さらなる実施形態において、式 (X-1)

10

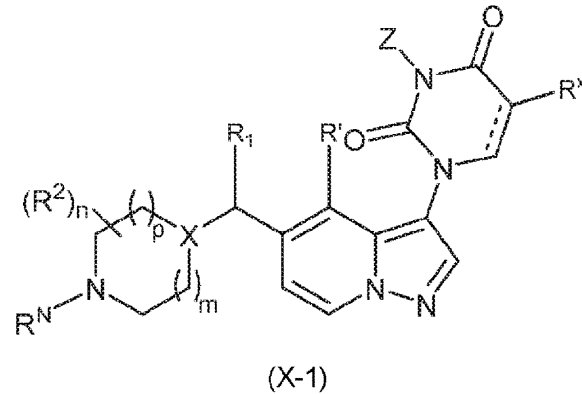
20

30

40

50

【化 4 6】



10

(式中、
【化 4 7】

====

は、単結合又は二重結合であり；

X は、C H、C F 及び N から選択され；

20

Z は、水素及び 2，4-ジメトキシベンジル（DMB）から選択され；

R^x は、水素、C₁～C₆アルキル、ハロ（例えば、F、Cl）、C₁～C₆アルコシル及び C₃～C₈シクロアルキルから選択され；

R^N は、水素及び窒素保護基 PG（例えば、tert-ブチルオキシカルボニル（Boc））から選択され；

R' は、水素及び C₁～C₆アルキルから選択され；

R¹ は、水素及び C₁～C₆アルキルから選択され；

各 R² は、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、ハロ及びオキソから独立に選択され、C₁～C₆アルキルは、R^{2a}の 0～1つの出現で置換されているか；又は非隣接炭素原子上の 2つの R²は、それらが結合されている非隣接炭素原子と共に、架橋環を形成し；

30

R^{2a} は、C₁～C₆アルコシル及びヒドロキシルから選択され；

n は、0、1、2、3又は4であり；

m は、0、1又は2であり；及び

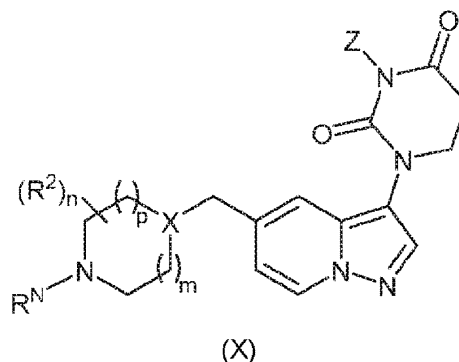
p は、0又は1である）

の化合物又はその塩が提供される。

【0282】

さらなる実施形態において、式（X）

【化 4 8】



40

50

(式中、

Xは、CH、CF及びNから選択され；

Zは、水素及び2，4-ジメトキシベンジル（DMB）から選択され；

R^Nは、水素及び窒素保護基PG（例えば、tert-ブチルオキシカルボニル（Boc））から選択され

各R²は、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、ハロ及びオキソから独立に選択され、C₁～C₆アルキルは、R^{2a}の0～1つの出現で置換されているか；又は非隣接炭素原子上の2つのR²は、それらが結合されている非隣接炭素原子と共に、架橋環を形成し；

R^{2a}は、C₁～C₆アルコキシル及びヒドロキシルから選択され；

nは、0、1、2、3又は4であり；

mは、0、1又は2であり；及び

pは、0又は1である）

の化合物又はその塩が提供される。

【0283】

式（X-1）又は（X）の一実施形態において、PGは酸不安定な保護基である。

【0284】

式（X-1）又は（X）の一実施形態において、PGはBoc保護基（tert-ブチルオキシカルボニル）である。

【0285】

式（X-1）又は（X）のさらなる実施形態において、下記から選択される化合物又はその塩が提供される：

tert-ブチル（2S，4R）-4-（（3-（2，4-ジオキソ-3，4-ジヒドロピリミジン-1（2H）-イル）ピラゾロ[1，5-a]ピリジン-5-イル）メチル）-2-メチルピペリジン-1-カルボキシラート；

1-（5-（（2S，4R）-2-メチルピペリジン-4-イル）メチル）ピラゾロ[1，5-a]ピリジン-3-イル）ピリミジン-2，4（1H，3H）-ジオン；

（S）-5-メチル-1-（5-（（3-メチルピペラジン-1-イル）メチル）ピラゾロ[1，5-a]ピリジン-3-イル）ピリミジン-2，4（1H，3H）-ジオン；

tert-ブチル（S）-2-メチル-4-（（3-（5-メチル-2，4-ジオキソ-3，4-ジヒドロピリミジン-1（2H）-イル）ピラゾロ[1，5-a]ピリジン-5-イル）メチル）ピペラジン-1-カルボキシラート；

tert-ブチル（2S，4R）-2-メチル-4-（（3-（5-メチル-2，4-ジオキソ-3，4-ジヒドロピリミジン-1（2H）-イル）ピラゾロ[1，5-a]ピリジン-5-イル）メチル）ピペリジン-1-カルボキシラート；

5-メチル-1-（5-（（2S，4R）-2-メチルピペリジン-4-イル）メチル）ピラゾロ[1，5-a]ピリジン-3-イル）ピリミジン-2，4（1H，3H）-ジオン；

5-フルオロ-1-（5-（（2S，4R）-2-メチルピペリジン-4-イル）メチル）ピラゾロ[1，5-a]ピリジン-3-イル）ピリミジン-2，4（1H，3H）-ジオン；

tert-ブチル（2S，4R）-4-（（3-（5-フルオロ-2，4-ジオキソ-3，4-ジヒドロピリミジン-1（2H）-イル）ピラゾロ[1，5-a]ピリジン-5-イル）メチル）-2-メチルピペリジン-1-カルボキシラート；

（S）-5-フルオロ-1-（5-（（3-メチルピペラジン-1-イル）メチル）ピラゾロ[1，5-a]ピリジン-3-イル）ピリミジン-2，4（1H，3H）-ジオン；

tert-ブチル（S）-4-（（3-（5-フルオロ-2，4-ジオキソ-3，4-ジヒドロピリミジン-1（2H）-イル）ピラゾロ[1，5-a]ピリジン-5-イル）メチル）-2-メチルピペラジン-1-カルボキシラート；

5-クロロ-1-（5-（（2S，4R）-2-メチルピペリジン-4-イル）メチル）ピラゾロ[1，5-a]ピリジン-3-イル）ピリミジン-2，4（1H，3H）-ジオン；

10

20

30

40

50

ル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-2, 4 (1H, 3H) - ジオン;

tert-ブチル (2S, 4R) - 4 - ((3 - (5-クロロ-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1 (2H) -イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル) メチル) - 2-メチルピペリジン-1-カルボキシラート;

5-メトキシ-1 - (5 - ((2S, 4R) - 2-メチルピペリジン-4-イル) メチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-2, 4 (1H, 3H) - ジオン;

tert-ブチル (2S, 4R) - 4 - ((3 - (5-メトキシ-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1 (2H) -イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル) メチル) - 2-メチルピペリジン-1-カルボキシラート;

10

(S) - 5-メトキシ-1 - (5 - ((3-メチルピペラジン-1-イル) メチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-2, 4 (1H, 3H) - ジオン;

tert-ブチル (S) - 4 - ((3 - (5-メトキシ-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1 (2H) -イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル) メチル) - 2-メチルピペラジン-1-カルボキシラート;

(S) - 5-シクロプロピル-1 - (5 - ((3-メチルピペラジン-1-イル) メチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-2, 4 (1H, 3H) - ジオン;

tert-ブチル (S) - 4 - ((3 - (5-シクロプロピル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1 (2H) -イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル) メチル) - 2-メチルピペラジン-1-カルボキシラート;

20

5-シクロプロピル-1 - (5 - ((2S, 4R) - 2-メチルピペリジン-4-イル) メチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-2, 4 (1H, 3H) - ジオン;

tert-ブチル (2S, 4R) - 4 - ((3 - (5-シクロプロピル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1 (2H) -イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル) メチル) - 2-メチルピペリジン-1-カルボキシラート;

(S) - 1 - (5 - ((3-メチルピペラジン-1-イル) メチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-2, 4 (1H, 3H) - ジオン;

30

tert-ブチル (S) - 4 - ((3 - (2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1 (2H) -イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル) メチル) - 2-メチルピペラジン-1-カルボキシラート;

tert-ブチル (2S, 4R) - 4 - ((3 - (3 - (3, 4-ジメチルベンジル) - 2, 4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1 (2H) -イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル) メチル) - 2-メチルピペリジン-1-カルボキシラート;

3 - (3, 4-ジメチルベンジル) - 1 - (5 - ((2S, 4R) - 2-メチルピペリジン-4-イル) メチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H) - ジオン;

1 - (5 - ((2S, 4R) - 2-メチルピペリジン-4-イル) メチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H) - ジオン;

40

tert-ブチル 4 - ((3 - (3 - (3, 4-ジメチルベンジル) - 2, 4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1 (2H) -イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル) メチル) ピペラジン-1-カルボキシラート;

3 - (3, 4-ジメチルベンジル) - 1 - (5 - (ピペラジン-1-イルメチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H) - ジオン;

1 - (5 - (ピペラジン-1-イルメチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H) - ジオン;

50

tert-ブチル4-((3-(3-(3,4-ジメチルベンジル)-2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート;

3-(3,4-ジメチルベンジル)-1-(5-(ピペリジン-4-イルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン;

1-(5-(ピペリジン-4-イルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン;

tert-ブチル(S)-4-((3-(3-(3,4-ジメチルベンジル)-2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)メチル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシラート;

(S)-3-(3,4-ジメチルベンジル)-1-(5-((3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン;及び

(S)-1-(5-((3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン。

【0286】

式(X-1)又は(X)の一実施形態において、塩は、HCl及びTFA塩から選択される。

【0287】

さらなる態様において、本開示は、遊離形態又は薬学的に許容できる塩形態の式(I)、(I')、(I'')又はその下位式の化合物の調製のプロセスであって

1)式(I-1)のアリールブロミドを、式I-2A又はI-2Bのボラネイルカップリングパートナーと、クロスカップリング条件下でカップリングさせて、本明細書に定義される式(I-3)の化合物を与える工程を含むプロセスを提供する。

【0288】

工程1のボラネイルカップリングパートナーは、任意選択で、前駆体アルケンの、例えば9-BBNによるヒドロホウ素化により調製され得る。

【0289】

さらなる態様において、本開示は、遊離形態又は薬学的に許容できる塩形態の式(I)、(I')、(I'')又はその下位式の化合物の調製のプロセスであって、

1)式(I-1)のアリールブロミドを、式(III-2C)のアルキルブロミドと、クロスカップリング条件下でカップリングさせて、本明細書に定義される式(I-3)の化合物を与える工程を含むプロセスを提供する。

【0290】

上述のプロセス工程のいずれか又は以下のクロスカップリング反応条件は、トルエン、水又はそれらの混合物などの好適な溶媒の存在下での、Pd(OAc)₂及びRuPhos又はXphosなど、ホスフィンリガンド存在下のPd触媒及び炭酸セシウム(Cs₂CO₃)などの塩基の使用を含む。

【0291】

代わりに、クロスカップリング反応条件(例えば、Sp²-Sp³カップリングの場合)は、NiCl₂(DME)などのNi(II)錯体、ピリジン-2,6-ビス(カルボキシイミドアミド)二塩酸塩などのリガンド、NaIなどの添加剤、Zn又はMnなどのメタル交換剤、DMAなどの好適な溶媒、例えば12時間にわたる室温から150℃、例えば70℃の温度での加熱の使用を含み得る。

【0292】

上述のいずれかのプロセス態様の一実施形態において、

2)式(I)-3の化合物を脱保護して、本明細書に定義される式(I)-4A又は(I)-4Bの化合物を与える工程;

10

20

30

40

50

3-a) 式 (I) - 4 A 若しくは (I) - 4 B の化合物を、還元的アミノ化条件下で反応させて、本明細書に定義される式 (I) - 5 A 若しくは (I) - 5 B の化合物を与える工程；又は

3-b) 式 (I) - 4 A 若しくは (I) - 4 B の化合物を、アルキル化条件下で反応させて、本明細書に定義される式 (I) - 5 A 若しくは (I) - 5 B の化合物を与える工程；又は

3-c) 式 (I) - 4 A 若しくは (I) - 4 B の化合物を、アミドカップリング条件下で反応させて、本明細書に定義される式 (I) - 5 A 若しくは (I) - 5 B の化合物を与える工程；又は

3-d) 式 (I) - 4 A 若しくは (I) - 4 B の化合物を、アシル化若しくはスルホニル化条件下で反応させて、本明細書に定義される式 (I) - 5 A 若しくは (I) - 5 B の化合物を与える工程；及び

4) 式 (I) - 5 A の化合物を脱保護して、本明細書に記載される式 (I) の化合物を与える工程
のさらなる工程が提供される。

【0293】

上述のプロセス工程のいずれか又は以下の還元的アミノ化条件は、反応が室温 (r. t.) で実施されるとして、対応するアルデヒド、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ などの好適なヒドリド試薬、DMF などの好適な溶媒の使用を含む。

【0294】

上述のプロセス工程のいずれか又は以下のアルキル化反応条件は、反応が、室温から 100°C などの好適な温度、例えば 80°C で、任意選択で、マイクロ波照射下で実施されるとして、DIEA などの好適な塩基又は K_2CO_3 などの炭酸塩塩基、DMF などの極性溶媒の存在下で、対応するアルキルハライド、メシラート、トシラート又はトリフラートの使用を含む。

【0295】

上述のプロセス工程のいずれか又は以下のアミドカップリング反応条件は、反応が、室温などの好適な温度で、好適な時間、例えば 12 時間実施されるとして、対応するカルボン酸、HATU などの活性化剤、DIEA 又は NMM などの好適な塩基、DMF などの好適な溶媒の使用を含む。

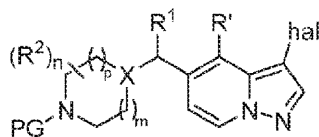
【0296】

上述のプロセス工程のいずれか又は以下のアシル化又はスルホニル化反応条件は、反応が室温などの好適な温度で実施されるとして、DCM などの好適な溶媒の存在下での、対応するアシルクロリド又はスルホニルクロリド及び DIEA 又は TEA などの塩基の使用を含む。

【0297】

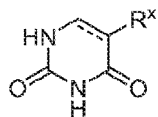
さらなる実施形態において、式 (I') 又は (I'') の化合物の調製のプロセスであって、
1) hal が、ハロ、好ましくは I である式

【化49】



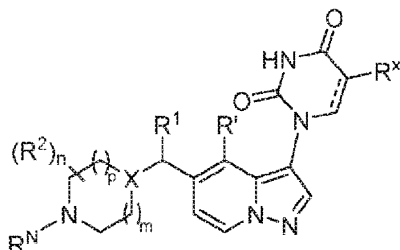
のアリールブロミドを、

【化 5 0】



と、クロスカップリング反応条件下で反応させて、本明細書に定義される式

【化 5 1】



10

の化合物を与える工程を含むプロセスが提供される（式中、

【化 5 2】

==

20

は、二重結合又は単結合であり、 R^1 、 R' 、 X 、 R^2 、 n 、 m 、 p 、 R^x は、例えば、列挙される実施形態 1～49 のいずれか 1 つに従って本明細書に定義される通りであり、 P は、本明細書に定義される窒素保護基、例えば Boc であり、 R^N は、水素及び窒素保護基 P （例えば、 $tert$ -ブチルオキシカルボニル (Boc)）から選択される）。一実施形態において、 R^1 及び R' は両方とも水素である。

【0298】

上述のプロセスのクロスカップリング条件は、触媒としての銅の使用を含み得、例えばウルマン反応条件である。例えば、反応条件は、触媒としてのヨウ化銅 (I)、 N -(2-シアノフェニル)ピコリンアミドなどのリガンド、 K_3PO_4 などの塩基、 $DMSO$ などの好適な溶媒、室温から $130^\circ C$ 、例えば、 $70 \sim 120^\circ C$ 、例えば、 $110^\circ C$ の温度での加熱を利用し得る。反応物は、72 時間の期間にわたり加熱され得る。

30

【0299】

さらなる実施形態において、一般的スキーム 1～5 のいずれかに従った、遊離形態又は薬学的に許容できる塩形態の式 (I)、(I')、(I'') 又はその下位式の化合物の調製のプロセスが提供される。

【0300】

本明細書に定義される式 (I)-1、(X-1) 及び (X) の化合物は、本開示の化合物、例えば、式 (I'')、(I')、(I)、(Ia'')、(Ia')、(Ia)、(Ib'')、(Ib')、(Ib)、(Ic'')、(Ic')、(Ic)、(Id'')、(Id')、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Ie'')、(Ie') 及び (Ie) 40 の化合物の調製において有用である。そのため、一態様において、本開示は、式 (I)-1、(X-1) 若しくは (X) の化合物又はその塩に関する。別の態様において、本開示は、式 (I'')、(I')、(I)、(Ia'')、(Ia')、(Ia)、(Ib'')、(Ib')、(Ib)、(Ic'')、(Ic')、(Ic)、(Id'')、(Id')、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Ie'')、(Ie') 及び (Ie) の化合物の製造における、式 (I)-1、(X-1) 若しくは (X) の化合物又はその塩の使用に関する。本開示は、本プロセスの変形体であって、その任意の段階で得ることができる中間生成物が出発物質として使用され、残りの工程が実施されるか、又は出発物質が、反応条件下で、インサイチュで形成されるか、又は反応成分がそれらの塩若しくは光学的に純粋な材料の形態で使用される本プロセスのあらゆる変形体をさらに含む。

50

【0301】

医薬組成物

別の態様において、本開示は、本明細書に記載される1種以上の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体及び1種以上の薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物を提供する。本明細書で使用される通り、用語「医薬組成物」は、経口又は非経口投与に好適な形態の、少なくとも1種の薬学的に許容できる担体と一緒に本開示の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を指す。

【0302】

本明細書で使用される通り、用語「薬学的に許容できる担体」は、医薬組成物の調製又は使用に有用な物質を指し、当業者に公知である通り、例えば、好適な希釈剤、溶媒、分散媒、界面活性剤、酸化防止剤、保存剤、等張剤、緩衝剤、乳化剤、吸収遅延剤、塩、薬物安定剤、結合剤、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、湿潤剤、甘味剤、着香剤、染料及びこれらの組み合わせを含む（例えば、Remington The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Ed. Pharmaceutical Press, 2013, pp. 1049-1070を参照されたい）。

【0303】

別の態様において、本開示は、本開示の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体及び薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物を提供する。さらなる実施形態において、組成物は、本明細書に記載されるものなどの少なくとも2種の薬学的に許容できる担体を含む。本開示の目的のために、別途指定されない限り、溶媒和物及び水和物は、一般的に組成物であると考えられる。好ましくは、薬学的に許容できる担体は滅菌されている。医薬組成物は、経口投与、非経口投与及び直腸投与などの特定の投与経路用に製剤できる。さらに、本開示の医薬組成物は、固体形態（非限定的に、カプセル剤、錠剤、丸剤、顆粒剤、散剤又は坐剤を含む）でも、液体形態（非限定的に、液剤、懸濁剤又は乳剤を含む）でも調合できる。医薬組成物は、滅菌などの従来の製剤操作に付され得、且つ／又は従来の不活性な希釈剤、滑沢剤又は緩衝剤並びに保存剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤及び緩衝剤などの補助剤を含み得る。

【0304】

典型的には、医薬組成物は、有効成分を、下記の1種以上と共に含む錠剤又はゼラチンカプセル剤である：

- a) 希釈剤、例えば、ラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロース及び／又はグリシン；
- b) 滑沢剤、例えば、シリカ、滑石、ステアリン酸、そのマグネシウム若しくはカルシウム塩及び／又はポリエチレングリコール；
- c) 結合剤、例えば、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、デンプン糊、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム及び／又はポリビニルピロリドン；
- d) 崩壊剤、例えば、デンプン、寒天、アルギン酸若しくはそのナトリウム塩又は発泡性混合物；並びに
- e) 吸収剤、着色剤、香料及び甘味剤。

【0305】

一実施形態において、医薬組成物は、有効成分のみを含むカプセル剤である。

【0306】

錠剤は、当技術分野で公知である方法に従ってフィルムコート又は腸溶コートされ得る。

【0307】

経口投与の好適な組成物は、有効量の本開示の化合物を、錠剤、ロゼンジ剤、水性若しくは油性懸濁剤、分散性散剤若しくは顆粒剤、乳剤、ハード若しくはソフトカプセル剤又はシロップ剤若しくはエリキシル剤、液剤又は固体分散体の形態で含む。経口使用向けの組成物は、当技術分野で公知である任意の方法に従って医薬組成物の製造のために調製さ

10

20

30

40

50

れ、そのような組成物は、薬学的に洗練された味のよい調合物を提供するために、甘味剤、着香剤、着色剤及び保存剤からなる群から選択される１種以上の作用物質を含み得る。錠剤は、有効成分を、錠剤の製造に好適である非毒性の薬学的に許容できる賦形剤と混和されて含み得る。これらの賦形剤は、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム又はリン酸ナトリウムなどの不活性な希釈剤；造粒及び崩壊剤、例えば、トウモロコシデンプン又はアルギン酸；結合剤、例えば、デンプン、ゼラチン又はアラビアゴム；並びに滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルクである。錠剤は、被覆されないか又は公知の技法により被覆されて、消化管内の崩壊及び吸収を遅延させ、それにより長期間にわたる持続作用を提供する。例えば、ステアリン酸グリセリル又はジステアリン酸グリセリルなどの時間遅延物質が利用され得る。経口使用のための製剤は、有効成分が、不活性な固体希釈剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウム若しくはカオリンと混合されているハードゼラチンカプセルとして、又は有効成分が水若しくは油媒体、例えば、落花生油、流動パラフィン若しくはオリーブ油と混合されているソフトゼラチンカプセルとして呈され得る。

10

【０３０８】

特定の注射用組成物は、水性の等張性液剤又は懸濁剤であり、坐剤は、好都合には、脂肪性乳液又は懸濁液から調製される。前記組成物は、滅菌され得、且つ／又は保存剤、安定剤、湿潤剤若しくは乳化剤、溶解促進剤、浸透圧を制御するための塩及び／又は緩衝剤などの補助剤を含み得る。さらに、それらは、他の治療上有益な物質も含み得る。前記組成物は、それぞれ、従来の混合、造粒又は被覆方法に従って調製され、約０．１～７５％の有効成分を含むか又は約１～５０％の有効成分を含む。

20

【０３０９】

経皮適用のための好適な組成物は、有効量の本開示の化合物を好適な担体と共に含む。経皮送達に好適な担体は、宿主の皮膚を通る移動を補助する吸収性の薬理学的に許容できる溶媒を含む。例えば、経皮装置は、裏打ち材、化合物を任意選択で担体と共に収容するリザーバー、任意選択で宿主の皮膚に、制御された所定の速度で長期にわたり化合物を送達する速度制御バリア及び装置を皮膚に固定する手段を含む包帯の形態である。

【０３１０】

例えば皮膚及び眼への外用適用のための好適な組成物としては、水性液剤、懸濁剤、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤又は例えばエアゾールなどによる送達のための噴霧可能製剤がある。そのような外用送達系は、特に、皮膚塗布のために、例えば、皮膚癌の治療のために、例えば、日焼け止めクリーム、ローション、スプレーにおける予防的使用のために適切であろう。そのため、それらは、当技術分野に周知である化粧用を含む外用製剤における使用に特に適している。そのようなものは、可溶化剤、安定剤、張性増強剤、緩衝剤及び保存剤を含み得る。

30

【０３１１】

本明細書で使用される通り、外用適用は、吸入又は鼻腔内投与にも関連し得る。それらは、簡便には、乾燥粉末吸入器からのドライパウダー（単独、混合物として、例えばラクトースとのドライブレンド又は例えばリン脂質との混合成分粒子）又は好適な噴射剤の使用の有無を問わず、加圧容器、ポンプ、スプレー、アトマイザー若しくはネブライザーからのエアゾールスプレー提示の形態で送達され得る。

40

【０３１２】

遊離形態又は薬学的に許容できる塩形態の式（ I' ）、（ I ）、（ Ia' ）、（ Ia ）、（ Ib' ）、（ Ib ）、（ Ic' ）、（ Ic ）、（ Id' ）、（ Id ）、（ $Id-1$ ）、（ $Id-2$ ）、（ $Id-3$ ）、（ Ie' ）及び（ Ie ）の化合物は、有益な薬理学的性質、例えば、実施例で提供されるインビトロ試験において示される通り、例えば、 WIZ 調節性又は WIZ 分解性又は HbF 誘導性を示し、したがって、療法に又は研究化学物質として、例えばツール化合物としての使用に適応がある。

【０３１３】

50

開示される化合物の追加の性質は、本明細書に記載される生物学的アッセイにおける良好な効力、好都合な安全性プロファイルを有することを含み、好都合な薬物動態的性質を有する。

【0314】

疾患及び障害

本開示の一実施形態において、WIZタンパク質発現レベルを低下させ、且つ／又は胎児ヘモグロビン（HbF）発現を誘導することにおいて有効である本開示の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体が提供される。

【0315】

本開示の化合物は、本明細書で以下に記載される疾患又は障害の1つ以上を治療するために使用できる。一実施形態において、疾患又は障害は、WIZタンパク質発現レベルの低下及び／又は胎児ヘモグロビンタンパク質発現レベルの誘導によって影響される。別の実施形態において、疾患又は障害は、ヘモグロビン異常症、例えば、鎌状赤血球症（SCD）及びβ-サラセミアを含むβヘモグロビン異常症である。

【0316】

使用の方法

WIZタンパク質発現レベルを低下させ、且つ／又は胎児ヘモグロビン（HbF）発現を誘導する方法に関連する上述の実施形態及び以下の実施形態の全ては、等しく下記に該当する。

【0317】

WIZタンパク質発現レベルを低下させ、且つ／又は胎児ヘモグロビン（HbF）発現を誘導する方法に使用するための本開示の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体；

【0318】

本開示に従った上述の疾患又は障害の治療に使用するための本開示の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体；

【0319】

本開示に従った上述の疾患又は障害の治療における本開示の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体の使用；及び

【0320】

本開示に従った上述の疾患又は障害の治療に使用するための、本開示の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む医薬組成物。

【0321】

WIZ調節剤又は分解剤としてのそれらの活性を考慮して、遊離又は薬学的に許容できる塩形態の式（I'）、（I）、（Ia'）、（Ia）、（Ib'）、（Ib）、（Ic'）、（Ic）、（Id'）、（Id）、（Id-1）、（Id-2）、（Id-3）、（Ie'）及び（Ie）の化合物は、血液疾患、例えば遺伝性血液疾患、例えば、鎌状赤血球症又はβ-サラセミアにおいてなど、WIZタンパク質発現レベルの調節、WIZタンパク質発現レベルの低下又は胎児ヘモグロビン（HbF）の誘導により治療され得る病態の治療において有用である。一態様において、本開示は、疾患又は障害の治療又は予防を、それを必要とする対象において行う方法であって、対象に、治療上有効な量の式（I'）、（I）、（Ia'）、（Ia）、（Ib'）、（Ib）、（Ic'）、（Ic）、（Id'）、（Id）、（Id-1）、（Id-2）、（Id-3）、（Ie'）若しくは（Ie）の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与することを含む方法を提供する。

10

20

30

40

50

【0322】

別の態様において、本開示は、WIZタンパク質レベルの低下によって影響される障害の治療又は予防を、それを必要とする対象において行う方法であって、対象に、治療上有効な量の式 (I'')、(I')、(I)、(Ia'')、(Ia')、(Ia)、(Ib'')、(Ib')、(Ib)、(Ic'')、(Ic')、(Ic)、(Id'')、(Id')、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Ie'')、(Ie') 若しくは (Ie) の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与することを含む方法を提供する。

【0323】

別の態様において、本開示は、WIZタンパク質発現の阻害を、それを必要とする対象 10 において行う方法であって、対象に、治療上有効な量の式 (I'')、(I')、(I)、(Ia'')、(Ia')、(Ia)、(Ib'')、(Ib')、(Ib)、(Ic'')、(Ic')、(Ic)、(Id'')、(Id')、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Ie'')、(Ie') 若しくは (Ie) の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与することを含む方法を提供する。

【0324】

別の態様において、本開示は、WIZタンパク質の分解を、それを必要とする対象において行う方法であって、対象に、治療上有効な量の式 (I'')、(I')、(I)、(Ia'')、(Ia')、(Ia)、(Ib'')、(Ib')、(Ib)、(Ic'')、(Ic') 20 (Ic)、(Id'')、(Id')、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Ie'')、(Ie') 若しくは (Ie) の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与することを含む方法を提供する。

【0325】

別の態様において、本開示は、WIZタンパク質の活性又はWIZタンパク質発現を阻害するか、低下させるか又は排除する方法であって、対象に、式 (I'')、(I')、(I)、(Ia'')、(Ia')、(Ia)、(Ib'')、(Ib')、(Ib)、(Ic'')、(Ic')、(Ic)、(Id'')、(Id')、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Ie'')、(Ie') 若しくは (Ie) の化合物又はその薬学的に許容で 30 ける塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与することを含む方法を提供する。

【0326】

別の態様において、本開示は、胎児ヘモグロビンの誘導又は促進を、それを必要とする対象において行う方法であって、対象に、治療上有効な量の (I'')、(I')、(I)、(Ia'')、(Ia')、(Ia)、(Ib'')、(Ib')、(Ib)、(Ic'')、(Ic')、(Ic)、(Id'')、(Id')、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Ie'')、(Ie') 若しくは (Ie) の化合物又はその薬学的に許容で 40 ける塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与することを含む方法を提供する。

【0327】

別の態様において、本開示は、胎児ヘモグロビン産生又は発現の再活性化を、それを必要とする対象において行う方法であって、対象に、治療上有効な量の式 (I'')、(I')、(I)、(Ia'')、(Ia')、(Ia)、(Ib'')、(Ib')、(Ib)、(Ic'')、(Ic')、(Ic)、(Id'')、(Id')、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Ie'')、(Ie') 若しくは (Ie) の化合物又はその薬学的に許容で 50 ける塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与することを含む方法を提供する。

【0328】

別の態様において、本開示は、胎児ヘモグロビン発現の増加を、それを必要とする対象

において行う方法であって、対象に、治療上有効な量の (I''), (I'), (I), (Ia''), (Ia'), (Ia), (Ib''), (Ib'), (Ib), (Ic''), (Ic'), (Ic), (Id''), (Id'), (Id), (Id-1), (Id-2), (Id-3), (Ie''), (Ie') 若しくは (Ie) の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与することを含む方法を提供する。

【0329】

別の態様において、本開示は、ヘモグロビン異常症、例えばβ-ヘモグロビン異常症の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、対象に、治療上有効な量の (I''), (I'), (I), (Ia''), (Ia'), (Ia), (Ib''), (Ib')¹⁰, (Ib), (Ic''), (Ic'), (Ic), (Id''), (Id'), (Id), (Id-1), (Id-2), (Id-3), (Ie''), (Ie') 若しくは (Ie) の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与することを含む方法を提供する。

【0330】

別の態様において、本開示は、鎌状赤血球症の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、対象に、治療上有効な量の式 (I''), (I'), (I), (Ia''), (Ia'), (Ia), (Ib''), (Ib'), (Ib), (Ic''), (Ic'), (Ic), (Id''), (Id'), (Id), (Id-1), (Id-2), (Id-3), (Ie''), (Ie') 若しくは (Ie) の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物²⁰、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与することを含む方法を提供する。

【0331】

別の態様において、本開示は、β-サラセミアの治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、対象に、治療上有効な量の式 (I''), (I'), (I), (Ia''), (Ia'), (Ia), (Ib''), (Ib'), (Ib), (Ic''), (Ic'), (Ic), (Id''), (Id'), (Id), (Id-1), (Id-2), (Id-3), (Ie''), (Ie') 若しくは (Ie) の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与することを含む方法を提供する。³⁰

【0332】

一実施形態において、β-サラセミアメジャー又は中間型は、輸血依存性かどうかを問わず、β-グロビン欠損及びβ-サラセミアの表現型合併症と共に生じるホモ接合型ヌル又は複合ヘテロ接合性変異の結果である。

【0333】

別の態様において、本開示は、疾患又は障害の治療又は予防を、それを必要とする対象において行う方法であって、対象に、治療上有効な量の式 (I''), (I'), (I), (Ia''), (Ia'), (Ia), (Ib''), (Ib'), (Ib), (Ic''), (Ic'), (Ic), (Id''), (Id'), (Id), (Id-1), (Id-2), (Id-3), (Ie''), (Ie') 若しくは (Ie) の化合物又はその薬学的に許容できる塩⁴⁰、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与することを含む方法に使用するための式 (I''), (I'), (I), (Ia''), (Ia'), (Ia), (Ib''), (Ib'), (Ib), (Ic''), (Ic'), (Ic), (Id''), (Id'), (Id), (Id-1), (Id-2), (Id-3), (Ie''), (Ie') 若しくは (Ie) の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

【0334】

別の態様において、本開示は、WIZタンパク質レベルの低下によって影響される障害の治療又は予防を、それを必要とする対象において行う方法であって、対象に、治療上有効な量の式 (I''), (I'), (I), (Ia''), (Ia'), (Ia), (Ib'')⁵⁰

(I b''), (I b'), (I c''), (I c'), (I c), (I d''), (I d'), (I d), (I d-1), (I d-2), (I d-3), (I e''), (I e') 若しくは (I e) の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与することを含む方法に使用するための式 (I''), (I'), (I), (I a''), (I a'), (I a), (I b''), (I b'), (I b), (I c''), (I c'), (I c), (I d''), (I d'), (I d), (I d-1), (I d-2), (I d-3), (I e''), (I e') 若しくは (I e) の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

【0335】

10

別の態様において、本開示は、WIZタンパク質発現の阻害を、それを必要とする対象において行う方法であって、対象に、治療上有効な量の式 (I''), (I'), (I), (I a''), (I a'), (I a), (I b''), (I b'), (I b), (I c''), (I c'), (I c), (I d''), (I d'), (I d), (I d-1), (I d-2), (I d-3), (I e''), (I e') 若しくは (I e) の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与することを含む方法に使用するための式 (I''), (I'), (I), (I a''), (I a'), (I a), (I b''), (I b'), (I b), (I c''), (I c'), (I c), (I d''), (I d'), (I d), (I d-1), (I d-2), (I d-3), (I e''), (I e') 若しくは (I e) の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

20

【0336】

別の態様において、本開示は、WIZタンパク質の分解を、それを必要とする対象において行う方法であって、対象に、治療上有効な量の式 (I''), (I'), (I), (I a''), (I a'), (I a), (I b''), (I b'), (I b), (I c''), (I c'), (I c), (I d''), (I d'), (I d), (I d-1), (I d-2), (I d-3), (I e''), (I e') 若しくは (I e) の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与することを含む方法に使用するための式 (I''), (I'), (I), (I a''), (I a'), (I a), (I b''), (I b'), (I b), (I c''), (I c'), (I c), (I d''), (I d'), (I d), (I d-1), (I d-2), (I d-3), (I e''), (I e') 若しくは (I e) の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

【0337】

別の態様において、本開示は、WIZタンパク質の活性又はWIZタンパク質発現を阻害するか、低下させるか又は排除する方法であって、対象に、式 (I''), (I'), (I), (I a''), (I a'), (I a), (I b''), (I b'), (I b), (I c''), (I c'), (I c), (I d''), (I d'), (I d), (I d-1), (I d-2), (I d-3), (I e''), (I e') 若しくは (I e) の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与することを含む方法に使用するための式 (I''), (I'), (I), (I a''), (I a'), (I a), (I b''), (I b'), (I b), (I c''), (I c'), (I c), (I d''), (I d'), (I d), (I d-1), (I d-2), (I d-3), (I e''), (I e') 若しくは (I e) の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

40

【0338】

別の態様において、本開示は、胎児ヘモグロビンの誘導又は促進を、それを必要とする対象において行う方法であって、対象に、治療上有効な量の式 (I''), (I'), (I), (I a''), (I a'), (I a), (I b''), (I b'), (I b), (I c''), (I c'), (I c), (I d''), (I d'), (I d), (I d-1), (I d-2), (I d-3), (I e''), (I e') 若しくは (I e) の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

50

(I d-3)、(I e'')、(I e') 若しくは (I e) の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与することを含む方法に使用するための式 (I'')、(I')、(I)、(I a'')、(I a')、(I a)、(I b'')、(I b')、(I b)、(I c'')、(I c')、(I c)、(I d'')、(I d')、(I d)、(I d-1)、(I d-2)、(I d-3)、(I e'')、(I e') 若しくは (I e) の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

【0339】

別の態様において、本開示は、胎児ヘモグロビン産生又は発現の再活性化を、それを必要とする対象において行う方法であって、対象に、治療上有効な量の式 (I'')、(I')、(I)、(I a'')、(I a')、(I a)、(I b'')、(I b')、(I b)、(I c'')、(I c')、(I c)、(I d'')、(I d')、(I d)、(I d-1)、(I d-2)、(I d-3)、(I e'')、(I e') 若しくは (I e) の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与することを含む方法に使用するための式 (I'')、(I')、(I)、(I a'')、(I a')、(I a)、(I b'')、(I b')、(I b)、(I c'')、(I c')、(I c)、(I d'')、(I d')、(I d)、(I d-1)、(I d-2)、(I d-3)、(I e'')、(I e') 若しくは (I e) の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

【0340】

別の態様において、本開示は、胎児ヘモグロビン発現の増加を、それを必要とする対象において行う方法であって、対象に、治療上有効な量の式 (I'')、(I')、(I)、(I a'')、(I a')、(I a)、(I b'')、(I b')、(I b)、(I c'')、(I c')、(I c)、(I d'')、(I d')、(I d)、(I d-1)、(I d-2)、(I d-3)、(I e'')、(I e') 若しくは (I e) の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与することを含む方法に使用するための式 (I'')、(I')、(I)、(I a'')、(I a')、(I a)、(I b'')、(I b')、(I b)、(I c'')、(I c')、(I c)、(I d'')、(I d')、(I d)、(I d-1)、(I d-2)、(I d-3)、(I e'')、(I e') 若しくは (I e) の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

【0341】

別の態様において、本開示は、ヘモグロビン異常症、例えばβ-ヘモグロビン異常症の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、対象に、治療上有効な量の式 (I'')、(I')、(I)、(I a'')、(I a')、(I a)、(I b'')、(I b')、(I b)、(I c'')、(I c')、(I c)、(I d'')、(I d')、(I d)、(I d-1)、(I d-2)、(I d-3)、(I e'')、(I e') 若しくは (I e) の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与することを含む方法に使用するための式 (I'')、(I')、(I)、(I a'')、(I a')、(I a)、(I b'')、(I b')、(I b)、(I c'')、(I c')、(I c)、(I d'')、(I d')、(I d)、(I d-1)、(I d-2)、(I d-3)、(I e'')、(I e') 若しくは (I e) の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

【0342】

別の態様において、本開示は、鎌状赤血球症の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、対象に、治療上有効な量の式 (I'')、(I')、(I)、(I a'')、(I a')、(I a)、(I b'')、(I b')、(I b)、(I c'')、(I c')、(I c)、(I d'')、(I d')、(I d)、(I d-1)、(I d-2)、(I d-3)、(I e'')、(I e') 若しくは (I e) の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与することを含む方法に

10

20

30

50

使用するための式 (I''), (I'), (I), (Ia''), (Ia'), (Ia), (Ib''), (Ib'), (Ib), (Ic''), (Ic'), (Ic), (Id''), (Id'), (Id), (Id-1), (Id-2), (Id-3), (Ie''), (Ie') 若しくは (Ie) の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

【0343】

別の態様において、本開示は、 β -サラセミアの治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、対象に、治療上有効な量の式 (I''), (I'), (I), (Ia''), (Ia'), (Ia), (Ib''), (Ib'), (Ib), (Ic''), (Ic'), (Ic), (Id''), (Id'), (Id), (Id-1), (Id-2), (Id-3), (Ie''), (Ie') 若しくは (Ie) の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与することを含む方法に使用するための式 (I''), (I'), (I), (Ia''), (Ia'), (Ia), (Ib''), (Ib'), (Ib), (Ic''), (Ic'), (Ic), (Id''), (Id'), (Id), (Id-1), (Id-2), (Id-3), (Ie''), (Ie') 若しくは (Ie) の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

【0344】

一実施形態において、 β -サラセミアメジャー又は中間型は、輸血依存性かどうかを問わず、 β -グロビン欠損及び β -サラセミアの表現型合併症と共に生じるホモ接合型ナル又は複合ヘテロ接合性変異の結果である。

【0345】

用量

本開示の医薬組成物又は組み合わせは、約50～70 kgの対象のための約1～1000 mgの有効成分又は約1～500 mg、若しくは約1～250 mg、若しくは約1～150 mg、若しくは約0.5～100 mg、若しくは約1～50 mgの有効成分の単位用量であり得る。化合物、医薬組成物又はその組み合わせの治療上有効な用量は、対象の人種、体重、年齢及び個人の状態、治療されている障害若しくは疾患又はその重症度に依存する。

【0346】

上記で引用された用量性は、好都合には哺乳動物、例えば、マウス、ラット、イヌ、サル又は単離された器官、組織及びその標本を使用するインビトロ及びインビボ試験で実証可能である。本開示の化合物は、インビトロで、溶液、例えば、水溶液の形態において及びインビボで経腸的、非経口的のいずれか、好都合には静脈内、例えば懸濁剤として又は水溶液中で適用され得る。インビトロの用量は、約 10^{-3} モル～ 10^{-9} モル濃度の範囲であり得る。インビボの治療上有効な量は、投与経路に応じて、約0.1～約500 mg/kg又は約1～約1000 mg/kgの範囲であり得る。

【0347】

本開示による化合物の活性は、実施例に記載されるインビトロ方法により評価できる。

【0348】

組み合わせ療法

別の態様において、本開示は、療法における同時の、別々の又は連続的な使用のための、式 (I''), (I'), (I), (Ia''), (Ia'), (Ia), (Ib''), (Ib'), (Ib), (Ic''), (Ic'), (Ic), (Id''), (Id'), (Id), (Id-1), (Id-2), (Id-3), (Ie''), (Ie') 若しくは (Ie) の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体及び1種以上の追加の治療剤を含む医薬組み合わせを提供する。一実施形態において、追加の治療剤は、ヒドロキシウレアなどの骨髄抑制剤である。

【0349】

組み合わせ療法は、他の生物活性のある成分（非限定的に、第2の及び異なる抗新生物

剤又はHbF若しくは別の癌標的を標的とする治療剤など）及び非薬物療法（非限定的に、手術又は放射線治療など）とさらに組み合わせた主題化合物の投与を含む。例えば、本願の化合物は、他の薬学的に活性な化合物、好ましくは、本願の化合物の効果を増大させることが可能である化合物と組み合わせて使用できる。

【0350】

本開示の化合物は、1種以上の他の治療剤と同時に又はその前若しくは後に投与され得る。本開示の化合物は、同じ若しくは異なる投与経路により別々に又は他の薬剤と同じ医薬組成物中で共に投与され得る。治療剤は、例えば、治療活性があるか、又は本開示の化合物と組み合わせて患者に投与される場合治療活性を増大させる化学化合物、ペプチド、抗体、抗体断片又は核酸である。そのため、一実施形態において、本開示は、治療上有効な量の式 (I'')、(I')、(I)、(Ia'')、(Ia')、(Ia)、(Ib'')、(Ib')、(Ib)、(Ic'')、(Ic')、(Ic)、(Id'')、(Id')、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Ie'')、(Ie') 若しくは (Ie) の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体及び1種以上の追加の治療活性のある薬剤を含む組み合わせを提供する。

【0351】

一実施形態において、本開示は、療法における同時の、別々の又は連続的な使用のための、組み合わせ調合物としての式 (I'')、(I')、(I)、(Ia'')、(Ia')、(Ia)、(Ib'')、(Ib')、(Ib)、(Ic'')、(Ic')、(Ic)、(Id'')、(Id')、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Ie'')、(Ie') 若しくは (Ie) の化合物及び少なくとも1種の他の治療剤を含む製品を提供する。一実施形態において、療法は、WIZにより調節される疾患又は病態の治療である。組み合わせ調合物として提供される製品は、式 (I'')、(I')、(I)、(Ia'')、(Ia')、(Ia)、(Ib'')、(Ib')、(Ib)、(Ic'')、(Ic')、(Ic)、(Id'')、(Id')、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Ie'')、(Ie') 若しくは (Ie) の化合物及び他の治療剤を共に同じ医薬組成物中に含むか、又は式 (I'')、(I')、(I)、(Ia'')、(Ia')、(Ia)、(Ib'')、(Ib')、(Ib)、(Ic'')、(Ic')、(Ic)、(Id'')、(Id')、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Ie'')、(Ie') 若しくは (Ie) の化合物及び他の治療剤を、別な形態で、例えば、キットの形態で含む組成物を含む。

【0352】

一実施形態において、本開示は、式 (I'')、(I')、(I)、(Ia'')、(Ia')、(Ia)、(Ib'')、(Ib')、(Ib)、(Ic'')、(Ic')、(Ic)、(Id'')、(Id')、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Ie'')、(Ie') 又は (Ie) の化合物及び別の治療剤を含む医薬組成物を提供する。任意選択で、医薬組成物は、上述の薬学的に許容できる担体を含み得る。

【0353】

一実施形態において、本開示は、2種以上の別々の医薬組成物であって、その少なくとも1つが式 (I'')、(I')、(I)、(Ia'')、(Ia')、(Ia)、(Ib'')、(Ib')、(Ib)、(Ic'')、(Ic')、(Ic)、(Id'')、(Id')、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Ie'')、(Ie') 又は (Ie) の化合物を含む2種以上の別々の医薬組成物を含むキットを提供する。一実施形態において、キットは、容器、分割されたボトル又は分割されたフォイルパッケージなど、前記組成物を別々に保持するための手段を含む。そのようなキットの例は、錠剤、カプセル剤などを包装するために典型的に使用されるブリスターパックである。

【0354】

本開示のキットは、異なる剤形、例えば、経口及び非経口を投与するために、別々の組成物を異なる投与間隔で投与するか、又は別々の組成物を互いに対して用量調整するために使用され得る。コンプライアンスを支援するために、本開示のキットは、典型的には、

10

30

50

投与の指示書を含む。

【0355】

本開示の組み合わせ療法において、本開示の化合物及び他の治療剤は、同じ又は異なる製造業者により製造及び／又は製剤され得る。さらに、本開示の化合物及び他の治療剤は、(i) 医師への組み合わせ製品の発売前に（例えば、本開示の化合物及び他の治療剤を含むキットの場合）；(ii) 医師自身により（又は医師の指導の下で）投与の直前に；(iii) 患者自身の中で、例えば、本開示の化合物及び他の治療剤の連続的な投与の間に共に組み合わせ療法にされ得る。

【0356】

化合物の調製

以下の説明において、描写される式の置換基及び／又は可変要素の組み合わせが、そのような組み合わせが安定な化合物をもたらす場合のみ許容されることが理解される。

【0357】

以下に記載されるプロセスにおいて、中間化合物の官能基が、好適な保護基により保護されることを必要とし得ることも当業者により認識されるであろう。そのような官能基としては、ヒドロキシ、フェノール、アミノ及びカルボン酸がある。ヒドロキシ又はフェノールのための好適な保護基としては、トリアルキルシリル又はジアルキルアルキルシリル（例えば、*t*-ブチルジメチルシリル、*t*-ブチルジフェニルシリル又はトリメチルシリル）、テトラヒドロピラニル、ベンジル、置換ベンジル、メチルなどがある。アミノ、アミジノ及びグアニジノのための好適な保護基としては、*t*-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルなどがある。カルボン酸のための好適な保護基としては、アルキル、アリール又はアリールアルキルエステルがある。

【0358】

保護基は、当業者に周知であり、本明細書に記載される標準的な技法に従って加えることも除去することもできる。保護基の使用は、J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973; T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Greene's Protective Groups in Organic Chemistry", Fourth Edition, Wiley, New York 2007; P. J. Kocienski, "Protecting Groups", Third Edition, Georg Thieme Verlag, Stuttgart and New York 2005; 及び "Methoden der organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974 に詳細に記載されている。

【0359】

保護基は、Wang 樹脂又は 2-クロロトリチルクロリド樹脂などのポリマー樹脂であり得る。

【0360】

以下の反応スキームは、本開示の化合物を製造する方法を説明する。当業者であれば、これらの化合物を、類似の方法又は当業者に公知である方法により製造できるであろうことが理解される。一般に、出発成分及び試薬は、Sigma Aldrich、Lancaster Synthesis, Inc.、Maybridge、Matrix Scientific、TCI 及び Fluorochem USA、Strem、他の商業的供給業者などの源から得ることができるか、又は当業者に公知である源に従って合成できるか、又は本開示に記載の通り調製できる。

【0361】

分析方法、材料及び装置

特に記載がない限り、試薬及び溶媒は、商業的供給業者から受け取ったまま使用された

10

20

30

40

50

。プロトン核磁気共鳴（NMR）スペクトルは、特に記載がない限り、Bruker Avance 分光計又は Varian Oxford 400MHz 分光計で得られた。スペクトルは ppm (δ) で与えられ、カップリング定数、J はヘルツで報告される。テトラメチルシラン（TMS）が内部標準として使用された。ケミカルシフトは、ジメチルスルホキシド (δ 2.50)、メタノール (δ 3.31)、クロロホルム (δ 7.26) 又は NMR スペクトルデータに示される他の溶媒に対して ppm で報告される。少量の乾燥試料（2～5mg）を適切な重水素化溶媒（1mL）に溶解させる。化学名は、CambridgeSoft の ChemBioDraw Ultra v12 を使用して生成させた。
【0362】

質量スペクトル（ESI-MS）は、Waters System（Acquity UPLC 及び Micromass ZQ 質量分析計）又は Agilent-1260 Infinity（6120 Quadrupole）を使用して収集された；報告される全質量は、他に記録がない限り、プロトン化親イオンの m/z である。試料は、MeCN、DMSO 又は MeOH などの好適な溶媒に溶解され、自動サンプルハンドラーを使用してカラムに直接注入された。分析は、Waters Acquity UPLC システム（カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m、2.1 $\times$ 30mm；流量：1mL/分；55 $^{\circ}$ C（カラム温度）；溶媒 A：水中 0.05% ギ酸、溶媒 B：MeOH 中 0.04% ギ酸；勾配 0 から 0.10 分で、95% 溶媒 A；0.10 分から 0.50 分で、95% 溶媒 A から 20% 溶媒 A；0.50 分から 0.60 分で、20% 溶媒 A から 5% 溶媒 A；0.6 分から 0.8 分で、5% 溶媒 A で保持；0.80 分から 0.90 分で、5% 溶媒 A から 95% 溶媒 A；及び 0.90 分から 1.15 分で、95% 溶媒 A で保持、で実施される。

【0363】

略語：

ACN アセトニトリル

AcOH 酢酸

AIBN アゾビスイソブチロニトリル

aq. 水溶液

B₂p_{in}2 ビス（ピナコラート）ジボロン

9-BBN 9-ボラビシクロ [3.3.1] ノナン

Boc₂O 二炭酸ジ-tert-ブチル

Bn ベンジル

BnBr 臭化ベンジル

br ブロード

d 二重線

dd 二重線の二重線

ddd 二重線の二重線の二重線

ddq 四重線の二重線の二重線

ddt 三重線の二重線の二重線

dq 四重線の二重線

dt 三重線の二重線

dtbbpy 4,4'-ジ-tert-ブチル-2,2'-ジピリジル

dt d 二重線の三重線の二重線

Cs₂CO₃ 炭酸セシウム

DCE 1,2-ジクロロエタン

DCM ジクロロメタン

DHP ジヒドロピラン

DIBAL-H 水素化ジイソブチルアルミニウム

DIPEA (DIEA) ジイソプロピルエチルアミン

DIPEA N,N-ジイソプロピルエチルアミン

DMA N, N-ジメチルアセトアミド
 DMAP 4-ジメチルアミノピリジン
 DMB 2, 4-ジメトキシベンジル
 DME 1, 2-ジメトキシエタン
 DMF N, N-ジメチルホルムアミド
 DMP デス・マーチンペルヨージナン又は1, 1, 1-トリス(アセチルオキシ)-1, 1-ジヒドロ-1, 2-ベンゾヨードキソール-3-(1H)-オン
 DMSO ジメチルスルホキシド
 EC₅₀ 半数効果濃度
 ELS D 蒸発光散乱検出器
 EtOH エタノール
 Et₂O ジエチルエーテル
 Et₃N トリエチルアミン
 EtOAc 酢酸エチル
 HATU 1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート
 HCl 塩化水素
 hept 六重線
 HPLC 高速液体クロマトグラフィー
 h又はhr 時間
 HRMS 高分解能質量分析法
 g グラム
 g/min 分あたりのグラム
 IC₅₀ 半数阻害濃度
 IPA (iPrOH) イソプロピルアルコール
 Ir[(dF(CF₃)ppy)₂dtbbpy]PF₆ [4, 4'-ビス(1, 1-ジメチルエチル)-2, 2'-ビピリジン-N1, N1']ビス[3, 5-ジフルオロ-2-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル-N]フェニル-C]イリジウム(III)ヘキサフルオロホスフェート
 K₂CO₃ 炭酸カリウム
 KI ヨウ化カリウム
 KOAc 酢酸カリウム
 K₃PO₄ リン酸三カリウム
 LCMS 液体クロマトグラフィー質量分析法
 LDA リチウムジイソプロピルアミド
 m 多重線
 MeCN アセトニトリル
 MeOH メタノール
 mg ミリグラム
 MHz メガヘルツ
 min 分
 mL ミリリットル
 mmol ミリモル
 M モーラー
 MS 質量分析法
 NaH 水素化ナトリウム
 NaHCO₃ 炭酸水素ナトリウム
 NaBH(OAc)₃ ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド
 Na₂SO₄ 硫酸ナトリウム
 NBS N-ブロモスクシンイミド

10

20

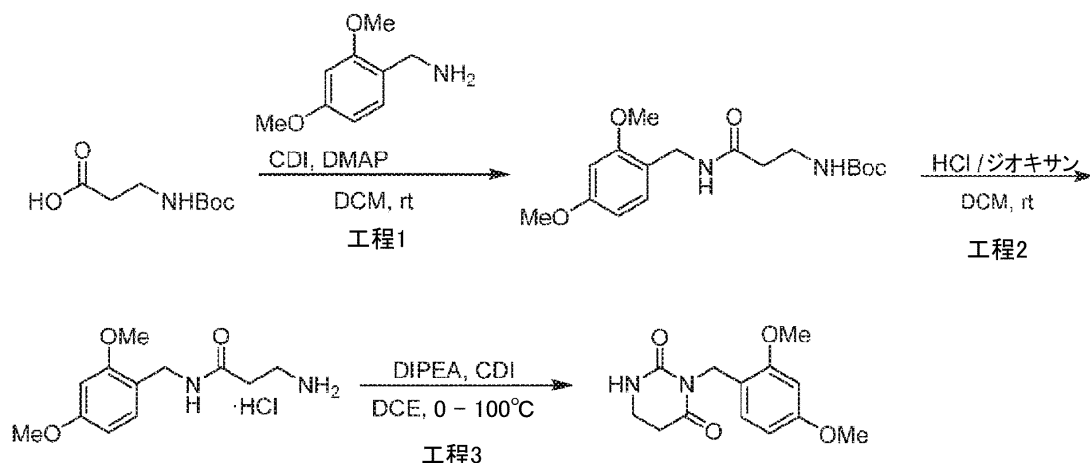
30

40

50

NMM N-メチルモルホリン
 NMP N-メチル-2-ピロリドン
 NMR 核磁気共鳴
 on 一晚
 Pd/C パラジウム炭素
 PdCl₂(dppf)・DCM [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]
 ジクロロパラジウム(II)ジクロロメタンとの錯体
 Pd(PPh₃)₄ テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)
 PMB パラ-メトキシベンジル
 q 四重線 10
 qd 二重線の四重線
 quint 五重線
 quintd 二重線の五重線
 rbf 丸底フラスコ
 RockPhos G3 Pd [(2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-3-メトキシ-6-メチル-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル)-2-(2-アミノビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホナート
 rt又はr.t. 室温
 Rt 保持時間
 RuPhos ジシクロヘキシル(2', 6'-ジイソプロポキシ-[1, 1'-ビフェニル]-2-イル)ホスファン 20
 s 一重線
 SEM 2-(トリメチルシリル)エトキシメチル
 SnBu₃ トリブチルスズ
 t 三重線
 td 二重線の三重線
 tdd 二重線の二重線の三重線
 TBAI テトラブチルアンモニウムヨージド
 TEA(NEt₃) トリエチルアミン
 TFA トリフルオロ酢酸 30
 TfOH トリフル酸
 THF テトラヒドロフラン
 THP テトラヒドロピラン
 TMP 2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン
 Ts トシル
 tt 三重線の三重線
 ttd 二重線の三重線の三重線
 TLC 薄層クロマトグラフィー
 UPLC 超高速液体クロマトグラフィー
 XPhos Pd G2 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(II) 40
 μW又はuW マイクロ波
 [0364]
中間体の調製
3-(2, 4-ジメトキシベンジル)ジヒドロピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオンの調製。

【化 5 3】



10

工程1。tert-ブチル（3-（（2，4-ジメトキシベンジル）アミノ）-3-オキソプロピル）カルバマート。

3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）プロパン酸（200g、1.06mol、1.00当量）のDCM（1200mL）溶液に、CDI（189g、1.16mol、1.10当量）を加えた。反応混合物を20℃で2時間攪拌した。反応混合物を、（2，4-ジメトキシフェニル）メタンアミン（212g、1.27mol、191mL、1.20当量）及びDMAP（12.9g、106mmol、0.10当量）のDCM（1000mL）溶液にゆっくりと加えた。溶液を20℃で12時間攪拌した。反応混合物を水（2L）にゆっくりと注ぎ、室温で10分間攪拌した。有機相を分離し、水相をDCM（800mL×2）で抽出した。合わせた有機相をブライン（1L×2）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー（50：1～2：1石油エーテル：酢酸エチルにより溶離）により精製して、tert-ブチル（3-（（2，4-ジメトキシベンジル）アミノ）-3-オキソプロピル）カルバマート（210g、621mmol、収率59%）を白色の固体として得た。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ 8.06（t，J=5.6Hz，1H），7.08-7.01（m，1H），6.72（br t，J=5.3Hz，1H），6.55-6.51（m，1H），6.46（dd，J=2.4，8.4Hz，1H），4.13（d，J=5.6Hz，2H），3.77（s，3H），3.73（s，3H），3.13（q，J=7.0Hz，2H），2.28（t，J=7.3Hz，2H），1.37（s，9H）。

20

30

【0365】

工程2。3-アミノ-N-（2，4-ジメトキシベンジル）プロパンアミド塩酸塩

tert-ブチル（3-（（2，4-ジメトキシベンジル）アミノ）-3-オキソプロピル）カルバマート（210g、621mmol、1.00当量）のDCM（1000mL）溶液に、HCl／ジオキサン（4M、1000mL、6.45当量）を加え、溶液を20℃で5時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、3-アミノ-N-（2，4-ジメトキシベンジル）プロパンアミド塩酸塩（180g、粗製、HCl塩）を白色の固体として得て、さらに精製せずに次の工程に使用した。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ 8.38（br t，J=5.6Hz，1H），8.07（br s，3H），7.08（d，J=8.3Hz，1H），6.53（d，J=2.4Hz，1H），6.46（dd，J=2.4，8.3Hz，1H），4.15（d，J=5.6Hz，2H），3.75（d，J=15.6Hz，6H），2.96（sxt，J=6.3Hz，2H），2.59-2.52（m，2H）。

40

【0366】

工程3。3-（2，4-ジメトキシベンジル）ジヒドロピリミジン-2，4（1H，3H

50

7.9 – 3.60 (m, 1H), 3.51 – 3.21 (m, 1H), 2.98 (br s, 3H), 1.71 – 1.46 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.15 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

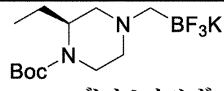
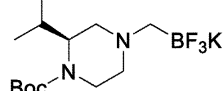
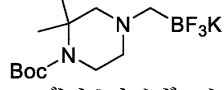
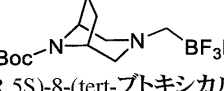
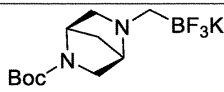
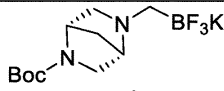
【0369】

上記の方法により調製した追加のボラート塩：

以下の表中のボラート塩を、カリウム(R) – ((4 – (tert-ブトキシカルボニル) – 3 – メチルピペラジン – 1 – イル)メチル)トリフルオロボラートの方法により、記載のある場合を除き、工程1で適切な市販のピペラジンを使用して調製した。

【0370】

【表61】

構造	出発物質
 カリウム(S)-((4-(tert-ブトキシカルボニル)-3-エチルピペラジン-1-イル)メチル)トリフルオロボラート	tert-ブチル(S)-2-エチルピペラジン-1-カルボキシラート
 カリウム(S)-((4-(tert-ブトキシカルボニル)-3-イソプロピルピペラジン-1-イル)メチル)トリフルオロボラート	tert-ブチル(S)-2-イソプロピルピペラジン-1-カルボキシラート
 カリウム((4-(tert-ブトキシカルボニル)-3,3-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)トリフルオロボラート	tert-ブチル 2,2-ジメチルピペラジン-1-カルボキシラート
 カリウム(((1R,5S)-8-(tert-ブトキシカルボニル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル)トリフルオロボラート	tert-ブチル(1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラート
 カリウム(((1R,4R)-5-(tert-ブトキシカルボニル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)メチル)トリフルオロボラート	tert-ブチル(1R,4R)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシラート
 カリウム(((1S,4S)-5-(tert-ブトキシカルボニル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)メチル)トリフルオロボラート	tert-ブチル(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシラート

【0371】

10

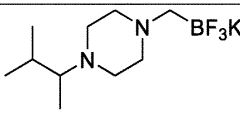
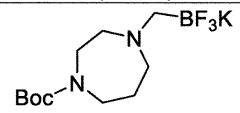
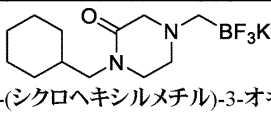
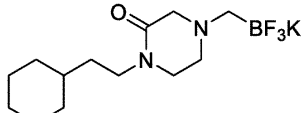
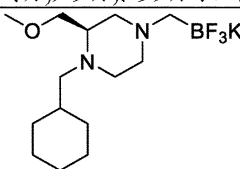
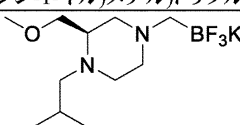
20

30

40

50

【表 6 2】

構造	出発物質
 カリウムトリフルオロ((4-(3-メチルブタン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ボラート	1-(3-メチルブタン-2-イル)ピペラジン
 カリウム((4-(tert-ブトキシカルボニル)-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル)トリフルオロボラート	tert-ブチル 1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート
 カリウム((4-(シクロヘキシルメチル)-3-オキソピペラジン-1-イル)メチル)トリフルオロボラート	1-(シクロヘキシルメチル)ピペラジン-2-オン [RSC Advances, 2018, 8, 11163 – 11176 参照]
 カリウム((4-(2-シクロヘキシルエチル)-3-オキソピペラジン-1-イル)メチル)トリフルオロボラート	1-(2-シクロヘキシルエチル)ピペラジン-2-オン [J. Med. Chem. 1990, 33, 2590-2595 参照]
 カリウム(R)-((4-(シクロヘキシルメチル)-3-(メトキシメチル)ピペラジン-1-イル)メチル)トリフルオロボラート	(R)-1-(シクロヘキシルメチル)-2-(メトキシメチル)ピペラジン塩酸塩 [下記参照]
 カリウム(R)-トリフルオロ((4-イソブチル-3-(メトキシメチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ボラート	(R)-1-イソブチル-2-(メトキシメチル)ピペラジン塩酸塩 [下記参照]

【 0 3 7 2 】

10

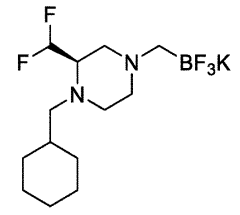
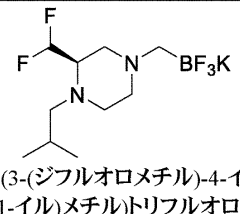
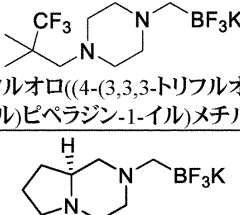
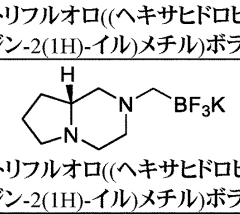
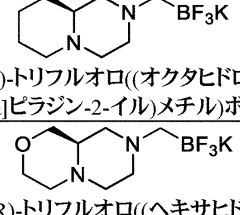
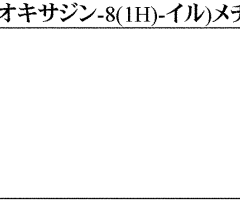
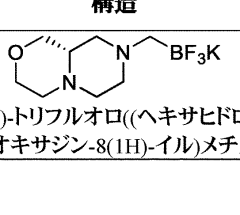
20

30

40

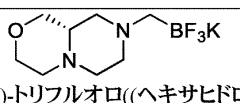
50

【表 6 3】

構造	出発物質
 カリウム(R)-((4-(シクロヘキシルメチル)-3-(ジフルオロメチル)ピペラジン-1-イル)メチル)トリフルオロボラート	(R)-1-(シクロヘキシルメチル)-2-(ジフルオロメチル)ピペラジン塩酸塩 [下記参照]
 カリウム(R)-((3-(ジフルオロメチル)-4-イソブチルピペラジン-1-イル)メチル)トリフルオロボラート	(R)-2-(ジフルオロメチル)-1-イソブチルピペラジン塩酸塩 [下記参照]
 カリウムトリフルオロ((4-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)ピペラジン-1-イル)メチル)ボラート	1-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)ピペラジン塩酸塩 [下記参照]
 カリウム(S)-トリフルオロ((ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)メチル)ボラート	(S)-オクタヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン
 カリウム(R)-トリフルオロ((ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)メチル)ボラート	(R)-オクタヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン
 カリウム(S)-トリフルオロ((オクタヒドロ-2H-ピリド[1,2-a]ピラジン-2-イル)メチル)ボラート	(S)-オクタヒドロ-2H-ピリド[1,2-a]ピラジン
 カリウム(R)-トリフルオロ((ヘキサヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8(1H)-イル)メチル)ボラート	(R)-オクタヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン

【0 3 7 3】

【表 6 4】

構造	出発物質
 カリウム(S)-トリフルオロ((ヘキサヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8(1H)-イル)メチル)ボラート	(S)-オクタヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン

【0 3 7 4】

(R) - 1 - (シクロヘキシルメチル) - 2 - (メトキシメチル) ピペラジン塩酸塩の調製。

10

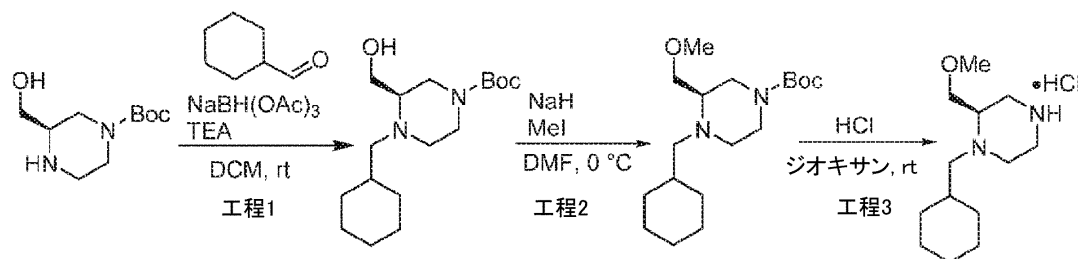
20

30

40

50

【化 5 5】



工程 1。tert-ブチル (R) - 4 - (シクロヘキシルメチル) - 3 - (ヒドロキシメチル) ピペラジン-1-カルボキシラート

DCM (70 mL) に溶解された tert-ブチル (R) - 3 - (ヒドロキシメチル) ピペラジン-1-カルボキシラート (6.0 g、27.7 mmol) 及びシクロヘキサンカルボアルデヒド (4.6 g、41.6 mmol) の攪拌されている溶液に、Et₃N (11.7 mL、83.2 mmol) を加えた。反応混合物を 30 分間室温で攪拌して、次いでナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (11.7 g、55.5 mmol) を少量ずつ 0 °C で加えた。反応混合物を室温で 16 時間攪拌したままにした。反応物を DCM 及び水により希釈し、有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製化合物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 10 ~ 20 % EtOAc により溶離) により精製して、tert-ブチル (R) - 4 - (シクロヘキシルメチル) - 3 - (ヒドロキシメチル) ピペラジン-1-カルボキシラート (4.2 g、13.4 mmol、収率 48 %) を得た。LCMS [M+H-tBu]⁺: 257.2.

【0375】

工程 2。tert-ブチル (R) - 4 - (シクロヘキシルメチル) - 3 - (メトキシメチル) ピペラジン-1-カルボキシラート

0 °C に冷却された DMF (10 mL) 中の tert-ブチル (R) - 4 - (シクロヘキシルメチル) - 3 - (ヒドロキシメチル) ピペラジン-1-カルボキシラート (0.70 g、2.2 mmol) の攪拌されている溶液に、NaH (0.13 g、3.36 mmol) を不活性雰囲気下で加えた。反応混合物を 0 °C で 30 分間攪拌し、次いで MeI (0.47 g、3.36 mmol) を 0 °C で加えた。反応物を EtOAc 及び水により希釈し、有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製化合物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 10 ~ 20 % EtOAc により溶離) により精製して、tert-ブチル (R) - 4 - (シクロヘキシルメチル) - 3 - (メトキシメチル) ピペラジン-1-カルボキシラート (0.45 g、1.37 mmol、61 %) を得た。LCMS [M+H]⁺: 327.1

【0376】

工程 3。(R) - 1 - (シクロヘキシルメチル) - 2 - (メトキシメチル) ピペラジン塩酸塩

0 °C に冷却された DCM (7.0 mL) 中の tert-ブチル (R) - 4 - (シクロヘキシルメチル) - 3 - (メトキシメチル) ピペラジン-1-カルボキシラート (0.45 g、1.37 mmol) の攪拌されている溶液に、HCl の溶液 (ジオキサン中 4.0 M、4.0 mL) を加えた。反応混合物を室温で 3 時間攪拌し、次いで濃縮した。粗製化合物をジエチルエーテルで洗浄して、(R) - 1 - (シクロヘキシルメチル) - 2 - (メトキシメチル) ピペラジン塩酸塩 (0.40 g、粗製物) を得た。LCMS [M+H]⁺: 227.1.

【0377】

(R) - 1 - イソブチル - 2 - (メトキシメチル) ピペラジン塩酸塩の調製。

10

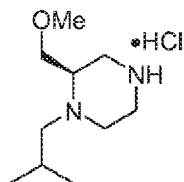
20

30

40

50

【化56】

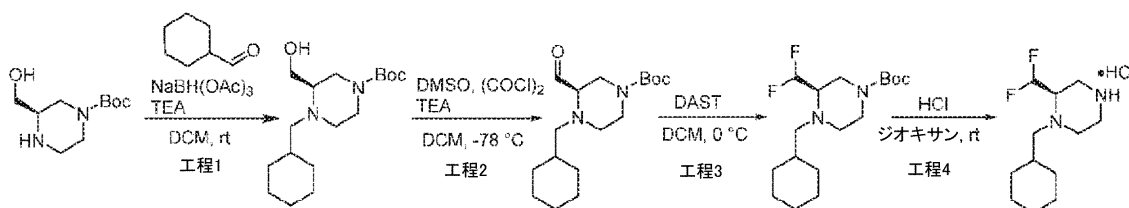


(R)-1-(シクロヘキシルメチル)-2-(メトキシメチル)ピペラジン塩酸塩の方法により、イソブチルアルデヒドを工程1に使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 187.1.

【0378】

(R)-1-(シクロヘキシルメチル)-2-(ジフルオロメチル)ピペラジン塩酸塩の調製。

【化57】



工程1。tert-ブチル(R)-4-(シクロヘキシルメチル)-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボキシラート

DCM (70 mL) 中のtert-ブチル(R)-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボキシラート (6.0 g、27.75 mmol) 及びシクロヘキサンカルボアルデヒド (4.6 g、41.62 mmol) の攪拌されている溶液に、Et₃N (11.69 mL、83.25 mmol) を加えた。反応混合物を30分間室温で攪拌した。次いで、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (11.7 g、55.50 mmol) をゆっくりと0℃で加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した。完了後、反応物をDCM及び水により希釈し、有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製化合物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中10~20% EtOAcにより溶離) により精製して、tert-ブチル(R)-4-(シクロヘキシルメチル)-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボキシラート (4.2 g、13.44 mmol、収率48%) を得た。LCMS [M+H-tBu]⁺: 257.2.

【0379】

工程2。tert-ブチル(R)-4-(シクロヘキシルメチル)-3-ホルミルピペラジン-1-カルボキシラート

-78℃のDCM (25 mL) 中の塩化オキサリル (2.04 mL、24.0 mmol) の攪拌されている溶液に、DMSO (3.41 mL、48.0 mmol) を不活性雰囲気下で滴加した。反応混合物を-78℃で15分間攪拌し、次いで、tert-ブチル(R)-4-(シクロヘキシルメチル)-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボキシラート (2.5 g、8.0 mmol) のDCM (5.0 mL) 溶液を-78℃で滴加した。反応混合物を-78℃で1時間攪拌し、Et₃N (11.24 mL、80.01 mmol) をゆっくりと加えた。反応混合物を-78℃で1時間攪拌し、放置して室温に温めた。反応物をDCM及び水により希釈し、有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗製のtert-ブチル(R)-4-(シクロヘキシルメチル)-3-ホルミルピペラジン-1-カルボキシラート (2.7 g、粗製物) を得た。LCMS [M+H]⁺: 311.1.

【0380】

工程3。tert-ブチル(R)-4-(シクロヘキシルメチル)-3-(ジフルオロメ

チル) ピペラジン-1-カルボキシラート

0℃のDCM (30 mL) 中のtert-ブチル (R)-4-(シクロヘキシルメチル)-3-ホルミルピペラジン-1-カルボキシラート (2.7 g、8.69 mmol) の攪拌されている溶液に、DAST (2.29 mL、17.4 mmol) を不活性雰囲気下で加えた。反応混合物を0℃で2時間攪拌した。完了後、反応物を飽和NaHCO₃水溶液によりクエンチし、DCMにより希釈した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製化合物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中10~15% EtOAcにより溶離) により精製して、tert-ブチル (R)-4-(シクロヘキシルメチル)-3-(ジフルオロメチル) ピペラジン-1-カルボキシラート (0.41 g、1.23 mmol、収率14%) を得た。LCMS [M+H]⁺: 333.5.

10

【0381】

工程4。(R)-1-(シクロヘキシルメチル)-2-(ジフルオロメチル) ピペラジン塩酸塩

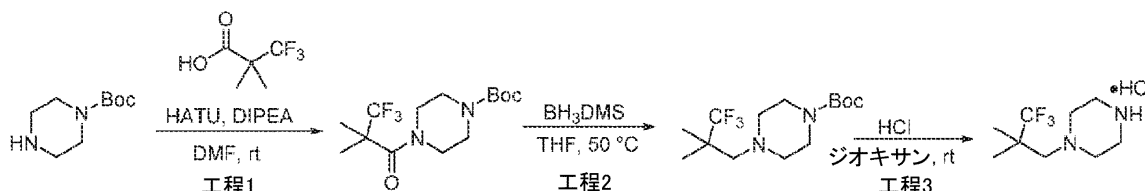
0℃のDCM (7.0 mL) 中のtert-ブチル (R)-4-(シクロヘキシルメチル)-3-(ジフルオロメチル) ピペラジン-1-カルボキシラート (0.41 g、1.2 mmol) の攪拌されている溶液に、HClのジオキサン溶液 (4.0 M、4.0 mL) を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌した。完了後、混合物を濃縮し、粗製化合物をジエチルエーテルで洗浄して、(R)-1-(シクロヘキシルメチル)-2-(ジフルオロメチル) ピペラジン塩酸塩 (0.33 g、1.2 mmol、収率100%) を得た。LCMS [M+H]⁺: 232.9.

20

【0382】

1-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル) ピペラジン塩酸塩の調製。

【化58】



30

工程1。tert-ブチル 4-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロパノイル) ピペラジン-1-カルボキシラート

DMF (15 mL) 中の3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロパン酸 (1.0 g、6.4 mmol) の攪拌されている溶液に、DIPEA (3.35 mL、19.2 mmol) を加え、それに続いてHATU (3.65 g、9.60 mmol) を不活性雰囲気下で加えた。反応混合物を室温で15分間攪拌した。15分後、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシラート (1.43 g、7.68 mmol) を加え、混合物を室温で16時間攪拌した。反応物を冷水に注ぎ、沈殿物を濾過して、真空下で乾燥させて、粗製のtert-ブチル 4-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロパノイル) ピペラジン-1-カルボキシラート (1.0 g、3.08 mmol、収率48%) を得た。LCMS [M+H-tBu]⁺: 269.1.

40

【0383】

工程2。tert-ブチル 4-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル) ピペラジン-1-カルボキシラート

0℃のTHF (15 mL) 中のtert-ブチル 4-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロパノイル) ピペラジン-1-カルボキシラート (1.0 g、3.08 mmol) の攪拌されている溶液に、BH₃·DMS (15.4 mL、30.8 mmol、THF中1 M) を不活性雰囲気下で加えた。次いで、反応混合物を50℃で16時間攪拌した。反応物をMeOHによりクエンチし、濃縮した (concentrate)。残渣をDCMに溶解させ、2 M NaHCO₃水溶液及びブラインで連続的に洗浄した。有機

50

層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製化合物をシリカゲルクロマトグラフィ（ヘキサン中10～12% EtOAcにより溶離）により精製して、tert-ブチル4-（3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル）ピペラジン-1-カルボキシレート（0.5 g、1.61 mmol、収率52%）を得た。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 254.9.

【0384】

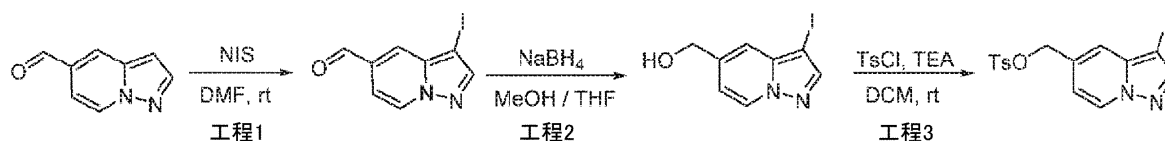
工程3. 1-（3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル）ピペラジン塩酸塩

DCM（7 mL）中のtert-ブチル4-（3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル）ピペラジン-1-カルボキシレート（500 mg、1.61 mmol）の攪拌されている溶液に、ジオキサン中4 M HCl（3 mL）を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を濃縮して、残渣をジエチルエーテルで洗浄して、1-（3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル）ピペラジン塩酸塩（500 mg、粗製物）を得た。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 211.2.

【0385】

（3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル）メチル4-メチルベンゼンスルホナートの調製。

【化59】



工程1. 3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボアルデヒド

NIS（1.4 g、5.92 mmol）を、ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボアルデヒド（790 mg、5.41 mmol）の0℃のDMF（10 mL）溶液に加えた。次いで、混合物を室温で8時間攪拌した。完了後、反応物を水によりクエンチし、沈殿した固体を濾過により回収し、真空下で乾燥させて、3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボアルデヒド（1.2 g、4.4 mmol、収率81%）を得た。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 273.0.

【0386】

工程2. （3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル）メタノール

MeOH:THF（2:1）（10 mL）中の3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボアルデヒド（1.2 g、4.40 mmol）の攪拌されている溶液に、0℃で NaBH_4 （250 mg、6.60 mmol）を加えた。反応混合物を1時間攪拌し、次いで濃縮した。残渣を水により希釈し、DCMで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、（3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル）メタノール（800 mg、粗製物）を得た。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 274.7.

【0387】

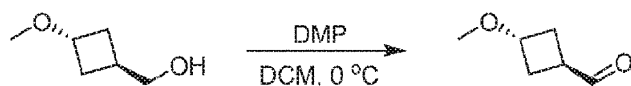
工程3. （3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル）メチル4-メチルベンゼンスルホナート

0℃のDCM（10 mL）中の（3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル）メタノール（700 mg、2.55 mmol）の攪拌されている溶液に、TEA（0.8 mL、3.66 mmol）を加えた。混合物を10分間攪拌し、次いで塩化トシル（610 mg、3.06 mmol）及びDMAP（38 mg、0.25 mmol）を加えた。反応物を室温で1時間攪拌した。次いで、混合物をDCM及び水により希釈し、有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、（3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル）メチル4-メチルベンゼンスルホナート（1.0 g、粗製物）を得た。粗製物質をさらに精製せずに使用した。

【0388】

trans-3-メトキシシクロブタン-1-カルボアルデヒドの調製

【化60】

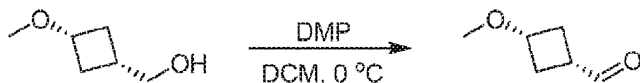


trans-3-メトキシシクロブチルメタノール [国際公開第2021/124172, 2021, A1号パンフレット参照] (0.30 g、2.6 mmol、1.0当量) の0℃のDCM (15 mL) 溶液に、DMP (1.2 g、2.8 mmol、1.1当量) を加えた。反応混合物を0℃で2時間攪拌した。次いで、反応混合物を濃縮した。粗製物質を中性アルミナクロマトグラフィー (ヘキサン中15% EtOAcにより溶離) により精製して、trans-3-メトキシシクロブタン-1-カルボアルデヒド (0.21 g、1.8 mmol、収率71%) を無色の油として得た。

【0389】

cis-3-メトキシシクロブタン-1-カルボアルデヒドの調製。

【化61】

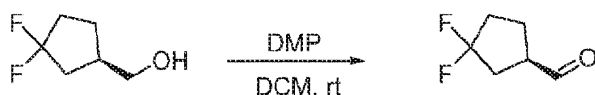


cis-3-メトキシシクロブチルメタノール [国際公開第2021/124172, 2021, A1号パンフレット参照] (0.10 g、0.86 mmol、1.0当量) の0℃のDCM (7 mL) 溶液に、DMP (0.40 g、0.94 mmol、1.1当量) を加えた。反応混合物を0℃で2時間攪拌した。次いで、反応混合物を濃縮した。粗製物質をEt₂O (10 mL) により希釈し、追加のEt₂Oで洗浄しながらセライトに通して濾過した。濾液を濃縮して、粗製のcis-3-メトキシシクロブタン-1-カルボアルデヒド (0.12 g、1.1 mmol) を得た。粗製物質を、他の精製をせずに次の工程で使用した。

【0390】

(R)-3,3-ジフルオロシクロペンタン-1-カルボアルデヒドの調製。

【化62】

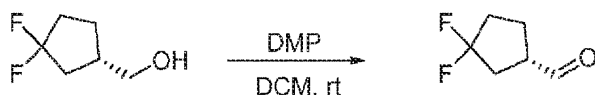


(R)-(3,3-ジフルオロシクロペンチル)メタノール (0.230 g、1.69 mmol、1.0当量) の0℃のDCM (5 mL) 溶液に、DMP (0.788 g、1.86 mmol、1.1当量) を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。次いで、反応混合物を濃縮した。粗製物質をEtOAc (10 mL) により希釈し、セライトにより濾過した (filterd)。濾液を水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物質を中性アルミナクロマトグラフィー (ヘキサン中20% EtOAcにより溶離) により精製して、(R)-3,3-ジフルオロシクロペンタン-1-カルボアルデヒド (0.13 g、0.97 mmol、収率57%) を黄色の油として得た。

【0391】

(S)-3,3-ジフルオロシクロペンタン-1-カルボアルデヒドの調製。

【化63】



10

20

30

40

50

(S) - (3, 3-ジフルオロシクロペンチル) メタノール (0.170 g、1.24 mmol)、1.0 当量) の 0℃ の DCM (10 mL) 溶液に、DMP (0.582 g、1.37 mmol、1.1 当量) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。次いで、反応混合物を濃縮した。粗製物質を中性アルミナクロマトグラフィー (ヘキサン中 20 % EtOAc により溶離) により精製して、(S) - 3, 3-ジフルオロシクロペンタン-1-カルボアルデヒド (0.15 g) を無色の油として得た。

【0392】

(1r, 3R, 4S) - 3, 4-ジフルオロシクロペンタン-1-カルボアルデヒドの調製。

【化64】

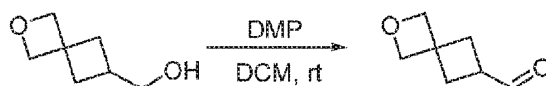


((1r, 3R, 4S) - 3, 4-ジフルオロシクロペンチル) メタノール [欧州特許出願公開第 2275414, 2011, A1 号明細書参照] (0.170 g、1.24 mmol)、1.0 当量) の 0℃ の DCM (10 mL) 溶液に、DMP (1.58 g、3.74 mmol、3.0 当量) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。次いで、反応混合物を Et₂O により希釈し、追加の Et₂O で洗浄しながら中性アルミナにより濾過した。粗製の (1r, 3R, 4S) - 3, 4-ジフルオロシクロペンタン-1-カルボアルデヒドを含む濾液を、他の精製をせずに次の工程に使用した。

【0393】

2-オキサスピロ [3.3] ヘプタン-6-カルボアルデヒドの調製。

【化65】



(2-オキサスピロ [3.3] ヘプタン-6-イル) メタノール (0.25 g、1.95 mmol)、1.0 当量) の 0℃ の DCM (10 mL) 溶液に、DMP (1.65 g、3.90 mmol、2 当量) を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。次いで、反応混合物をセライトに通して濾過し、濾液を NaHCO₃ 溶液により希釈した。混合物を DCM で抽出し、DCM 層を、水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して、粗製の 2-オキサスピロ [3.3] ヘプタン-6-カルボアルデヒド (0.1 g) を無色の油として得た。粗製物質をさらに精製せずに使用した。

【0394】

以下の表中のボラート塩は、カリウム (R) - ((4-(tert-ブトキシカルボニル)-3-メチルピペラジン-1-イル) メチル) トリフルオロボラートの方法により、適切な市販のピペラジンを工程 1 で使用して調製した。

【0395】

10

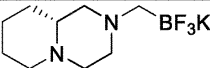
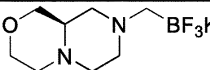
20

30

40

50

【表 6 5】

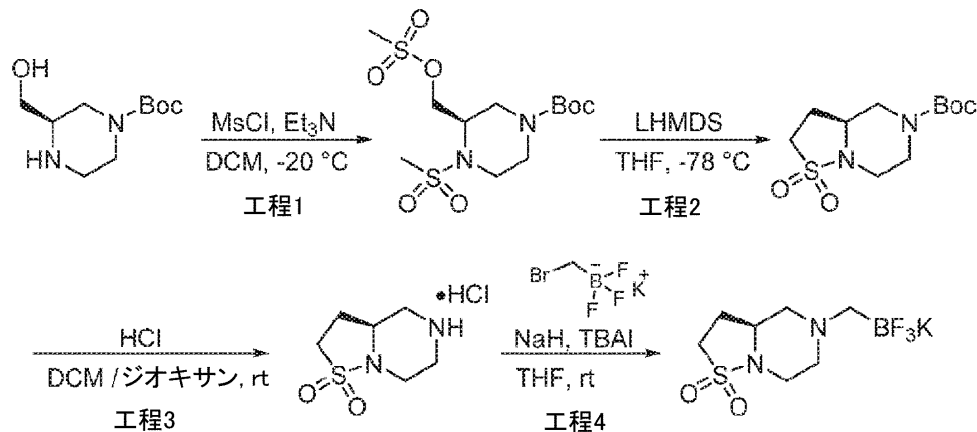
構造	出発物質
 カリウム(R)-トリフルオロ((オクタヒドロ-2H-ピリド[1,2-a]ピラジン-2-イル)メチル)ボラート	(R)-オクタヒドロ-2H-ピリド[1,2-a]ピラジン
 カリウム(R)-トリフルオロ((4-オキソヘキサヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8(1H)-イル)メチル)ボラート	(R)-ヘキサヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-4(3H)-オン

10

【0396】

カリウム(S) - ((1,1-ジオキシドヘキサヒドロ-5H-イソチアゾロ[2,3-a]ピラジン-5-イル)メチル)トリフルオロボラートの調製。

【化66】



20

30

工程1。tert-ブチル(R)-4-(メチルスルホニル)-3-(((メチルスルホニル)オキシ)メチル)ピペラジン-1-カルボキシラート

tert-ブチル(R)-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボキシラート(4.00g、18.5mmol)及びEt₃N(5.15mL、37.0mmol)の-20℃のDCM(10mL)溶液に、メタンスルホニルクロリド(3.1g、27.7mmol)を加えた。反応混合物を10分間攪拌し、次いで飽和NaHCO₃水溶液により希釈した。混合物をDCMで抽出し、有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM中10%MeOHにより溶離)により、tert-ブチル(R)-4-(メチルスルホニル)-3-(((メチルスルホニル)オキシ)メチル)ピペラジン-1-カルボキシラート(3.0g、8.1mmol、収率44%)をゴム質の固体として得た。粗生成物を、他の精製をせずに次の工程に使用した。

40

【0397】

工程2。tert-ブチル(S)-ヘキサヒドロ-5H-イソチアゾロ[2,3-a]ピラジン-5-カルボキシラート1,1-ジオキシド

tert-ブチル(R)-4-(メチルスルホニル)-3-(((メチルスルホニル)オキシ)メチル)ピペラジン-1-カルボキシラート(3.0g、8.1mmol)の-78℃のTHF(10mL)の溶液に、LHMDsの溶液(THF中1.0M、24.3mL、24.3mmol)を加えた。反応混合物を-78℃で3時間攪拌し、次いで飽和

50

NaHCO₃水溶液により希釈した。混合物をDCMで抽出し、有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中50% EtOAcにより溶離）により、tert-ブチル（S）-ヘキサヒドロ-5H-イソチアゾロ[2,3-a]ピラジン-5-カルボキシレート1,1-ジオキシド（2.5g）を白色の固体として得た。¹H NMR（400MHz, メタノール-d₄）δ ppm 4.35-4.12（m, 2H）3.39-3.37（m, 1H）3.28-3.10（m, 3H）2.80-2.40（m, 3H）2.39-2.36（m, 1H）2.03-1.94（m, 1H）1.59（s, 9H）。

【0398】

工程3：（S）-ヘキサヒドロ-2H-イソチアゾロ[2,3-a]ピラジン1,1-ジオキシド塩酸塩

10

HClの溶液（ジオキサン中4.0M、3mL）を、tert-ブチル（S）-ヘキサヒドロ-5H-イソチアゾロ[2,3-a]ピラジン-5-カルボキシレート1,1-ジオキシド（2.5g、9.0mmol）の溶液に加え、混合物を2時間室温で撹拌した。次いで、反応物を濃縮して、粗製の（S）-ヘキサヒドロ-2H-イソチアゾロ[2,3-a]ピラジン1,1-ジオキシド塩酸塩を得て、それをさらに精製せずに使用した。

【0399】

工程4。カリウム（S）-（（1,1-ジオキシドヘキサヒドロ-5H-イソチアゾロ[2,3-a]ピラジン-5-イル）メチル）トリフルオロボラート

20

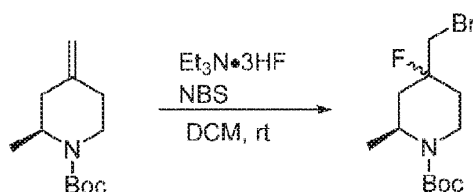
（S）-ヘキサヒドロ-2H-イソチアゾロ[2,3-a]ピラジン1,1-ジオキシド塩酸塩（1.7g、8.0mmol）のTHF（20mL）溶液に、NaH（0.461g、19.3mmol）、カリウム（ブロモメチル）トリフルオロボラート（1.9g、9.6mmol）及びテトラブチルアンモニウムヨード（0.178g、0.482mmol）を加えた。反応混合物を室温で16時間撹拌した。次いで、反応混合物を濃縮して、カリウム（S）-（（1,1-ジオキシドヘキサヒドロ-5H-イソチアゾロ[2,3-a]ピラジン-5-イル）メチル）トリフルオロボラート（3g、粗製物）を白色の固体として得た。

【0400】

tert-ブチル（2S）-4-（ブロモメチル）-4-フルオロ-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレートの調製。

30

【化67】



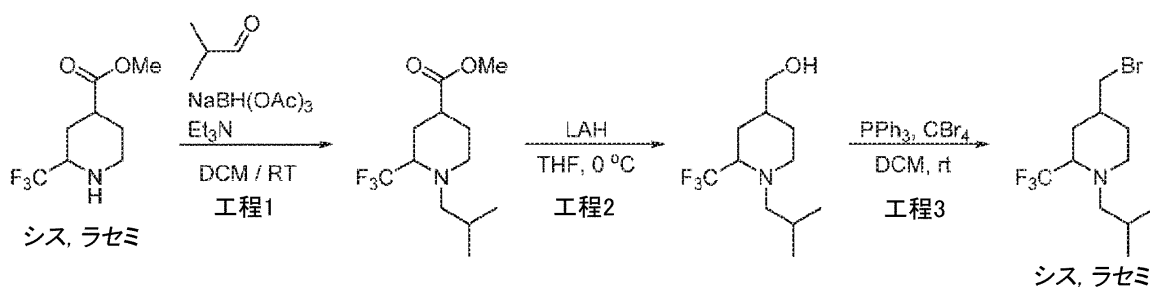
tert-ブチル（S）-2-メチル-4-メチレンピペリジン-1-カルボキシレート【実施例71参照】（400mg、1.89mmol）の0℃のDCM（10mL）溶液に、トリエチルアミン三フッ化水素塩（0.77mL、4.73mmol）を加えた。反応混合物を0℃で30分間撹拌し、次いでNBS（500mg、2.83mmol）を加えた。混合物を室温で2時間撹拌した。次いで、反応混合物を飽和NaHCO₃水溶液により塩基性化し、EtOAcで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（10% EtOAc／ヘキサンにより溶離）により精製して、tert-ブチル（2S）-4-（ブロモメチル）-4-フルオロ-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレート（0.35g、収率60%）をジアステレオマーの混合物として得て、それをさらに精製せずに使用した。

40

【0401】

（cis）-4-（ブロモメチル）-1-イソブチル-2-（トリフルオロメチル）ピペ

50

リジンの調製。【化 6 8】

10

工程 1。(c i s) - メチル 1 - イソブチル - 2 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 4 - カルボキシラート

イソブチルアルデヒド (0.767 g、10.7 mmol) 及びトリエチルアミン (3.07 mL、21.3 mmol) を、(c i s) - メチル 2 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 4 - カルボキシラート [国際公開第 2021/158948, 2021, A1 号パンフレット参照] (1.5 g、7.1 mmol) の DCM (15 mL) 溶液に加えた。反応混合物を室温で 30 分間攪拌し、次いでナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (4.51 g、21.3 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 4 時間攪拌し、次いで飽和 NaHCO₃ 水溶液によりクエンチし、DCM で 3 回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗製の (c i s) - メチル 1 - イソブチル - 2 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 4 - カルボキシラート (1.0 g) を得て、それをさらに精製せずに使用した。

20

【0402】工程 2。(c i s) - (1 - イソブチル - 2 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 4 - イル) メタノール

LAH の溶液 (THF 中 2 M、1.02 mL、2.05 mmol) を、(c i s) - メチル 1 - イソブチル - 2 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 4 - カルボキシラート (0.5 g、1.87 mmol) の 0°C の THF (5 mL) 溶液に加えた。混合物を 0°C で 2 時間攪拌し、次いで EtOAc によりクエンチした。混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗製の (c i s) - (1 - イソブチル - 2 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 4 - イル) メタノール (150 mg) を得て、それをさらに精製せずに使用した。

30

【0403】工程 3。(c i s) - 4 - (ブロモメチル) - 1 - イソブチル - 2 - (トリフルオロメチル) ピペリジン

トリフェニルホスフィン (427 mg、1.62 mmol) 及び四臭化炭素 (537 mg、1.62 mmol) を、少量ずつ、(c i s) - (1 - イソブチル - 2 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 4 - イル) メタノール (130 mg、0.54 mmol) の 0°C の DCM (4 mL) 溶液に加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応の完了後、混合物を DCM により希釈し、水で洗浄した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 0 ~ 50 % EtOAc により溶離) により精製して、(c i s) - 4 - (ブロモメチル) - 1 - イソブチル - 2 - (トリフルオロメチル) ピペリジン (60 mg、0.20 mmol、収率 37 %) を得た。

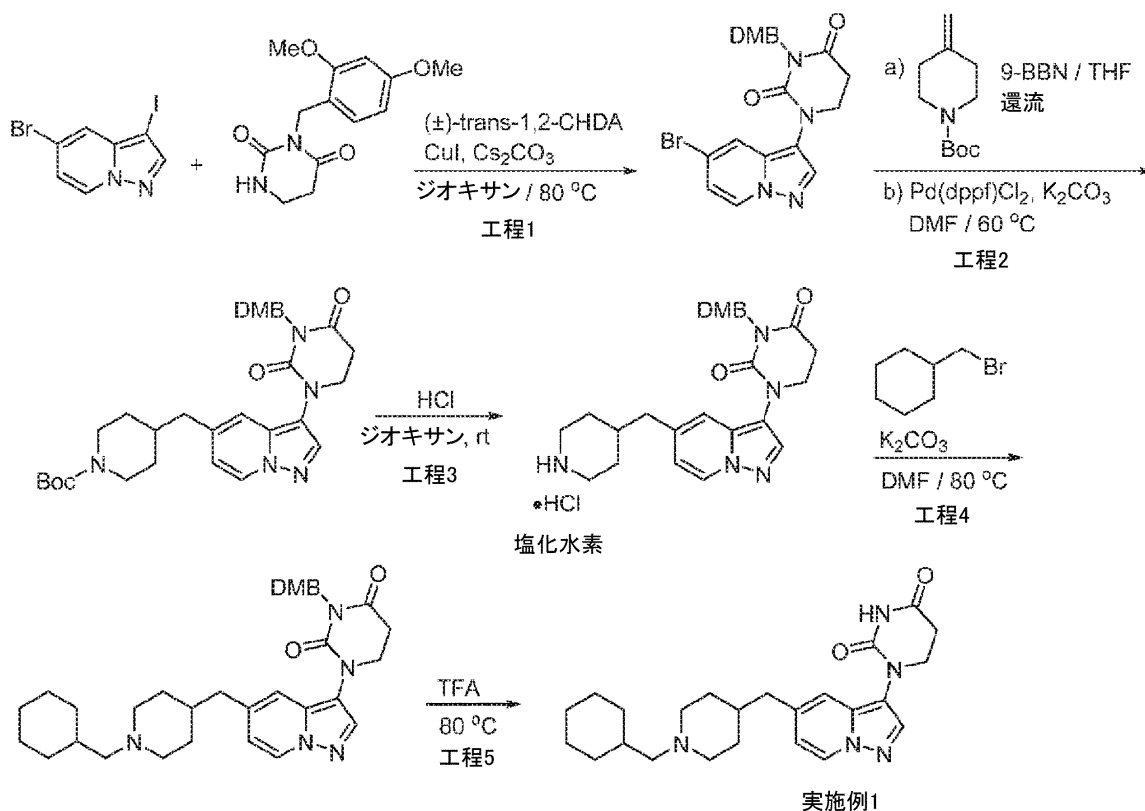
40

【0404】実施例化合物の調製

実施例 1。1 - (5 - ((1 - (シクロヘキシルメチル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1 H, 3 H) - ジオン (実施例 1) の調製

50

【化 6 9】



工程1：1-(5-ブロモピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-3-(2,4-ジメトキシベンジル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

マイクロ波バイアル中の1,4-ジオキサン(12 mL)中の3-(2,4-ジメトキシベンジル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(400 mg、1.51 mmol)、5-ブロモ-3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリジン(499 mg、1.54 mmol)、炭酸セシウム(986 mg、3.03 mmol)及びCuI(57.7 mg、0.303 mmol)の混合物を窒素置換した。(±)-trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(0.036 mL、0.30 mmol)を加え、混合物を再び窒素で置換した。バイアルに蓋をして、加熱ブロック内で、80 °Cで一晩加熱した。反応混合物を酢酸エチルにより希釈し、水及びブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン中0~100% EtOAcにより溶離)により、1-(5-ブロモピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-3-(2,4-ジメトキシベンジル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-dを、薄黄色の泡状の固体として得た。LCMS [M+H]⁺: 459.2. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.23 (dd, J=7.3, 0.8 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.49 (dd, J=2.1, 0.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.9 Hz, 1H), 6.86 (dd, J=7.3, 2.1 Hz, 1H), 6.49-6.39 (m, 2H), 5.03 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.80 (m, 5H), 2.96 (t, J=6.6 Hz, 2H).

【0405】

工程2：tert-ブチル4-((3-(3-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート

a) tert-ブチル4-メチレンピペリジン-1-カルボキシラート(500 mg、2.53 mmol)を収容しているマイクロ波バイアルを15分間窒素置換し、次いで9-BBNの溶液(THF中0.5 M、5.07 mL、2.53 mmol)を加えた。バイ

アルに蓋をして、混合物を 80℃で 3.5 時間加熱し、次いで室温に冷却した。

【0406】

b) パート a の反応混合物を、シリンジにより、DMF (14 mL) 及び水 (1.4 mL) 中の 1- (5- ブロモピラゾロ [1, 5- a] ピリジン-3- イル) -3- (2, 4- ジメトキシベンジル) ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオン、(1048 mg、2.281 mmol)、K₂CO₃ (438 mg、3.17 mmol) 及び PdCl₂(dppf)・CH₂Cl₂ アダクト (54 mg、0.066 mmol) の混合物を収容しているマイクロ波バイアルに加えた。バイアルに蓋をして、反応混合物を一晩 60℃で加熱した。次いで、反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチルにより希釈し、水及びブラインで連続的に洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン中 0~100% EtOAc により溶離) により、tert-ブチル 4- ((3- (3- (2, 4- ジメトキシベンジル) -2, 4- ジオキソテトラヒドロピリミジン-1 (2H) -イル) ピラゾロ [1, 5- a] ピリジン-5- イル) メチル) ピペリジン-1-カルボキシラートを薄黄色の泡状の固体として得た。LCMS [M+H]⁺: 578.4.

10

【0407】

工程 3: 3- (2, 4- ジメトキシベンジル) -1- (5- (ピペリジン-4- イルメチル) ピラゾロ [1, 5- a] ピリジン-3- イル) ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオン塩酸塩

HCl の溶液 (ジオキサン中 4.0 M、15 mL、60 mmol) を、tert-ブチル 4- ((3- (3- (2, 4- ジメトキシベンジル) -2, 4- ジオキソテトラヒドロピリミジン-1 (2H) -イル) ピラゾロ [1, 5- a] ピリジン-5- イル) メチル) ピペリジン-1-カルボキシラート (1270 mg、2.154 mmol) に加え、混合物を 2 時間室温で撹拌した。次いで、反応物を濃縮すると、粗製の 3- (2, 4- ジメトキシベンジル) -1- (5- (ピペリジン-4- イルメチル) ピラゾロ [1, 5- a] ピリジン-3- イル) ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオン塩酸塩を得た。LCMS [M+H]⁺: 478.4.

20

【0408】

工程 4: 1- (5- ((1- (シクロヘキシルメチル) ピペリジン-4- イル) メチル) ピラゾロ [1, 5- a] ピリジン-3- イル) -3- (2, 4- ジメトキシベンジル) ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオン

30

3- (2, 4- ジメトキシベンジル) -1- (5- (ピペリジン-4- イルメチル) ピラゾロ [1, 5- a] ピリジン-3- イル) ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオン塩酸塩 (100 mg、0.195 mmol) の DMF (3 mL) 溶液に、炭酸カリウム (81 mg、0.58 mmol) 及び (ブロモメチル) シクロヘキサン (0.081 mL、0.58 mmol) を加えた。混合物を 80℃で 4 時間加熱し、次いで室温に冷却した。混合物を酢酸エチルにより希釈し、水及びブラインで連続的に洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗製の 1- (5- ((1- (シクロヘキシルメチル) ピペリジン-4- イル) メチル) ピラゾロ [1, 5- a] ピリジン-3- イル) -3- (2, 4- ジメトキシベンジル) ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオンを得た。LCMS [M+H]⁺: 574.4.

40

【0409】

工程 5: 1- (5- ((1- (シクロヘキシルメチル) ピペリジン-4- イル) メチル) ピラゾロ [1, 5- a] ピリジン-3- イル) ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオン

TFA (2 mL、26 mmol) を、粗製の 1- (5- ((1- (シクロヘキシルメチル) ピペリジン-4- イル) メチル) ピラゾロ [1, 5- a] ピリジン-3- イル) -3- (2, 4- ジメトキシベンジル) ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオン (30 mg、0.0525 mmol) に加え、混合物を 80℃で一晩加熱した。次いで、混合物を室温に冷却し、濃縮して、残渣をトルエンに溶解させ、再び濃縮した。残渣を D

50

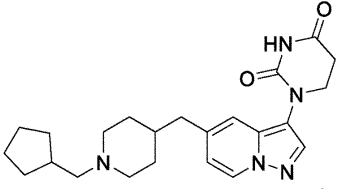
M S Oに溶解させ、1ミクロンフィルターにより濾過し、A C N／水／0.1%ギ酸を使用して逆相H P L Cにより精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、冷凍し、凍結乾燥させて、1-（5-（（1-（シクロヘキシルメチル）ピペリジン-4-イル）メチル）ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル）ジヒドロピリミジン-2,4（1H,3H）-ジオンのギ酸塩を得た。L C M S [M+H]⁺:424.3. ¹H N M R（500 M H z, D M S O-d 6）δ 10.44（s, 1H）, 8.58（d, J=7.1 H z, 1H）, 8.16（s, 1H）, 8.00（s, 1H）, 7.37（d, J=1.8 H z, 1H）, 6.79（d d, J=7.2, 1.9 H z, 1H）, 3.77（t, J=6.7 H z, 2H）, 3.59-3.26（m, 2H）, 3.19（d, J=12.2 H z, 3H）, 2.79（t, J=6.7 H z, 2H）, 2.60（d, J=6.8 H z, 2H）, 2.56（s, 1H）, 1.82-1.58（m, 9H）, 1.41（q, J=12.4 H z, 2H）, 1.30-1.09（m, 3H）, 0.96-0.82（m, 2H）.

【0410】

以下の表中の化合物を、実施例1の方法により、適切な市販のハライド、メシラート、トシラート又はトリフラートを工程4で使用して調製した。

【0411】

【表66】

実施例 番号	構造	質量 [M+H] ⁺	¹ H N M R
2	 1-((5-((1-(シクロペンチルメチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	410.3	(500 MHz, DMSO-d6) δ 10.45 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.45-7.26 (m, 1H), 6.80 (dd, J = 7.1, 1.9 Hz, 1H), 3.78 (td, J = 6.7, 2.8 Hz, 2H), 3.57-3.39 (m, 2H), 3.30-3.12 (m, 1H), 3.02 (dd, J = 7.2, 5.4 Hz, 2H), 2.87 (dt, J = 14.1, 10.6 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.62 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.20 (h, J = 7.4 Hz, 1H), 1.94-1.70 (m, 4H), 1.62 (tdq, J = 9.7, 6.8, 3.8, 3.1 Hz, 2H), 1.58-1.41 (m, 4H), 1.31-1.11 (m, 2H).

【0412】

10

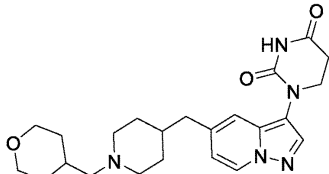
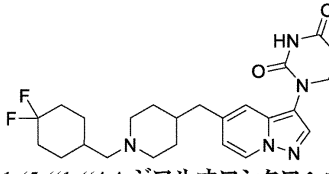
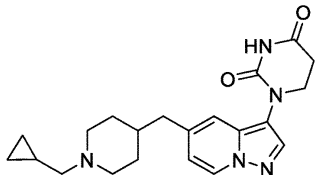
20

30

40

50

【表 6 7】

実施例 番号	構造	質量 [M+H] ⁺	¹ H NMR
3	 1-(5-((1-((4,4-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	426.3	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.45 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.60 (dd, J = 7.2, 2.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 1H), 6.80 (dt, J = 7.2, 2.1 Hz, 1H), 3.85 (ddd, J = 11.6, 4.5, 1.9 Hz, 2H), 3.78 (td, J = 6.7, 3.5 Hz, 2H), 3.55 - 3.45 (m, 2H), 3.31 (td, J = 11.7, 2.1 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.87 (dt, J = 13.9, 10.9 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.62 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.04 (ddt, J = 11.2, 7.3, 3.9 Hz, 1H), 1.92 - 1.71 (m, 3H), 1.69 - 1.58 (m, 2H), 1.56 - 1.42 (m, 2H), 1.22 (qd, J = 12.0, 4.5 Hz, 2H).
4	 1-(5-((1-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	460.4	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.36 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.29 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.69 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.14 (s, 1H), 2.88 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.79 (dd, J = 20.7, 8.9 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.54 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.02 - 1.90 (m, 3H), 1.83 - 1.63 (m, 8H), 1.43 (q, J = 12.4, 11.6 Hz, 2H), 1.15 (q, J = 13.1 Hz, 2H).
5	 1-(5-((1-(シクロプロピルメチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	382.2	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.45 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.60 (dd, J = 7.1, 3.0 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 5.77 (ddt, J = 17.0, 10.3, 6.7 Hz, 1H), 5.31 - 5.08 (m, 2H), 3.78 (td, J = 6.7, 3.3 Hz, 2H), 3.58 - 3.38 (m, 2H), 3.25 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.15 - 3.03 (m, 2H), 2.96 - 2.83 (m, 2H), 2.79 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.61 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.43 (dtd, J = 9.7, 6.4, 1.6 Hz, 2H), 1.83 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 1.43 (q, J = 13.1 Hz, 2H).

【0 4 1 3】

10

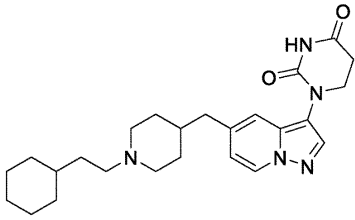
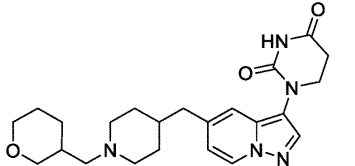
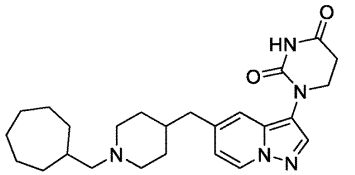
20

30

40

50

【表 6 8】

実施例 番号	構造	質量 [M+H] ⁺	¹ H NMR
6	 1-(5-((1-(2-シクロヘキシルエチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	438.4	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.45 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.68 - 8.49 (m, 1H), 8.01 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.46 - 7.24 (m, 1H), 6.80 (dd, J = 7.1, 1.9 Hz, 1H), 3.78 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.53 - 3.41 (m, 2H), 3.28 - 3.10 (m, 1H), 3.03 (dt, J = 11.2, 5.3 Hz, 2H), 2.90 - 2.72 (m, 4H), 2.61 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.83 (t, J = 15.3 Hz, 2H), 1.77 - 1.57 (m, 5H), 1.57 - 1.47 (m, 2H), 1.41 (q, J = 13.1 Hz, 2H), 1.18 (ddd, J = 26.1, 22.5, 12.0 Hz, 4H), 0.92 (q, J = 11.9 Hz, 2H).
7	 1-(5-((1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	426.3	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.36 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.71 (dd, J = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 3.75 - 3.67 (m, 4H), 3.62 (dt, J = 11.5, 4.2 Hz, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.19 - 3.02 (m, 1H), 2.92 - 2.74 (m, 3H), 2.71 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.58 - 2.51 (m, 2H), 1.92 (s, 1H), 1.72 (d, J = 14.5 Hz, 3H), 1.59 - 1.47 (m, 1H), 1.41 (dt, J = 13.5, 9.7 Hz, 3H), 1.31 - 1.14 (m, 1H).
8	 1-(5-((1-(シクロヘプチルメチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	438.3	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.45 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.60 (dt, J = 7.2, 1.3 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.46 - 7.28 (m, 1H), 6.80 (dd, J = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 3.78 (td, J = 6.7, 2.8 Hz, 2H), 3.47 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.21 (s, 1H), 2.92 - 2.83 (m, 3H), 2.79 (td, J = 6.7, 1.8 Hz, 2H), 2.62 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.00 - 1.66 (m, 6H), 1.65 - 1.38 (m, 10H), 1.27 - 1.09 (m, 2H).

【 0 4 1 4 】

10

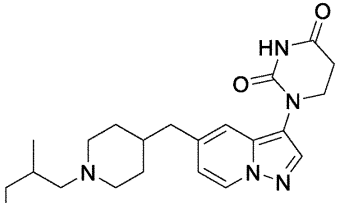
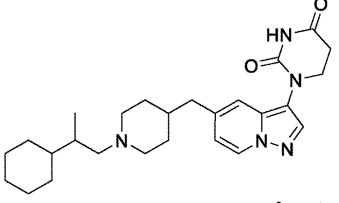
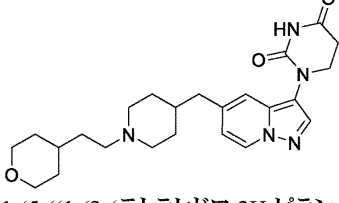
20

30

40

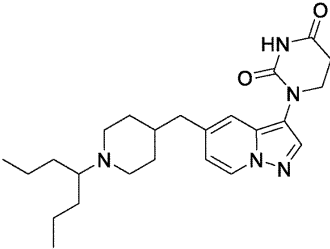
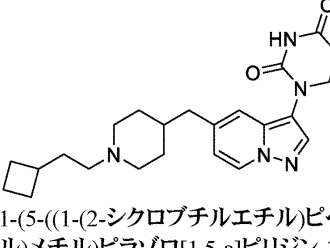
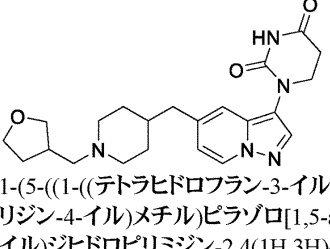
50

【表 6 9】

実施例 番号	構造	質量 [M+H] ⁺	¹ H NMR
9	 1-(5-((1-(2-メチルブチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	398.3	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.44 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.37 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.77 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.21 (s, 1H), 3.00 - 2.81 (m, 3H), 2.79 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.62 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.92 - 1.71 (m, 4H), 1.65 - 1.33 (m, 3H), 1.16 (dq, J = 14.3, 7.2 Hz, 1H), 0.91 (dp, J = 23.0, 7.3, 6.9 Hz, 6H).
10	 1-(5-((1-(2-シクロヘキシルプロピル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	452.3	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.44 (s, 1H), 8.59 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.36 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.77 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.51 (d, J = 12.2 Hz, 4H), 3.21 (s, 1H), 3.01 (q, J = 6.3, 5.6 Hz, 1H), 2.97 - 2.70 (m, 4H), 2.62 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 1.93 - 1.68 (m, 5H), 1.67 - 1.39 (m, 5H), 1.33 - 0.92 (m, 6H), 0.89 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
11	 1-(5-((1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	440.2	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.44 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.37 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.88 - 3.79 (m, 2H), 3.77 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.27 (q, J = 11.8 Hz, 4H), 3.04 (dt, J = 11.1, 5.4 Hz, 2H), 2.93 - 2.70 (m, 4H), 2.61 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.83 (t, J = 14.6 Hz, 3H), 1.56 (d, J = 13.4 Hz, 5H), 1.40 (q, J = 13.0 Hz, 2H), 1.17 (qd, J = 12.2, 4.5 Hz, 2H).

【 0 4 1 5 】

【表 70】

実施例 番号	構造	質量 [M+H] ⁺	¹ H NMR
12	 1-(5-((1-(ヘプタン-4-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	426.3	(400 MHz, DMSO) δ 10.41 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.58 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.36 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 3.76 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.31 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.05 (s, 1H), 3.02 – 2.92 (m, 2H), 2.78 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.60 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.92 (s, 1H), 1.84 – 1.61 (m, 4H), 1.56 – 1.39 (m, 4H), 1.34 (ddq, J = 13.6, 9.8, 7.0 Hz, 4H), 0.90 (t, J = 7.2 Hz, 6H).
13	 1-(5-((1-(2-シクロブチルエチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	410.3	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.43 (s, 1H), 8.59 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.37 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.77 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.21 (s, 1H), 3.00 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.94 – 2.71 (m, 6H), 2.60 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.23 (dq, J = 15.5, 7.7 Hz, 1H), 2.13 – 1.97 (m, 2H), 1.83 (dd, J = 17.2, 10.7 Hz, 5H), 1.72 (dd, J = 10.5, 6.2 Hz, 2H), 1.63 (h, J = 9.4 Hz, 2H), 1.40 (q, J = 13.1, 12.7 Hz, 2H).
14	 1-(5-((1-((テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	412.3	(500 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.34 (dd, J = 7.2, 0.9 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.27 (dd, J = 2.0, 1.0 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 3.84 (dd, J = 8.8, 7.1 Hz, 1H), 3.81 – 3.74 (m, 3H), 3.66 (dt, J = 8.5, 7.5 Hz, 1H), 3.51 (t, J = 15.4 Hz, 2H), 3.37 (dd, J = 8.8, 6.5 Hz, 1H), 3.11 – 3.03 (m, 2H), 2.85 (t, J = 12.8 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.60 (dd, J = 6.8, 3.7 Hz, 3H), 2.10 (dtd, J = 12.6, 7.8, 4.8 Hz, 1H), 1.89 (dd, J = 29.1, 13.1 Hz, 3H), 1.58 (dq, J = 12.5, 7.6 Hz, 1H), 1.46 (q, J = 13.4 Hz, 2H).

【0416】

10

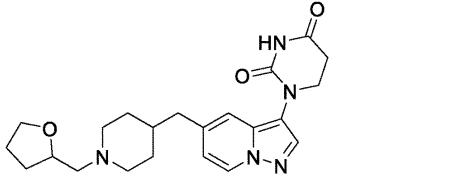
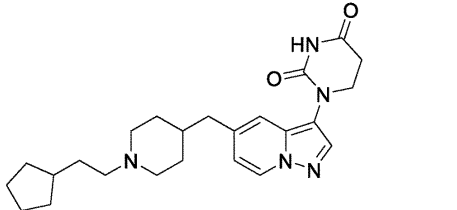
20

30

40

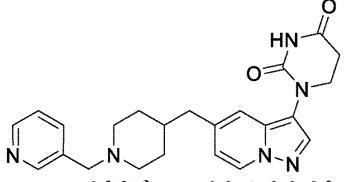
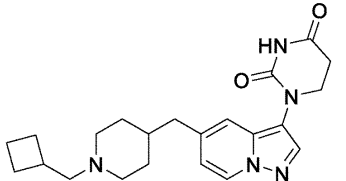
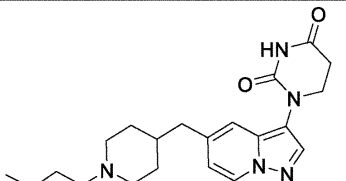
50

【表 7 1】

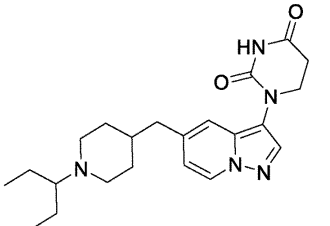
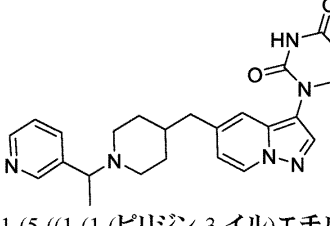
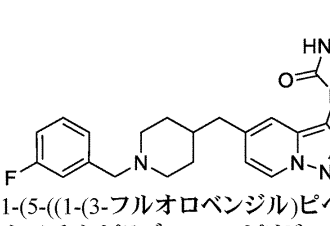
実施例 番号	構造	質量 [M+H] ⁺	¹ H NMR
15	 1-(5-((1-((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	412.2	(400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.43 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.82 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.25 (ddt, J = 10.0, 7.1, 3.7 Hz, 1H), 3.96 – 3.84 (m, 3H), 3.81 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 3.61 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.37 – 3.14 (m, 2H), 3.08 (dd, J = 13.3, 10.4 Hz, 1H), 3.04 – 2.92 (m, 2H), 2.88 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.70 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.21 – 2.07 (m, 1H), 2.06 – 1.85 (m, 5H), 1.68 – 1.48 (m, 3H). NH プロトン は溶媒交換のため観察され なかった
16	 1-(5-((1-(2-シクロペンチルエチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	424.3	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.44 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.37 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.77 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.22 (s, 1H), 2.99 (dt, J = 10.5, 5.0 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 2.82 – 2.72 (m, 3H), 2.60 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.90 – 1.68 (m, 6H), 1.68 – 1.55 (m, 4H), 1.54 – 1.36 (m, 4H), 1.10 (d, J = 7.4 Hz, 2H).

【 0 4 1 7 】

【表 7 2】

実施例 番号	構造	質量 [M+H] ⁺	¹ H NMR
17	 1-(5-((1-(ピリジン-3-イルメチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	419.3	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.44 (s, 1H), 8.69 (dd, J = 5.1, 1.7 Hz, 2H), 8.59 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.96 (dt, J = 7.9, 2.0 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 7.9, 4.9 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.79 (dd, J = 7.1, 1.9 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.77 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.39 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.94 (q, J = 11.5 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.60 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.00 - 1.69 (m, 3H), 1.51 - 1.23 (m, 2H).
18	 1-(5-((1-(シクロブチルメチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	396.3	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.45 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.63 - 8.55 (m, 1H), 8.01 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 3.77 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.35 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.26 - 3.13 (m, 1H), 3.08 (dd, J = 7.1, 5.1 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 11.8 Hz, 3H), 2.75 - 2.64 (m, 1H), 2.60 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.07 (dtd, J = 10.6, 6.8, 3.7 Hz, 2H), 1.98 - 1.69 (m, 7H), 1.41 (q, J = 13.1 Hz, 2H).
19	 1-(5-((1-(イソペンチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	398.4	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.43 (s, 1H), 8.59 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.76 (dt, J = 7.0, 4.0 Hz, 2H), 3.27 - 3.10 (m, 2H), 3.01 (qd, J = 8.4, 5.1, 3.7 Hz, 2H), 2.93 - 2.67 (m, 4H), 2.68 - 2.55 (m, 2H), 1.80 (p, J = 20.8, 19.2 Hz, 3H), 1.59 (dt, J = 14.0, 7.9 Hz, 1H), 1.52 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 1.40 (q, J = 13.5 Hz, 2H), 0.89 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

【表 7 3】

実施例 番号	構造	質量 [M+H] ⁺	¹ H NMR
20	 1-(5-((1-(ペンタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	398.4	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.42 (s, 1H), 8.59 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.78 (dd, J = 7.1, 1.9 Hz, 1H), 3.77 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.34 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.98 (d, J = 11.5 Hz, 3H), 2.78 (td, J = 6.9, 1.9 Hz, 2H), 2.61 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.00 - 1.70 (m, 5H), 1.66 - 1.33 (m, 4H), 0.95 (td, J = 7.4, 1.8 Hz, 6H).
21	 1-(5-((1-(1-(ピリジン-3-イル)エチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	433.4	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.43 (s, 1H), 8.78 - 8.65 (m, 2H), 8.58 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.15 - 7.94 (m, 2H), 7.71 - 7.55 (m, 1H), 7.35 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 3.76 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.61 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.30 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 2.77 (q, J = 11.3, 9.0 Hz, 4H), 2.59 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 1.81 (dd, J = 31.0, 11.2 Hz, 3H), 1.67 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.45 (dt, J = 28.2, 13.6 Hz, 2H).
22	 1-(5-((1-(3-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	436.3	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.45 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 8.60 (dd, J = 10.0, 7.1 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.54 (td, J = 8.0, 6.1 Hz, 1H), 7.49 - 7.26 (m, 4H), 6.79 (td, J = 7.2, 6.3, 1.9 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 3.77 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.36 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.91 (q, J = 11.6 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.60 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.95 - 1.70 (m, 3H), 1.42 (q, J = 13.0 Hz, 2H).

【0 4 1 9】

10

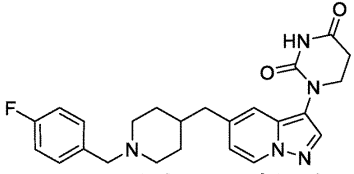
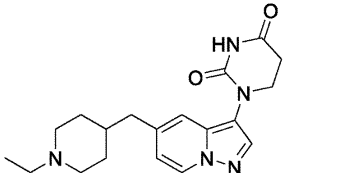
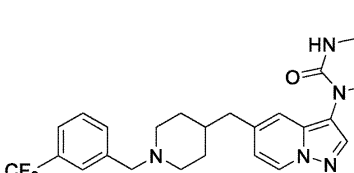
20

30

40

50

【表 7 4】

実施例 番号	構造	質量 [M+H] ⁺	¹ H NMR
23	 1-(5-((1-(4-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	436.3	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.42 (s, 1H), 8.57 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 8.6, 5.4 Hz, 2H), 7.37 – 7.28 (m, 3H), 6.77 (dd, J = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 3.75 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 3.33 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 2.87 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.58 (m, 3H), 1.83 – 1.73 (m, 2H), 1.44 – 1.35 (m, 2H).
24	 1-(5-((1-エチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	356.3	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.42 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.59 (dt, J = 7.1, 1.3 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.45 – 7.31 (m, 1H), 6.79 (dd, J = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 3.77 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.45 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.29 – 3.14 (m, 1H), 3.12 – 3.00 (m, 2H), 2.94 – 2.71 (m, 4H), 2.61 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.82 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 1.40 (q, J = 13.0 Hz, 2H), 1.19 (t, J = 7.3 Hz, 3H).
25	 1-(5-((1-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	486.3	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.43 (s, 1H), 8.59 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.86 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.73 (q, J = 7.7, 7.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.84 – 6.75 (m, 1H), 4.39 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.77 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.37 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.94 (q, J = 11.5 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.61 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.02 – 1.66 (m, 3H), 1.42 (q, J = 13.1 Hz, 2H).

【 0 4 2 0 】

10

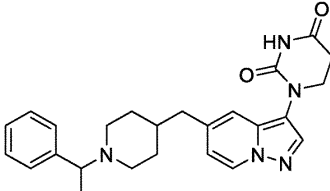
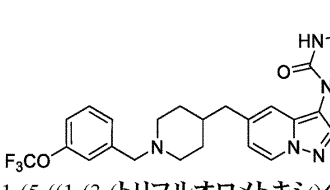
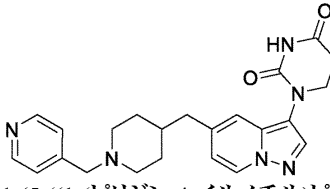
20

30

40

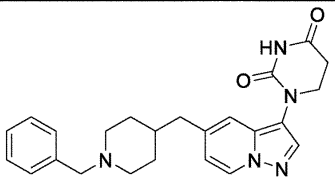
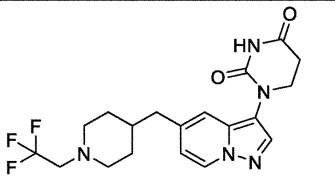
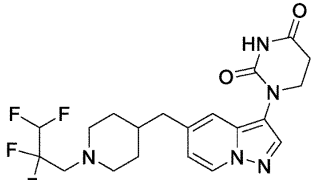
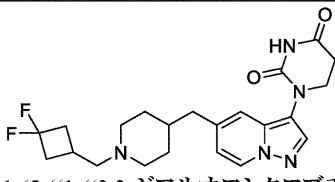
50

【表 7 5】

実施例 番号	構造	質量 [M+H] ⁺	¹ H NMR
26	 1-(5-((1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	432.3	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.43 (s, 1H), 8.57 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.61-7.42 (m, 5H), 7.35 (s, 1H), 6.91-6.55 (m, 1H), 4.48 (dt, J = 11.9, 5.9 Hz, 1H), 3.76 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.64 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.29-3.10 (m, 1H), 2.87-2.63 (m, 4H), 2.59 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 1.95-1.71 (m, 3H), 1.64 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.44 (dq, J = 41.1, 12.9, 12.2 Hz, 2H).
27	 1-(5-((1-(3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	502.3	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.44 (s, 1H), 8.59 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.70-7.58 (m, 1H), 7.60-7.47 (m, 3H), 7.37 (s, 1H), 6.92-6.64 (m, 1H), 4.34 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 3.77 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.36 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.92 (q, J = 11.6 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.60 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.79 (dd, J = 34.7, 12.8 Hz, 3H), 1.42 (q, J = 13.1 Hz, 2H).
28	 1-(5-((1-(ピリジン-4-イルメチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	419.3	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.43 (s, 1H), 8.71 (s, 2H), 8.58 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.51 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 6.78 (dd, J = 7.1, 1.9 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 3.76 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.37 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 2.94 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.60 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.82 (d, J = 14.8 Hz, 3H), 1.41 (q, J = 13.1 Hz, 2H).

【 0 4 2 1 】

【表 7 6】

実施例 番号	構造	質量 [M+H] ⁺	¹ H NMR
29	 1-(5-((1-ベンジルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	418.3	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.42 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 8.63 - 8.52 (m, 1H), 8.00 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.47 (s, 5H), 7.41 - 7.32 (m, 1H), 6.85 - 6.74 (m, 1H), 4.26 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 3.76 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.35 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 2.90 (q, J = 11.7 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.59 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.78 (dd, J = 25.2, 11.7 Hz, 3H), 1.41 (q, J = 13.1 Hz, 2H).
30	 1-(5-((1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	410.3	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.44 (s, 1H), 8.57 (dd, J = 7.1, 0.9 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.36 (dd, J = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 4.18 (d, 2H), 3.77 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.11 (d, J = 62.3 Hz, 3H), 2.79 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.59 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 2.56 (s, 1H), 1.67 (d, J = 13.8 Hz, 3H), 1.36 (d, J = 13.1 Hz, 2H).
31	 1-(5-((1-(2,2,3,3-テトラフルオロプロピル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	442.2	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.44 (s, 1H), 8.56 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.78 (dd, J = 7.1, 1.9 Hz, 1H), 6.50 (t, J = 52.4 Hz, 1H), 3.77 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.59 (s, 4H), 2.93 (s, 2H), 2.79 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.57 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 2.45 - 2.05 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.37 (d, J = 56.0 Hz, 2H).
32	 1-(5-((1-(3,3-ジフルオロシクロプロピル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	432.1	ギ酸塩として- (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.44 (brs, 1H), 8.42 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.82 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.87 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.45-3.42 (m, 2H), 3.20-3.19 (m, 2H), 2.89-2.40 (m, 11H), 1.92-1.88 (m, 3H), 1.55-1.53 (m, 2H) ppm. NHプロトンは溶媒交換のため観察されなかった

【 0 4 2 2 】

10

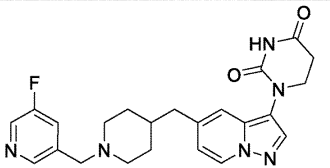
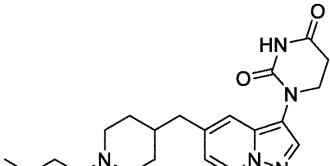
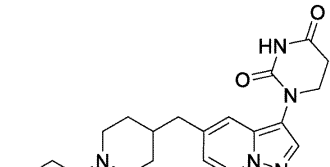
20

30

40

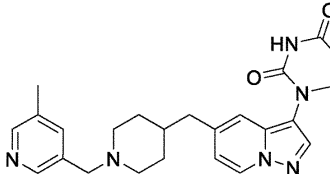
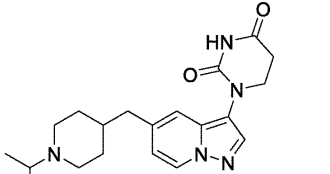
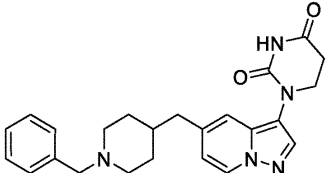
50

【表 7 7】

実施例 番号	構造	質量 [M+H] ⁺	¹ H NMR
33	 1-(5-((1-((5-フルオロピリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	437.4	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.44 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.68 - 8.50 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.89 (ddd, J = 9.6, 2.8, 1.7 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 7.1, 1.9 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 3.77 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.41 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.01 - 2.87 (m, 2H), 2.79 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.61 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.98 - 1.69 (m, 3H), 1.41 (q, J = 13.1 Hz, 2H).
34	 1-(5-((1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	386.3	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.45 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.60 (dd, J = 7.1, 3.2 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 1H), 6.80 (dd, J = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 3.78 (td, J = 6.7, 2.8 Hz, 2H), 3.65 (dt, J = 10.0, 5.0 Hz, 2H), 3.47 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.32 (d, J = 11.6 Hz, 3H), 3.24 (q, J = 5.1 Hz, 2H), 2.91 (q, J = 11.7 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.60 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.81 (q, J = 12.7, 8.1 Hz, 3H), 1.48 (q, J = 12.9 Hz, 2H).
35	 1-(5-((1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	372.3	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.45 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.60 (dd, J = 7.2, 2.8 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 7.1, 1.9 Hz, 1H), 3.78 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.72 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.49 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.24 (dd, J = 13.4, 7.7 Hz, 1H), 3.11 (q, J = 5.3 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.79 (td, J = 6.8, 2.2 Hz, 2H), 2.60 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.94 - 1.66 (m, 3H), 1.49 (q, J = 13.1, 12.4 Hz, 2H).

【 0 4 2 3 】

【表 7 8】

実施例 番号	構造	質量 [M+H] ⁺	¹ H NMR
36	 1-(5-((1-((5-メチルピリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	433.2	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.44 (s, 1H), 8.59 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.87 - 7.69 (m, 1H), 7.43 - 7.25 (m, 1H), 6.79 (dd, J = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 3.77 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.38 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.93 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.60 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.82 (q, J = 18.9, 17.6 Hz, 3H), 1.41 (q, J = 13.1 Hz, 2H).
37	 1-(5-((1-イソプロピルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	370.3	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.45 (s, 1H), 8.60 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.39 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 7.3, 1.9 Hz, 1H), 3.78 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.34 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.26 - 3.18 (m, 1H), 2.92 (dt, J = 12.9, 9.9 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.62 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.97 - 1.78 (m, 3H), 1.45 (qd, J = 13.6, 3.7 Hz, 2H), 1.22 (d, J = 6.6 Hz, 6H).
38	 1-(5-((1-(2-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	436.3	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.44 (s, 1H), 8.59 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.57 (dtd, J = 13.7, 7.5, 1.8 Hz, 2H), 7.41 - 7.28 (m, 3H), 6.85 - 6.75 (m, 1H), 4.33 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.77 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.40 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.99 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 2.79 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 2.60 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.82 (q, J = 20.3, 18.4 Hz, 3H), 1.43 (d, J = 13.0 Hz, 2H).

【 0 4 2 4 】

10

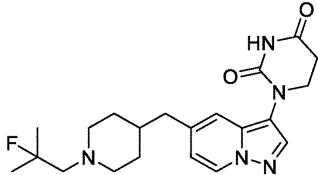
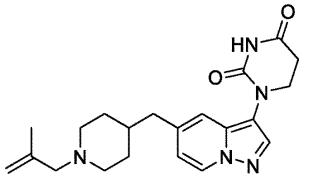
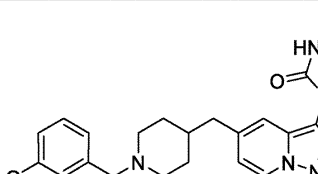
20

30

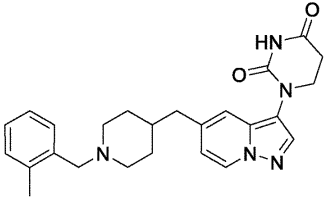
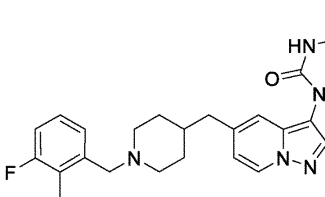
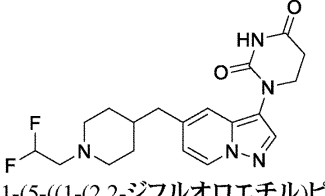
40

50

【表 7 9】

実施例 番号	構造	質量 [M+H] ⁺	¹ H NMR
39	 1-(5-((1-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	402.2	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.42 (s, 1H), 8.59 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.77 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.39 (d, J = 25.2 Hz, 2H), 3.01 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.65 (dd, J = 37.4, 7.6 Hz, 2H), 2.00 - 1.69 (m, 3H), 1.69 - 1.52 (m, 2H), 1.46 (dd, J = 21.5, 10.4 Hz, 6H).
39a	 1-(5-((1-(2-メチルアリル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン 実施例 39 の合成の間に単離された	382.1	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.45 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.60 (dt, J = 7.2, 0.9 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.43 - 7.27 (m, 1H), 6.80 (dt, J = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 5.32 - 5.21 (m, 1H), 5.16 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.83 - 3.74 (m, 2H), 3.66 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.52 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.46 - 3.33 (m, 2H), 3.21 - 2.96 (m, 1H), 2.87 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 2.79 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.67 - 2.59 (m, 2H), 1.91 - 1.72 (m, 4H), 1.60 (td, J = 27.4, 25.3, 11.8 Hz, 1H), 1.47 (dd, J = 21.5, 12.9 Hz, 3H).
40	 1-(5-((1-(3-メトキシベンジル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	448.4	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.45 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 8.60 (dd, J = 9.9, 7.1 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.56 - 7.30 (m, 2H), 7.19 - 6.96 (m, 3H), 6.80 (ddd, J = 12.4, 7.2, 1.9 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.78 (d, J = 12.4 Hz, 5H), 3.35 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 2.91 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.60 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.93 - 1.67 (m, 3H), 1.42 (q, J = 13.1 Hz, 2H).

【表 8 0】

実施例 番号	構造	質量 [M+H] ⁺	¹ H NMR
41	 1-(5-((1-(2-メチルベンジル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	432.3	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.45 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 8.60 (dd, J = 11.1, 7.1 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 15.1, 7.7 Hz, 1H), 7.43 - 7.21 (m, 4H), 6.87 - 6.73 (m, 1H), 4.28 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.77 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.37 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.05 (q, J = 11.6 Hz, 2H), 2.79 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.61 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.96 - 1.67 (m, 3H), 1.45 (q, J = 12.9 Hz, 2H).
42	 1-(5-((1-(3-フルオロ-2-メチルベンジル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	450.4	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.44 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.54 - 7.21 (m, 4H), 6.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.33 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 3.77 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 3.12 - 2.93 (m, 1H), 2.78 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.61 (s, 2H), 2.35 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.08 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 1.96 - 1.67 (m, 3H), 1.42 (d, J = 13.4 Hz, 2H).
43	 1-(5-((1-(2,2-ジフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	392.3	(500 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.34 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.27 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 7.1, 1.9 Hz, 1H), 6.30 (tt, J = 53.4, 3.6 Hz, 1H), 3.79 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.57 (q, J = 14.1, 13.3 Hz, 4H), 3.06 (s, 2H), 2.79 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.61 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.87 (q, J = 13.3, 8.7 Hz, 3H), 1.52 (d, J = 13.6 Hz, 2H).

【 0 4 2 6 】

10

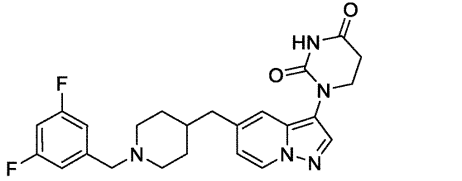
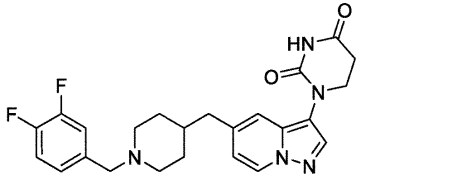
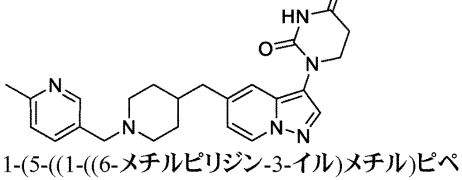
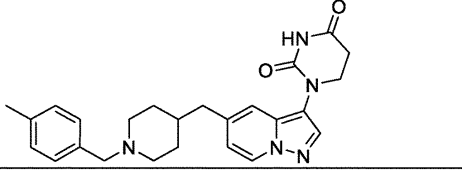
20

30

40

50

【表 8 1】

実施例 番号	構造	質量 [M+H] ⁺	¹ H NMR
44	 1-(5-((1-(3,5-ジフルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	454.3	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.44 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 8.59 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 8.07 - 7.94 (m, 1H), 7.40 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.28 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 3.76 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.18 (s, 1H), 2.89 (q, J = 11.4, 8.6 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 2.65 - 2.57 (m, 2H), 1.81 (q, J = 21.9, 19.6 Hz, 3H), 1.43 (q, J = 13.1 Hz, 2H).
45	 1-(5-((1-(3,4-ジフルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	454.3	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.44 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.58 (dt, J = 17.9, 8.9 Hz, 2H), 7.36 (s, 2H), 6.78 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 3.76 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.34 (s, 2H), 2.89 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.66 - 2.57 (m, 2H), 1.98 - 1.69 (m, 3H), 1.50 - 1.29 (m, 2H).
46	 1-(5-((1-((6-メチルピリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	433.2	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.42 (s, 1H), 8.66 - 8.46 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 8.0, 2.3 Hz, 1H), 7.49 - 7.30 (m, 2H), 6.87 - 6.58 (m, 1H), 4.28 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 3.76 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.36 (d, J = 13.0 Hz, 3H), 3.18 (s, 2H), 2.89 (dd, J = 14.6, 8.6 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.59 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.80 (dt, J = 32.7, 15.1 Hz, 3H), 1.38 (q, J = 12.2 Hz, 2H).
47		432.3	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.44 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.59 (dd, J = 11.1, 7.2 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 7.28 (d, J = 7.8

【0 4 2 7】

10

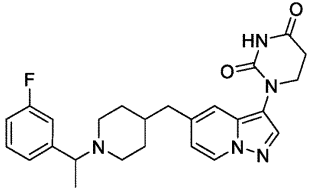
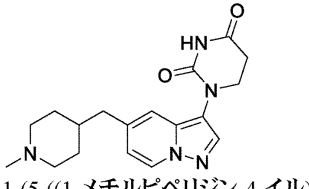
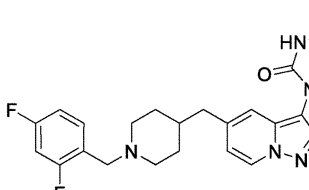
20

30

40

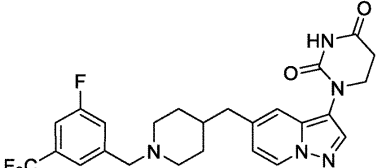
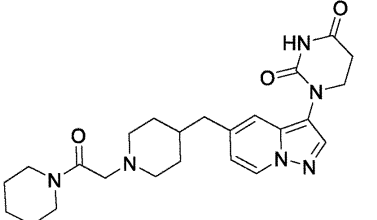
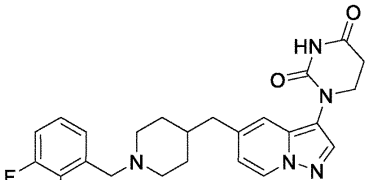
50

【表 8 2】

実施例 番号	構造	質量 [M+H] ⁺	¹ H NMR
	1-(5-((1-(4-メチルベンジル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン		Hz, 2H), 6.84 - 6.71 (m, 1H), 4.21 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 3.76 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.33 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 2.87 (q, J = 11.7 Hz, 2H), 2.78 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.59 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.37 - 2.31 (m, 3H), 1.92 - 1.64 (m, 3H), 1.39 (q, J = 12.8 Hz, 2H).
48	 1-(5-((1-(3-フルオロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	450.2	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.42 (s, 1H), 8.58 (dd, J = 11.5, 7.2 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.54 (dq, J = 14.8, 7.3 Hz, 1H), 7.46 - 7.24 (m, 4H), 6.85 - 6.60 (m, 1H), 4.56 - 4.46 (m, 1H), 3.76 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 3.62 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 2.83 - 2.63 (m, 4H), 2.58 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 1.92 - 1.70 (m, 3H), 1.62 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.43 (dt, J = 40.7, 12.9 Hz, 2H).
49	 1-(5-((1-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	342.2	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.45 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.60 (dt, J = 7.2, 2.1 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.55 - 7.08 (m, 1H), 6.80 (dd, J = 7.1, 1.9 Hz, 1H), 3.77 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.40 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 2.94 - 2.77 (m, 4H), 2.74 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.60 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.92 - 1.68 (m, 3H), 1.39 (q, J = 12.4, 11.7 Hz, 2H).
50	 1-(5-((1-(2,4-ジフルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	454.4	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.44 (s, 1H), 8.59 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.64 (td, J = 8.6, 6.5 Hz, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.26 (td, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 7.1, 1.9 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 3.77 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.39 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 2.97 (q, J = 11.8 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.60 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.82 (q, J = 18.9, 16.6 Hz, 3H), 1.57 - 1.31 (m, 2H).

【 0 4 2 8 】

【表 8 3】

実施例 番号	構造	質量 [M+H] ⁺	¹ H NMR
51	 1-((5-((1-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	504.4	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.36 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 8.60 - 8.41 (m, 1H), 7.92 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.90 - 7.56 (m, 3H), 7.29 (s, 1H), 6.70 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.69 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 3.12 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.84 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 2.69 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.59 - 2.48 (m, 2H), 1.86 - 1.56 (m, 4H), 1.33 (q, J = 13.4, 12.9 Hz, 2H).
52	 1-((5-((1-(2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	453.4	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.43 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.31 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.88 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.57-3.50 (m, 4H), 3.37-3.34 (m, 2H), 2.96-2.86 (m, 4H), 2.70 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.93-1.89 (m, 3H), 1.69-1.56 (m, 7H).
53	 1-((5-((1-(2,3-ジフルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	454.4	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.43 (s, 1H), 8.58 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.68 - 7.55 (m, 1H), 7.37 (d, J = 16.6 Hz, 3H), 6.83 - 6.72 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.76 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.00 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.78 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.59 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.82 (d, J = 14.7 Hz, 3H), 1.41 (d, J = 13.0 Hz, 2H).

【0 4 2 9】

10

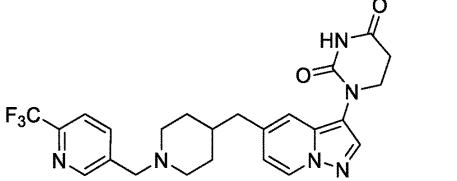
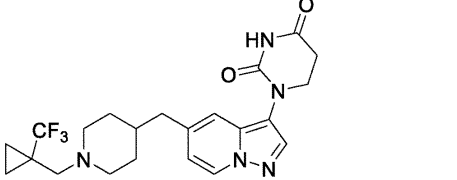
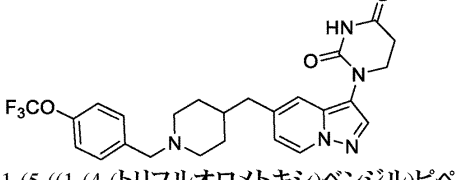
20

30

40

50

【表 8 4】

実施例 番号	構造	質量 [M+H] ⁺	¹ H NMR
54	 1-(5-((1-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	487.1	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.44 (s, 1H), 8.87 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.46 - 7.21 (m, 1H), 6.79 (dd, J = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.77 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.42 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 2.96 (s, 2H), 2.79 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.60 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.98 - 1.73 (m, 3H), 1.53 - 1.21 (m, 2H).
55	 1-(5-((1-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	450.1	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.42 (s, 1H), 8.59 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.87 - 6.47 (m, 1H), 3.77 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.62 - 3.35 (m, 4H), 3.29 (s, 1H), 2.94 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.78 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.61 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 1.92 - 1.71 (m, 3H), 1.52 (t, J = 13.3 Hz, 2H), 1.16 (d, J = 42.2 Hz, 4H).
56	 1-(5-((1-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	502.3	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.45 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.73 - 7.59 (m, 2H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 6.87 - 6.71 (m, 1H), 4.32 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 3.77 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.36 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.00 - 2.89 (m, 2H), 2.79 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.60 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.94 - 1.68 (m, 3H), 1.41 (q, J = 13.1 Hz, 2H).

【 0 4 3 0 】

10

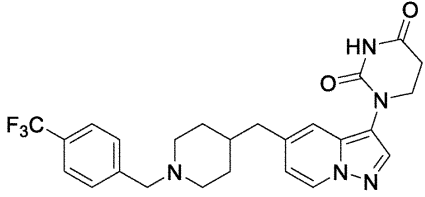
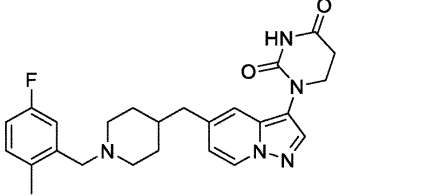
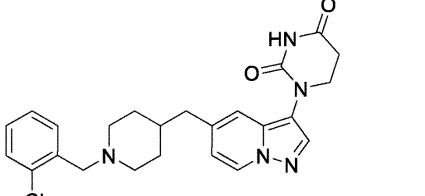
20

30

40

50

【表 8 5】

実施例 番号	構造	質量 [M+H] ⁺	¹ H NMR
57	 1-(5-((1-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	486.3	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.43 (s, 1H), 8.59 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.81 - 7.69 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 6.89 - 6.68 (m, 1H), 4.39 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.77 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.37 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.93 (q, J = 11.7 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.60 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.96 - 1.65 (m, 3H), 1.52 - 1.30 (m, 2H).
58	 1-(5-((1-(5-フルオロ-2-メチルベンジル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	450.4	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.44 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 10.7 Hz, 3H), 7.22 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.76 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.05 (d, J = 12.0 Hz, 3H), 2.78 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.61 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.08 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 1.81 (q, J = 18.9, 17.5 Hz, 3H), 1.56 - 1.27 (m, 2H).
59	 1-(5-((1-(2-クロロベンジル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	452.4	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.44 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 31.9, 7.8 Hz, 2H), 7.51 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 6.88 - 6.61 (m, 1H), 4.40 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 3.77 (d, J = 7.7 Hz, 3H), 3.08 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 2.78 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.69 - 2.55 (m, 2H), 2.08 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 1.95 - 1.76 (m, 3H), 1.53 - 1.33 (m, 2H).

【 0 4 3 1 】

10

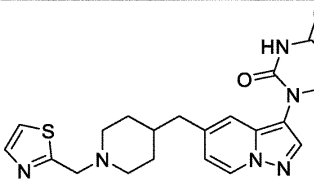
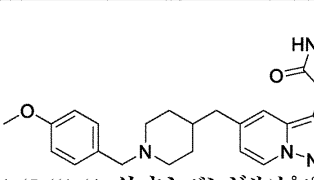
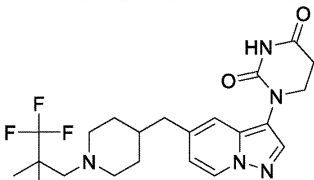
20

30

40

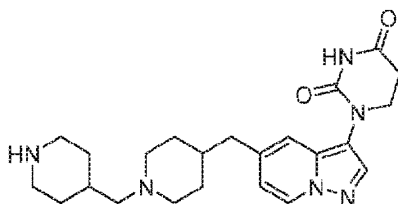
50

【表 8 6】

実施例 番号	構造	質量 [M+H] ⁺	¹ H NMR
60	 1-(5-((1-(チアゾール-2-イルメチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	425.4	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.44 (s, 1H), 8.59 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.77 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.51 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.79 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.60 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.83 (d, J = 14.2 Hz, 3H), 1.47 (d, J = 13.5 Hz, 2H).
61	 1-(5-((1-(4-メトキシベンジル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	448.2	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.45 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 8.60 (dd, J = 11.3, 7.2 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 3H), 7.03 (dq, J = 9.5, 7.7, 7.1 Hz, 3H), 4.20 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.82 - 3.74 (m, 4H), 3.34 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.86 (q, J = 12.8, 12.0 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.60 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.87 - 1.71 (m, 3H), 1.50 - 1.18 (m, 3H).
62	 1-(5-((1-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	452.0	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.44 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.84 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.89 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.65 (s, 1H), 3.48 (s, 1H), 3.37-3.33 (m, 2H), 3.16-3.13 (m, 2H), 2.89 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.77-2.69 (m, 2H), 2.01-1.90 (m, 3H), 1.70-1.67 (m, 2H), 1.36 (s, 6H) ppm. NH プロトンは溶媒交換のため観察されなかった。

【0432】

実施例 63。1-(5-((1-(ピペリジン-4-イルメチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(実施例 63)の調製
【化 70】



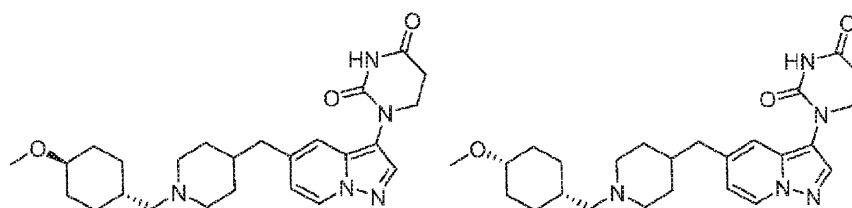
実施例 1 の方法により、工程 4 で tert-ブチル 4-(プロモメチル)ピペリジン-1-カルボキシラートを(プロモメチル)シクロヘキサンに使用して調製した。
LCMS [M+H]⁺: 425.2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ

10.45 (d, J=6.6 Hz, 1H), 8.61 (dd, J=7.2, 3.9 Hz, 1H), 8.40 (d, J=11.9 Hz, 1H), 8.02 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.47-7.35 (m, 1H), 6.80 (dd, J=7.2, 1.9 Hz, 1H), 3.78 (td, J=6.7, 4.0 Hz, 2H), 3.51 (d, J=11.8 Hz, 2H), 3.30 (d, J=12.8 Hz, 2H), 2.98 (t, J=6.1 Hz, 2H), 2.94-2.82 (m, 4H), 2.79 (t, J=6.7 Hz, 2H), 2.62 (d, J=6.6 Hz, 2H), 2.09 (dt, J=7.7, 3.8 Hz, 1H), 1.84 (dq, J=29.1, 16.0, 14.5 Hz, 5H), 1.50 (q, J=13.1 Hz, 2H), 1.41-1.28 (m, 2H).

【0433】

実施例64及び65。1-(5-((1-((1r, 4r)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン(実施例64)及び1-(5-((1-((1s, 4s)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン(実施例65)の調製

【化71】



実施例64

実施例65

実施例1の方法により、工程4で、cis及びtrans 1-(プロモメチル)-4-メトキシシクロヘキサンの市販の混合物を(プロモメチル)シクロヘキサンの代わりに使用して調製した。立体異性体を、工程5の後に逆相HPLC(ACN/水/0.1% TFAを使用して溶離)により精製した。

【0434】

実施例64。1-(5-((1-((1r, 4r)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

最初に溶出した少ない異性体。LCMS [M+H]⁺: 454.3. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.45 (d, J=4.6 Hz, 1H), 8.60 (d, J=7.1 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.47-7.27 (m, 1H), 6.80 (dd, J=7.1, 1.9 Hz, 1H), 3.78 (td, J=6.7, 3.0 Hz, 2H), 3.47 (d, J=12.1 Hz, 2H), 3.24 (d, J=5.2 Hz, 4H), 3.05 (ddt, J=16.9, 10.7, 5.3 Hz, 1H), 2.93-2.83 (m, 3H), 2.79 (t, J=6.7 Hz, 2H), 2.62 (d, J=6.6 Hz, 2H), 2.00 (d, J=12.3 Hz, 2H), 1.92-1.63 (m, 6H), 1.49 (q, J=13.1 Hz, 2H), 1.19-1.07 (m, 2H), 0.98 (q, J=12.9 Hz, 2H).

【0435】

実施例65。1-(5-((1-((1s, 4s)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

2番目に溶出した多い異性体。LCMS [M+H]⁺: 454.3. ¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ 8.45 (d, J=7.1 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.49-7.25 (m, 1H), 6.85 (dd, J=7.1, 1.8 Hz

10

20

30

40

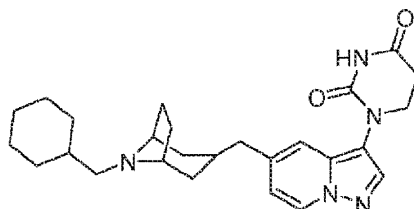
50

z, 1H), 3.90 (t, J=6.8 Hz, 2H), 3.61–3.44 (m, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.92 (dt, J=13.6, 6.9 Hz, 6H), 2.71 (d, J=7.1 Hz, 2H), 2.09–1.82 (m, 6H), 1.70–1.46 (m, 6H), 1.44–1.31 (m, 2H).

【0436】

実施例66。1-(5-((1R, 5S)-8-(シクロヘキシルメチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H, 3H)-ジオンの調製。

【化72】

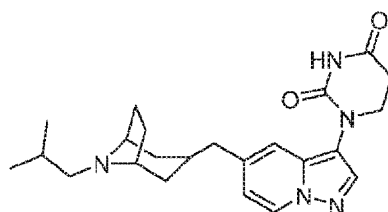


実施例1、工程2～5の方法により、工程2で、tert-ブチル(1R, 5S)-3-メチレン-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラートを、tert-ブチル4-メチレンピペリジン-1-カルボキシラートの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 450.4. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.43 (s, 1H), 8.53–8.52 (m, 1H), 8.29–8.20 (m, 1H), 7.97 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.42–7.29 (m, 1H), 6.77 (d, J=7.2 Hz, 1H), 3.75–3.60 (m, 2H), 3.23 (br s, 2H), 2.84–2.70 (m, 3H), 2.24 (br s, 2H), 2.11–1.82 (m, 4H), 1.81–1.56 (m, 6H), 1.56–1.37 (m, 4H), 1.33–1.09 (m, 4H), 0.91–0.78 (m, 2H).

【0437】

実施例67。1-(5-((1R, 5S)-8-イソブチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H, 3H)-ジオンの調製

【化73】

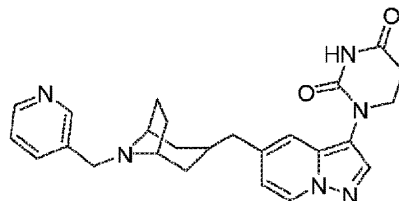


実施例1、工程2～5の方法により、工程2で、tert-ブチル(1R, 5S)-3-メチレン-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラートを、tert-ブチル4-メチレンピペリジン-1-カルボキシラートの代わりに及び工程4では、1-ヨード-2-メチルプロパンを、(ブロモメチル)シクロヘキサンの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 410.3. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 11.33 (s, 1H), 8.40 (m, J=6.8 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.67 (m, J=7.3, 11.7 Hz, 1H), 3.93–3.84 (m, 4H), 3.19 (s, 1H), 2.97–2.89 (m, 3H), 2.78–2.71 (m, 4H), 2.42–2.25 (m, 2H), 2.15 (s, 1H), 1.92 (m, J=8.6 Hz, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.14 (m, J=6.4 Hz, 6H).

【0438】

実施例 68。1-(5-((1R, 5S)-8-(ピリジン-3-イルメチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオンの調製。

【化 7 4】



10

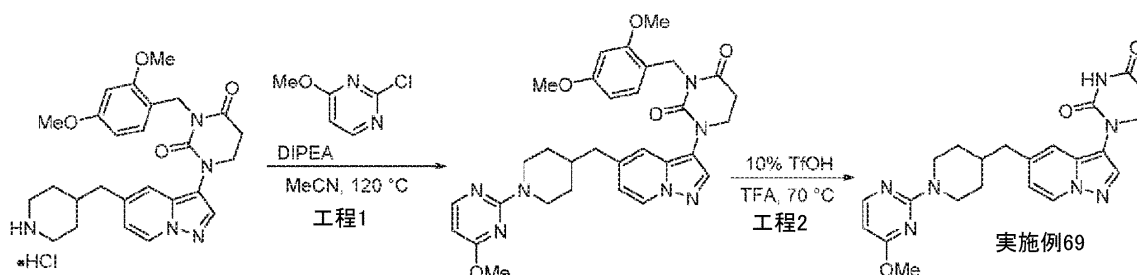
実施例 1、工程 2～5 の方法により、工程 2 で、tert-ブチル (1R, 5S)-3-メチレン-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラートを、tert-ブチル 4-メチレンピペリジン-1-カルボキシラートの代わりに及び工程 4 では、3-(ブロモメチル)ピリジンを、(ブロモメチル)シクロヘキサンの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 445.3. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) ppm=8.54 (s, 1H), 8.46-8.34 (m, 2H), 8.00-7.96 (m, 1H), 7.89 (m, J=7.8 Hz, 1H), 7.44-7.30 (m, 2H), 6.81 (d, J=2.1, 7.1 Hz, 1H), 3.88 (dt, J=4.6, 6.7 Hz, 2H), 3.60 (d, J=4.4 Hz, 2H), 3.18 (s, 2H), 2.89 (m, 3H), 2.58 (d, J=7.2 Hz, 1H), 2.23-2.17 (m, 1H), 2.10-2.03 (m, 2H), 1.94-1.81 (m, 1H), 1.68-1.60 (m, 1H), 1.49 (d, J=2.7, 8.7 Hz, 2H), 1.41 (m, J=13.9 Hz, 1H).

20

【0439】

実施例 69。1-(5-((1-(4-メトキシピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオンの調製。

【化 7 5】



30

工程 1。3-(2, 4-ジメトキシベンジル)-1-(5-((1-(4-メトキシピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

40

MeCN (1 mL) 中の 3-(2, 4-ジメトキシベンジル)-1-(5-(ピペリジン-4-イルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン塩酸塩 (100 mg、0.209 mmol) 及び 2-クロロ-4-メトキシピリミジン (30.2 mg、0.209 mmol) の攪拌されている溶液に、DIPEA (54 mL、0.418 mmol) を加えた。混合物を 2 時間 120 °C で攪拌した。完了後、反応物を室温に冷却し、EtOAc 及び水により希釈した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。粗製化合物をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM 中 10% MeOH により溶離) により精製して、3-(2, 4-ジメトキシベンジル)-1-(5-((1-(4-メトキシピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル

50

) メチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H)-ジオン (90mg、0.153mmol、収率90%) を得た。LCMS [M+H]⁺: 586.3.

【0440】

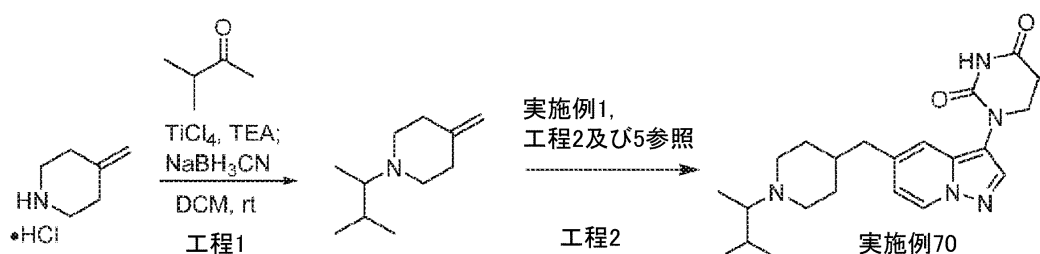
工程2。1-(5-((1-(4-メトキシピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) メチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H)-ジオン

TFA (1mL) 中の3-(2, 4-ジメトキシベンジル)-1-(5-((1-(4-メトキシピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) メチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H)-ジオン (90mg、0.145mmol) の攪拌されている溶液に、TfOH (0.1mL) を加え、反応混合物を70℃で2時間攪拌した。完了後、反応物を濃縮した。粗製化合物を、移動相: A=水中0.1% HCOOH、B=アセトニトリル、カラム: JUPITER Phenomenex (250mm×21.2mm)、5.0μm、流量: 20mL/分を使用して分取HPLCにより精製した。回収したフラクションを減圧下で濃縮して、1-(5-((1-(4-メトキシピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) メチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H)-ジオン (25mg、0.053mmol、収率27%) を灰白色の固体として得た。LCMS [M+H]⁺: 436.2; HPLC: Rt=4.794分。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ 8.43 (d, J=7.1Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.96 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.85 (dd, J=7.1, 1.8Hz, 1H), 6.21 (d, J=6.5Hz, 1H), 4.56 (d, J=9.6Hz, 2H), 3.89 (t, J=6.8Hz, 2H), 3.05 (t, J=12.9Hz, 2H), 2.89 (t, J=6.8Hz, 2H), 2.68 (d, J=7.3Hz, 2H), 2.10-1.97 (m, 1H), 1.83 (d, J=13.2Hz, 2H), 1.33 (qd, J=12.3, 3.3Hz, 3H), NHプロトンは溶媒交換のために観察されなかった。

【0441】

実施例70。1-(5-((1-(3-メチルブタン-2-イル) ピペリジン-4-イル) メチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H)-ジオンの調製

【化76】



工程1。1-(3-メチルブタン-2-イル)-4-メチレンピペリジン

4-メチレンピペリジン塩酸塩 (2.0g、15mmol) のDCM (20mL) 溶液に、TEA (6.25mL 44.9mmol)、TiCl₄ (0.8mL 7.48mmol) 及び3-メチルブタン-2-オン (1.4g、16.5mmol) を加えた。混合物を室温で12時間攪拌し、次いでNaBH₃CN (2.8g、45mmol) を加えた。反応物を4時間室温で攪拌した。完了後、混合物をDCMにより希釈し、水で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、1-(3-メチルブタン-2-イル)-4-メチレンピペリジン (0.4g、粗製物) を得た。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 4.60 (s, 2H), 2.61-2.53 (m, 2H), 2.36-2.31 (m, 2H), 2.25-2.09 (m, 4H), 1.65-1.59 (

m, 1H), 1.11–1.06 (m, 3H), 0.96–0.92 (m, 3H), 0.89–0.85 (m, 3H).

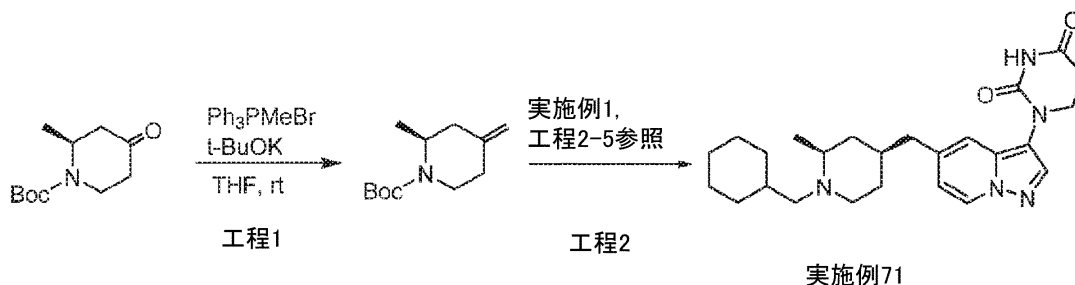
【0442】

工程2。1-(5-((1-(3-メチルブタン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(実施例70)を、1-(3-メチルブタン-2-イル)-4-メチレンピペリジンから、実施例1、工程2及び5の方法を使用して、1-(3-メチルブタン-2-イル)-4-メチレンピペリジンをtert-ブチル4-メチレンピペリジン-1-カルボキシラートの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 398.3.¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 8.42 (d, J=7.2Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.82 (dd, J=7.2Hz, 1.2Hz, 1H), 3.87 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.58–3.47 (m, 2H), 3.13–2.96 (m, 3H), 2.87 (t, J=6.8Hz, 2H), 2.69 (d, J=6.4Hz, 2H), 2.24–2.20 (m, 1H), 1.98–1.94 (m, 3H), 1.59–1.55 (m, 2H), 1.27 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.04 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.98 (d, J=6.8Hz, 3H), NHプロトンは溶媒交換のため観察されなかった。

【0443】

実施例71。1-(5-((2S,4S)-1-(シクロヘキシルメチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製

【化77】



工程1。tert-ブチル(S)-2-メチル-4-メチレンピペリジン-1-カルボキシラート。

THF (20mL) 中の乾燥したt-BuOK (1.58g、14.1mmol) に、メチルトリフェニルホスホニウムブロミド (5.02g、14.07mmol) を0℃で加え、次いで、混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を0℃に冷却し、tert-ブチル(S)-2-メチル-4-オキソピペリジン-1-カルボキシラート (2g、9.38mmol) のTHF (5mL) 溶液をゆっくりと加えた。反応混合物を室温で14時間攪拌した。反応混合物を飽和NH₄Cl水溶液 (50mL) によりクエンチし、EtOAcで抽出した (2×)。合わせた有機層を濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (0~10% EtOAc / 石油エーテルにより溶離) により精製して、tert-ブチル(S)-2-メチル-4-メチレンピペリジン-1-カルボキシラート (1.7g、8.1mmol、収率86%) を黄色の油として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 4.85 (d, J=1.6Hz, 1H), 4.74 (d, J=1.6Hz, 1H), 4.51–4.48 (m, 1H), 4.04–4.01 (m, 1H), 2.89–2.82 (m, 1H), 2.42–2.37 (m, 1H), 2.17–2.13 (m, 2H), 2.03–2.00 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.07 (d, J=6.8Hz, 3H).

【0444】

工程2。1-(5-((2S,4S)-1-(シクロヘキシルメチル)-2-メチルピ

ペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピ
リミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(実施例71)を、tert-ブチル(S)-
2-メチル-4-メチレンピペリジン-1-カルボキシラートから、実施例1、工程2～
5の方法を使用して、tert-ブチル(S)-2-メチル-4-メチレンピペリジン-
1-カルボキシラートを、tert-ブチル4-メチレンピペリジン-1-カルボキシラ
ートの代わりに使用して調製した。最終生成物は少量のトランス異性体を含んでおり、そ
れをSFC精製により除去した：カラム：Chiralpak IG-3 50×4.6m
m I.D.、3μm 移動相：CO₂のA相及びIPA(0.05%DEA)のB相；勾
配溶離：CO₂中40%IPA(0.05%DEA)流量：3mL/分；検出器：PDA
カラム温度：35℃；背圧：100バール。生成物はピーク1である、保持時間3.1分
。LCMS [M+H]⁺：438.3。¹H NMR(400MHz,メタノール-d₄)
δ 8.40(d, J=7.2Hz, 1H), 7.98(s, 1H), 7.33(s, 1
H), 6.81-6.79(m, 1H), 3.89-3.86(m, 2H), 3.04(
br d, J=12.0Hz, 1H), 2.89-2.87(m, 2H), 2.66-2
.56(m, 3H), 2.20-1.84(m, 4H), 1.75-1.44(m, 8H
) , 1.37-1.11(m, 5H), 1.10-1.03(m, 3H), 0.99-0
.81(m, 2H)。

10

【0445】

以下の表中の化合物を、実施例71の方法により、アルキル化工程で適切な市販のハラ
イドを使用して調製した。

20

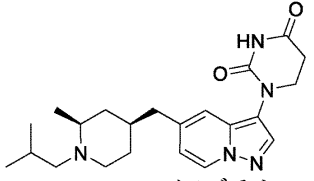
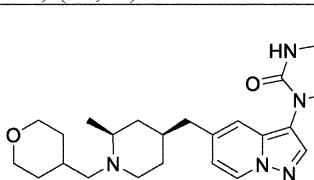
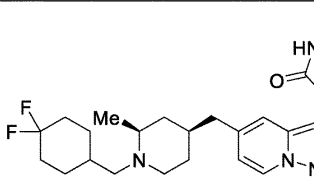
【0446】

30

40

50

【表 8 7】

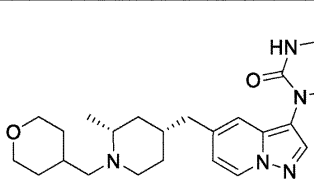
実施例 番号	構造	質量 [M+H] ⁺	¹ H NMR
72	 1-(5-(((2S,4S)-1-イソブチル-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	398.3	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.44 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.84 (dd, J = 6.8 Hz, 1.2 Hz, 1H), 3.89 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.62-3.60 (m, 1H), 3.20-3.14 (m, 3H), 2.92-2.87 (m, 3H), 2.84-2.79 (m, 1H), 2.70-2.66 (m, 3H), 2.10-2.05 (m, 2H), 1.93-1.90 (m, 2H), 1.55-1.45 (m, 2H), 1.37 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 1.07-1.02 (m, 6H).
73	 1-(5-(((2S,4S)-2-メチル-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	440.1	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.44 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.84 (dd, J = 7.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 3.98-3.94 (m, 2H), 3.89 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.68-3.62 (m, 1H), 3.48-3.42 (m, 2H), 3.28-3.24 (m, 2H), 3.02-2.98 (m, 1H), 2.90-2.84 (m, 3H), 2.70-2.66 (m, 2H), 2.08-2.06 (m, 2H), 1.94-1.90 (m, 2H), 1.75-1.73 (m, 1H), 1.65-1.63 (m, 1H), 1.51-1.36 (m, 7H).
74	 1-(5-(((2S,4S)-1-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	474.2	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.43 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.82 (dd, J = 6.8 Hz, 1.6 Hz, 1H), 3.89 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.62-3.58 (m, 1H), 3.24-3.20 (m, 2H), 2.98-2.85 (m, 4H), 2.68 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.07-2.04 (m, 3H), 1.91-1.81 (m, 7H), 1.42-1.33 (m, 7H).

【0 4 4 7】

以下の表中の化合物は、実施例 7 1 の方法を使用して、tert-ブチル(R)-2-メチル-4-オキソピペリジン-1-カルボキシラートを、tert-ブチル(S)-2-メチル-4-オキソピペリジン-1-カルボキシラートの代わりに使用し、アルキル化工程で適切な市販のハライドを使用して調製した。

【0 4 4 8】

【表 8 8】

実施例 番号	構造	質量 [M+H] ⁺	¹ H NMR
75	 1-(5-(((2R,4R)-2-メチル-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	440.2	(400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.43 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.82 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 11.8, 4.3 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.64 (s, 1H), 3.50 - 3.37 (m, 3H), 3.02 (d, J = 82.6 Hz, 5H), 2.88 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.69 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.99 (d, J = 53.6 Hz, 4H), 1.68 (dd, J = 37.8, 12.9 Hz, 2H), 1.56 - 1.31 (m, 8H). NH プロトンは溶媒交換のため観察されなかった

10

20

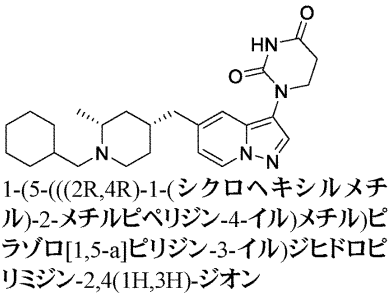
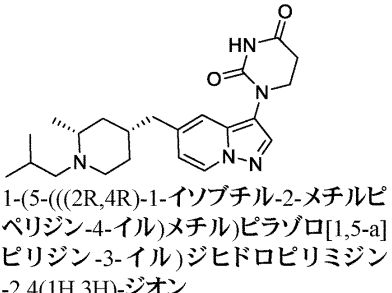
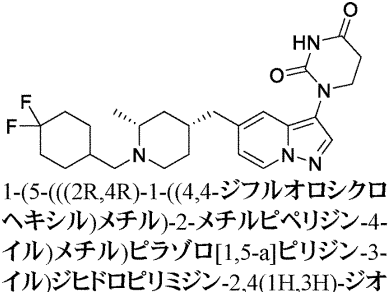
30

40

50

【 0 4 4 9 】

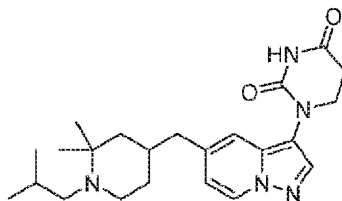
【 表 8 9 】

実施例 番号	構造	質量 [M+H] ⁺	¹ H NMR
76	 1-(5-(((2R,4R)-1-(シクロヘキシルメチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	438.2	(400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.43 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.36 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 7.3, 1.9 Hz, 1H), 3.89 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.59 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.27 – 3.09 (m, 2H), 2.89 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 2.77 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 2.72 – 2.61 (m, 3H), 2.05 (ddq, J = 11.9, 7.6, 3.8 Hz, 1H), 1.98 – 1.65 (m, 7H), 1.64 – 1.16 (m, 8H), 1.05 (dd, J = 16.5, 7.2 Hz, 2H). NH プロトンは溶媒交換のため観察されなかった
77	 1-(5-(((2R,4R)-1-イソブチル-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	398.2	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.50 (s, 1H), 8.43 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.81 (dd, J = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 3.87 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.52-3.48 (m, 1H), 3.34 (m, 1H), 3.08-3.02 (m, 1H), 2.87 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.80- 2.74 (m, 1H), 2.67 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.04-1.84 (m, 4H), 1.50-1.37 (m, 3H), 1.30 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.01 (t, J = 6.4 Hz, 6H).
78	 1-(5-(((2R,4R)-1-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	474.4	(400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.40 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.81 (dd, J = 7.3, 1.8 Hz, 1H), 3.88 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.06 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.89 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.65 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.60 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.19 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 2.12 – 1.90 (m, 5H), 1.84 – 1.54 (m, 6H), 1.40 – 1.11 (m, 5H), 1.08 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

【 0 4 5 0 】

実施例 79。1 – (5 – ((1 – イソブチル – 2 , 2 – ジメチルピペリジン – 4 – イル) メチル) ピラゾロ [1 , 5 – a] ピリジン – 3 – イル) ジヒドロピリミジン – 2 , 4 (1 H , 3 H) – ジオンの調製

【 化 7 8 】



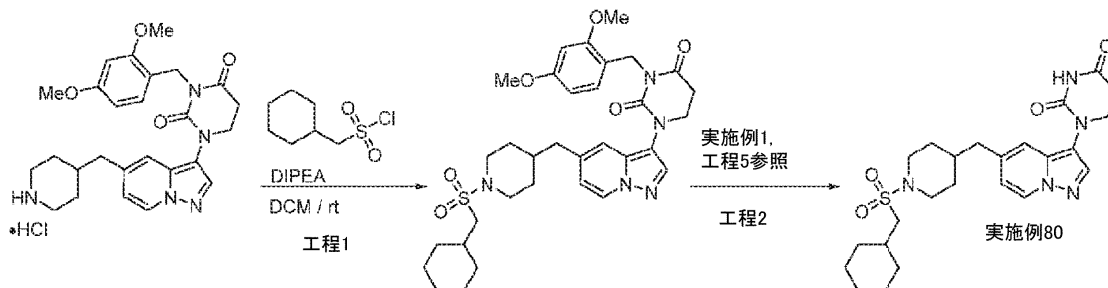
実施例 71 の方法を使用し、tert-ブチル 2 , 2 – ジメチル – 4 – オキソピペリジン – 1 – カルボキシラートを、tert-ブチル (S) – 2 – メチル – 4 – オキソピペリジン – 1 – カルボキシラートの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 412.6. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.44 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.85 – 6.83 (m, 1H), 3.90 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.53 – 3.5

0 (m, 1H), 3.22–3.13 (m, 2H), 2.89 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.67–2.65 (m, 3H), 2.21 (brs, 1H), 2.03–1.82 (m, 3H), 1.65–1.52 (m, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.10–1.06 (m, 6H).

【0451】

実施例80。1-(5-((1-((シクロヘキシルメチル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製

【化79】



工程1：1-(5-((1-((シクロヘキシルメチル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-3-(2,4-ジメトキシベンジル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

DIPEA (0.042 mL、0.24 mmol) 及びシクロヘキシルメタンスルホニルクロリド (14 mg、0.073 mmol) を、3-(2,4-ジメトキシベンジル)-1-(5-(ピペリジン-4-イルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン塩酸塩 (25 mg、0.049 mmol) の室温のDCM (1.5 mL) 溶液に加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、次いでDCMにより希釈し、水及びブラインで連続的に洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮すると、粗製の1-(5-((1-((シクロヘキシルメチル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-3-(2,4-ジメトキシベンジル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン (31 mg、0.049 mmol) を得た。LCMS $[M+H]^+$: 638.4.

【0452】

工程2：1-(5-((1-((シクロヘキシルメチル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(実施例80)を、1-(5-((1-((シクロヘキシルメチル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-3-(2,4-ジメトキシベンジル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンから、実施例1、工程5の方法により、1-(5-((1-((シクロヘキシルメチル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-3-(2,4-ジメトキシベンジル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの代わりに使用して調製した。LCMS $[M+H]^+$: 488.3. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.44 (s, 1H), 8.57 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.38 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J=7.2$, 1.9 Hz, 1H), 3.77 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 3.56 (d, $J=12.2$ Hz, 2H), 2.85 (d, $J=6.2$ Hz, 2H), 2.79 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 2.70 (td, $J=12.1$, 2.4 Hz, 2H), 2.60 (d,

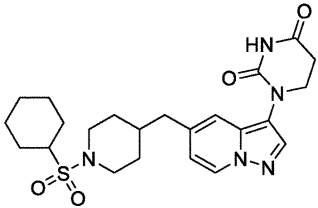
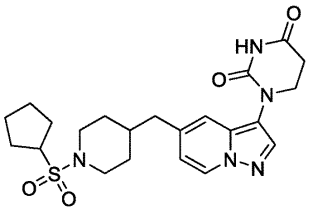
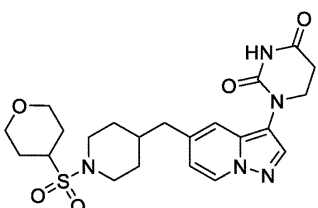
$J = 6.9 \text{ Hz}$, 2H), 1.92–1.78 (m, 3H), 1.79–1.64 (m, 5H), 1.59 (dd, $J = 10.3$, 6.4 Hz, 1H), 1.31–1.19 (m, 4H), 1.18–1.00 (m, 3H).

【0453】

以下の表中の化合物を、実施例80の方法により、工程1で適切な市販のスルホニルクロリド又はクロロホルマートを使用することにより調製した。

【0454】

【表90】

実施例 番号	構造	質量 [M+H] ⁺	¹ H NMR
81	 1-((5-((1-(シクロヘキシルスルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	474.3	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.44 (s, 1H), 8.56 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.38 (t, $J = 1.2 \text{ Hz}$, 1H), 6.79 (dd, $J = 7.2$, 1.9 Hz, 1H), 3.77 (t, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 2H), 3.70–3.49 (m, 2H), 3.06 (tt, $J = 11.7$, 3.4 Hz, 1H), 2.92–2.71 (m, 4H), 2.59 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2H), 2.09–1.92 (m, 2H), 1.88–1.72 (m, 3H), 1.72–1.55 (m, 3H), 1.43–0.96 (m, 7H).
82	 1-((5-((1-(シクロペンチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	460.4	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.44 (s, 1H), 8.57 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.79 (dd, $J = 7.2$, 1.9 Hz, 1H), 3.77 (t, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 2H), 3.62 (d, $J = 13.3 \text{ Hz}$, 2H), 3.58 (d, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1H), 2.82–2.74 (m, 4H), 2.60 (d, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2H), 1.99–1.87 (m, 2H), 1.77 (dt, $J = 14.1$, 7.4 Hz, 3H), 1.67 (d, $J = 13.0 \text{ Hz}$, 4H), 1.55 (t, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 2H), 1.21 (dt, $J = 21.9$, 10.9 Hz, 2H).
83	 1-((5-((1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	476.3	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.44 (s, 1H), 8.57 (d, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.43–7.30 (m, 1H), 6.79 (dd, $J = 7.2$, 1.9 Hz, 1H), 3.94–3.88 (m, 2H), 3.77 (t, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 2H), 3.63 (d, $J = 12.5 \text{ Hz}$, 2H), 3.39 (tt, $J = 12.0$, 3.8 Hz, 1H), 3.33 (td, $J = 11.8$, 2.0 Hz, 2H), 2.92–2.83 (m, 2H), 2.79 (t, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 2H), 2.60 (d, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2H), 1.92–1.71 (m, 3H), 1.62 (dtd, $J = 29.5$, 13.0, 12.4, 4.1 Hz, 4H), 1.32–1.08 (m, 2H).

【0455】

10

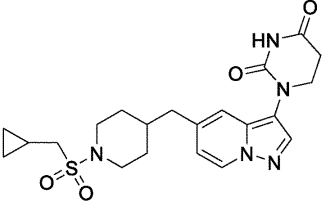
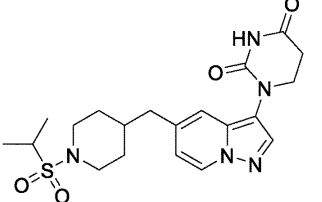
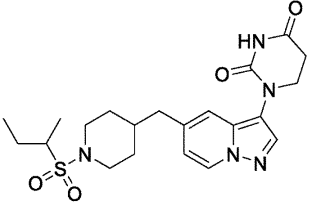
20

30

40

50

【表 9 1】

84	 1-(5-((1-(シクロプロピルメチル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	446.3	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.44 (s, 1H), 8.57 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.38 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 7.1, 1.8 Hz, 1H), 3.77 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.61 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 2.97 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.85 - 2.71 (m, 4H), 2.60 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.90 - 1.59 (m, 3H), 1.22 (qd, J = 12.3, 4.2 Hz, 2H), 0.98 (dq, J = 15.1, 7.6, 4.8 Hz, 1H), 0.65 - 0.53 (m, 2H), 0.42 - 0.19 (m, 2H).
85	 1-(5-((1-(イソプロピルスルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	434.3	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.44 (s, 1H), 8.56 (dd, J = 7.1, 0.9 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.38 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 3.77 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.63 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 3.29 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 2.87 - 2.76 (m, 4H), 2.60 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.77 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 1.66 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.21 (d, J = 6.8 Hz, 8H).
86	 1-(5-((1-(sec-ブチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	448.3	(500 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.31 (dd, J = 7.2, 0.9 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.26 (dd, J = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 3.78 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.71 - 3.62 (m, 2H), 2.93 (ddd, J = 9.3, 6.8, 3.9 Hz, 1H), 2.84 - 2.73 (m, 4H), 2.55 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 1.84 (dtd, J = 15.2, 7.6, 4.0 Hz, 1H), 1.73 (ddt, J = 11.4, 7.6, 3.8 Hz, 1H), 1.63 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 1.40 (ddd, J = 13.7, 9.4, 7.4 Hz, 1H), 1.18 (d, J = 6.9 Hz, 5H), 0.91 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

【 0 4 5 6 】

10

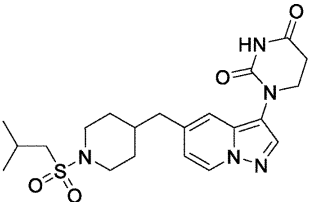
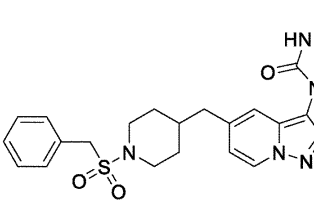
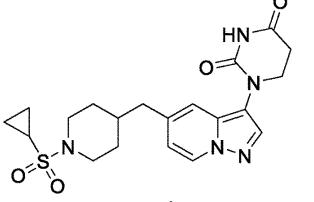
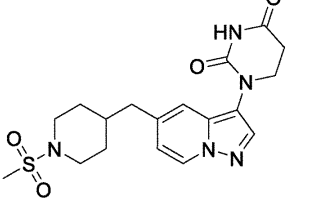
20

30

40

50

【表 9 2】

87	 1-(5-((1-(イソブチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	448.3	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.42 (s, 1H), 8.56 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.79 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.76 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.65 - 3.57 (m, 2H), 2.85 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.70 (t, J = 11.9 Hz, 2H), 2.59 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.09 (hept, J = 6.6 Hz, 1H), 1.80 - 1.62 (m, 3H), 1.30 - 1.16 (m, 2H), 1.02 (dd, J = 6.8, 1.7 Hz, 6H).
88	 1-(5-((1-(ベンジルスルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	482.3	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.44 (s, 1H), 8.56 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.50 - 7.26 (m, 6H), 6.78 (dd, J = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.77 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.54 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.67 (td, J = 12.4, 2.5 Hz, 2H), 2.57 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.70 (tt, J = 7.4, 3.6 Hz, 1H), 1.63 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.16 (qd, J = 12.2, 4.2 Hz, 2H).
89	 1-(5-((1-(シクロプロピルスルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	432.3	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.44 (s, 1H), 8.57 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.46 - 7.27 (m, 1H), 6.80 (dd, J = 7.1, 1.9 Hz, 1H), 3.78 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.59 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 2.84 - 2.73 (m, 4H), 2.61 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.59 - 2.54 (m, 1H), 1.85 - 1.59 (m, 3H), 1.25 (qd, J = 12.3, 4.0 Hz, 2H), 1.06 - 0.82 (m, 4H).
90	 1-(5-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	406.3	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.41 (s, 1H), 8.56 (dd, J = 7.1, 0.9 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.37 (dd, J = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 7.1, 1.9 Hz, 1H), 3.77 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.54 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.78 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.71 - 2.57 (m, 4H), 1.77 - 1.64 (m, 3H), 1.27 (t, J = 11.8 Hz, 2H).

【 0 4 5 7 】

10

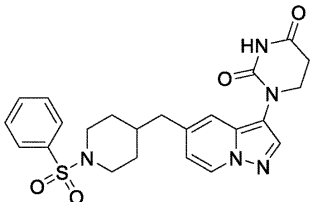
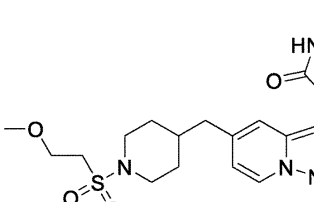
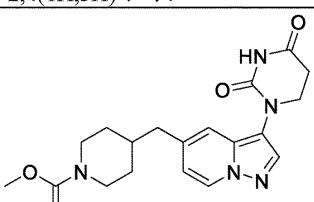
20

30

40

50

【表 9 3】

91	 1-(5-((1-(フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	468.3	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.42 (s, 1H), 8.52 (dd, J = 7.1, 0.9 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.74 - 7.68(m, 3H), 7.66 - 7.60 (m, 2H), 7.32 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 3.75 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.65 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.56 - 2.53 (m, 2H), 2.19 (td, J = 12.0, 2.3 Hz, 2H), 1.77 - 1.42 (m, 3H), 1.24 (td, J = 12.3, 11.9, 4.0 Hz, 2H).
92	 1-(5-((1-(2-メトキシエチル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	450.2	(500 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.31 (dd, J = 7.2, 0.9 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.26 (dd, J = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 3.78 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.65 - 3.54 (m, 4H), 3.24 (s, 3H), 3.14 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.69 (td, J = 12.3, 2.4 Hz, 2H), 2.59 - 2.53 (m, 2H), 1.76 - 1.61(m, 3H), 1.28 - 1.17 (m, 2H).
93	 メチル 4-((3-(2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート	386.3	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.41 (s, 1H), 8.54 (dd, J = 7.1, 0.9 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 1.9, 1.0 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 7.1, 1.9 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.76 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.57(s, 3H), 2.78 (t, J = 6.7 Hz, 4H), 2.56 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.85 - 1.76 (m, 1H), 1.59 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 1.08 (qd, J = 12.3, 4.3 Hz, 2H).

【 0 4 5 8 】

10

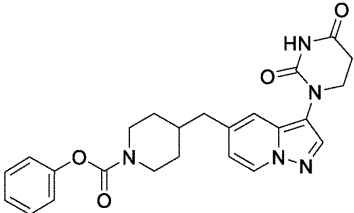
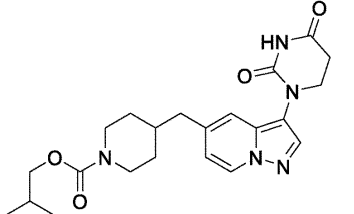
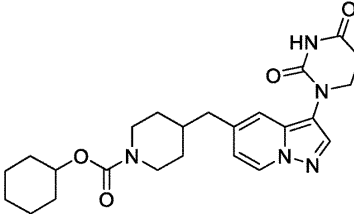
20

30

40

50

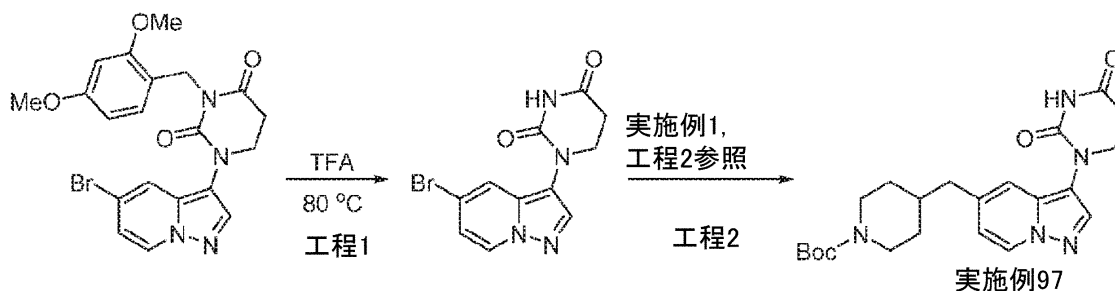
【表 9 4】

94	 フェニル 4-((3-(2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート	448.3	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.44 (s, 1H), 8.58 (dd, J = 7.1, 0.9 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.46 - 7.35(m, 3H), 7.27 - 7.19 (m, 1H), 7.15 - 7.06 (m, 2H), 6.82 (dd, J = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 4.21 - 3.98 (m, 2H), 3.78 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.99 (s, 1H), 2.80 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 2.63 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.88 (tt, J = 7.4, 3.7 Hz, 1H), 1.73 - 1.65 (m, 2H), 1.24 (s, 2H).
95	 イソブチル 4-((3-(2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート	428.3	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.43 (s, 1H), 8.56 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.36 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 7.1, 1.8 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.77 (dt, J = 6.7, 3.4 Hz, 5H), 2.79 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 2.57 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.96 - 1.73 (m, 2H), 1.66 - 1.54 (m, 2H), 1.10 (qd, J = 12.4, 4.3 Hz, 2H), 0.89 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
96	 シクロヘキシル 4-((3-(2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート	454.3	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.43 (s, 1H), 8.56 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.79 (dd, J = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 4.54 (dt, J = 8.6, 4.5 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.77 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 6.7 Hz, 4H), 2.57 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 7.9 Hz, 3H), 1.69 - 1.56 (m, 4H), 1.53 - 1.20 (m, 6H), 1.09 (qd, J = 12.3, 4.2 Hz, 2H).

【0 4 5 9】

実施例 97。tert-ブチル 4-((3-(2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (実施例 97) の調製

【化 8 0】



工程 1。1-(5-ブロモピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

TFA (1.5 mL、19 mmol) を、1-(5-ブロモピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-3-(2,4-ジメトキシベンジル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン (95 mg、0.21 mmol) に加え、混合物を 80 °C で一晩加熱した。次いで、混合物を室温に冷却し、濃縮して、残渣をトルエンに溶解させ、再び

濃縮すると、粗製の1-(5-ブロモピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンをTFA塩として得て、それをさらに精製せずに使用した。LCMS [M+H]⁺: 309.1.

【0460】

工程1。tert-ブチル4-(3-(2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラートを、1-(5-ブロモピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンから、実施例1、工程2の方法を使用して、1-(5-ブロモピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンを、1-(5-ブロモピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-3-(2,4-ジメトキシベンジル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの代わりに使用して調製した。ACN/水/0.1%TFAを使用して逆相HPLCにより精製した。LCMS [M+H]⁺: 428.3. ¹H NMR (500MHz, メタノール-d₄) δ 8.30 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.72 (d, J=7.2Hz, 1H), 3.95 (d, J=13.3Hz, 2H), 3.78 (t, J=6.7Hz, 2H), 2.79 (t, J=6.8Hz, 2H), 2.61 (d, J=15.8Hz, 2H), 2.53 (d, J=7.2Hz, 2H), 1.74 (s, 1H), 1.56 (d, J=13.3Hz, 2H), 1.34 (s, 9H), 1.13-0.98 (m, 2H).

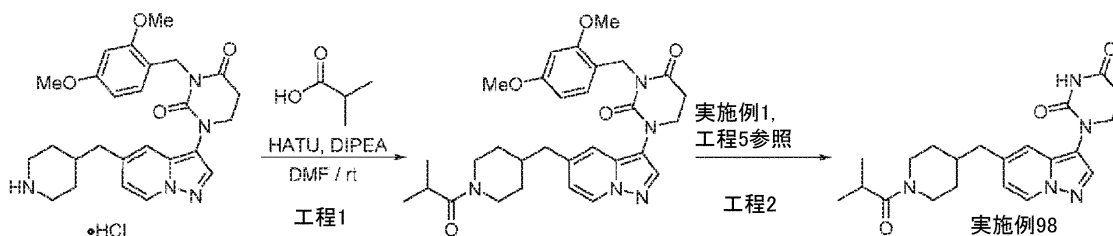
10

【0461】

実施例98。1-(5-(1-イソブチリルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製

20

【化81】



30

工程1: 3-(2,4-ジメトキシベンジル)-1-(5-(1-イソブチリルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

HATU (28mg, 0.073mmol) 及びイソ酪酸 (6.2μl, 0.097mmol) を、3-(2,4-ジメトキシベンジル)-1-(5-(ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン塩酸塩 (25mg, 0.049mmol) の室温のDMF (1mL) 溶液に加えた。混合物を室温で5分間攪拌し、次いでDIPEA (0.034mL, 0.19mmol) を加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、次いで酢酸エチルにより希釈し、水及びブラインで連続的に洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗製の3-(2,4-ジメトキシベンジル)-1-(5-(1-イソブチリルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン (27mg, 0.049mmol) を得た。LCMS [M+H]⁺: 548.3.

40

【0462】

工程2: 1-(5-(1-イソブチリルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン (実施例98) を、3-(2,4-ジメトキシベンジル)-1-(5-(1-イソブチリ

50

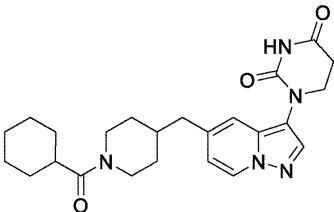
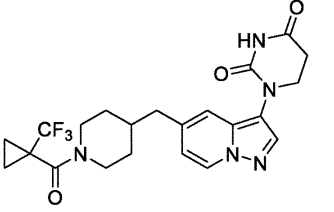
ルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロ
 ロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンから、実施例1、工程5の方法を使用して
 、3-(2,4-ジメトキシベンジル)-1-(5-(1-イソブチリルピペリジン-
 4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-
 2,4(1H,3H)-ジオンを、1-(5-(1-(シクロヘキシルメチル)ピペリ
 ジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-3-(2,4-
 ジメトキシベンジル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの代わりに
 使用して調製した。LCMS $[M+H]^+$: 488.3. ^1H NMR (500 MHz, D
 MSO-d6) δ 10.43 (s, 1H), 8.56 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.37 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J=7.1, 1.9$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J=13.1$ Hz, 1H), 3.93 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 3.77 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 2.97 (t, $J=12.8$ Hz, 1H), 2.86 (h, $J=6.7$ Hz, 1H), 2.79 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 2.58 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.47 (d, $J=12.9$ Hz, 1H), 1.86 (ddd, $J=11.2, 7.5, 3.8$ Hz, 1H), 1.73-1.56 (m, 2H), 1.22-1.01 (m, 2H), 0.99 (dd, $J=12.3, 6.7$ Hz, 6H).

【0463】

以下の表中の化合物を、実施例98の方法により、工程1で適切な市販のカルボン酸を
 使用して調製した。

【0464】

【表95】

実施例 番号	構造	質量 $[M+H]^+$	^1H NMR
99	 1-(5-((1-(シクロヘキサンカルボニル)ピペリ ジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン -3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジ オン	438.4	(500 MHz, DMSO-d6) δ 10.43 (s, 1H), 8.56 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.37 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J=7.1, 1.9$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J=13.2$ Hz, 2H), 3.98-3.87 (m, 2H), 3.77 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 2.95 (t, $J=12.8$ Hz, 1H), 2.79 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 2.57 (dd, $J=7.1, 4.1$ Hz, 2H), 1.85 (ddd, $J=11.1, 7.3, 3.7$ Hz, 1H), 1.76-1.52 (m, 7H), 1.30 (t, $J=10.4$ Hz, 4H), 1.22-0.93 (m, 3H).
100	 1-(5-((1-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロ パン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチ ル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロ ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	464.2	(400 MHz, DMSO-d6) δ 10.41 (s, 1H), 8.55 (dd, $J=7.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.79 (dd, $J=7.2, 1.9$ Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.76 (dd, $J=7.8, 5.8$ Hz, 2H), 2.78 (dd, $J=7.7, 5.8$ Hz, 2H), 2.58 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.55 (d, $J=1.8$ Hz, 2H), 1.87 (s, 1H), 1.67 (d, $J=13.1$ Hz, 2H), 1.38-1.23 (m, 2H), 1.13 (d, $J=19.6$ Hz, 4H).

【0465】

10

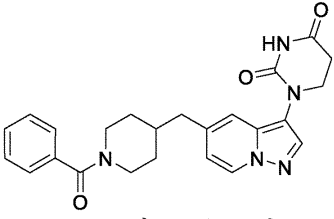
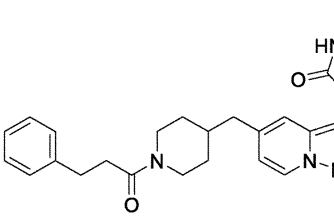
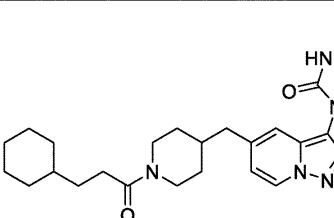
20

30

40

50

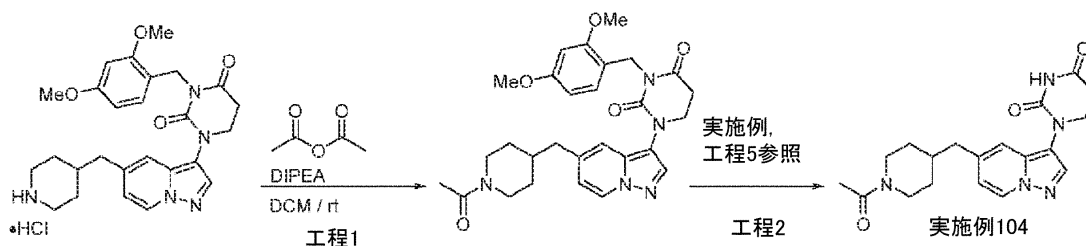
【表 9 6】

実施例 番号	構造	質量 [M+H] ⁺	¹ H NMR
101	 1-(5-((1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	432.3	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.43 (s, 1H), 8.62 - 8.39 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 3H), 7.37 (qt, J = 3.0, 1.7 Hz, 3H), 6.80 (dd, J = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.77 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.56 (s, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.79 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 2.60 (s, 2H), 2.03 - 1.46 (m, 2H), 1.19 (s, 2H).
102	 1-(5-((1-(3-フェニルプロパノイル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	460.3	(400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.40 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.23 (ddd, J = 18.6, 13.0, 7.4 Hz, 5H), 6.80 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.87 (q, J = 9.5, 8.1 Hz, 3H), 2.97 - 2.85 (m, 5H), 2.79 - 2.45 (m, 5H), 1.86 (s, 1H), 1.69 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 1.58 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 1.30 (s, 1H), 1.17 - 1.00 (m, 1H), 0.93 - 0.76 (m, 1H). NH プロトンは溶媒交換のため観察されなかった。
103	 1-(5-((1-(3-シクロヘキシルプロパノイル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	466.2	(400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.40 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.83 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.97 - 3.81 (m, 3H), 3.04 (t, J = 13.2 Hz, 1H), 2.88 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.70 - 2.51 (m, 3H), 2.37 (dd, J = 9.5, 6.6 Hz, 2H), 1.93 (ddd, J = 13.5, 8.8, 5.1 Hz, 1H), 1.79 - 1.59 (m, 7H), 1.45 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.33 - 1.06 (m, 6H), 0.91 (q, J = 13.7, 12.7 Hz, 2H). NH プロトンは溶媒交換のため観察されなかった。

【0466】

実施例104。1-(5-((1-アセチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製

【化82】



工程1。1-(5-((1-アセチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-3-(2,4-ジメトキシベンジル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

DIPEA (0.049 mL、0.28 mmol) 及び無水酢酸 (0.016 mL、0.17 mmol) を、3-(2,4-ジメトキシベンジル)-1-(5-(ピペリジン-4-イルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2

、4 (1H, 3H) -ジオン (27mg、0.057mmol) の室温のDCM (1.5mL) 溶液に加えた。混合物を室温で30分間攪拌し、次いでDCMと水の間で分配した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗製の1-(5-(1-アセチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-3-(2,4-ジメトキシベンジル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンを得て、それをさらに精製せずに使用した。LCMS [M+H]⁺: 520.4.

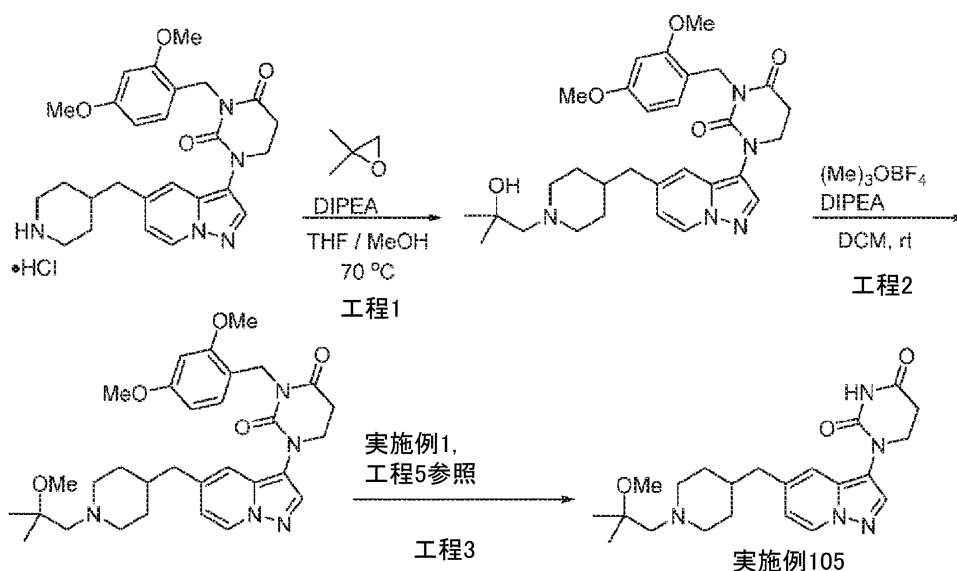
【0467】

工程2: 1-(5-(1-アセチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンを、1-(5-(1-アセチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-3-(2,4-ジメトキシベンジル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンから、実施例1、工程5の方法を使用して、1-(5-(1-アセチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-3-(2,4-ジメトキシベンジル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンを、1-(5-(1-(シクロヘキシルメチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-3-(2,4-ジメトキシベンジル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 370.3. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.41 (s, 1H), 8.55 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.35 (d, J=1.6Hz, 1H), 6.78 (dd, J=7.1, 1.8Hz, 1H), 4.34 (d, J=13.1Hz, 1H), 3.77 (q, J=6.3Hz, 3H), 3.03-2.90 (m, 1H), 2.78 (t, J=6.7Hz, 2H), 2.57 (d, J=7.2Hz, 2H), 2.49-2.41 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.83 (ddd, J=10.9, 7.4, 3.6Hz, 1H), 1.61 (t, J=12.6Hz, 2H), 1.08 (dq, J=47.6, 12.4, 4.2Hz, 2H).

【0468】

実施例105. 1-(5-(1-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製

【化83】



工程1. 3-(2,4-ジメトキシベンジル)-1-(5-(1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン

－3－イル）ジヒドロピリミジン－2，4（1H，3H）－ジオン

2，2－ジメチルオキシラン（63mg、0.87mmol）及びDIPEA（0.15mL、0.87mmol）を、3－（2，4－ジメトキシベンジル）－1－（5－（ピペリジン－4－イルメチル）ピラゾロ[1，5－a]ピリジン－3－イル）ジヒドロピリミジン－2，4（1H，3H）－ジオン（150mg、0.29mmol）の室温のTHF（2mL）及びMeOH（2mL）中の溶液に加えた。混合物を70℃で一晩加熱して、次いで室温に冷却し、濃縮して、粗製の3－（2，4－ジメトキシベンジル）－1－（5－（（1－（2－ヒドロキシ－2－メチルプロピル）ピペリジン－4－イル）メチル）ピラゾロ[1，5－a]ピリジン－3－イル）ジヒドロピリミジン－2，4（1H，3H）－ジオンを得て、それをさらに精製せずに使用した。LCMS [M+H]⁺：550.3.

10

【0469】

工程2。3－（2，4－ジメトキシベンジル）－1－（5－（（1－（2－メトキシ－2－メチルプロピル）ピペリジン－4－イル）メチル）ピラゾロ[1，5－a]ピリジン－3－イル）ジヒドロピリミジン－2，4（1H，3H）－ジオン

トリメチルオキソニウムテトラフルオロボラート（40mg、0.27mmol）及びDIPEA（0.072mL、0.41mmol）を、3－（2，4－ジメトキシベンジル）－1－（5－（（1－（2－ヒドロキシ－2－メチルプロピル）ピペリジン－4－イル）メチル）ピラゾロ[1，5－a]ピリジン－3－イル）ジヒドロピリミジン－2，4（1H，3H）－ジオン（40mg、0.068mmol）の室温のDCM（2mL）溶液に加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、DCMにより希釈し、次いで飽和NaHCO₃水溶液及びブラインで連続的に洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗製の3－（2，4－ジメトキシベンジル）－1－（5－（（1－（2－メトキシ－2－メチルプロピル）ピペリジン－4－イル）メチル）ピラゾロ[1，5－a]ピリジン－3－イル）ジヒドロピリミジン－2，4（1H，3H）－ジオンを得て、それをさらに精製せずに使用した。LCMS [M+H]⁺：564.3.

20

【0470】

工程3：1－（5－（（1－（2－メトキシ－2－メチルプロピル）ピペリジン－4－イル）メチル）ピラゾロ[1，5－a]ピリジン－3－イル）ジヒドロピリミジン－2，4（1H，3H）－ジオンを、3－（2，4－ジメトキシベンジル）－1－（5－（（1－（2－メトキシ－2－メチルプロピル）ピペリジン－4－イル）メチル）ピラゾロ[1，5－a]ピリジン－3－イル）ジヒドロピリミジン－2，4（1H，3H）－ジオンから、実施例1、工程5の方法を使用して、3－（2，4－ジメトキシベンジル）－1－（5－（（1－（2－メトキシ－2－メチルプロピル）ピペリジン－4－イル）メチル）ピラゾロ[1，5－a]ピリジン－3－イル）ジヒドロピリミジン－2，4（1H，3H）－ジオンを、1－（5－（（1－（シクロヘキシルメチル）ピペリジン－4－イル）メチル）ピラゾロ[1，5－a]ピリジン－3－イル）－3－（2，4－ジメトキシベンジル）ジヒドロピリミジン－2，4（1H，3H）－ジオンの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺：414.4. ¹H NMR（500MHz，メタノール－d₄）δ 8.46（d，J=7.1Hz，1H），8.03（s，1H），7.39（s，1H），6.86（d，J=7.2Hz，1H），3.90（q，J=6.0Hz，4H），3.45（s，3H），3.30－3.12（m，4H），2.90（t，J=6.8Hz，2H），2.78（d，J=7.3Hz，2H），2.04（d，J=9.8Hz，1H），1.96－1.77（m，4H），1.46（s，6H）.

30

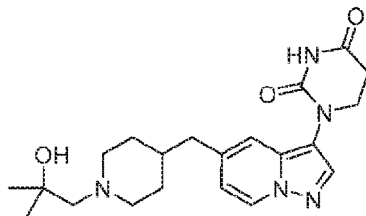
40

【0471】

実施例106。1－（5－（（1－（2－ヒドロキシ－2－メチルプロピル）ピペリジン－4－イル）メチル）ピラゾロ[1，5－a]ピリジン－3－イル）ジヒドロピリミジン－2，4（1H，3H）－ジオン

50

【化 8 4】

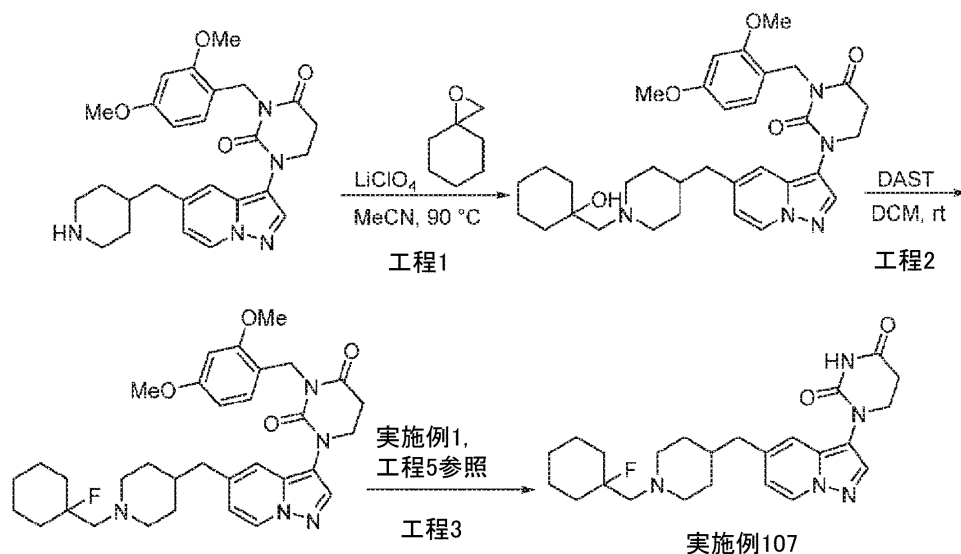


3-(2,4-ジメトキシベンジル)-1-(5-((1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(実施例105の工程2から)から、実施例1、工程5の方法により、3-(2,4-ジメトキシベンジル)-1-(5-((1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンを、1-(5-((1-(シクロヘキシルメチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-3-(2,4-ジメトキシベンジル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの代わりに使用して調製した。
LCMS [M+H]⁺: 400.4. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.42 (s, 1H), 8.58 (dd, J=7.2, 2.8 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.36 (d, J=3.2 Hz, 1H), 6.78 (dd, J=7.2, 1.8 Hz, 1H), 4.00-3.62 (m, 2H), 3.57 (d, J=12.8 Hz, 2H), 3.30-3.10 (m, 3H), 3.07-2.89 (m, 3H), 2.79 (t, J=6.6 Hz, 2H), 2.63 (dd, J=28.7, 7.0 Hz, 1H), 1.91 (d, J=53.7 Hz, 1H), 1.68 (dt, J=42.6, 14.6 Hz, 4H), 1.23 (d, J=5.3 Hz, 6H).

【0472】

実施例107. 1-(5-((1-(1-フルオロシクロヘキシル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製

【化 8 5】



工程1. 3-(2,4-ジメトキシベンジル)-1-(5-((1-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

アセトニトリル(5.0mL)中の3-(2,4-ジメトキシベンジル)-1-(5-

(ピペリジン-4-イルメチル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロ
ピリミジン-2, 4 (1H, 3H)-ジオン (250mg、0.523mmol) の攪拌
されている溶液に、過塩素酸リチウム (110mg、1.046mmol) を加えた。反
応物を10分間攪拌し、それに続いて1-オキサスピロ[2.5]オクタン (293mg
、2.61mmol) を加えた。混合物を90℃で4時間攪拌した。室温への冷却後、反
応物をEtOAc及び水により希釈した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃
縮して、粗製の3-(2, 4-ジメトキシベンジル)-1-(5-(1-(1-ヒドロ
キシシクロヘキシル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1, 5-a]
]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H)-ジオン (200m
g、粗製物) を得た。LCMS [M+H]⁺: 590.3.

10

【0473】

工程2。3-(2, 4-ジメトキシベンジル)-1-(5-(1-(1-フルオロシクロ
クロヘキシル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジ
ン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H)-ジオン

0℃のDCM (10mL) 中の3-(2, 4-ジメトキシベンジル)-1-(5-(1-(1-フルオロシクロヘキシル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラ
ゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H)-
ジオン (80mg、0.135mmol) の攪拌されている溶液に、DAST (43mg
、0.271mmol) を加えた。反応物を0℃で1時間攪拌した。次いで、反応物をD
CM及び水により希釈した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗製
の3-(2, 4-ジメトキシベンジル)-1-(5-(1-(1-フルオロシクロヘ
キシル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3
-イル)ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H)-ジオン (50mg、粗製物) を得
た。LCMS [M+H]⁺: 592.2.

20

【0474】

工程3：1-(5-(1-(1-(1-フルオロシクロヘキシル)メチル)ピペリジン-4
-イル)メチル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2
、4 (1H, 3H)-ジオン (実施例107) を、3-(2, 4-ジメトキシベンジル)
-1-(5-(1-(1-(1-フルオロシクロヘキシル)メチル)ピペリジン-4-イル
)メチル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2, 4 (1
H, 3H)-ジオン (10mg、0.016mmol) から、実施例1、工程5の方法
を使用して、3-(2, 4-ジメトキシベンジル)-1-(5-(1-(1-(1-フルオ
ロシクロヘキシル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1, 5-a]ピ
リジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H)-ジオンを、1-(5-
(1-(シクロヘキシルメチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1, 5-
a]ピリジン-3-イル)-3-(2, 4-ジメトキシベンジル)ジヒドロピリミジン-
2, 4 (1H, 3H)-ジオンの代わりに使用して調製した。粗製化合物をキラルHPL
Cにより精製した：カラム：CHIRALPAK IG、250mm×20mm×5µm
、移動相：ヘキサン (A)、MeOH:EtOH、1:1中0.1%DEA (B)、流量
：15mL 勾配なし：75 (A):25 (B)。回収したフラクションを濃縮して、1
-(5-(1-(1-(1-フルオロシクロヘキシル)メチル)ピペリジン-4-イル)メ
チル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H
、3H)-ジオン (3mg、0.006mmol、収率33%) を灰白色の固体として得
た。LCMS [M+H]⁺: 442.3. HPLC Rt=4.95分。¹H NMR (3
00MHz, メタノール-d₄) δ 8.40 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.98
(s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.81 (d, J=7.2Hz, 1H), 3.8
8 (t, J=6.6Hz, 2H), 2.98-2.84 (m, 4H), 2.61 (d, J
=6.5Hz, 2H), 2.42 (d, J=23.5Hz, 2H), 2.07 (t, J=
11.2Hz, 2H), 1.82 (s, 2H), 1.69-1.47 (m, 10H), 1
.43-1.24 (m, 3H)。NHプロトンは溶媒交換のため観察されなかった。

30

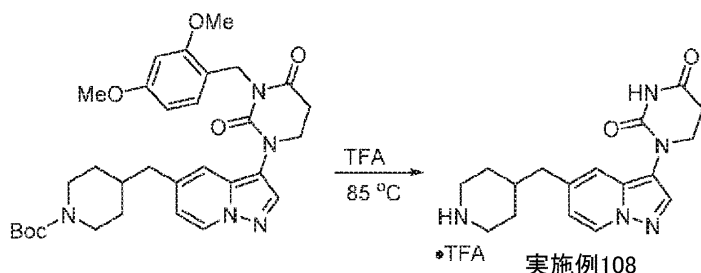
40

50

【0475】

実施例108。1-(5-(ピペリジン-4-イルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製

【化86】



10

TFA (25 mL、5.28 mmol) を、tert-ブチル 4-((3-(3-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジオキサテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (3.05 g、5.28 mmol) に加えた。混合物を、一晩、密閉されたバイアル中で、85 °C で加熱した。次いで、混合物を室温に冷却し、濃縮し、トルエンにより共沸乾燥させて、粗生成物 (2.33 g、5.28 mmol) を得た。粗製物質の一部 (約 20 mg) を DMSO に溶解させ、1 ミクロンフィルターにより濾過し、ACN/水/0.1% TFA を使用して逆相 HPLC により精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、冷凍し、凍結乾燥させて、1-(5-(ピペリジン-4-イルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの TFA 塩 (実施例 108) (8 mg、0.018 mmol) を得た。LCMS [M+H]⁺: 328.3. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.44 (s, 1H), 8.59 (d, J=7.1 Hz, 1H), 8.52 (d, J=11.4 Hz, 1H), 8.23 (d, J=11.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.39 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.80 (dd, J=7.2, 1.9 Hz, 1H), 3.77 (t, J=6.7 Hz, 2H), 3.26 (d, J=12.6 Hz, 2H), 2.90–2.76 (m, 4H), 2.61 (d, J=7.0 Hz, 2H), 1.89 (ddh, J=14.7, 7.3, 3.6 Hz, 1H), 1.80–1.72 (m, 2H), 1.35 (tdd, J=14.3, 12.0, 4.0 Hz, 2H).

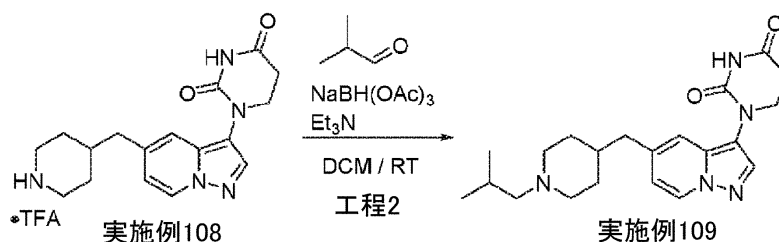
20

30

【0476】

実施例109。1-(5-((1-イソブチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製

【化87】



40

イソブチルアルデヒド (1.90 g、26.4 mmol) 及びトリエチルアミン (1.10 mL、7.92 mmol) を、1-(5-(ピペリジン-4-イルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオントリフルオロ酢酸塩 (実施例 108) (2.33 g、5.28 mmol) の DCM (30 mL) 及び MeOH (2 mL) 中の溶液に加えた。反応混合物を室温で 30 分間撹拌し

50

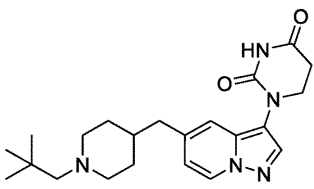
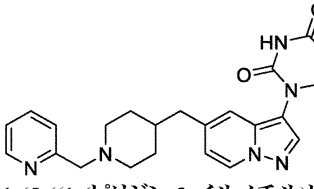
、次いでナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（5.59 g、26.4 mmol）を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで飽和NaHCO₃水溶液によりクエンチし、DCMで3回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（0～100% EtOAc/EtOH（3：1）、ヘプタン及び0.1% TEAにより溶離）により薄茶色の固体を得て、それをジエチルエーテルと共にトリチュレートして、1-（5-（（1-イソブチルピペリジン-4-イル）メチル）ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル）ジヒドロピリミジン-2,4（1H,3H）-ジオンを灰白色固体として得た。（1055 mg、2.738 mmol、収率52%）。LCMS [M+H]⁺: 384.3. ¹H NMR（500 MHz, DMSO-d₆）δ 10.42（s, 1H）, 8.53（d, J = 7.1 Hz, 1H）, 7.97（d, J = 1.4 Hz, 1H）, 7.34（s, 1H）, 6.83-6.63（m, 1H）, 3.76（t, J = 6.6 Hz, 2H）, 2.78（t, J = 6.8 Hz, 4H）, 2.55（d, J = 6.5 Hz, 2H）, 1.97（d, J = 7.4 Hz, 2H）, 1.75（dt, J = 19.4, 9.2 Hz, 3H）, 1.56（d, J = 11.5 Hz, 3H）, 1.31-1.09（m, 2H）, 0.83（d, J = 6.5 Hz, 6H）。

【0477】

以下の表中の化合物を、実施例109の方法により、適切な市販のアルデヒドを使用し、調製した。

【0478】

【表97】

実施例 番号	構造	質量 [M+H] ⁺	¹ H NMR
110	 1-(5-((1-ネオペンチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	398.4	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.42 (s, 1H), 8.69 - 8.52 (m, 1H), 8.00 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.78 (dd, J = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 7.5, 6.1 Hz, 2H), 3.47 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.17 (s, 1H), 3.10 - 2.99 (m, 2H), 2.94 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 2.79 (dd, J = 7.5, 6.0 Hz, 2H), 2.67 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 2.61 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.92 (d, J = 55.2 Hz, 1H), 1.81 - 1.48 (m, 4H), 1.03 (d, J = 1.3 Hz, 9H).
111	 1-(5-((1-(ピリジン-2-イルメチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	419.4	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.43 (s, 1H), 8.68 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.93 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.59 - 7.44 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 6.79 (dd, J = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.76 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.40 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 12.5 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.62 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.00 - 1.73 (m, 3H), 1.64 - 1.44 (m, 2H).

【0479】

実施例112。1-（5-（（1-（2-シクロヘキシル-2,2-ジフルオロエチル）ピペリジン-4-イル）メチル）ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル）ジヒドロピリミジン-2,4（1H,3H）-ジオンの調製。

10

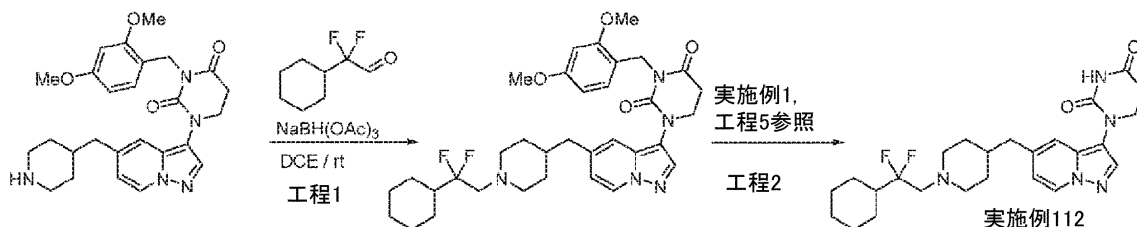
20

30

40

50

【化 8 8】



工程 1。1 - (5 - ((1 - (2 - シクロヘキシル - 2 , 2 - ジフルオロエチル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル) - 3 - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) ジヒドロピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン

3 - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 1 - (5 - (ピペリジン - 4 - イルメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン (200 mg、0.419 mmol) 及び 2 - シクロヘキシル - 2 , 2 - ジフルオロアセトアルデヒド (1.36 g、8.38 mmol) [Org. Lett. 2009 , 11, 943 - 946 参照] の DCE (2 mL) 溶液に、NaBH (OAc)₃ (133 mg、0.628 mmol) を室温で加え、次いで混合物を 16 時間撹拌した。反応混合物を水により希釈し、次いで酢酸エチルで抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取 HPLC (カラム : Waters Xbridge C18 150 × 2.5 mm × 10 μm ; 移動相 : [水 (0.225 % FA) - ACN] ; B% : 24 % ~ 54 %、10 分) により精製し、溶離液を濃縮して MeCN を除去し、凍結乾燥させて、1 - (5 - ((1 - (2 - シクロヘキシル - 2 , 2 - ジフルオロエチル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル) - 3 - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) ジヒドロピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン (100 mg、0.16 mmol、収率 38 %) を黄色の固体として得た。LCMS [M + H]⁺ : 624.6.

【 0 4 8 0 】

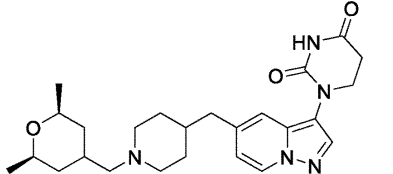
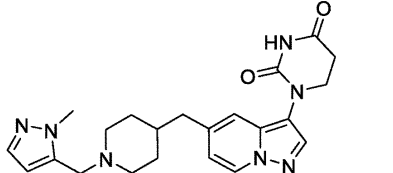
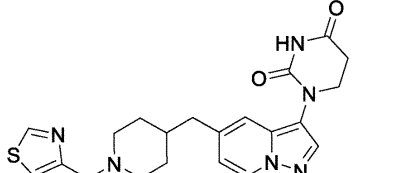
工程 2 : 1 - (5 - ((1 - (2 - シクロヘキシル - 2 , 2 - ジフルオロエチル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン (実施例 1112) を、1 - (5 - ((1 - (2 - シクロヘキシル - 2 , 2 - ジフルオロエチル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル) - 3 - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) ジヒドロピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオンから、実施例 1、工程 5 の方法を使用して、1 - (5 - ((1 - (2 - シクロヘキシル - 2 , 2 - ジフルオロエチル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル) - 3 - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) ジヒドロピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオンを、1 - (5 - ((1 - (シクロヘキシルメチル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル) - 3 - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) ジヒドロピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオンの代わりに使用して調製した。LCMS [M + H]⁺ : 474.3. ¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) δ 10.41 (s , 1 H) , 8.53 (d , J = 6.8 Hz , 1 H) , 7.97 (s , 1 H) , 7.34 (s , 1 H) , 6.77 - 6.75 (m , 1 H) , 3.76 - 3.73 (m , 2 H) , 2.85 - 2.82 (m , 2 H) , 2.78 - 2.75 (m , 2 H) , 2.70 - 2.59 (m , 2 H) , 2.55 - 2.52 (m , 2 H) , 2.08 - 2.07 (m , 2 H) , 1.99 - 1.85 (m , 1 H) , 1.85 - 1.67 (m , 4 H) , 1.64 - 1.61 (m , 1 H) , 1.55 - 1.52 (m , 3 H) , 1.27 - 1.05 (m , 7 H) .

【 0 4 8 1 】

以下の表中の化合物を、実施例 112 の方法により、工程 1 で適切な市販のアルデヒド及び TEA 又は DIPEA (2 当量) を使用して調製した。

【 0 4 8 2 】

【表 9 8】

実施例 番号	構造	質量 [M+H] ⁺	¹ H NMR
113	 1-(5-((1-(((2R,6S)-2,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	454.3	(300 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.39 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.79 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.84 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.68 – 3.38 (m, 4H), 3.33 – 3.19 (m, 1H), 2.98 – 2.79 (m, 5H), 2.65 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.47 – 2.03 (m, 1H), 2.02 – 1.81 (m, 3H), 1.77 – 1.33 (m, 5H), 1.14 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.09 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 0.86 (q, J = 11.8 Hz, 1H). NH プロトンは溶媒交換のため観察されなかった
114	 1-(5-((1-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	422.2	(400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.44 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.83 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.89 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.57-3.54 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.89 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.71-2.69 (m, 2H), 2.01-1.97 (m, 3H), 1.53 (m, 2H) ppm. NH プロトンは溶媒交換のため観察されなかった
115	 1-(5-((1-(チアゾール-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	425.0	(400 MHz, メタノール-d ₄) δ 9.09 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.82 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.88 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.45 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 2.98 – 2.85 (m, 4H), 2.69 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.91 (d, J = 15.0 Hz, 3H), 1.54 (q, J = 13.1 Hz, 2H). NH プロトンは溶媒交換のため観察されなかった

【 0 4 8 3 】

10

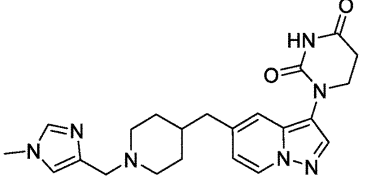
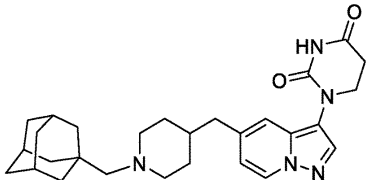
20

30

40

50

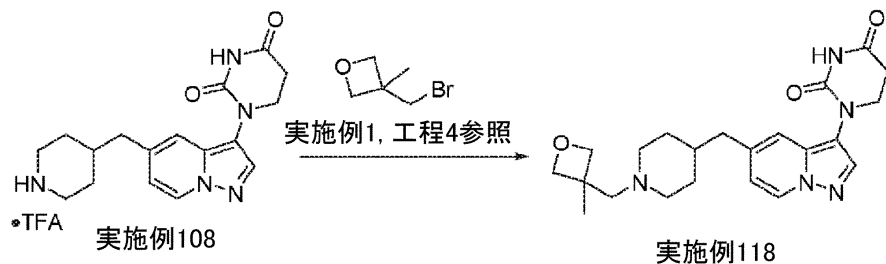
【表 99】

実施例 番号	構造	質量 [M+H] ⁺	¹ H NMR
116	 1-(5-((1-((1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	422.2	(400 MHz, メタノール-d ₄) δ 9.04 (s, 1H), 8.43 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.06 – 8.01 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.39 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.88 – 6.80 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.88 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.56 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 12.8 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 2.70 (d, J = 6.7 Hz, 2H). NH プロトンは溶媒交換のため観察されなかった。
117	 1-(5-((1-((3R,5R,7R)-アダマンタン-1-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	476.3	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.42.8.40 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.07 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.86 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.48.3.38 (brs, 2H), 3.15 (s, 2H), 2.88-2.84 (m, 4H), 2.69 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.01-1.65 (s, 17H). 2つのプロトンはピークブロードニングのため積分しなかった。NH プロトンは溶媒交換のため観察されなかった。

【0484】

実施例118。1-(5-((1-((3-メチルオキシetan-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製

【化89】



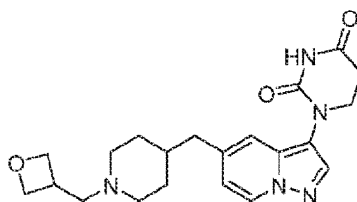
1-(5-(ピペリジン-4-イルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(実施例108)から、実施例1、工程4の方法を使用して、3-(ブロモメチル)-3-メチルオキシetanを、(ブロモメチル)シクロヘキサンの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 412.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.42 (s, 1H), 8.70–8.39 (m, 1H), 8.00 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.78 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.24–4.20 (m, 2H), 3.82–3.67 (m, 3H), 3.60–3.31 (m, 3H), 3.22 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.15–2.88 (m, 2H), 2.78 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.60 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 1.78 (d, J = 14.6 Hz, 3H), 1.70–1.38 (m, 4H).

【0485】

実施例119。1-(5-((1-(オキシetan-3-イルメチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4

(1H, 3H) - ジオンの調製

【化90】

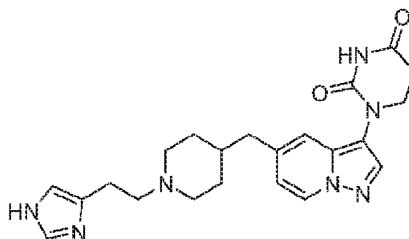


1-(5-((1-(2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl)piperidin-4-yl)methyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)hydrazidopyrimidin-2,4-dione (実施例108) から、実施例1、工程4の方法を使用して、3-(ブロモメチル)オキセタンを(ブロモメチル)シクロヘキサンの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 398.4. ¹H NMR (500MHz, メタノール-d₄) δ 8.45 (d, J=7.2Hz, 1H), 8.03 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.84 (d, J=7.2Hz, 1H), 4.84 (d, J=7.1Hz, 2H), 4.50 (t, J=6.0Hz, 1H), 3.90 (t, J=6.7Hz, 2H), 3.77-3.67 (m, 1H), 3.67-3.42 (m, 4H), 3.29-3.23 (m, 1H), 3.04-2.88 (m, 4H), 2.77-2.65 (m, 2H), 2.12-1.92 (m, 3H), 1.53 (t, J=14.3Hz, 2H).

【0486】

実施例120. 1-(5-((1-(2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl)piperidin-4-yl)methyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)hydrazidopyrimidin-2,4-dione (1H, 3H) - ジオンの調製

【化91】



1-(5-((1-(3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)propyl)piperidin-4-yl)methyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)hydrazidopyrimidin-2,4-dione (実施例108) から、実施例1、工程4の方法を使用して、4-(2-クロロエチル)-1H-imidazoleを(ブロモメチル)シクロヘキサンの代わりに使用し、KI (1.5当量)を加えて調製した。LCMS [M+H]⁺: 422.4. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.43 (s, 1H), 9.73-9.28 (m, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.59 (d, J=7.1Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.79 (dd, J=7.1, 1.9Hz, 1H), 3.76 (t, J=6.7Hz, 2H), 3.56-3.43 (m, 2H), 3.39-3.29 (m, 2H), 3.10 (t, J=7.9Hz, 2H), 3.02-2.87 (m, 2H), 2.78 (t, J=6.7Hz, 2H), 2.65-2.56 (m, 2H), 1.96-1.77 (m, 3H), 1.52-1.38 (m, 2H).

【0487】

実施例121. 1-(5-((1-(3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)propyl)piperidin-4-yl)methyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)hydrazidopyrimidin-2,4-dione (1H, 3H) - ジオンの調製

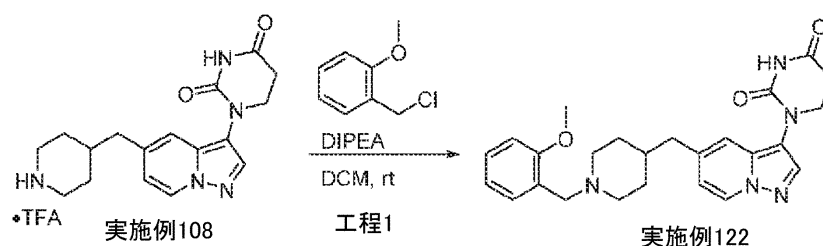
10

20

30

40

50

OCCN1CCN(CC1Cc2cnc3ccccc23)CC(O)CC

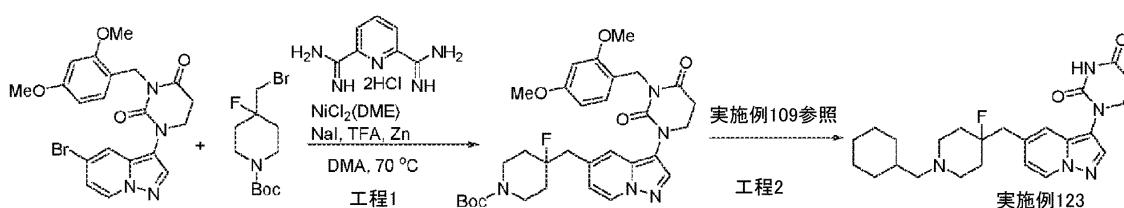
DIPEA (0.053 mL、0.31 mmol) 及び 1-(クロロメチル)-2-メトキシベンゼン (11 mg、0.073 mmol) を、1-(5-(ピペリジン-4-イルメチル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) ジヒドロピリミジン-2, 4-(1H, 3H)-ジオン (実施例 108) (20 mg、0.061 mmol) の DCM 溶液に加えた。混合物を室温で 30 分間攪拌した。追加の 1-(クロロメチル)-2-メトキシベンゼン (11 mg、0.073 mmol) 及び DIPEA (0.053 mL、0.31 mmol) を加え、混合物を 2 時間室温で攪拌した。次いで、反応物を DCM により希釈し、水及びブラインで連続的に洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を DMSO に溶解させ、1 ミクロンフィルターにより濾過し、ACN/水/0.1% TFA を使用して逆相 HPLC により精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、冷凍し、凍結乾燥させて、1-(5-(1-(2-メトキシベンジル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) ジヒドロピリミジン-2, 4-(1H, 3H)-ジオン (2.3 mg、0.0039 mmol、収率 6%)

）のTFA塩を得た。LCMS $[M+H]^+$: 448.2. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.45 (d, $J=14.6$ Hz, 1H), 8.60 (dd, $J=12.9, 7.2$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.54–7.42 (m, 2H), 7.42–7.33 (m, 1H), 7.14 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.05 (q, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J=7.2, 1.9$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J=4.9$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.77 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 3.36 (d, $J=12.1$ Hz, 2H), 2.95 (d, $J=11.6$ Hz, 2H), 2.78 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.59 (d, $J=6.7$ Hz, 2H), 1.95–1.70 (m, 3H), 1.44 (q, $J=12.2, 11.0$ Hz, 2H).

【0489】

実施例123。1-(5-((1-(シクロヘキシルメチル)-4-フルオロピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製

【化94】



工程1。tert-ブチル4-((3-(3-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)メチル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボキシラート

炉で乾燥させたバイアルに、tert-ブチル4-(ブロモメチル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボキシラート(0.308 g、1.04 mmol)、1-(5-ブロモピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-3-(2,4-ジメトキシベンジル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(0.367 g、0.8 mmol)、 $NiCl_2(DME)$ (8.8 mg、0.040 mmol)、ピリジン-2,6-ビス(カルボキシイミドアミド)二塩酸塩(9.4 mg、0.040 mmol)、NaI(0.030 g、0.20 mmol)及びZn(0.105 g、1.60 mmol)を加えた。バイアルをセプタムキャップにより密閉し、3回、排気して窒素により満たした。DMA(2.7 mL)及びTFA(6 μ l、0.08 mmol)を加え、反応物を室温で2分間攪拌した。バイアルを、注意深く、3回、排気して窒素により満たして、 H_2 を除去した。次いで、反応物を一晩70℃で加熱すると、茶色の反応混合物が形成された。反応物を室温に冷却し、EtOAcにより希釈し、EtOAcで溶離させながらシリカゲルのプラグにより濾過した。溶離液を濃縮して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン中0~100% EtOAcにより溶離)により精製して、tert-ブチル4-((3-(3-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)メチル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボキシラート(0.47 g、0.80 mmol、収率98%、純度70%)を得た。LCMS $[M+H]^+$: 596.4. 生成物を、さらに精製せずに使用した。

【0490】

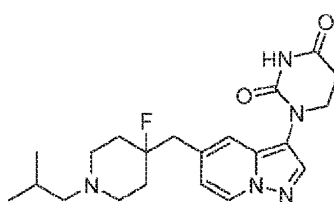
工程2：1-(5-((1-(シクロヘキシルメチル)-4-フルオロピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンを、tert-ブチル4-((3-(3-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)メチル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボキ

シラートから、実施例 109 の方法を使用して、シクロヘキサンカルボアルデヒドをイソブチルアルデヒドの代わりに使用して調製した。LCMS $[M+H]^+$: 442.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.44 (s, 1H), 8.62 (dd, $J=7.1, 0.9$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=30.9$ Hz, 1H), 6.92–6.71 (m, 1H), 3.81–3.74 (m, 2H), 3.43 (d, $J=12.2$ Hz, 2H), 3.28–2.86 (m, 6H), 2.82–2.73 (m, 2H), 2.14–1.84 (m, 4H), 1.82–1.53 (m, 6H), 1.18 (dt, $J=30.0, 12.3$ Hz, 3H), 1.01–0.84 (m, 2H).

【0491】

実施例 124. 1-(5-((4-フルオロ-1-イソブチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製

【化95】

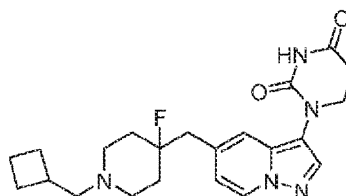


実施例 123 の方法を使用して、イソブチルアルデヒドをシクロヘキサンカルボアルデヒドの代わりに使用して調製した。LCMS $[M+H]^+$: 402.4. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.44 (s, 1H), 8.62 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.82 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 3.78 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.44 (d, $J=12.5$ Hz, 2H), 3.15–2.89 (m, 6H), 2.83–2.73 (m, 2H), 2.17–1.87 (m, 5H), 0.93 (dd, $J=6.7, 2.0$ Hz, 6H).

【0492】

実施例 125. 1-(5-((1-(シクロブチルメチル)-4-フルオロピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製

【化96】

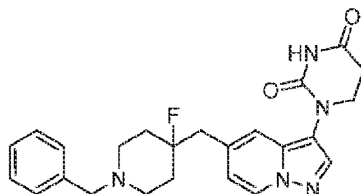


実施例 123 の方法を使用して、シクロブタンカルボアルデヒドをシクロヘキサンカルボアルデヒドの代わりに使用して調製した。LCMS $[M+H]^+$: 402.4. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.44 (s, 1H), 8.61 (dd, $J=7.2, 1.0$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.46 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 6.93–6.73 (m, 1H), 3.78 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 3.34 (d, $J=12.3$ Hz, 2H), 3.23–2.93 (m, 6H), 2.79 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.67 (p, $J=7.3, 6.9$ Hz, 1H), 2.15–1.92 (m, 5H), 1.91–1.71 (m, 5H).

【0493】

実施例 126。1-(5-((1-ベンジル-4-フルオロピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製

【化97】



10

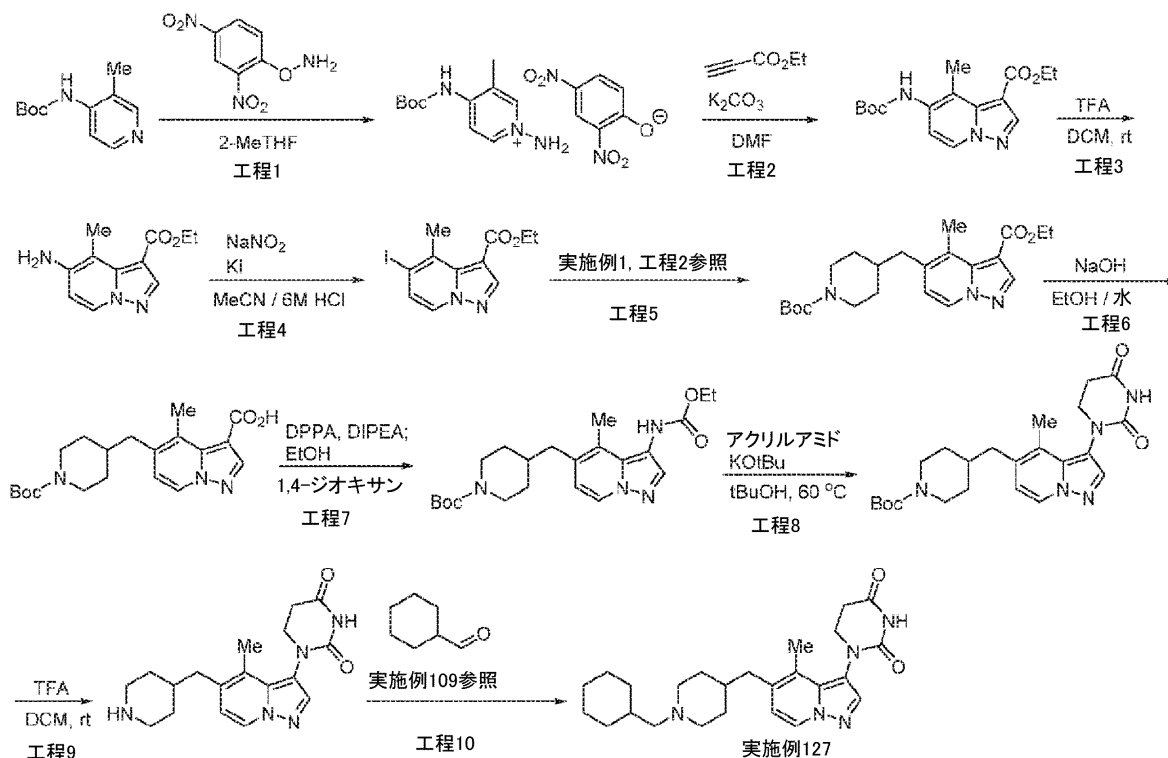
tert-ブチル 4-((3-((2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)メチル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボキシレートから、実施例1、工程3~5の方法を使用して、臭化ベンジルを(ブロモメチル)シクロヘキサンの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 436. 2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.44 (s, 1H), 8.61 (d, J=7.1 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.46 (d, J=16.6 Hz, 6H), 6.80 (d, J=7.3 Hz, 1H), 4.34 (d, J=5.1 Hz, 2H), 3.77 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.21-3.01 (m, 6H), 2.77 (t, J=6.7 Hz, 2H), 2.64 (s, 1H), 2.07-1.80 (m, 3H).

20

【0494】

実施例 127。1-(5-((1-(シクロヘキシルメチル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製

【化98】



30

40

工程 1。1-アミノ-4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-メチルピリジン-1-イウム2,4-ジニトロフェノレート

tert-ブチル (3-メチルピリジン-4-イル)カルバマート (2.447 g, 1

50

0.0 mmol) 及び O- (2, 4-ジニトロフェニル) ヒドロキシルアミン (2.19 g、11.0 mmol) を、反応フラスコに加えた。2-MeTHF (20 mL) を加え、反応物を 40 °C で 1 時間加熱し、次いで室温で一晩撹拌した。追加の O- (2, 4-ジニトロフェニル) ヒドロキシルアミン (600 mg、3.00 mmol、0.3 当量) を加え、反応物をさらに 2 時間 40 °C で撹拌した。反応物をイソプロパノールにより希釈し、濃縮して黄色の固体を得て、それを冷 IPA に懸濁させ、濾過し、乾燥させて、1-アミノ-4-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ)-3-メチルピリジン-1-イウム 2, 4-ジニトロフェノレート (5.5 g、粗製物) を得て、それをさらに精製せずに使用した。LCMS [M]⁺: 224.1.

【0495】

工程 2. エチル 5-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ)-4-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボキシレート

炭酸カリウム (5.60 g、40.5 mmol) を、0 °C の DMF (13.5 mL) 中の 1-アミノ-4-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ)-3-メチルピリジン-1-イウム 2, 4-ジニトロフェノレート (5.5 g、13.5 mmol) の混合物に加えた。5 分後、プロピオン酸エチル (1.50 mL、14.8 mmol) を加え、反応物を 0 °C で撹拌し、一晩放置して室温に温めた。LCMS によると 2 種の位置異性体が存在した。反応物を濃縮し、残渣を水に懸濁させ、濾過し、固体をシリカゲルクロマトグラフィにより精製して、エチル 5-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ)-4-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボキシレート (849 mg、2.66 mmol、収率 20%) を単一の位置異性体として得た。LCMS [M+H]⁺: 320. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.34 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.37-4.27 (m, 2H), 2.77 (d, J=1.8 Hz, 3H), 1.55 (d, J=1.7 Hz, 9H), 1.39 (td, J=7.1, 1.8 Hz, 3H).

【0496】

工程 3. エチル 5-アミノ-4-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボキシレート

TFA (3.3 mL) を、エチル 5-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ)-4-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボキシレート (850 mg、2.66 mmol) の室温の DCM (10 mL) 溶液に加えた。反応物を室温で 1 時間撹拌し、次いで濃縮した。残渣をトルエンにより共沸乾燥させて、エチル 5-アミノ-4-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボキシレート (850 mg、2.66 mmol) を薄黄色の固体として得た。LCMS [M+H]⁺: 220.

【0497】

工程 4. エチル 5-ヨード-4-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボキシレート

亜硝酸ナトリウム (37.9 mg、0.550 mmol) の水 (0.50 mL) 溶液を、0 °C の MeCN (0.83 mL) 及び 6 M HCl 水溶液 (2.5 mL) 中のエチル 5-アミノ-4-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボキシレート (167 mg、0.5 mmol) の懸濁液に滴加した。反応物は鮮やかな黄色になり、0 °C で 1 時間撹拌した。ヨウ化カリウム (166 mg、1.00 mmol) の水 (0.50 mL) 溶液を、激しく撹拌されている反応物に滴加した；反応物は茶褐色になり、泡立って、沈殿物が形成した。15 分後、反応物を水により希釈し、濾過し、固体を水で洗浄した。次いで、固体を EtOH/DCM に溶解させ、濃縮した。固体を冷メタノールに懸濁させ、濾過し、乾燥させて、エチル 5-ヨード-4-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボキシレート (141 mg、0.427 mmol、収率 85%) を薄黄色の固体として得た。LCMS [M+H]⁺: 331.

【0498】

工程5。エチル5-((1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキシラート

エチル5-ヨード-4-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキシラートから、実施例1、工程2の方法により、エチル5-ヨード-4-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキシラートを、1-(5-ブromoピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-3-(2,4-ジメトキシベンジル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H-tBu]⁺: 346.1.

【0499】

工程6。5-((1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸

水酸化ナトリウム(360mg、9.00mmol)を、エチル5-((1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキシラート(723mg、1.80mmol)のEtOH(7.2mL)及び水(1.8mL)中の溶液に加えた。混合物を60℃で3時間加熱し、次いで室温に冷却し、濃縮した。残渣を水に溶解させ、濾過し、次いで6M HCl水溶液を、生成物が沈殿するまで滴加した。上清をデカンテーションし、固体を水で洗浄し、乾燥させ、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン中0~50%の(3:1 EtOAc/EtOH中の1% AcOH)により溶離)により精製すると、5-((1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸(636mg、1.703mmol、収率95%)を灰白色の固体として得た。LCMS [M+H-tBu]⁺: 318.

【0500】

工程7。tert-ブチル4-((3-((エトキシカルボニル)アミノ)-4-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート

DIPEA(675μl、3.86mmol)を、5-((1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸(481mg、1.29mmol)の室温のジオキサン(4.3mL)溶液に加えた。鮮やかな黄色の混合物を室温で3時間攪拌し、次いでEtOH(1.5mL、25.8mmol)を加え、反応物を100℃で15分間加熱した。反応物を室温に冷却し、水及びブラインにより希釈し、EtOAcで抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(0~60% EtOAc/ヘプタンにより溶離)により精製して、tert-ブチル4-((3-((エトキシカルボニル)アミノ)-4-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート(479mg、1.150mmol、収率89%)を無色の油として得た。LCMS [M+H-tBu]⁺: 361.

【0501】

工程8。tert-ブチル4-((3-(2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-4-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート

アクリルアミド(14.2mg、0.200mmol)及びtert-ブチル4-((3-((エトキシカルボニル)アミノ)-4-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート(41.7mg、0.1mmol)をバイアルに加え、それに続いてtBuOH(0.5mL)及びカリウムtert-ブトキシド(110μl、0.110mmol)(THF中1.0M)を加えた。反応物は薄黄色になった。混合物を60℃で一晩加熱した。反応物を飽和NaHCO₃水溶液及び水によりクエンチした。混合物をEtOAcで抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗製のtert-ブチル4-((3-(2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-4-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート(39mg、0.088mmol、収率88

10

20

30

40

50

%)を得た。LCMS [M+H-Boc]⁺: 342.

【0502】

工程9。1-(4-メチル-5-(ピペリジン-4-イルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

TFA (215 μl)を、tert-ブチル4-(3-(2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-4-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート(38 mg、0.086 mmol)の室温のDCM (645 μl)溶液に加えた。反応物を室温で30分間攪拌し、次いで濃縮すると、粗製の1-(4-メチル-5-(ピペリジン-4-イルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンを得て、それをさらに精製せずに使用した。LCMS [M+H]⁺: 342.

10

【0503】

工程10。1-(5-(1-(シクロヘキシルメチル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

1-(4-メチル-5-(ピペリジン-4-イルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンから、実施例109の方法により、シクロヘキサンカルボアルデヒドをイソブチルアルデヒドの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 438.5. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.45 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.44 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.73 (d, J=7.1 Hz, 1H), 3.79 (dt, J=13.3, 7.1 Hz, 1H), 3.65 (dt, J=12.6, 6.4 Hz, 2H), 2.88-2.80 (m, 3H), 2.76 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.68-2.59 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.86-1.58 (m, 10H), 1.53 (d, J=12.6 Hz, 2H), 1.33-1.07 (m, 4H), 0.92 (d, J=12.8 Hz, 2H).

20

【0504】

以下の表中の化合物を、実施例1の方法により、工程2でtert-ブチル3-メチレンピロリジン-1-カルボキシラートを使用し、工程4で適切な市販のハライドを使用して調製した。

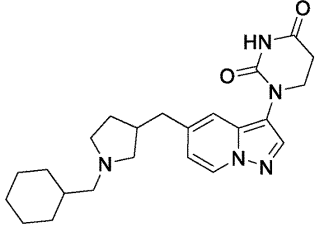
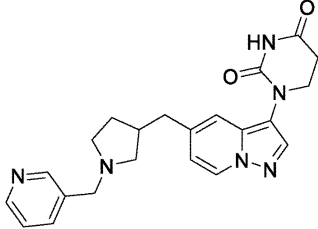
30

【0505】

40

50

【表 1 0 0】

実施例 番号	構造	質量 [M+H] ⁺	¹ H NMR
128	 1-((5-((1-(シクロヘキシルメチル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	410.3	(500 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.30 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.80 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.73 - 3.42 (m, 2H), 2.95 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.87 - 2.71 (m, 5H), 2.70 - 2.58 (m, 1H), 2.21 - 2.02 (m, 1H), 1.84 (q, J = 10.8, 9.0 Hz, 1H), 1.65 (dd, J = 35.6, 13.5 Hz, 6H), 1.19 (ddd, J = 41.2, 25.5, 12.9 Hz, 4H), 0.93 (d, J = 12.3 Hz, 2H).
129	 1-((5-((1-(ピリジン-3-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	405.3	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.45 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.73 (dd, J = 6.0, 2.1 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.61 - 7.48 (m, 1H), 7.39 (d, J = 23.9 Hz, 1H), 6.81 (td, J = 5.1, 2.6 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.77 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 3.58 - 3.25 (m, 3H), 3.16 (dd, J = 11.6, 6.1 Hz, 1H), 3.02 - 2.55 (m, 5H), 2.25 - 1.94 (m, 1H), 1.91 - 1.55 (m, 1H).

【 0 5 0 6】

10

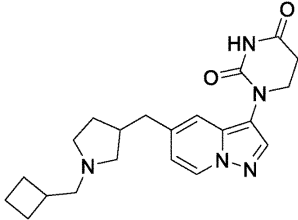
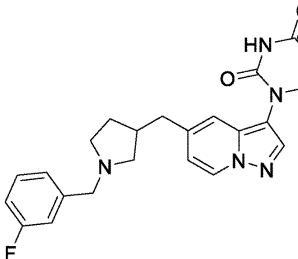
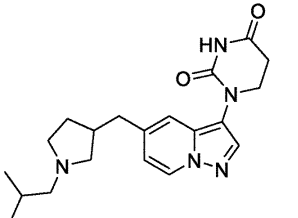
20

30

40

50

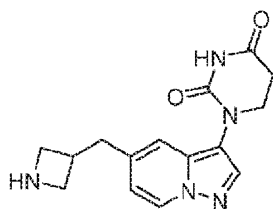
【表 101】

実施例 番号	構造	質量 [M+H] ⁺	¹ H NMR
130	 1-(5-((1-(シクロブチルメチル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	382.3	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.45 (s, 1H), 8.60 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.39 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 6.5, 4.2, 1.7 Hz, 1H), 3.83 - 3.72 (m, 2H), 3.50 (dq, J = 14.3, 6.4 Hz, 2H), 3.19 (q, J = 7.0 Hz, 3H), 3.15 - 2.95 (m, 1H), 2.85 - 2.69 (m, 5H), 2.60 (tt, J = 19.8, 9.2 Hz, 1H), 2.18 - 1.95 (m, 3H), 1.89 (ddt, J = 12.3, 8.4, 3.6 Hz, 1H), 1.83 - 1.71 (m, 4H).
131	 1-(5-((1-(3-フルオロベンジル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	422.3	(500 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.34 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.41 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.21 (dd, J = 14.6, 8.6 Hz, 2H), 7.14 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.79 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.45 (d, J = 26.2 Hz, 2H), 3.07 (s, 1H), 2.88 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 2.79 (t, J = 6.7 Hz, 4H), 2.63 (s, 1H), 2.13 (d, J = 61.3 Hz, 1H), 1.93 - 1.56 (m, 1H).
132	 1-(5-((1-(イソブチル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	370.3	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.45 (s, 1H), 8.61 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.39 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 7.2, 3.7, 1.9 Hz, 1H), 3.78 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.50 (m, 1H), 3.30 - 3.13 (m, 2H), 3.00 (dt, J = 9.8, 6.6 Hz, 2H), 2.88 - 2.71 (m, 5H), 2.61 (dd, J = 18.5, 9.7 Hz, 1H), 2.19 - 1.88 (m, 2H), 1.86 - 1.55 (m, 1H), 0.95 (dd, J = 6.6, 4.1 Hz, 6H).

【0507】

実施例 133. 1 - (5 - (アゼチジン - 3 - イルメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオンの調製

【化 99】



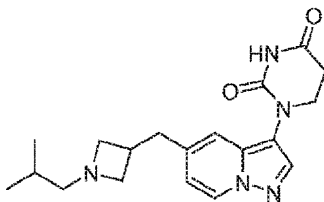
実施例 1、工程 2 及び 5 の方法を使用して、tert-ブチル 3-メチレンアゼチジン-1-カルボキシラートを tert-ブチル 4-メチレンピペリジン-1-カルボキシラートの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 300.0. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.53 (s, 1H), 8.44 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.82 - 6.79 (m, 1H), 4.09 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.92 - 3.86 (m, 4H), 3.34 (m, 1H), 3.03 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 7.2 Hz

z, 2 H) .

【0508】

実施例134。1-(5-((1-イソブチルアゼチジン-3-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製

【化100】



10

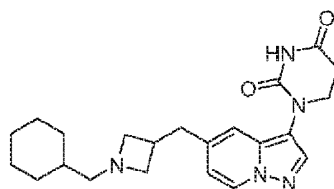
1-(5-(アゼチジン-3-イルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(実施例133)から、実施例109の方法を使用して、1-(5-(アゼチジン-3-イルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンを、1-(5-(ピペリジン-4-イルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオントリフルオロ酢酸塩の代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 356. 3. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.55 (s, 1H), 8.43 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.81-6.79 (m, 1H), 3.96-3.87 (m, 4H), 3.63-3.61 (m, 2H), 3.13-3.09 (m, 1H), 3.00 (d, J=8.0 Hz, 2H), 2.89 (d, J=7.2 Hz, 2H), 2.79 (d, J=6.8 Hz, 2H), 1.84-1.81 (m, 1H), 0.96 (d, J=6.8 Hz, 6H), NHプロトンは溶媒交換のため観察されなかった。

20

【0509】

実施例135。1-(5-((1-(シクロヘキシルメチル)アゼチジン-3-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製

【化101】



30

1-(5-(アゼチジン-3-イルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(実施例133)から、実施例109の方法を使用して、1-(5-(アゼチジン-3-イルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンを、1-(5-(ピペリジン-4-イルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオントリフルオロ酢酸塩の代わりに使用して、シクロヘキサンカルボアルデヒドをイソブチルアルデヒドの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 396. 1. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.54 (s, 1H), 8.42 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.80-6.77 (m, 1H), 3.95-3.86 (m, 4H), 3.62-3.56 (m, 2H), 3.09-3.07 (m, 1H), 2.99-2.97 (m, 2H), 2.88 (d, J=6.6 Hz, 2H), 2.80-2.78 (m, 2H), 1.73-1.70 (m, 5H), 1.51 (s, 1H), 1.30-0

40

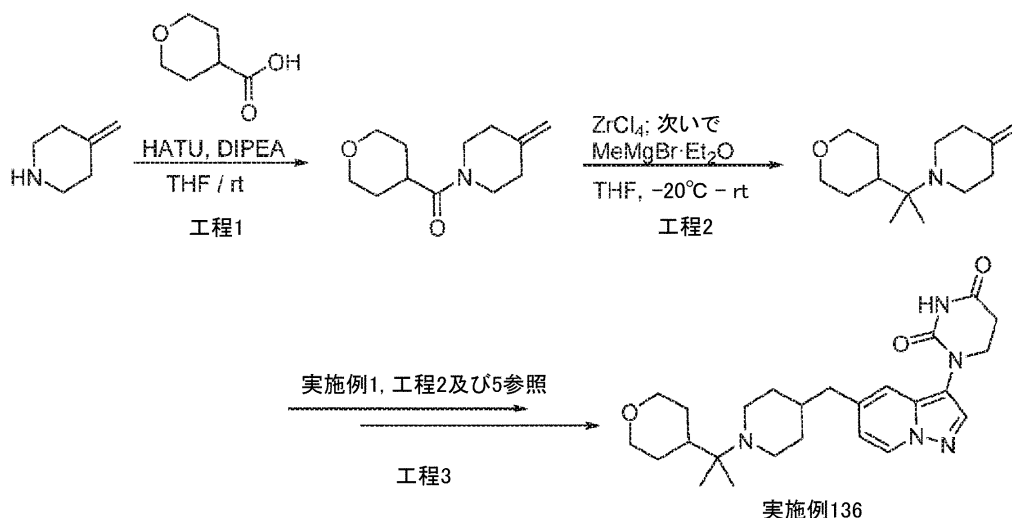
50

. 95 (m, 5H) .

【0510】

実施例136。1-(5-((1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製

【化102】



10

20

工程1。(4-メチレンピペリジン-1-イル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタノン

テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸(4.0g、27.7mmol)のTHF(80mL)中の攪拌されている溶液に、HATU(15.81g、41.60mmol)、DIPEA(14.2mL、83.2mmol)を0℃で加えた。混合物を10分間攪拌し、それに続いて4-メチレンピペリジン(4.41g、33.3mmol)のTHF(20mL)溶液を加えた。次いで、反応混合物を室温で12時間攪拌した。次いで、反応物を水によりクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製マテリアルをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中50%EtOAcにより溶離)により精製して、(4-メチレンピペリジン-1-イル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタノン(3.8g、18.1mmol、収率59%)を得た。LCMS [M+H]⁺: 210.0.

30

【0511】

工程2。4-メチレン-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパン-2-イル)ピペリジン

(4-メチレンピペリジン-1-イル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタノン(1.0g、4.7mmol)のTHF(12mL)中の攪拌されている溶液に、ZrCl₄(1.09g、4.7mmol)を-20℃で加え、混合物を30分間攪拌した。MeMgBr·Et₂Oの溶液(9.4mL、28.2mmol、3.0M)を加え、混合物を10分間-20℃で攪拌し、次いで室温で2時間攪拌した。完了後、反応物を水(10mL)によりクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製マテリアルをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中50%EtOAcにより溶離)により精製して、4-メチレン-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパン-2-イル)ピペリジン(250mg、1.12mmol、収率24%)を得た。LCMS [M+H]⁺: 224.0.

40

【0512】

工程3：1-(5-((1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンを、4-メチレン-1-(2-

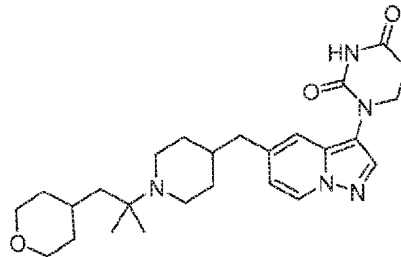
50

(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパン-2-イル)ピペリジンから、実施例1、工程2及び5の方法を使用して、4-メチレン-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパン-2-イル)ピペリジンを、tert-ブチル4-メチレンピペリジン-1-カルボキシラートの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 454.2. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 10.44 (s, 1H), 8.59 (d, J=7.2Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.78 (d, J=6.8Hz, 1H), 3.91-3.88 (m, 2H), 3.74 (t, J=6.8Hz, 2H), 3.28 (s, 2H), 2.96-2.93 (m, 2H), 2.78 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.61-2.59 (m, 2H), 2.42 (brs, 1H), 2.02-1.80 (m, 5H), 1.58-1.48 (m, 4H), 1.35-1.28 (m, 2H), 1.20 (s, 6H).

【0513】

実施例137. 1-(5-(1-(2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製

【化103】

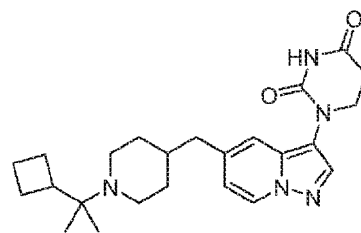


実施例136の方法を使用して、2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)酢酸を、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸の代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 468.3. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.44 (s, 1H), 8.60 (d, J=7.1Hz, 1H), 8.28 (t, J=8.3Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.78 (d, J=7.1Hz, 1H), 3.84-3.72 (m, 4H), 3.47 (s, 1H), 3.29 (t, J=11.4Hz, 2H), 2.90 (q, J=11.7Hz, 2H), 2.78 (t, J=6.7Hz, 2H), 2.61 (d, J=6.4Hz, 2H), 1.92 (s, 2H), 1.85 (d, J=14.6Hz, 2H), 1.68-1.52 (m, 5H), 1.46 (t, J=12.9Hz, 2H), 1.38-1.13 (m, 3H), 1.30 (s, 6H).

【0514】

実施例138. 1-(5-(1-(2-シクロブチルプロパン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製

【化104】



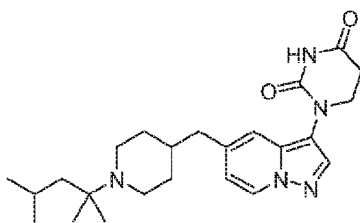
実施例136の方法を使用して、シクロブタンカルボン酸を、テトラヒドロ-2H-ピ

ラン-4-カルボン酸の代わりに使用して調製した。LCMS $[M+H]^+$: 424.3. ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.43 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.83 (dd, $J=7.1, 1.9$ Hz, 1H), 3.89 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.58-3.48 (m, 2H), 2.97-2.86 (m, 3H), 2.82-2.74 (m, 1H), 2.68 (d, $J=6.7$ Hz, 1H), 2.64 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 2.09-1.90 (m, 6H), 1.50-1.26 (m, 10H).

【0515】

実施例139。1-(5-(1-(2,4-ジメチルペンタン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製

【化105】

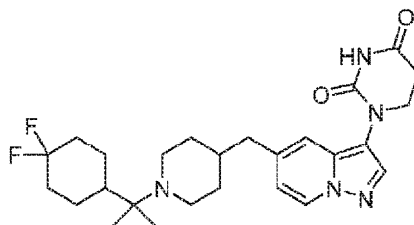


実施例136の方法を使用して、3-メチルブタン酸を、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸の代わりに使用して調製した。LCMS $[M+H]^+$: 426.3. ^1H NMR (300 MHz, メタノール- d_4) δ 8.53 (s, 1H), 8.43 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.84 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 3.89 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.71-3.48 (m, 3H), 2.97 (t, $J=12.2$ Hz, 2H), 2.89 (t, $J=6.6$ Hz, 3H), 2.69 (d, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.00 (d, $J=13.2$ Hz, 3H), 1.75 (hept, $J=6.3$ Hz, 1H), 1.63 (d, $J=5.4$ Hz, 2H), 1.61-1.49 (m, 3H), 1.41 (s, 6H), 1.03 (d, $J=6.6$ Hz, 6H). NHプロトンは溶媒交換のため観察されなかった。

【0516】

実施例140。1-(5-(1-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)プロパン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製

【化106】



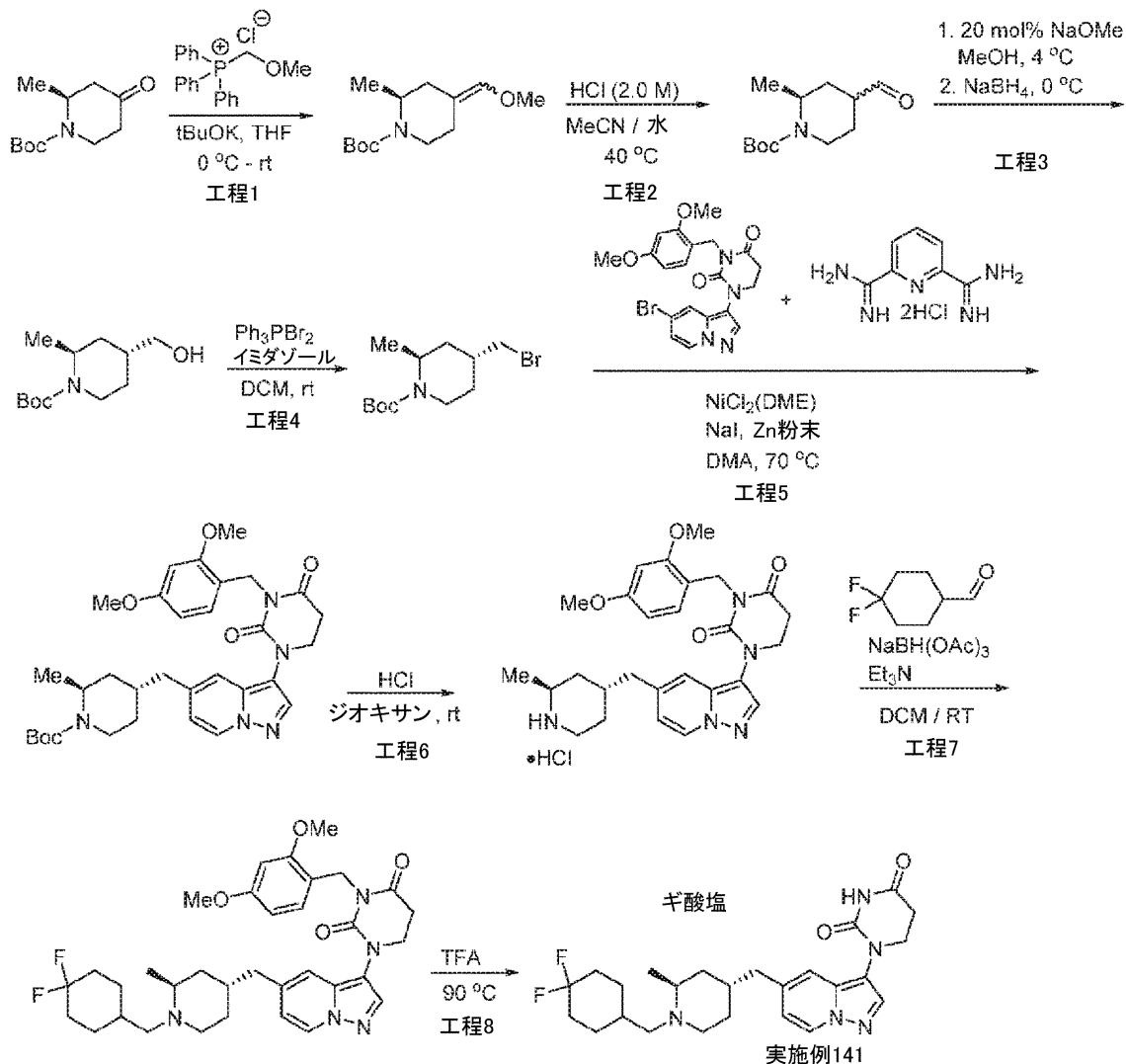
実施例136の方法を使用して、4,4-ジフルオロシクロヘキサン-1-カルボン酸を、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸の代わりに使用して調製した。LCMS $[M+H]^+$: 488.4. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.43 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.82 (dd, $J=7.6$ Hz, 2.0 Hz, 1H), 3.87 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.59 (d, $J=12.4$ Hz, 2H), 3.06-2.98 (m, 2H), 2.87 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.70 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.08-2.10 (m, 2H), 2.01-1.75 (m, 8H), 1.64-1.46 (m,

4 H), 1.33 (m, 6 H). NHプロトンは溶媒交換のため観察されなかった。

【0517】

実施例141。1-(5-((2S, 4R)-1-((4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオンの調製

【化107】



工程1。tert-ブチル (S)-4-(メトキシメチレン)-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレート

KOtBuの溶液(63.78 mL、63.78 mmol、THF中1 M)を、0 °CのTHF(70 mL)中の(メトキシメチレン)トリフェニルホスホニウムクロリド(21.86 g、63.78 mmol)の攪拌されている懸濁液に加えた。赤い溶液を30分間室温で攪拌して、次いで再び0 °Cに冷却した。tert-ブチル (S)-2-メチル-4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート(8.0 g、37.5 mmol)のTHF(30 mL)溶液を加え、反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を飽和NH₄Cl水溶液によりクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中15~20% EtOAcにより溶離)により精製して、tert-ブチル (S)-4-(メトキシメチレン)-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレート(7.5 g、31 mmol、収率82%)をE:Z異性体の混合物として得た。LCMS [M+H-tBu]⁺:186. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.96 (s, 1H)

, 5.78 (s, 1H), 4.46–4.39 (m, 2H), 4.00–3.89 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.86–2.74 (m, 2H), 2.62–2.47 (m, 2H), 2.31–2.24 (m, 1H), 2.02–1.94 (m, 4H), 1.90–1.81 (m, 3H), 1.46 (s, 18H) 1.04 (d, J=6.6 Hz, 3H).

【0518】

工程2. tert-ブチル(2S)-4-ホルミル-2-メチルピペリジン-1-カルボキシラート

HClの溶液(水中2.0M、75mL)を、tert-ブチル(S)-4-(メトキシメチレン)-2-メチルピペリジン-1-カルボキシラート(7.5g、31mmol)の室温のMeCN(220mL)溶液に加えた。反応物を40℃に加熱し、40分間撹拌した。次いで、反応物を室温に冷却し、固体NaHCO₃の添加によりクエンチした。ブラインを加え、反応物をEtOAcで3回抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗製のtert-ブチル(2S)-4-ホルミル-2-メチルピペリジン-1-カルボキシラートをシス：トランス異性体の約5：1混合物として得た(7g、31mmol)。粗製物質を、さらに精製せずに次の反応に使用した。LCMS [M+H-tBu]⁺: 172.

【0519】

工程3. tert-ブチル(2S, 4R)-4-(ヒドロキシメチル)-2-メチルピペリジン-1-カルボキシラート

NaOMe(335mg、6.15mmol)を、0℃のMeOH(70mL)中の粗製のtert-ブチル(2S)-4-ホルミル-2-メチルピペリジン-1-カルボキシラート(7g、31mmol)の撹拌されている溶液に加えた。反応混合物を4℃に24時間保った。24時間後、反応混合物を氷浴内に配置し、NaBH₄(4.65g、123mmol)を0℃で加え、次いで反応物を室温で10分間撹拌した。反応混合物を水によりクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製マテリアルをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中20%EtOAcにより溶離)により精製して、tert-ブチル(2S, 4R)-4-(ヒドロキシメチル)-2-メチルピペリジン-1-カルボキシラート(5.4g、収率76%)を得た。LCMS [M+H-tBu]⁺: 174. ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 4.45–4.41 (m, 1H), 3.99–3.94 (m, 1H), 3.38–3.35 (m, 2H), 2.90 (brs, 1H), 1.87–1.84 (m, 1H), 1.75–1.72 (m, 1H), 1.65–1.62 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.32–1.25 (m, 2H), 1.17 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.05–1.01 (s, 1H).

【0520】

工程4. tert-ブチル(2S, 4R)-4-(ブロモメチル)-2-メチルピペリジン-1-カルボキシラート

トリフェニルホスフィンジブロミド(1.2g、28.5mmol)を、イミダゾール(2.10g、30.6mmol)及びtert-ブチル(2S, 4R)-4-(ヒドロキシメチル)-2-メチルピペリジン-1-カルボキシラート(5.4g、23.5mmol)の0℃のDCM(50mL)溶液に加えた。反応混合物を室温で16時間撹拌した。反応の完了後、混合物をDCMにより希釈し、水で洗浄した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製マテリアルをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中10%EtOAcにより溶離)により精製して、tert-ブチル(2S, 4R)-4-(ブロモメチル)-2-メチルピペリジン-1-カルボキシラート(3.5g、12.2mmol、収率50%)を得た。LCMS [M+H-tBu]⁺: 236. ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 4.45 (brs, 1H), 4.01 (brs, 1H), 3.30–3.20 (m, 2H), 2.88–2.80 (m, 1H), 2.04–1.94 (m, 1H), 1.85–1.81 (m, 1H), 1.70

10

20

30

40

50

−1.65 (m, 1H), 1.29–1.03 (m, 15H).

【0521】

工程5. tert-ブチル(2S, 4R)-4-((3-(3-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)メチル)-2-メチルピペリジン-1-カルボキシラート

Zn粉末の市販の物質をとり、それを1M HCl水溶液中で10分間激しく攪拌することにより、Zn粉末を活性化した。次いで、物質を濾過し、大きい塊をスパチュラで壊した。固体を、蒸留水で、それに続いてEtOHで洗浄し、それに続いてEt₂Oで洗浄した。次いで、固体を、50℃で、一晚真空下で加熱した。

【0522】

炉で乾燥させた2口フラスコに、tert-ブチル(2S, 4R)-4-(ブロモメチル)-2-メチルピペリジン-1-カルボキシラート(2.98g、10.2mmol)、1-(5-ブロモピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-3-(2,4-ジメトキシベンジル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H, 3H)-ジオン(3.90g、8.5mmol)、NiCl₂(DME)(0.093g、0.425mmol)、ピリジン-2,6-ビス(カルボキシイミドアミド)二塩酸塩(0.100g、0.425mmol)、Zn粉末(1.11g、17.0mmol)及びヨウ化ナトリウム(0.319g、2.125mmol)を加えた。フラスコをセプタムで密閉し、3回、排気してアルゴンで満たした。DMA(34.0mL、アルゴンを数分バブリングすることにより脱気した)を加え、反応物を70℃で一晩攪拌した。反応物を室温に冷却し、水に注ぐと灰色の沈殿物が形成し、それを濾過により回収した。固体をEtOH(200mL)により希釈し、セライトに通して濾過して(EtOHで洗浄した)、Zn固体を除去した。濾液を濃縮し、粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー(10~100%の(0.1%Et₃N含有3:1 EtOAc/EtOH)/ヘプタンにより溶離)により精製して、tert-ブチル(2S, 4R)-4-((3-(3-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)メチル)-2-メチルピペリジン-1-カルボキシラート(4.30g、6.69mmol、収率79%)を灰白色の固体として得た。LCMS [M+H]⁺: 492.2.

【0523】

工程6. 3-(2,4-ジメトキシベンジル)-1-(5-((2S, 4R)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H, 3H)-ジオン塩酸塩

HClの溶液(ジオキサン中4.0M、40mL)を、tert-ブチル(2S, 4R)-4-((3-(3-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)メチル)-2-メチルピペリジン-1-カルボキシラート(5.1g、8.61mmol)に加え、混合物を室温で3時間攪拌し、次いで濃縮した。粗製化合物をジエチルエーテルと共にトリチュレートして、3-(2,4-ジメトキシベンジル)-1-(5-((2S, 4R)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H, 3H)-ジオン塩酸塩(4.8g、粗製物)を得た。LCMS [M+H]⁺: 492.3.

【0524】

工程7. 1-(5-((2S, 4R)-1-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-3-(2,4-ジメトキシベンジル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H, 3H)-ジオン

TEA(3.3mL、23.7mmol)及び4,4-ジフルオロシクロヘキサン-1-カルボアルデヒド(1.4g、9.48mmol)を、3-(2,4-ジメトキシベンジル)-1-(5-((2S, 4R)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピ

10

20

30

40

50

ラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオン塩酸塩 (2.5 g, 4.74 mmol) の室温のDCM (25 mL) 溶液に加え、混合物を1.5時間攪拌した。次いで、反応物を0℃に冷却し、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (2.00 g, 9.48 mmol) を加えた。反応混合物を16時間室温で攪拌した。完了後、反応物をDCM及び水により希釈し、有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗製の1-(5-((2S, 4R)-1-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル)-3-(2, 4-ジメトキシベンジル)ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオン (1.7 g, 粗製物) を得た。LCMS [M+H]⁺: 624.5.

10

【0525】

工程8. 1-(5-((2S, 4R)-1-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオン

TFA (3 mL) を、粗製の1-(5-((2S, 4R)-1-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル)-3-(2, 4-ジメトキシベンジル)ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオンに加えた。反応混合物を16時間90℃で攪拌し、次いで濃縮した。粗製化合物を、移動相: A=水中0.1% HCOOH、B=アセトニトリル、カラム: X SELECT (250 mm×21.2 mm)、5.0 μm、流量: 20 mL/分を使用して逆相HPLCにより精製した。回収したフラクションを減圧下で濃縮し、生成物をギ酸塩として得た。生成物をDCM中20% MeOHに溶解させ、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄し、濃縮して、1-(5-((2S, 4R)-1-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオン (554 mg, 1.05 mmol, 収率48%) を灰白色の固体として得た。HPLC: 98.40% [Rt=4.893分]。LCMS [M+H]⁺: 474.5. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.42 (s, 1H), 8.54 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.78 (dd, J=7.3, 1.9 Hz, 1H), 3.76 (t, J=6.7 Hz, 2H), 2.91 (s, 1H), 2.79 (t, J=6.7 Hz, 2H), 2.53 (d, J=9.4 Hz, 2H), 2.45-2.34 (m, 2H), 2.27-2.12 (m, 2H), 2.04-1.92 (m, 2H), 1.92-1.85 (m, 1H), 1.85-1.67 (m, 4H), 1.60-1.47 (m, 2H), 1.47-1.35 (m, 2H), 1.24-1.14 (m, 1H), 1.13-1.00 (m, 2H), 0.88 (d, J=6.5 Hz, 3H).

20

30

【0526】

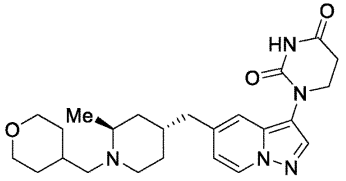
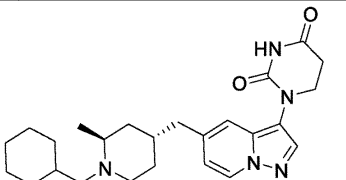
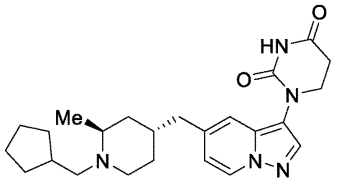
以下の表中の化合物を、実施例141の方法により、工程7で適切な市販のアルデヒドを使用して調製した。

【0527】

40

50

【表 1 0 2】

実施例 番号	構造	質量 [M+H] ⁺	¹ H NMR
142	 1-(5-(((2S,4R)-2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	440.5	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.42 (s, 1H), 8.54 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.77 (dd, J = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.76 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.26 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 3.18 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 2.91 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 2.78 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.54 (s, 1H), 2.46 – 2.33 (m, 2H), 2.19 (qd, J = 12.5, 6.9 Hz, 2H), 1.88 (s, 1H), 1.56 (dd, J = 44.9, 16.0 Hz, 4H), 1.47 – 1.35 (m, 2H), 1.25 – 1.14 (m, 1H), 1.14 – 1.00 (m, 2H), 0.88 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
143	 1-(5-(((2S,4R)-1-(シクロヘキシルメチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	438.3	(400 MHz, メタノール-d ₄) δ = 8.40 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.81 - 6.79 (m, 1H), 3.89 - 3.86 (m, 2H), 3.04 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.89 - 2.87 (m, 2H), 2.66 - 2.56 (m, 3H), 2.20 - 1.84 (m, 4H), 1.75 - 1.44 (m, 8H), 1.37 - 1.11 (m, 5H), 1.10 - 1.03 (m, 3H), 0.99 - 0.81 (m, 2H)
144	 1-(5-(((2S,4R)-1-(シクロペンチルメチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	424.5	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.41 (s, 1H), 8.52 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.76 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.75 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.29 (s, 1H), 2.93 (s, 1H), 2.77 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.50 (p, J = 1.8 Hz, 3H), 2.28 – 2.13 (m, 2H), 2.02 – 1.93 (m, 1H), 1.86 (s, 1H), 1.70 – 1.05 (m, 13H), 0.86 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

【 0 5 2 8】

10

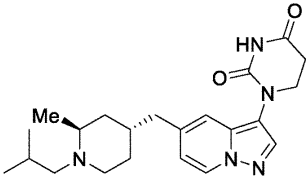
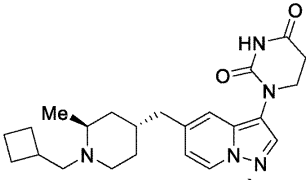
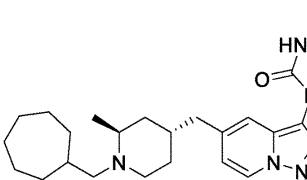
20

30

40

50

【表 1 0 3】

実施例 番号	構造	質量 [M+H] ⁺	¹ H NMR
145	 1-((5-(((2S,4R)-1-isobutyl-2-methylpiperidin-4-yl)methyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)hydrazolopyrimidin-2,4(1H,3H)-dione	398.4	(500 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.41 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.35 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 3.89 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.09 – 2.98 (m, 1H), 2.90 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.64 – 2.60 (m, 2H), 2.59 – 2.51 (m, 2H), 2.30 – 2.18 (m, 2H), 2.05 – 1.95 (m, 1H), 1.82 – 1.72 (m, 1H), 1.68 – 1.61 (m, 1H), 1.59 – 1.50 (m, 2H), 1.43 – 1.33 (m, 1H), 0.99 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 0.92 (d, J = 4.1 Hz, 3H).
146	 1-((5-(((2S,4R)-1-(シクロブチルメチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	410.5	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.45 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.76 (td, J = 6.8, 3.0 Hz, 2H), 3.54 (d, J = 47.4 Hz, 2H), 3.38 – 3.17 (m, 2H), 3.16 – 2.94 (m, 3H), 2.77 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.73 – 2.59 (m, 2H), 2.18 – 1.98 (m, 3H), 1.95 – 1.53 (m, 7H), 1.25 (m, 3H).
147	 1-((5-(((2S,4R)-1-(シクロヘプチルメチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	452.4	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.43 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.81 (dd, J = 7.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 3.89 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.12 (bm, 2H), 2.90-2.68 (m, 5H), 2.20 (bm, 2H), 1.81 - 1.30 (m, 21H). NHプロトンは溶媒交換のため観察されなかった

【 0 5 2 9】

10

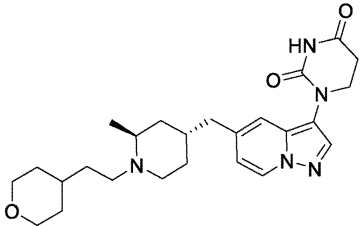
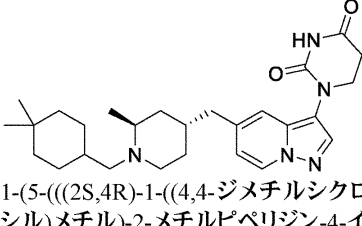
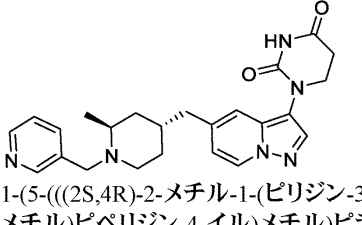
20

30

40

50

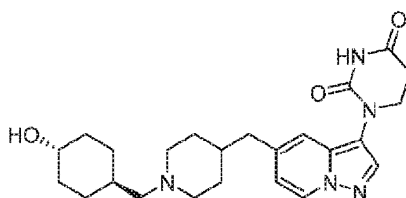
【表 104】

実施例 番号	構造	質量 [M+H] ⁺	¹ H NMR
148	 1-(5-(((2S,4R)-2-メチル-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	454.1	(300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.49 (s, 1H), 8.43 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.83 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.93-3.86 (m, 4H), 3.60 (s, 1H), 3.46-3.36 (m, 3H), 3.23 (s, 2H), 3.08-3.04 (m, 3H), 2.88 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.69-2.67 (m, 2H), 2.02-1.98 (s, 1H), 1.84-1.63 (m, 7H), 1.32-1.30 (m, 5H).
149	 1-(5-(((2S,4R)-1-((4,4-ジメチルシクロヘキシル)メチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	466.2	(300 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.43 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.36 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 3.88 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.71 (s, 1H), 3.24 (m, 2H), 2.96 (s, 1H), 2.88 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.69 (s, 2H), 2.22 (s, 1H), 1.73 (dd, J = 59.4, 16.0 Hz, 7H), 1.53-1.16 (m, 10H), 0.93 (d, J = 3.0 Hz, 6H).
150	 1-(5-(((2S,4R)-2-メチル-1-(ピリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	433.0	(300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.60 (s, 1H), 8.53-8.51 (m, 1H), 8.42-8.39 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.96-7.94 (m, 1H), 7.48-7.46 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.84 (d, J = 7.5 Hz, 1.3 Hz, 1H), 4.04-4.02 (m, 2H), 3.87 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.91-2.85 (m, 4H), 2.67-2.65 (m, 3H), 2.18-2.16 (s, 2H), 1.71-1.69 (m, 3H), 1.28 (s, 3H).

【0530】

実施例 151。1-(5-((1-((1*r*, 4*r*)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製

【化 108】



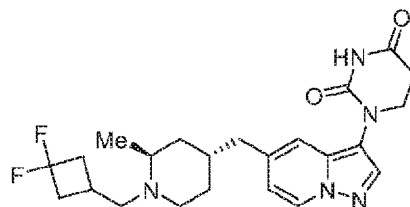
実施例 141、工程 7～8の方法を使用して、trans-4-(ベンジルオキシ)シクロヘキサン-1-カルボアルデヒド[国際公開第 2020/232470, 2020, A1号パンフレット参照]を、4,4-ジフルオロシクロヘキサン-1-カルボアルデヒドの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 440.1. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.42 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.98 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.87 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.56-3.48 (m, 2H), 2.93-2.85 (m, 6H), 2.68-

2.65 (m, 2H), 1.97–1.80 (m, 7H), 1.58–1.55 (m, 2H), 1.29. 1.27 (m, 4H), 1.11–1.08 (m, 2H), NH及びOHプロトンは溶媒交換のため観察されなかった。

【0531】

実施例152。1-(5-((2S, 4R)-1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H, 3H)-ジオンの調製

【化109】



10

3-(2,4-ジメトキシベンジル)-1-(5-((2S, 4R)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H, 3H)-ジオン塩酸塩(実施例141、工程6参照)から、実施例1、工程4～5の方法を使用して、3-(ブロモメチル)-1,1-ジフルオロシクロブタンを、(ブロモメチル)シクロヘキサンの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 446.3. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.51 (s, 1H), 8.43 (d, J=7.1Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.83 (dd, J=7.2, 1.9Hz, 1H), 3.89 (t, J=6.8Hz, 2H), 3.48 (s, 1H), 3.08 (d, J=41.8Hz, 3H), 2.89 (t, J=6.8Hz, 2H), 2.76 (d, J=7.6Hz, 2H), 2.68 (d, J=7.2Hz, 2H), 2.43 (d, J=29.2Hz, 3H), 2.18 (d, J=10.5Hz, 1H), 1.90–1.62 (m, 3H), 1.51 (s, 1H), 1.37–1.17 (m, 4H). NHプロトンは溶媒交換のため観察されなかった。

20

【0532】

以下の表中の化合物を、tert-ブチル(R)-2-メチル-4-オキソピペリジン-1-カルボキシラートから、実施例141の方法を使用して、適切な市販のアルデヒドを工程7で使用して調製した。

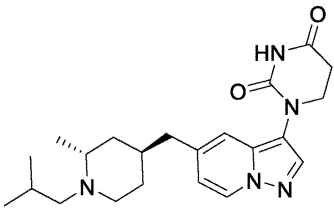
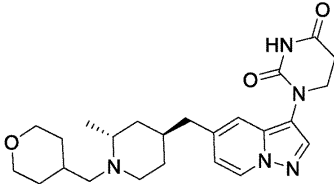
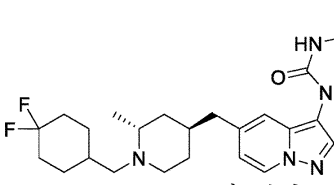
30

【0533】

40

50

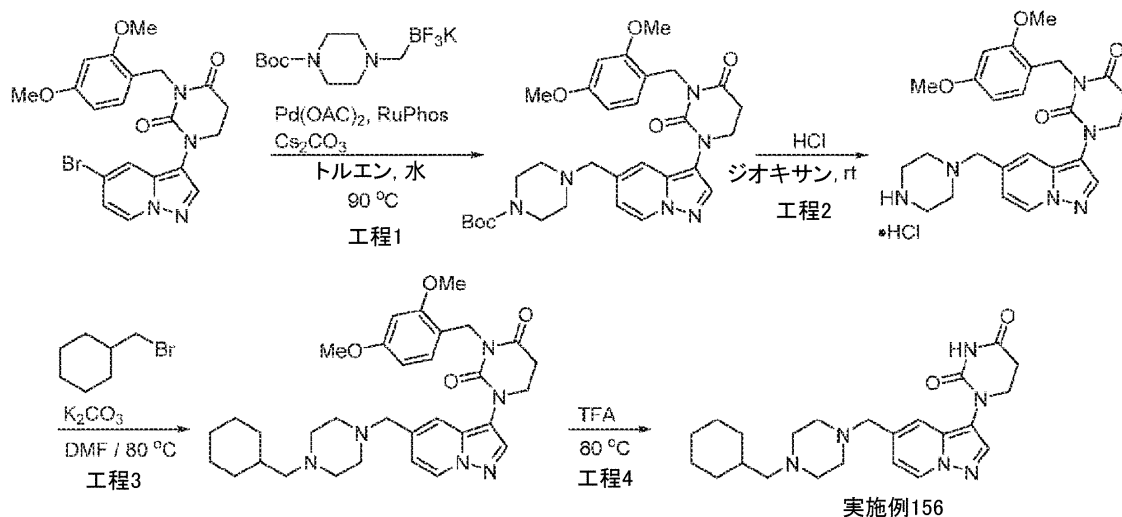
【表 105】

実施例 番号	構造	質量 [M+H] ⁺	¹ H NMR
153	 1-(5-(((2R,4S)-1-イソブチル-2-メチルペリ ジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン -3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジ オン	398.2	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.49 (s, 1H), 8.44 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.81 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.94-3.84 (m, 4H), 3.65 (s, 1H), 3.45-3.40 (m, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.91-2.84 (m, 3H), 2.67-2.63 (m, 2H), 2.09 (s, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.85-1.58 (m, 5H), 1.39-1.30 (m, 6H).
154	 1-(5-(((2R,4S)-2-メチル-1-((テトラヒドロ -2H-ピラン-4-イル)メチル)ペリジン-4-イル メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジ ヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	440.1	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.51 (s, 1H), 8.41 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.82-6.80 (m, 1H), 3.86 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.68 (s, 1H), 3.19 (s, 2H), 2.88-2.84 (s, 4H), 2.68-2.66 (m, 2H), 2.19 (s, 1H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.86-1.72 (m, 4H), 1.64-1.60 (m, 2H), 1.33-1.27 (m, 3H), 1.04-1.00 (m, 6H).
155	 1-(5-(((2R,4S)-1-((4,4-ジフルオロシクロヘ キシル)メチル)-2-メチルペリジン-4-イル) メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジ ヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	474.4	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.52 (s, 1H), 8.41 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.83-6.81 (m, 1H), 3.87 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.89-2.86 (m, 3H), 2.66-2.65 (m, 2H), 2.12-2.04 (m, 4H), 1.88-1.70 (m, 7H), 1.50 (brs, 2H), 1.20 (s, 3H).

【0534】

実施例156。1-(5-((4-(シクロヘキシルメチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製

【化110】



10

20

30

40

50

工程1: tert-ブチル4-((3-(3-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシラート

室温のトルエン(2 mL)及び水(0.2 mL)中の1-(5-ブロモピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-3-(2,4-ジメトキシベンジル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(45 mg、0.098 mmol)の懸濁液に、Cs₂CO₃(128 mg、0.392 mmol)、カリウム{[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]メチル}(トリフルオロ)ボラート(60.0 mg、0.196 mmol)及びRuPhos(9.14 mg、0.020 mmol)を加え、それに続いてPd(OAc)₂(2.2 mg、9.8 µmol)を加えた。混合物を90℃で3時間攪拌し、次いで室温に冷却し、EtOAcと水の間で分配した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗製のtert-ブチル4-((3-(3-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシラート(56 mg、0.098 mmol)を得た。LCMS [M+H]⁺: 579.4。粗製物質をさらに精製せずに使用した。

【0535】

工程2: 3-(2,4-ジメトキシベンジル)-1-(5-(ピペラジン-1-イルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン塩酸塩

HClの溶液(ジオキサン中4.0 M、2 mL、8 mmol)を、tert-ブチル4-((3-(3-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシラート(55 mg、0.095 mmol)に加え、混合物を2時間室温で攪拌した。次いで、反応物を濃縮して、粗製の3-(2,4-ジメトキシベンジル)-1-(5-(ピペラジン-1-イルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン塩酸塩(46 mg、0.095 mmol)を得て、それをさらに精製せずに使用した。LCMS [M+H]⁺: 479.4。

【0536】

工程3: 1-(5-((4-(シクロヘキシルメチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-3-(2,4-ジメトキシベンジル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

3-(2,4-ジメトキシベンジル)-1-(5-(ピペラジン-1-イルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン塩酸塩(22 mg、0.043 mmol)のDMF(1 mL)溶液に、炭酸カリウム(30 mg、0.21 mmol)及び(ブロモメチル)シクロヘキサン(0.012 mL、0.085 mmol)を加えた。混合物を80℃で4時間加熱し、次いで室温に冷却した。混合物を酢酸エチルにより希釈し、水及びブラインで連続的に洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗製の1-(5-((4-(シクロヘキシルメチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-3-(2,4-ジメトキシベンジル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(25 mg、0.043 mmol)を得て、それをさらに精製せずに使用した。LCMS [M+H]⁺: 575.4。

【0537】

工程4: 1-(5-((4-(シクロヘキシルメチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

TFA(1.5 mL、19 mmol)を、粗製の1-(5-((4-(シクロヘキシルメチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)

10

20

30

40

50

－3－（2，4－ジメトキシベンジル）ジヒドロピリミジン－2，4（1H，3H）－ジオン（24mg、0.042mmol）に加え、混合物を80℃で一晩加熱した。次いで、混合物を室温に冷却し、濃縮して、残渣をトルエンに溶解させ、再び濃縮した。残渣をDMSOに溶解させ、1ミクロンフィルターにより濾過し、ACN／水／0.1％TFAを使用して逆相HPLCにより精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、冷凍し、凍結乾燥させて、1－（5－（（4－（シクロヘキシルメチル）ピペラジン－1－イル）メチル）ピラゾロ[1，5－a]ピリジン－3－イル）ジヒドロピリミジン－2，4（1H，3H）－ジオン（5.5mg、10μmol、収率24％）のTFA塩を得た。LCMS [M+H]⁺: 425.3. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.48 (s, 1H), 8.66 (d, J=7.2Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.91 (d, J=6.9Hz, 1H), 4.59 (s, 6H), 3.80 (t, J=6.7Hz, 2H), 3.72 (s, 1H), 3.47 (s, 1H), 3.01 (s, 4H), 2.80 (t, J=6.7Hz, 2H), 1.69 (td, J=29.6, 13.7Hz, 6H), 1.21 (dq, J=36.0, 12.2Hz, 3H), 0.95 (q, J=11.9Hz, 2H).

【0538】

以下の表中の化合物を、実施例156の方法により、工程4で適切な市販のハライド、メシラート又はトリフラートを使用して調製した。

【0539】

10

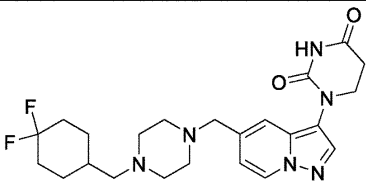
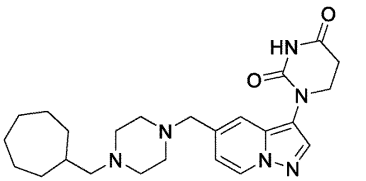
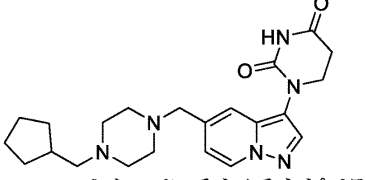
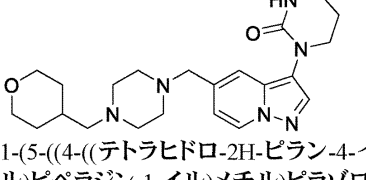
20

30

40

50

【表 1 0 6】

実施例 番号	構造	質量 [M+H] ⁺	¹ H NMR
157	 1-(5-((4-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	461.4	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.48 (s, 1H), 8.67 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.01-6.71 (m, 1H), 3.79 (d, J = 6.7 Hz, 4H), 3.49 (d, J = 29.6 Hz, 4H), 3.02 (s, 6H), 2.80 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.04 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 1.94 - 1.66 (m, 5H), 1.23 (d, J = 12.9 Hz, 2H).
158	 1-(5-((4-(シクロヘプチルメチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	439.3	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.48 (s, 1H), 8.66 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.91 (dd, J = 7.1, 1.8 Hz, 1H), 4.27 (s, 4H), 3.80 (t, J = 6.7 Hz, 4H), 3.57 - 3.32 (m, 2H), 2.95 (d, J = 71.8 Hz, 5H), 2.80 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.72 (ddt, J = 13.8, 6.8, 3.1 Hz, 2H), 1.67 - 1.51 (m, 4H), 1.52 - 1.38 (m, 4H), 1.27 - 1.13 (m, 2H).
159	 1-(5-((4-(シクロペンチルメチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	411.2	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.48 (s, 1H), 8.67 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.92 (dd, J = 7.1, 1.9 Hz, 1H), 4.85 (s, 4H), 3.80 (t, J = 6.7 Hz, 4H), 3.51 (s, 1H), 3.09 (s, 5H), 2.80 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.20 (p, J = 7.7 Hz, 1H), 1.94 - 1.71 (m, 2H), 1.70 - 1.39 (m, 4H), 1.37 - 1.06 (m, 2H).
160	 1-(5-((4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	427.3	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.49 (s, 1H), 8.68 (dd, J = 7.1, 0.9 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.93 (dd, J = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 3.97 - 3.70 (m, 6H), 3.65 - 3.36 (m, 2H), 3.31 (td, J = 11.7, 2.0 Hz, 2H), 3.03 (d, J = 59.1 Hz, 6H), 2.80 (t, J = 6.7 Hz, 4H), 2.01 (s, 1H), 1.63 (ddd, J = 12.9, 4.1, 2.0 Hz, 2H), 1.34 - 1.07 (m, 2H).

【 0 5 4 0】

10

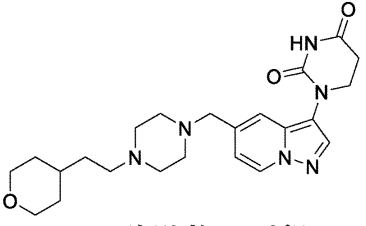
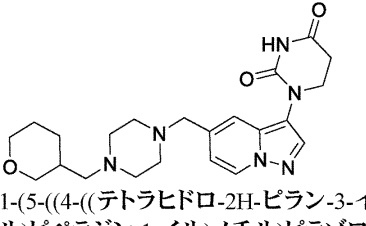
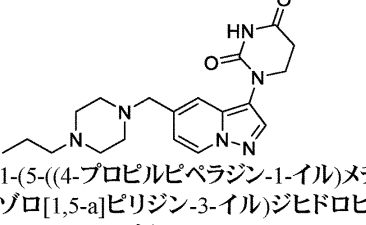
20

30

40

50

【表 1 0 7】

実施例 番号	構造	質量 [M+H] ⁺	¹ H NMR
161	 1-(5-((4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	441.2	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.47 (s, 1H), 8.65 (dd, J = 7.2, 0.9 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.90 (dd, J = 7.1, 1.8 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 3.86 - 3.78 (m, 4H), 3.45 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.27 (tdd, J = 11.7, 4.2, 2.0 Hz, 4H), 3.08 (d, J = 47.4 Hz, 4H), 2.80 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.62 - 1.51 (m, 5H), 1.36 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 1.26 - 1.08 (m, 4H).
162	 1-(5-((4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	427.2	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.49 (s, 1H), 8.67 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.92 (dd, J = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 5.00 (s, 6H), 4.01 - 3.76 (m, 4H), 3.71 (dt, J = 11.3, 4.2 Hz, 1H), 3.36 (ddd, J = 11.2, 9.7, 3.0 Hz, 2H), 3.31 - 2.84 (m, 5H), 2.80 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.98 (s, 1H), 1.87 - 1.76 (m, 1H), 1.66 - 1.38 (m, 2H), 1.38 - 1.17 (m, 1H).
163	 1-(5-((4-(プロピルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	371.2	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.44 (s, 1H), 8.63 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.89 (dd, J = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 4.41 (s, 3H), 3.78 (dd, J = 7.8, 5.7 Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.02 (d, J = 8.5 Hz, 5H), 2.78 (td, J = 6.7, 2.2 Hz, 2H), 1.71 - 1.47 (m, 2H), 0.90 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

【 0 5 4 1】

10

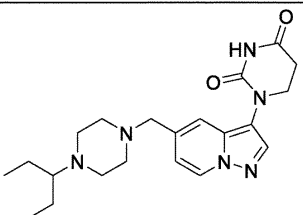
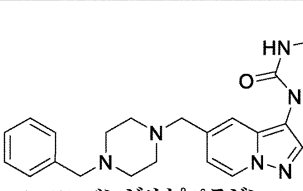
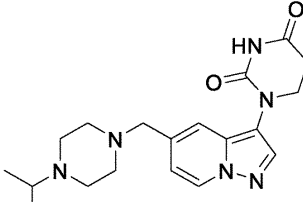
20

30

40

50

【表 108】

実施例 番号	構造	質量 [M+H] ⁺	¹ H NMR
164	 1-(5-((4-(ペンタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	399.3	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.48 (s, 1H), 8.65 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 37.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.56 - 3.26 (m, 8H), 3.05 (s, 5H), 2.80 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.77 (s, 2H), 1.61 (s, 2H), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 6H).
165	 1-(5-((4-ベンジルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	419.3	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.48 (s, 1H), 8.67 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.48 (d, J = 4.8 Hz, 5H), 6.92 (dd, J = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.79 (t, J = 6.7 Hz, 4H), 3.00 (d, J = 92.9 Hz, 5H), 2.79 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 2.56 (s, 2H).
166	 1-(5-((4-イソプロピルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	371.2	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.47 (s, 1H), 8.65 (dd, J = 7.1, 0.9 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.92 (dd, J = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.88 - 3.65 (m, 4H), 3.60 - 3.33 (m, 3H), 3.07 (s, 4H), 2.80 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.26 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

【0542】

10

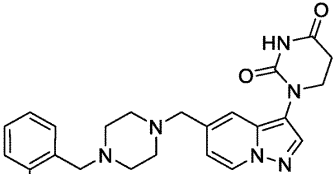
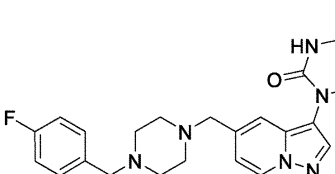
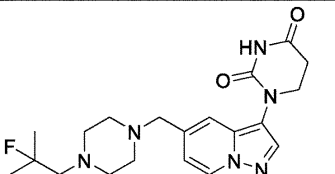
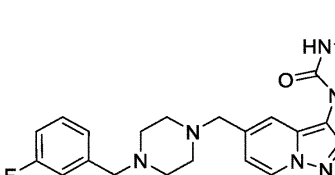
20

30

40

50

【表 109】

実施例 番号	構造	質量 [M+H] ⁺	¹ H NMR
167	 1-(5-((4-(2-メチルベンジル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	433.4	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.49 (s, 1H), 8.69 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.28 (dt, J = 14.0, 7.1 Hz, 3H), 7.01 - 6.83 (m, 1H), 4.27 (s, 4H), 3.80 (t, J = 6.7 Hz, 4H), 3.02 (d, J = 112.7 Hz, 6H), 2.79 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H).
168	 1-(5-((4-(4-フルオロベンジル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	437.2	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.48 (s, 1H), 8.67 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.63 - 7.45 (m, 3H), 7.30 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.92 (dd, J = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.79 (t, J = 6.7 Hz, 6H), 3.08 (s, 6H), 2.79 (t, J = 6.7 Hz, 2H).
169	 1-(5-((4-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	403.2	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.50 (s, 1H), 8.73 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.65 (d, J = 34.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.81 (q, J = 6.0, 5.3 Hz, 6H), 3.07 (s, 8H), 2.79 (dd, J = 7.4, 6.0 Hz, 2H), 1.34 (d, J = 21.4 Hz, 6H).
170	 1-(5-((4-(3-フルオロベンジル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	437.3	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.49 (s, 1H), 8.69 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.50 (td, J = 7.9, 6.1 Hz, 1H), 7.37 - 7.15 (m, 3H), 6.94 (dd, J = 7.3, 1.8 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.05 (d, J = 80.5 Hz, 4H), 3.80 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.98 (d, J = 72.5 Hz, 6H), 2.79 (t, J = 6.7 Hz, 2H).

【0543】

10

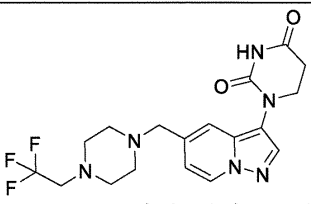
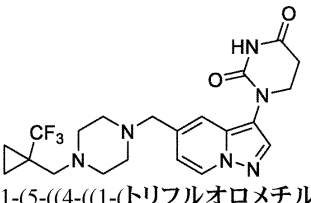
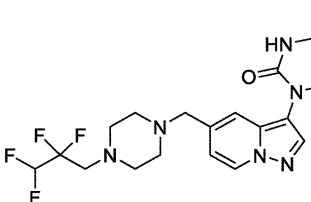
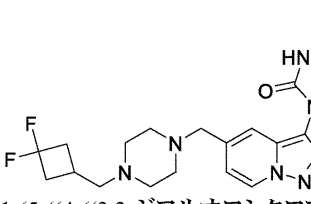
20

30

40

50

【表 1 1 0】

実施例 番号	構造	質量 [M+H] ⁺	¹ H NMR
171	 1-(5-((4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	411.3	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.54 (s, 1H), 8.77 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.98 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.82 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.33 (s, 4H), 3.10 (dd, J = 47.4, 18.5 Hz, 4H), 2.79 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.68 (d, J = 37.2 Hz, 2H).
172	 1-(5-((4-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	451.2	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.54 (s, 1H), 8.76 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.00 (dd, J = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 195.2 Hz, 8H), 3.83 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.21 (d, J = 131.0 Hz, 4H), 2.80 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.01 (s, 2H), 0.79 (s, 2H).
173	 1-(5-((4-(2,2,3,3-テトラフルオロプロピル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	443.3	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.46 (s, 1H), 8.70 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.91 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.44 (t, J = 52.3, 5.3 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.75 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.05 (t, J = 15.1 Hz, 4H), 2.93 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.67 - 2.53 (m, 2H).
174	 1-(5-((4-((3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	433.4	(400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.48 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.99 (dd, J = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 4.88 (br. s, 2H), 3.90 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.58 - 3.37 (m, 2H), 3.30-3.22 (m, 1H), 3.22 - 3.01 (m, 4H), 2.89 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.87 - 2.74 (m, 2H), 2.67 - 2.52 (m, 2H), 2.52 - 2.36 (m, 2H). NH プロTONは溶媒交換のため観察されなかった

【 0 5 4 4】

10

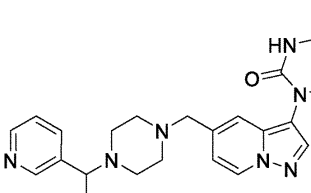
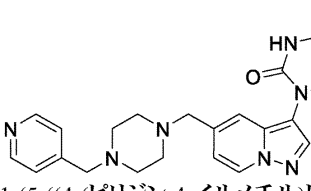
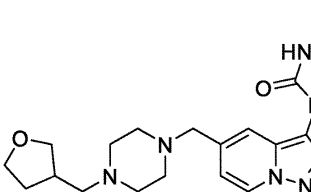
20

30

40

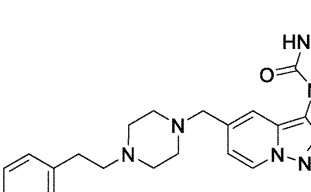
50

【表 1 1 1】

実施例 番号	構造	質量 [M+H] ⁺	¹ H NMR
175	 1-(5-((4-(1-(ピリジン-3-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	434.3	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.51 (s, 1H), 8.79 - 8.60 (m, 3H), 8.14 - 7.98 (m, 2H), 7.76 - 7.58 (m, 2H), 6.95 (dd, J = 7.1, 1.9 Hz, 1H), 4.14 (s, 6H), 3.80 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.52 - 2.84 (m, 5H), 2.79 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.48 (s, 3H).
176	 1-(5-((4-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	420.3	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.53 (s, 1H), 8.80 - 8.61 (m, 3H), 8.14 (s, 1H), 7.70 (s, 3H), 6.99 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.45 (s, 4H), 4.28 (s, 4H), 3.82 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.00 (s, 4H), 2.80 (t, J = 6.7 Hz, 2H).
177	 1-(5-((4-(テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	413.4	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.48 (s, 1H), 8.67 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.92 (dd, J = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 4.61 (s, 4H), 3.92 - 3.71 (m, 6H), 3.64 (dt, J = 8.4, 7.4 Hz, 1H), 3.57 - 3.43 (m, 1H), 3.39 (dd, J = 8.6, 6.4 Hz, 1H), 3.08 (s, 5H), 2.80 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.07 (td, J = 12.7, 7.7 Hz, 1H), 1.59 (dq, J = 12.3, 7.4 Hz, 1H).

【 0 5 4 5】

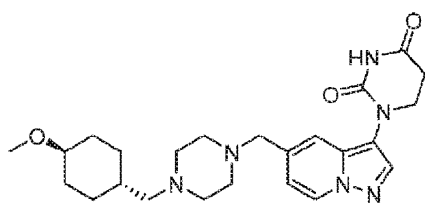
【表 1 1 2】

実施例 番号	構造	質量 [M+H] ⁺	¹ H NMR
178	 1-(5-((4-(フェネチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	433.3	(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.42 - 8.29 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.66 (br s, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 3H), 7.25 - 7.17 (m, 3H), 6.91 - 6.89 (m, 1H), 3.90 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.97 - 2.86 (m, 4H), 2.86 - 2.51 (m, 10H).

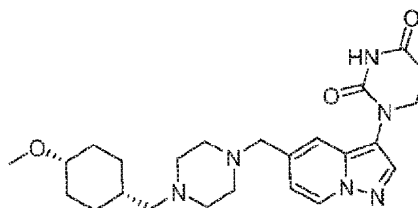
【 0 5 4 6】

実施例 179 及び 180。1 - (5 - ((4 - (((1 r , 4 r) - 4 - メトキシシクロヘキシル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン (実施例 179) 及び 1 - (5 - ((4 - (((1 s , 4 s) - 4 - メトキシシクロヘキシル) メチル) ピペラジ

ン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジ
ン-2,4(1H,3H)-ジオン(実施例(180)の調製
【化111】



(実施例179)



(実施例180)

10

実施例156の方法を使用して、*cis*及び*trans* 1-(ブロモメチル)-4-メトキシシクロヘキサンの市販の混合物を、(ブロモメチル)シクロヘキサンの代わりに使用して調製した。立体異性体を、最終工程の後に、逆相HPLC(ACN/水/0.1%TFAを使用して溶離)により精製した。

【0547】

実施例179。1-(5-((4-((1*r*,4*r*)-4-メトキシシクロヘキシル)
メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)
ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

最初に溶出した少ない異性体。LCMS[M+H]⁺:455.2.¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆)δ 10.48(s,1H),8.66(d,J=7.2Hz,1H),8.07(s,1H),7.54(s,1H),6.91(dd,J=7.3,1.8Hz,1H),4.59(s,4H),3.80(t,J=6.7Hz,4H),3.42(d,J=45.9Hz,1H),3.24(s,3H),3.06(dd,J=14.6,10.7,4.2Hz,6H),2.80(t,J=6.7Hz,2H),2.01(d,J=12.1Hz,2H),1.86-1.54(m,3H),1.20-0.77(m,4H).

20

【0548】

実施例180。1-(5-((4-((1*s*,4*s*)-4-メトキシシクロヘキシル)
メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)
ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

2番目に溶出した多い異性体。LCMS[M+H]⁺:455.2.¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆)δ 10.48(s,1H),8.66(d,J=7.2Hz,1H),8.07(s,1H),7.54(s,1H),6.91(dd,J=7.1,1.8Hz,1H),4.60(s,4H),3.80(t,J=6.7Hz,4H),3.47(s,1H),3.38(d,J=4.9Hz,1H),3.21(s,3H),3.02(s,5H),2.80(t,J=6.7Hz,2H),1.91-1.62(m,3H),1.56-1.36(m,4H),1.32-1.18(m,2H).

30

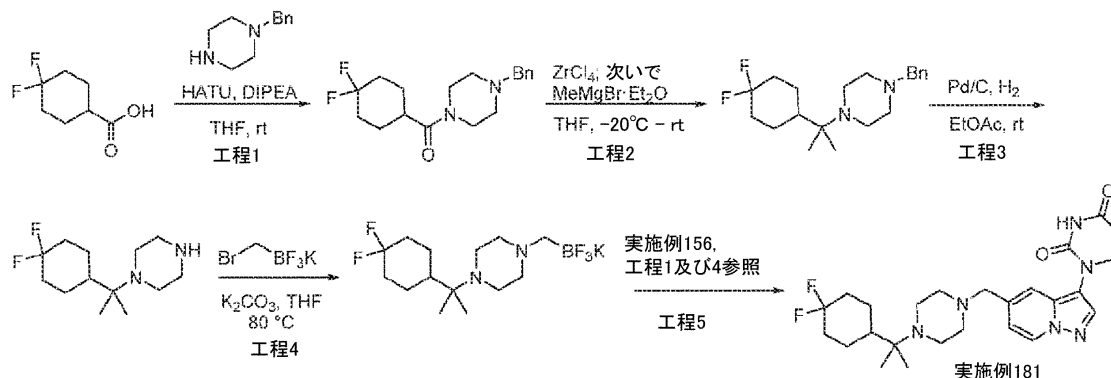
【0549】

実施例181。1-(5-((4-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)プロパ
ン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-
イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製

40

50

【化 1 1 2】



10

工程 1。(4-ベンジルピペラジン-1-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メタノン

HATU (8.26 g、21.9 mmol) 及び DIPEA (9.53 mL、54.75 mmol) を、4,4-ジフルオロシクロヘキサン-1-カルボン酸 (3.0 g、18.25 mmol) の 0°C の THF (10 mL) 溶液に加えた。混合物を 10 分間攪拌し、次いで 1-ベンジルピペラジン (3.2 g、18.3 mmol) を加え、反応物を 16 時間室温で攪拌した。反応混合物を水によりクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 50% EtOAc により溶離) により精製して、(4-ベンジルピペラジン-1-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メタノン (1.5 g、4.65 mmol、収率 25%) を得た。LCMS [M+H]⁺: 323.5.

20

【0550】

工程 2。1-ベンジル-4-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)プロパン-2-イル)ピペラジン

(4-ベンジルピペラジン-1-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メタノン (1.5 g、4.65 mmol) の THF (10 mL) 中の攪拌されている溶液に、ZrCl₄ (1.84 g、4.65 mmol) を -20°C で加え、混合物を 30 分間攪拌した。MeMgBr・Et₂O の溶液 (9.4 mL、28.2 mmol、3.0 M) を加え、混合物を 10 分間 -20°C で攪拌し、次いで室温で 16 時間攪拌した。完了後、反応物を水 (10 mL) によりクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製マトリアルをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 10~15% EtOAc により溶離) により精製して、1-ベンジル-4-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)プロパン-2-イル)ピペラジン (500 mg、1.49 mmol、収率 31%) を得た。

30

【0551】

工程 3。1-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)プロパン-2-イル)ピペラジン

不活性雰囲気下の 1-ベンジル-4-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)プロパン-2-イル)ピペラジン (500 mg、1.49 mmol) の EtOAc (15 mL) 中の攪拌されている溶液に、Pd/C (100 mg) を室温に加えた。フラスコを排気し、バルーンからの水素で満たし、室温で 36 時間攪拌した。次いで、反応物をアルゴンで置換し、セライトに通して濾過した。濾液を濃縮して、粗製の 1-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)プロパン-2-イル)ピペラジン (400 mg、粗製物) を得た。物質をさらに精製せずに使用した。

40

【0552】

工程 4。カリウム((4-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)プロパン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)トリフルオロボラート

1-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)プロパン-2-イル)ピペラジン (

50

400mg、1.62mmol)の室温のTHF(10mL)中の攪拌されている溶液に、 K_2CO_3 (448mg、3.25mmol)及びカリウム(ブロモメチル)トリフルオロボラート(326mg、1.62mmol)を加えた。反応物を12時間80℃で攪拌し、次いで室温に冷却し、濃縮して、カリウム(4-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)プロパン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)トリフルオロボラート(1.5g、粗製物)を得た。物質をさらに精製せずに使用した。

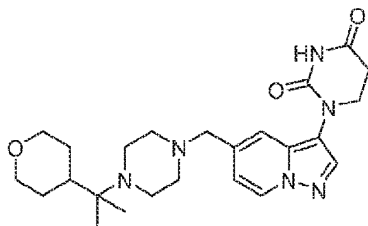
【0553】

工程5: 1-(5-(4-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)プロパン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの、カリウム(4-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)プロパン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)トリフルオロボラートから、実施例156、工程1及び4の方法により、カリウム(4-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)プロパン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)トリフルオロボラートを、カリウム{[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]メチル}(トリフルオロ)ボラートの代わりに使用して調製した。LCMS $[M+H]^+$: 489.2. ^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4) δ 8.51 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.54 (d, $J=14.9$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J=7.4, 1.8$ Hz, 1H), 3.91 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.26-3.10 (m, 2H), 2.89 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.16 (d, $J=23.5$ Hz, 2H), 1.82 (d, $J=14.0$ Hz, 4H), 1.55-1.18 (m, 7H). 4つのプロトンはピークブロードニングのため積分しなかった。NHプロトンは溶媒交換のため観察されなかった。

【0554】

実施例182. 1-(5-(4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製

【化113】



181の方法を使用して、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸を、4,4-ジフルオロシクロヘキサン-1-カルボン酸の代わりに使用して調製した。LCMS $[M+H]^+$: 474.8. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.46 (s, 1H), 8.74, (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.89 (d, $J=11.0$ Hz, 2H), 3.78 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 3.63 (s, 1H), 3.32 (s, 9H), 2.78 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 1.85 (d, $J=110.7$ Hz, 2H), 1.52 (d, $J=12.5$ Hz, 2H), 1.43-1.07 (m, 6H), 0.86 (s, 3H).

【0555】

実施例183. 1-(5-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製

10

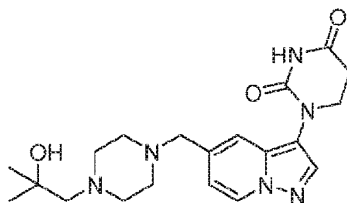
20

30

40

50

【化 1 1 4】

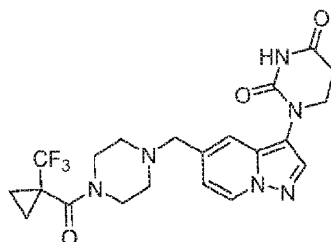


実施例 106 の方法を使用して、3-(2,4-ジメトキシベンジル)-1-(5-(ピペラジン-1-イルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンを、3-(2,4-ジメトキシベンジル)-1-(5-(1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 401.4. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.46 (s, 1H), 8.66 (d, J=7.1 Hz, 1H), 8.07 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.92 (dd, J=7.3, 1.9 Hz, 1H), 4.70 (s, 4H), 3.96-3.67 (m, 4H), 3.29 (s, 2H), 2.97 (d, J=36.7 Hz, 5H), 2.79 (t, J=6.8 Hz, 2H), 1.22 (d, J=1.8 Hz, 6H)。

【0556】

実施例 184。1-(5-(4-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製

【化 1 1 5】



実施例 98 の方法を使用して、3-(2,4-ジメトキシベンジル)-1-(5-(ピペラジン-1-イルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン塩酸塩を、3-(2,4-ジメトキシベンジル)-1-(5-(ピペリジン-4-イルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン塩酸塩の代わりに使用し、1-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボン酸をイソ酪酸の代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 465.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.51 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.76 (d, J=7.1 Hz, 1H), 8.14 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.99 (dd, J=7.2, 2.0 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.82 (td, J=6.4, 1.8 Hz, 2H), 3.64 (s, 4H), 3.19 (s, 4H), 2.79 (t, J=6.7 Hz, 2H), 1.47-0.84 (m, 4H)。

【0557】

実施例 185。1-(5-(4-(イソプロピルスルホニル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製

10

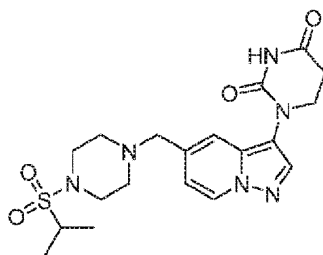
20

30

40

50

【化 1 1 6】

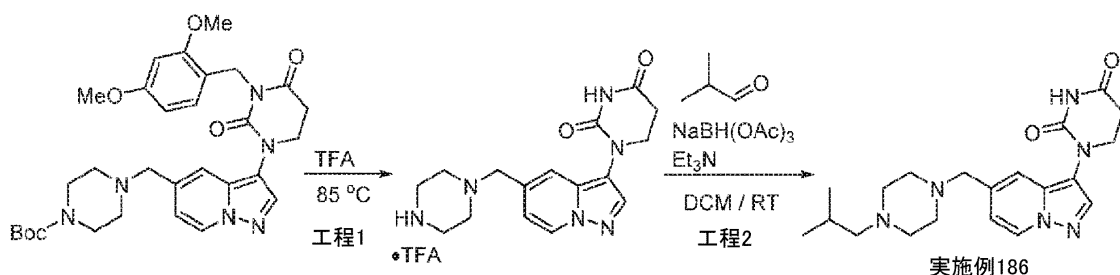


実施例 80 の方法を使用して、3- (2, 4-ジメトキシベンジル) -1- (5- (ピペラジン-1-イルメチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) ジヒドロピリミジン-2, 4 (1 H, 3 H) -ジオン塩酸塩を、3- (2, 4-ジメトキシベンジル) -1- (5- (ピペラジン-4-イルメチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) ジヒドロピリミジン-2, 4 (1 H, 3 H) -ジオン塩酸塩の代わりに使用し、プロパン-2-スルホニルクロリドをシクロヘキシルメタンスルホニルクロリドの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 435. 4. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.45 (s, 1H), 8.67 (d, J=6.7 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.90 (d, J=7.4 Hz, 1H), 4.27 (bs, 4H), 3.74 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.23-2.83 (m, 4H), 2.72 (t, J=6.7 Hz, 2H), 1.16 (d, J=6.8 Hz, 6H) (消失しているプロトンは水のピークに覆われている)。

【0558】

実施例 186。1- (5- ((4-イソブチルピペラジン-1-イル) メチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) ジヒドロピリミジン-2, 4 (1 H, 3 H) -ジオンの調製

【化 1 1 7】



工程 1。1- (5- (ピペラジン-1-イルメチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) ジヒドロピリミジン-2, 4 (1 H, 3 H) -ジオン

TFA (4 ml、52 mmol) を、tert-ブチル 4- ((3- (3- (2, 4-ジメトキシベンジル) -2, 4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1 (2 H) -イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル) メチル) ピペラジン-1-カルボキシレート (200 mg、0.346 mmol) に加えた。混合物を、一晩、密閉されたバイアル中で、85 °C で加熱した。次いで、混合物を室温に冷却し、濃縮し、トルエンにより共沸乾燥させて、粗製の 1- (5- (ピペラジン-1-イルメチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) ジヒドロピリミジン-2, 4 (1 H, 3 H) -ジオントリフルオロ酢酸塩を得て、それをさらに精製せずに使用した。LCMS [M+H]⁺: 329. 2.

【0559】

工程 2：1- (5- ((4-イソブチルピペラジン-1-イル) メチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) ジヒドロピリミジン-2, 4 (1 H, 3 H) -ジオン

イソブチルアルデヒド (10 mg、0.14 mmol) 及びトリエチルアミン (0.014 mL、0.10 mmol) を、1- (5- (ピペラジン-1-イルメチル) ピラゾロ

[1, 5-a] ピリジン-3-イル) ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオントリフルオロ酢酸塩 (30 mg、0.068 mmol) の DCM (2 mL) 及び MeOH (2 mL) 中の溶液に加えた。反応混合物を室温で 10 分間攪拌し、次いでナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (43 mg、0.20 mmol) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで飽和 NaHCO₃ 水溶液によりクエンチし、DCM で 3 回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を DMSO に溶解させ、1 ミクロンフィルターにより濾過し、ACN/水/0.1% TFA を使用して逆相 HPLC により精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、冷凍し、凍結乾燥させて、1- (5- ((4-イソブチルピペラジン-1-イル) メチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオンの TFA 塩 (12 mg、0.023 mmol、収率 33%) を得た。LCMS [M+H]⁺: 385.3. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.46 (s, 1H), 8.56 (d, J=7.1 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.89 (d, J=7.1 Hz, 1H), 3.79 (t, J=6.7 Hz, 2H), 3.72-3.55 (m, 4H), 3.41 (s, 4H), 3.00 (d, J=39.0 Hz, 4H), 2.79 (t, J=6.7 Hz, 2H), 2.11-1.98 (m, 1H), 0.94 (d, J=6.6 Hz, 6H).

【0560】

以下の表中の化合物を、実施例 186 の方法により、工程 2 で適切な市販のアルデヒドを使用して調製した。

【0561】

10

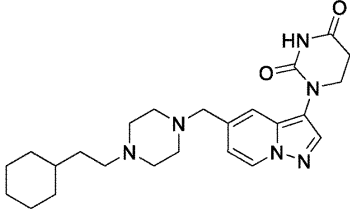
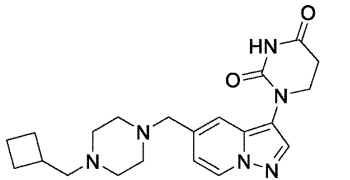
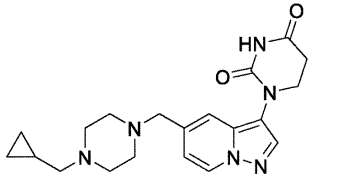
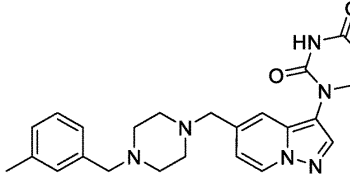
20

30

40

50

【表 1 1 3】

実施例 番号	構造	質量 [M+H] ⁺	¹ H NMR
187	 1-(5-((4-(2-シクロヘキシルエチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	439.3	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.38 (s, 1H), 8.56 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.81 (dd, J = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 3.71 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.59 (s, 4H), 3.09 - 2.80 (m, 6H), 2.71 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.37 (d, J = 31.0 Hz, 2H), 1.64 - 1.50 (m, 5H), 1.49 - 1.38 (m, 2H), 1.12 (tddd, J = 24.2, 21.4, 9.8, 6.5 Hz, 4H), 0.84 (q, J = 11.2 Hz, 2H).
188	 1-(5-((4-(シクロブチルメチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	397.3	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.46 (s, 1H), 8.63 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.88 (dd, J = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 3.78 (t, J = 6.7 Hz, 4H), 3.35 (s, 2H), 3.14 (s, 2H), 2.99 (s, 4H), 2.79 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.73 - 2.60 (m, 1H), 2.40 (d, J = 29.5 Hz, 2H), 2.13 - 2.01 (m, 2H), 1.95 - 1.84 (m, 1H), 1.84 - 1.69 (m, 3H).
189	 1-(5-((4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	383.4	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.48 (s, 1H), 8.66 (dd, J = 7.2, 0.9 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.91 (dd, J = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 3.84 - 3.72 (m, 5H), 3.55 (s, 3H), 3.25 - 2.94 (m, 6H), 2.80 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.05 (dh, J = 10.5, 2.8 Hz, 1H), 0.74 - 0.54 (m, 2H), 0.44 - 0.21 (m, 2H).
190	 1-(5-((4-(3-メチルベンジル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	433.2	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.39 (s, 1H), 8.57 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.23 (d, J = 36.8 Hz, 4H), 6.82 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.43 - 4.03 (m, 6H), 3.71 (t, J = 6.7 Hz, 5H), 3.19 (s, 1H), 2.95 (s, 2H), 2.71 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H).

【0 5 6 2】

10

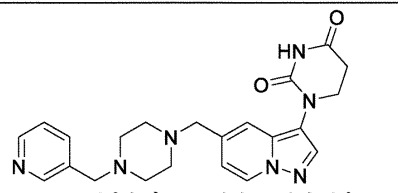
20

30

40

50

【表 1 1 4】

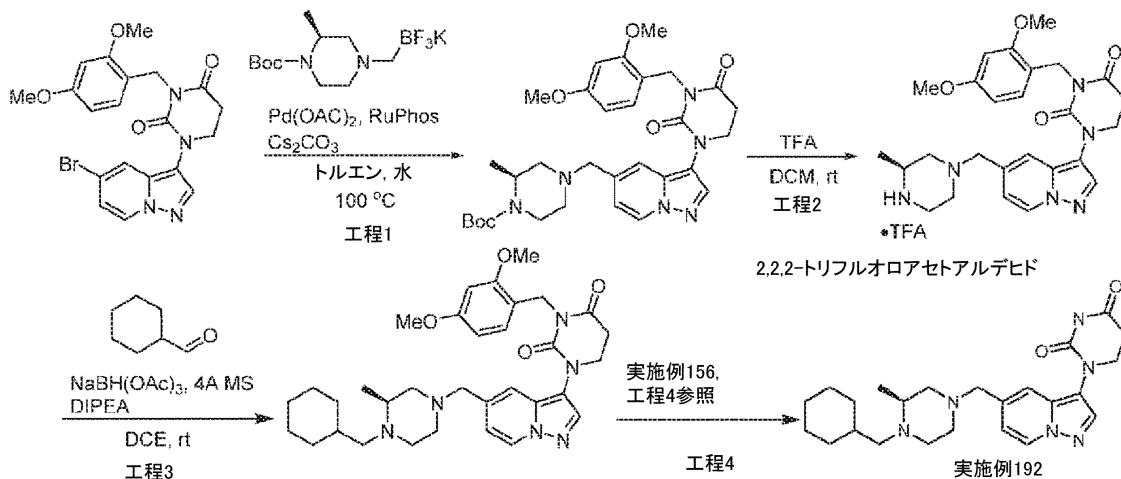
実施例 番号	構造	質量 [M+H] ⁺	¹ H NMR
191	 1-(5-((4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	420.3	(500 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.66 (s, 1H), 8.61 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.74 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.90 (dd, J = 7.3, 1.9 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.82 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.07 (s, 4H), 2.86 (s, 3H), 2.79 (t, J = 6.7 Hz, 3H).

10

【0 5 6 3】

実施例 192。 (S) - 1 - (5 - ((4 - (シクロヘキシルメチル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオンの調製。

【化 1 1 8】



20

30

工程 1。 tert-ブチル (S) - 4 - ((3 - (3 - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 2 , 4 - ジオキソテトラヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル) メチル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシラート

1 - (5 - ブロモピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル) - 3 - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) ジヒドロピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン (1 . 2 g 、 2 . 6 1 m m o l) の室温のトルエン (2 0 m L) 及び水 (2 m L) 中の懸濁液に、 Cs_2CO_3 (2 . 5 5 g 、 7 . 8 4 m m o l) 、 tert-ブチル (S) - 2 - メチル - 4 - ((トリフルオロ - l 4 - ボラネイル) メチル) ピペラジン - 1 - カルボキシラート、カリウム塩 (3 . 3 5 g 、 1 0 . 4 5 m m o l) [ChemMedChem, 2016, 11, 2640 - 2648 参照] 及び RuPhos (2 4 2 m g 、 0 . 5 2 m m o l) を加え、それに続いて $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 9 m g 、 0 . 2 6 m m o l) を加えた。混合物を 1 0 0 °C で一晩攪拌し、次いで室温に冷却し、EtOAc と水の間で分配した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー [ヘプタン中 0 ~ 1 0 0 % EtOAc / EtOH (3 : 1) により溶離] により、 tert-ブチル (S) - 4 - ((3 - (3 - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 2 , 4 - ジオキソテトラヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル) メチル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシラート

40

50

ト (1.12 g、2.61 mmol、収率 71%) を灰白色の泡状の固体として得た。LCMS [M+H]⁺: 593.4.

【0564】

工程 2. (S)-3-(2,4-ジメトキシベンジル)-1-(5-((3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4-(1H,3H)-ジオントリフルオロ酢酸塩

TFA (4 mL、2 mmol) を、tert-ブチル (S)-4-((3-(3-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)メチル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート (1.2 g、2.0 mmol) の DCM (12 mL) 溶液に加え、混合物を 2 時間室温で攪拌した。次いで、反応物を濃縮し、トルエンにより共沸乾燥させ、粗製の (S)-3-(2,4-ジメトキシベンジル)-1-(5-((3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4-(1H,3H)-ジオントリフルオロ酢酸塩 (1.2 g、1.4 mmol) を得て、それをさらに精製せずに使用した。LCMS [M+H]⁺: 493.2.

【0565】

工程 3. (S)-1-(5-((4-(シクロヘキシルメチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-3-(2,4-ジメトキシベンジル)ジヒドロピリミジン-2,4-(1H,3H)-ジオン

(S)-3-(2,4-ジメトキシベンジル)-1-(5-((3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4-(1H,3H)-ジオン (100 mg、0.20 mmol) の DCE (2 mL) 溶液に、シクロヘキサンカルボアルデヒド (21 mg、0.20 mmol)、NaBH(OAc)₃ (120 mg、0.60 mmol)、4 Å MS (100 mg) 及び DIPEA (113 mg、0.15 mL、0.95 mmol) を加えた。反応物を室温で 2 時間攪拌した。懸濁液を、Celite のパッドにより濾過し、濾液を飽和 NaHCO₃ 水溶液により希釈し、DCM で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、(S)-1-(5-((4-(シクロヘキシルメチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-3-(2,4-ジメトキシベンジル)ジヒドロピリミジン-2,4-(1H,3H)-ジオン (200 mg、0.34 mmol、純度 72%) を得た。粗生成物を、他の精製をせずに次の工程に使用した。LCMS [M+H]⁺: 589.2.

【0566】

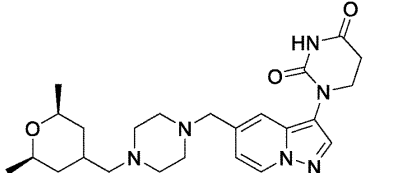
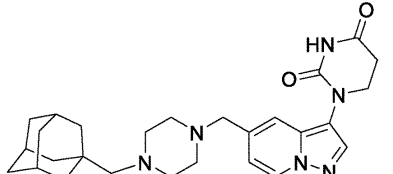
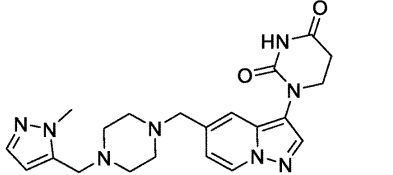
工程 4: (S)-1-(5-((4-(シクロヘキシルメチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4-(1H,3H)-ジオン (実施例 192) を、実施例 156、工程 4 の方法を使用して、(S)-1-(5-((4-(シクロヘキシルメチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-3-(2,4-ジメトキシベンジル)ジヒドロピリミジン-2,4-(1H,3H)-ジオンを、1-(5-((4-(シクロヘキシルメチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-3-(2,4-ジメトキシベンジル)ジヒドロピリミジン-2,4-(1H,3H)-ジオンの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 439.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.43 (s, 1H), 8.57-8.55 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.88-6.86 (m, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.45-3.44 (m, 2H), 2.80-2.72 (m, 3H), 2.57 (br s, 1H), 2.47-2.40 (m, 1H), 2.35-2.26 (m, 1H), 2.23-2.08 (m, 2H), 2.03-1.77 (m, 3H), 1.63 (br s, 4H), 1.42-1.39 (m, 1H), 1.30-1.02 (m, 4H), 0.92-0.91 (m, 3H), 0.87-0.70 (m, 2H).

【0567】

以下の表中の化合物を、3-(2,4-ジメトキシベンジル)-1-(5-(ピペラジン-1-イルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン塩酸塩から、実施例192、工程3～4の方法により、工程3で適切な市販のアルデヒドを使用して調製した。

【0568】

【表115】

実施例 番号	構造	質量 [M+H] ⁺	¹ H NMR
193	 1-(5-((4-(((2R,6S)-2,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	455.2	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.46 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.99 (d, J = 4.4 Hz, H), 3.88 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.69-3.48 (m, 4H), 3.08 (m, 4H), 2.90-2.77 (m, 7H), 2.31 (s, 1H), 2.19 (s, 1H), 1.74-1.42 (m, 3H), 1.18-1.11 (m, 6H), 0.88-0.84 (m, 1H).
194	 1-(5-((4-(((3r,5r,7r)-アダマンタン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	477.2	(400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.49 (s, 1H), 8.46 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.99 (dd, J = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 3.89 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.89 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.78 (s, 4H), 2.63 (s, 4H), 2.23 (s, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.76 (d, J = 12.4 Hz, 3H), 1.68 (d, J = 12.2 Hz, 3H), 1.57 (d, J = 3.0 Hz, 6H). NH プロTONは溶媒交換のため観察されなかった
195	 1-(5-((4-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	423.2	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.58 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.45 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.94-3.91 (m, 7H), 3.23 (brs, 4H), 2.91-2.88 (m, 6H).

【0569】

10

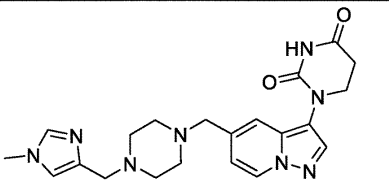
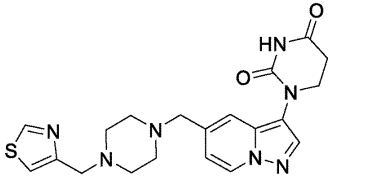
20

30

40

50

【表 1 1 6】

実施例 番号	構造	質量 [M+H] ⁺	¹ H NMR
196	 1-(5-(((4-((1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	422.8	(400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.86 (s, 1H), 8.61 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.80 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.01 (dd, J = 7.6, 1.9 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.92 (m, 5H), 3.75 (s, 2H), 3.38 (bs, 3H), 2.90 (bm, 7H). NH プロトンは溶媒交換のため観察されなかった
197	 1-(5-(((4-(チアゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	425.8	(400 MHz, メタノール-d ₄) δ 9.11 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.99 (dd, J = 7.1, 1.9 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.96 – 3.84 (m, 4H), 3.19 – 2.66 (m, 8H). 2つのプロトンはブロードニングのため積分しなかった。NH プロトンは溶媒交換のため観察されなかった。

【0 5 7 0】

以下の表中の化合物を、実施例 1 9 2 の方法により、工程 3 で適切な市販のアルデヒドを使用して調製した。

【0 5 7 1】

10

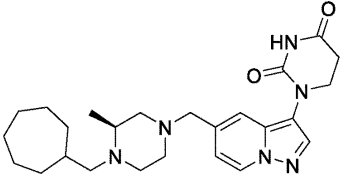
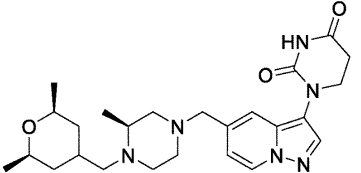
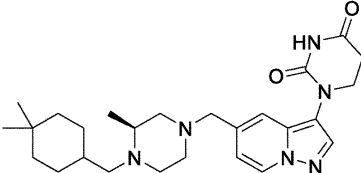
20

30

40

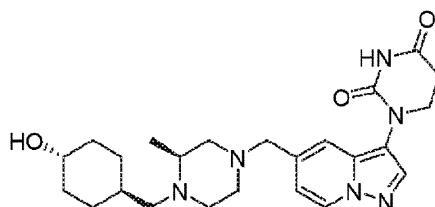
50

【表 1 1 7】

実施例 番号	構造	質量 [M+H] ⁺	¹ H NMR
198	 (S)-1-(5-((4-(シクロヘプチルメチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	453.0	(400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.45 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.99 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.89 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.63-3.54 (s, 2H), 2.91-2.79 (m, 6H), 3.14-3.07 (m, 2H), 2.87 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.48-2.16 (m, 1H), 1.86-1.47 (m, 12H), 1.21-1.14 (m, 5H), ppm. NH プロトンは溶媒交換のため観察されなかった。
199	 1-(5-(((3S)-4-(((2R,6S)-2,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	469.3	(400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.56 (dd, J = 7.0, 2.7 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.00 (dd, J = 7.3, 1.8 Hz, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.91 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.99-3.37 (m, 8H), 3.12 (s, 3H), 2.89 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.46-1.95 (m, 1H), 1.81-1.49 (m, 2H), 1.43 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.29 (s, 1H), 1.22-1.10 (m, 6H), 1.04-0.84 (m, 2H). NH プロトンは溶媒交換のため観察されなかった。
200	 (S)-1-(5-((4-((4,4-ジメチルシクロヘキシル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	467.3	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.46-8.43 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.99-6.97 (m, 1H), 3.88 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.64-3.62 (s, 2H), 3.48-3.40 (m, 2H), 3.12-2.40 (m, 8H), 1.68-1.23 (m, 12H), 0.92 (d, J = 2.4 Hz, 6H). NH プロトンは溶媒交換のため観察されなかった。

【0 5 7 2】

実施例 201。1-(5-(((S)-4-(((1r,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製【化 1 1 9】



実施例 192、工程 3～4 の方法を使用して、trans-4-(ベンジルオキシ)シクロヘキサン-1-カルボアルデヒド(参照により本明細書に組み込まれる国際公開第 2020/232470, 2020, A1 号パンフレット参照)をシクロヘキサンカルボアルデヒドの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 455.2. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.44 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.83 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 3.88 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.63-3.44 (m, 3H), 2.96-2.85 (m, 6H), 2.73-2.64 (m, 2H), 2.08-

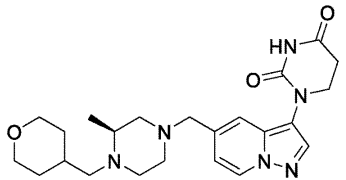
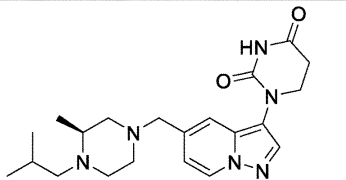
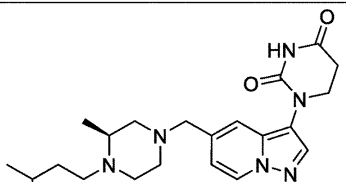
1.72 (m, 7H), 1.58 (q, $J=12.1$, 11.1 Hz, 2H), 1.37 – 1.22 (m, 4H), 1.11 (q, $J=12.5$ Hz, 2H), NH及びOHプロトンは溶媒交換のため観察されなかった。

【0573】

以下の表中の化合物を、(S)-3-(2,4-ジメトキシベンジル)-1-(5-(3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンから、実施例156、工程3～4の方法により、工程3で適切な市販のハライド、メシラート又はトリフラートを使用して調製した。

【0574】

【表118】

実施例 番号	構造	質量 [M+H] ⁺	¹ H NMR
202	 (S)-1-(5-((3-メチル-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	441.3	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.43 (s, 1H), 8.57 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.88 (dd, $J=7.2, 1.8$ Hz, 1H), 3.81 (d, $J=11.6$ Hz, 2H), 3.77 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 3.49 – 3.38 (m, 2H), 3.30 – 3.19 (m, 2H), 2.78 (t, $J=6.7$ Hz, 3H), 2.56 (d, $J=12.1$ Hz, 2H), 2.46 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 2.36 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 2.18 (t, $J=10.5$ Hz, 2H), 1.92 (s, 2H), 1.66 (d, $J=12.4$ Hz, 2H), 1.51 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 1.22 – 1.00 (m, 2H), 0.94 (d, $J=6.2$ Hz, 3H).
203	 (S)-1-(5-((4-イソブチル-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	399.4	(500 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.46 (dd, $J=7.1, 0.9$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.51 (dd, $J=1.9, 1.0$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J=7.2, 1.8$ Hz, 1H), 3.91 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 3.63 – 3.49 (m, 2H), 2.91 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 2.73 (dd, $J=28.7, 10.7$ Hz, 2H), 2.39 (dd, $J=71.2, 21.3$ Hz, 4H), 2.02 (d, $J=45.3$ Hz, 2H), 1.81 (s, 1H), 1.04 (d, $J=6.2$ Hz, 3H), 0.93 (dd, $J=7.7, 6.6$ Hz, 6H).
204	 (S)-1-(5-((4-イソペンチル-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	413.4	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.44 (s, 1H), 8.62 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.89 (dd, $J=7.1, 1.8$ Hz, 1H), 3.78 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.29 (s, 2H), 3.00 (s, 4H), 2.79 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 2.44 – 2.18 (m, 2H), 1.72 – 1.40 (m, 3H), 1.29 (dd, $J=29.4, 6.4$ Hz, 3H), 0.92 (t, $J=6.1$ Hz, 6H).

【0575】

10

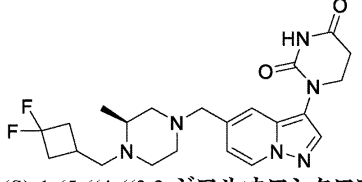
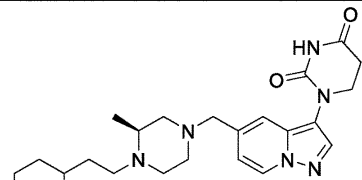
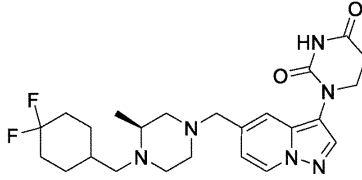
20

30

40

50

【表 1 1 9】

実施例 番号	構造	質量 [M+H] ⁺	¹ H NMR
205	 (S)-1-(5-((4-((3,3-ジフルオロシクロプロピル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	447.3	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.43 (s, 1H), 8.57 (dd, J = 7.2, 0.9 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.51 - 7.23(m, 1H), 6.88 (dd, J = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 3.77 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.49 - 3.42 (m, 2H), 2.83 - 2.70 (m, 4H), 2.60 (q, J = 14.0, 11.8 Hz, 4H), 2.37 (s, 1H), 2.32 - 2.12 (m, 6H), 1.91 (s, 1H), 0.95 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
206	 (S)-1-(5-((3-メチル-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	455.4	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.44 (s, 1H), 8.74 - 8.50 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.89(dd, J = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 3.84 (dd, J = 11.0, 4.1 Hz, 2H), 3.78 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.50 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.41 - 3.19 (m, 4H), 3.00 (d, J = 14.8 Hz, 4H), 2.79 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.26 (d, J = 11.8Hz, 1H), 1.59 (d, J = 13.9 Hz, 5H), 1.22 (dd, J = 22.3, 9.4 Hz, 5H).
207	 (S)-1-(5-((4-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	475.2	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.43 (s, 1H), 8.57 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.88(dd, J = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 3.77 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.50 - 3.40 (m, 2H), 2.78 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.68 - 2.53 (m, 2H), 2.50 - 2.28 (m, 4H), 2.17 (dt, J = 19.9, 10.0 Hz, 2H), 2.05 - 1.64 (m, 8H), 1.09(dt, J = 45.2, 11.8 Hz, 2H), 0.94 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

【 0 5 7 6 】

10

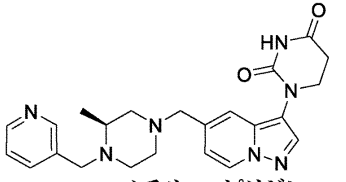
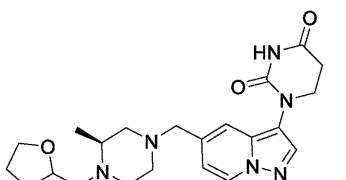
20

30

40

50

【表 1 2 0】

実施例 番号	構造	質量 [M+H] ⁺	¹ H NMR
208	 (S)-1-((5-((3-メチル-4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	434.4	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.41 (br s, 1H), 8.56 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.46 - 8.43 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 6.90 - 6.84 (m, 1H), 3.95 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.78 - 3.74 (m, 2H), 3.52 - 3.42 (m, 3H), 3.23 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 2.79 - 2.75 (m, 2H), 2.64 - 2.55 (m, 3H), 2.17 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.04 - 1.93 (m, 1H), 1.07 (d, J = 6.0 Hz, 3H).
209	 1-((5-(((3S)-3-メチル-4-((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	427.0	(400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.05 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.27 (q, J = 8.1 Hz, 1H), 4.14 (s, 1H), 4.05 - 3.74 (m, 7H), 3.74 - 3.50 (m, 3H), 3.50 - 3.20 (m, 3H), 2.91 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.20 (dq, J = 12.8, 6.4 Hz, 1H), 2.09 - 1.87 (m, 2H), 1.77 - 1.57 (m, 1H), 1.48 (d, J = 6.6 Hz, 3H). NH プロTONは溶媒交換のため観察されなかった。

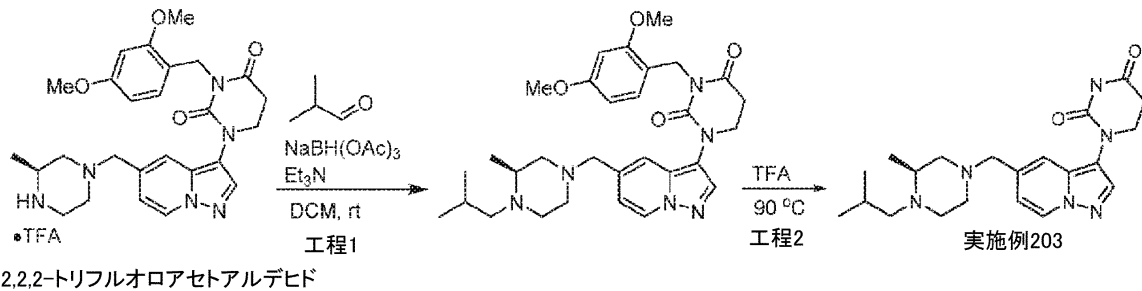
10

20

【0 5 7 7】

実施例 203 (代替的な合成)。(S)-1-((5-((4-イソブチル-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン (実施例 203) の調製

【化 1 2 0】



30

工程 1。(S)-3-((2,4-ジメトキシベンジル)-1-((5-((4-イソブチル-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

(S)-3-((2,4-ジメトキシベンジル)-1-((5-((3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン)トリフルオロ酢酸塩 (2.2 g、3.6 mmol) の DCM (20 mL) 溶液に、Et₃N (0.51 mL、3.6 mmol) を加え、それに続いてイソブチルアルデヒド (1.31 g、18.1 mmol) を加えた。混合物を室温で 30 分間攪拌し、次いで NaBH(OAc)₃ (3.84 g、18.1 mmol) を加えた。反応物を一晩室温で攪拌した。反応物を飽和 NaHCO₃ 水溶液によりクエンチし、DCM で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 10~100% EtOAc (25% EtOH 含有) により溶離) により、(S)-3-((2,4-ジメトキシベンジル)-1-((5-((4-イソブチル-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリ

40

50

ジン-3-イル) ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオン (1.25g、2.28mmol、収率63%) を白色の固体として得た。LCMS [M+H]⁺: 549.3.

【0578】

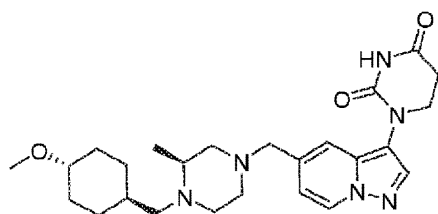
工程2。(S)-1-(5-((4-イソブチル-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオン (実施例203)

TFA (10mL) を、(S)-3-(2,4-ジメトキシベンジル)-1-(5-((4-イソブチル-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオン (1.25g、2.28mmol) に加えた。反応混合物を16時間90℃で攪拌し、次いで濃縮した。粗製物質をDCMに溶解させ、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄した。層を分離し、水層をDCMで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中10~100% EtOAc (25% EtOH含有) により溶離) により、(S)-1-(5-((4-イソブチル-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオン (800mg、1.97mmol、収率86%) を得た。LCMS [M+H]⁺: 399.4. ¹H NMR (500MHz, メタノール-d₄) δ 8.46 (dd, J=7.1, 0.9Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.51 (dd, J=1.9, 1.0Hz, 1H), 7.01 (dd, J=7.2, 1.8Hz, 1H), 3.91 (t, J=6.7Hz, 2H), 3.63-3.49 (m, 2H), 2.91 (t, J=6.8Hz, 3H), 2.73 (dd, J=28.7, 10.7Hz, 2H), 2.39 (dd, J=71.2, 21.3Hz, 4H), 2.02 (d, J=45.3Hz, 2H), 1.81 (s, 1H), 1.04 (d, J=6.2Hz, 3H), 0.93 (dd, J=7.7, 6.6Hz, 6H).

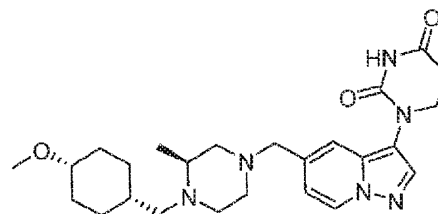
【0579】

実施例210及び211。1-(5-((S)-4-((1*r*, 4*S*)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオン (実施例210) 及び1-(5-((S)-4-((1*s*, 4*R*)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオン (実施例211) の調製

【化121】



(実施例210)



(実施例211)

実施例202の方法を使用して、cis及びtrans 1-(ブロモメチル)-4-メトキシシクロヘキサンの市販の混合物を、trans-4-(ベンジルオキシ)シクロヘキサン-1-カルボアルデヒドの代わりに使用して調製した。立体異性体を、最終工程の後に、逆相HPLC (ACN/水/0.1% TFAを使用して溶離) により精製した。

【0580】

実施例210。1-(5-((S)-4-((1*r*, 4*S*)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]

ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

最初に溶出した少ない異性体。LCMS [M+H]⁺: 469.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.45 (s, 1H), 8.64 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.90 (dd, J=7.2, 1.8 Hz, 1H), 4.99 (s, 4H), 3.79 (t, J=6.7 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.23 (s, 4H), 3.13-2.94 (m, 4H), 2.79 (t, J=6.7 Hz, 3H), 2.37 (d, J=30.0 Hz, 1H), 2.00 (s, 2H), 1.92-1.57 (m, 2H), 1.26 (s, 3H), 1.07 (dt, J=37.0, 13.5 Hz, 4H).

【0581】

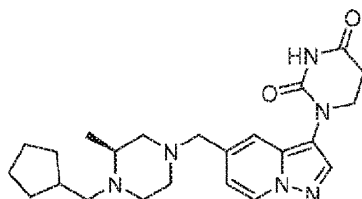
実施例211。1-(5-((S)-4-(1s,4R)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

2番目に溶出した多い異性体。LCMS [M+H]⁺: 469.3. ¹H NMR 400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.44 (s, 1H), 8.63 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.90 (dd, J=7.2, 1.8 Hz, 1H), 3.78 (t, J=6.7 Hz, 2H), 3.67 (s, 5H), 3.23 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.17-2.84 (m, 4H), 2.79 (t, J=6.7 Hz, 2H), 2.46-2.21 (m, 1H), 1.92-1.69 (m, 3H), 1.55 (s, 1H), 1.51-1.29 (m, 4H), 1.25 (s, 3H).

【0582】

実施例212。(S)-1-(5-((4-(シクロペンチルメチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製

【化122】



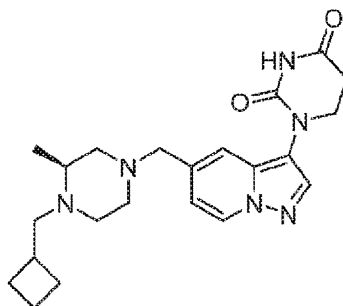
実施例186の方法を使用して、tert-ブチル(S)-4-((3-(3-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)メチル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシラートを、tert-ブチル4-((3-(3-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシラートの代わりに使用し、シクロペンタンカルボアルデヒドをイソブチルアルデヒドの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 425.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.44 (s, 1H), 8.63 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.90 (dd, J=7.2, 1.9 Hz, 1H), 4.39 (s, 3H), 3.78 (t, J=6.7 Hz, 2H), 3.61 (d, J=4.7 Hz, 3H), 3.30 (d, J=20.9 Hz, 2H), 3.00 (d, J=14.0 Hz, 3H), 2.79 (t, J=6.7 Hz, 2H), 2.18 (s, 1H), 1.79 (d, J=20.7 Hz, 2H), 1.58 (ddd, J=38.4, 7.7, 4.0 Hz, 4H), 1.42-1.10 (m, 5H).

【0583】

実施例213。(S)-1-(5-((4-(シクロブチルメチル)-3-メチルピペラ

ジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製

【化123】



10

実施例186の方法を使用して、tert-ブチル(S)-4-((3-(3-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)メチル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシラートを、tert-ブチル4-((3-(3-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシラートの代わりに使用し、シクロブタンカルボアルデヒドをイソブチルアルデヒドの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 411.5. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.44 (s, 1H), 8.58 (d, J=7.1 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.89 (dd, J=7.1, 1.8 Hz, 1H), 3.78 (t, J=6.7 Hz, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.79 (t, J=6.7 Hz, 2H), 2.76-2.57 (m, 3H), 2.56 (s, 2H), 2.14 (d, J=47.7 Hz, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.92-1.73 (m, 3H), 1.65 (s, 2H), 1.03 (d, J=50.1 Hz, 3H).

20

【0584】

以下の表中の化合物を、実施例192の方法を使用して、カリウム(R)-((4-(tert-ブトキシカルボニル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)トリフルオロボラートを、tert-ブチル(S)-2-メチル-4-((トリフルオロ-4-ボラネイル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシラート、カリウム塩の代わりに使用し、適切な市販のアルデヒドをシクロヘキサンカルボアルデヒドの代わりに使用して調製した。

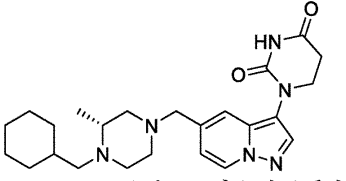
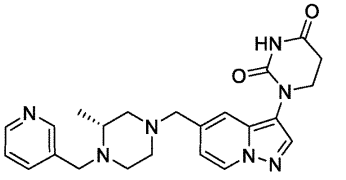
30

【0585】

40

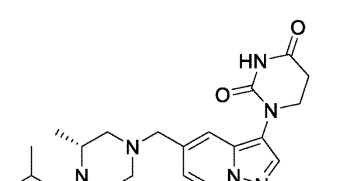
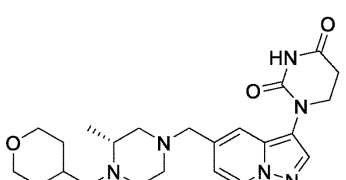
50

【表 1 2 1】

実施例 番号	構造	質量 [M+H] ⁺	¹ H NMR
214	 (R)-1-(5-((4-(シクロヘキシルメチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	439.1	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.43 (s, 1H), 8.60 - 8.54 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.89 - 6.86 (m, 1H), 3.79 - 3.75 (m, 2H), 3.51 - 3.39 (m, 2H), 2.81 - 2.71 (m, 3H), 2.58 - 2.52 (m, 2H), 2.45 - 2.39 (m, 1H), 2.36 - 2.26 (m, 1H), 2.24 - 2.06 (m, 2H), 2.00 - 1.75 (m, 3H), 1.63 (br s, 4H), 1.47 - 1.35 (m, 1H), 1.29 - 1.07 (m, 3H), 0.92 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.89 - 0.69 (m, 2H).
215	 (R)-1-(5-((3-メチル-4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	434.1	(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.55 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.49 - 8.47 (m, 1H), 8.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.09 - 7.88 (m, 2H), 7.67 - 7.64 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.27 - 7.25 (m, 1H), 6.89 - 6.87 (m, 1H), 4.02 - 3.99 (m, 1H), 3.88 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.24 - 3.21 (m, 1H), 2.90 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.71 - 2.50 (m, 4H), 2.25 - 2.23 (m, 2H), 2.07 - 2.06 (m, 1H), 1.14 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

【0 5 8 6】

【表 1 2 2】

実施例 番号	構造	質量 [M+H] ⁺	¹ H NMR
216	 (R)-1-(5-((4-イソブチル-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	399.0	(400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.53 (s, 1H), 8.45 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.99 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 4.73 - 4.50 (m, 1H), 3.89 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.63 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.19 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.89 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.87 - 2.71 (m, 4H), 2.65 (s, 1H), 2.53 - 2.19 (m, 3H), 1.93 (hept, J = 6.1 Hz, 2H), 1.18 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.96 (s, 3H). NH プロトンは溶媒交換のため観察されなかった
217	 (R)-1-(5-((3-メチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	441.3	(400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.53 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.00 (dd, J = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 3.98 - 3.87 (m, 4H), 3.63 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.50 - 3.37 (m, 2H), 3.16 (dt, J = 12.2, 3.4 Hz, 1H), 2.90 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.87 - 2.76 (m, 4H), 2.62 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 2.45 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 2.36 (dd, J = 11.2, 4.4 Hz, 1H), 2.29 - 2.18 (m, 1H), 1.97 - 1.84 (m, 1H), 1.78 (ddd, J = 13.3, 4.0, 2.1 Hz, 1H), 1.66 - 1.58 (m, 1H), 1.38 - 1.21 (m, 2H), 1.17 (d, J = 6.2 Hz, 3H). NH プロトンは溶媒交換のため観察されなかった

【0 5 8 7】

以下の表中の化合物を、実施例 1 9 2 の方法を使用して、カリウム (R) - ((4 - (

10

20

30

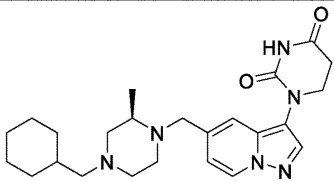
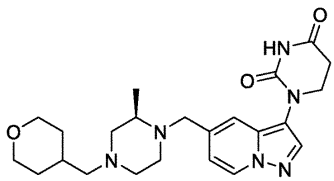
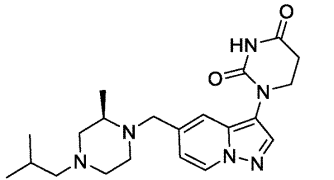
40

50

tert-ブトキシカルボニル) - 2-メチルピペラジン-1-イル) メチル) トリフルオロボラート [J. Med. Chem. 2012, 55, 7796-7816 参照] を、tert-ブチル (S) - 2-メチル-4-((トリフルオロ-4-ボラネイル) メチル) ピペラジン-1-カルボキシラート、カリウム塩の代わりに使用し、適切な市販のアルデヒドをシクロヘキサンカルボアルデヒドの代わりに使用して調製した。

【0588】

【表123】

実施例 番号	構造	質量 [M+H] ⁺	¹ H NMR
218	 (R)-1-(5-((4-(シクロヘキシルメチル)-2-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	439.1	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.43 (s, 1H), 8.40 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.88 - 6.84 (m, 1H), 3.96 - 3.91 (m, 1H), 3.76 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.19 - 3.15 (m, 1H), 2.77 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.62 - 2.51 (m, 3H), 2.44 (br s, 1H), 2.19 - 2.09 (m, 1H), 2.07 - 1.95 (m, 3H), 1.88 - 1.86 (m, 1H), 1.76 - 1.56 (m, 5H), 1.50 - 1.37 (m, 1H), 1.25 - 1.03 (m, 6H), 0.84 - 0.75 (m, 2H).
219	 (R)-1-(5-((2-メチル-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	441.2	(400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.63 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.05 - 6.94 (m, 1H), 4.89-4.88 (m, 2H), 4.29 - 4.16 (m, 1H), 4.00 - 3.85 (m, 5H), 3.84 - 3.66 (m, 2H), 3.66 - 3.55 (m, 1H), 3.50 - 3.41 (m, 2H), 3.26 - 3.05 (m, 4H), 2.90 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.24 - 2.08 (m, 1H), 1.78 - 1.47 (m, 5H), 1.45 - 1.30 (m, 3H). NH プロトンは溶媒交換のため観察されなかった。
220	 (R)-1-(5-((4-イソブチル-2-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	399.3	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.46 (s, 1H), 8.45 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.99-6.96 (m, 1H), 4.18 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 3.88 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.12-3.08 (m, 2H), 2.88 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.72-2.37 (m, 7H), 1.99-1.95 (m, 1H), 1.23 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

【0589】

以下の表中の化合物を、実施例192の方法を使用して、カリウム (S) - ((4-(tert-ブトキシカルボニル) - 2-メチルピペラジン-1-イル) メチル) トリフルオロボラート [J. Med. Chem. 2012, 55, 7796-7816 参照] を、tert-ブチル (S) - 2-メチル-4-((トリフルオロ-4-ボラネイル) メチル) ピペラジン-1-カルボキシラート、カリウム塩の代わりに使用し、適切な市販のアルデヒドをシクロヘキサンカルボアルデヒドの代わりに使用して調製した。

【0590】

10

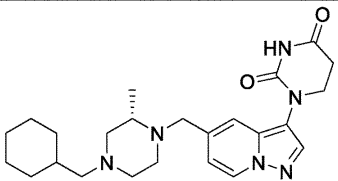
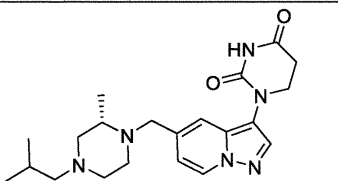
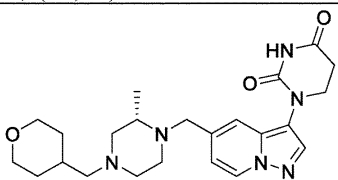
20

30

40

50

【表 1 2 4】

実施例 番号	構造	質量 [M+H] ⁺	¹ H NMR
221	 (S)-1-(5-((4-(シクロヘキシルメチル)-2-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	439.1	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 10.43 (br s, 1H), 8.55 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.93 - 6.81 (m, 1H), 3.94 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.78 - 3.74 (m, 2H), 3.17 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 2.78 - 2.75 (m, 2H), 2.63 - 2.52 (m, 3H), 2.47 - 2.41 (m, 1H), 2.19 - 1.96 (m, 4H), 1.87 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 1.76 - 1.57 (m, 5H), 1.49 - 1.37 (m, 1H), 1.24 - 1.05 (m, 6H), 0.90 - 0.69 (m, 2H).
222	 (S)-1-(5-((4-イソブチル-2-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	399.0	(400 MHz, DMSO-D ₆) δ 10.44 (s, 1H), 8.60-8.57 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.87-6.88 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.76 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.55-3.50 (m, 1H), 2.92-2.08 (m, 6H), 2.32-2.10 (m, 3H), 1.85 (s, 1H), 1.13 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 6.4 Hz, 6H).
223	 (S)-1-(5-((2-メチル-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	440.8	(400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.48 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.98 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.00 - 3.85 (m, 4H), 3.45 (t, J = 12.0 Hz, 4H), 3.16 - 2.77 (m, 8H), 2.55 (s, 1H), 2.11 (s, 1H), 1.69 (d, J = 13.2 Hz, 3H), 1.34 (d, J = 17.8 Hz, 5H). NH プロトンは溶媒交換のため観察されなかった。

【0 5 9 1】

10

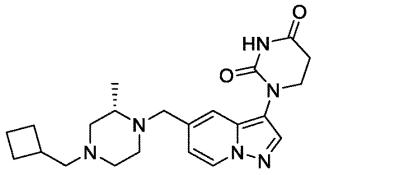
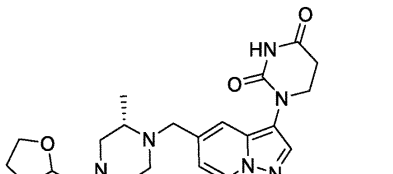
20

30

40

50

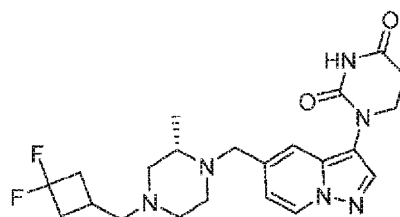
【表 1 2 5】

実施例 番号	構造	質量 [M+H] ⁺	¹ H NMR
224	 (S)-1-(5-((4-(シクロブチルメチル)-2-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	411.1	(400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.46 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.97 (dd, J = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.89 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.32 - 3.20 (m, 1H), 3.08 (s, 2H), 2.97 - 2.86 (m, 4H), 2.75 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 2.41 (s, 1H), 2.18 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 2.02 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.35 - 1.28 (m, 2H), 1.26 (d, J = 4.9 Hz, 4H). NH プロトンは溶媒交換のため観察されなかった
225	 1-(5-(((2S)-2-メチル-4-((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	427.1	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.44 (s, 1H), 8.58 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.86 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.06 - 3.94 (m, 2H), 3.82 - 3.71 (m, 3H), 3.63 (q, J = 8.6, 7.9 Hz, 1H), 3.10 - 2.85 (m, 3H), 2.77 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.72 - 2.54 (m, 5H), 2.37 - 2.19 (m, 2H), 1.94 (qd, J = 12.4, 6.7 Hz, 1H), 1.86 - 1.72 (m, 2H), 1.46 (dq, J = 12.0, 7.8 Hz, 1H), 1.11 (d, J = 6.0 Hz, 3H). NH プロトンは溶媒交換のため観察されなかった。

【0 5 9 2】

実施例 2 2 6。 (S) - 1 - (5 - ((4 - ((3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) メチル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオンの調製

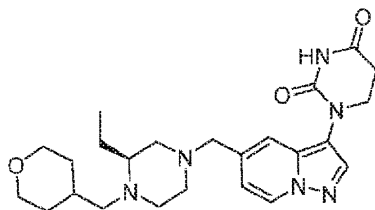
【化 1 2 4】



実施例 1 5 6 の方法を使用して、カリウム (S) - ((4 - (t e r t - ブトキシカルボニル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) トリフルオロボラート [J . M e d . C h e m . 2 0 1 2 , 5 5 , 7 7 9 6 - 7 8 1 6 参照] を、カリウム ((4 - (t e r t - ブトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) トリフルオロボラートの代わりに使用し、 (3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) メチル 4 - メチルベンゼンスルホナートを、 (ブロモメチル) シクロヘキサンの代わりに使用して調製した。 L C M S [M + H] ⁺ : 4 4 7 . 0 . ¹ H N M R (4 0 0 M H z , メタノール - d ₄) δ 8 . 4 5 (d , J = 7 . 1 H z , 1 H) , 8 . 3 7 (s , 1 H) , 8 . 0 1 (s , 1 H) , 7 . 5 1 (s , 1 H) , 6 . 9 8 (d d , J = 7 . 1 , 1 . 8 H z , 1 H) , 4 . 1 9 (d , J = 1 3 . 7 H z , 1 H) , 3 . 8 9 (t , J = 6 . 8 H z , 2 H) , 3 . 3 4 - 3 . 2 7 (m , 1 H) , 3 . 0 7 - 2 . 9 4 (m , 2 H) , 2 . 8 9 (t , J = 6 . 8 H z , 2 H) , 2 . 8 6 - 2 . 6 3 (m , 6 H) , 2 . 5 3 (t , J = 1 1 . 2 H z , 1 H) , 2 . 4 9 - 2 . 2 4 (m , 5 H) , 1 . 2 3 (d , J = 6 . 2 H z , 3 H) , N H プロトンは溶媒交換のため観察されなかった。

【0 5 9 3】

実施例 227。(S)-1-(5-((3-エチル-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製
 【化125】



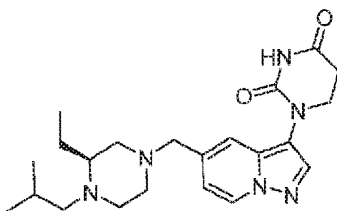
10

実施例 192の方法を使用して、カリウム(S)-((4-(tert-ブトキシカルボニル)-3-エチルピペラジン-1-イル)メチル)トリフルオロボラートを、tert-ブチル(S)-2-メチル-4-((トリフルオロ-4-ボラネイル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシラート、カリウム塩の代わりに使用し、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボアルデヒドをシクロヘキサンカルボアルデヒドの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 455.5. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.48 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.00 (dd, J=7.3, 1.9 Hz, 1H), 3.96 (dd, J=11.5, 4.2 Hz, 2H), 3.90 (t, J=6.8 Hz, 2H), 3.86-3.50 (m, 4H), 3.50-3.39 (m, 2H), 3.28-2.51 (m, 9H), 1.96 (d, J=78.4 Hz, 3H), 1.75 (d, J=13.3 Hz, 2H), 1.66 (d, J=13.2 Hz, 1H), 1.49-1.31 (m, 2H), 0.96 (t, J=7.4 Hz, 3H), NHプロトンは溶媒交換のため観察されなかった。

20

【0594】

実施例 228。(S)-1-(5-((3-エチル-4-イソブチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製
 【化126】



30

実施例 192の方法を使用して、(S)-((4-(tert-ブトキシカルボニル)-3-エチルピペラジン-1-イル)メチル)トリフルオロボラートを、tert-ブチル(S)-2-メチル-4-((トリフルオロ-4-ボラネイル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシラート、カリウム塩の代わりに使用し、イソブチルアルデヒドをシクロヘキサンカルボアルデヒドの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 413.3. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.48 (d, J=7.1 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.00 (d, J=7.2 Hz, 1H), 3.90 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.74 (d, J=13.7 Hz, 1H), 3.63 (d, J=13.7 Hz, 1H), 3.48 (s, 1H), 3.23-3.01 (m, 3H), 2.89 (t, J=7.0 Hz, 5H), 2.75-2.50 (m, 2H), 2.12-1.99 (m, 1H), 1.95-1.69 (m, 2H), 1.05 (t, J=6.1 Hz, 6H), 0.96 (t, J=7.4 Hz, 3H), NHプロトンは溶媒交換のため観察されなかった。

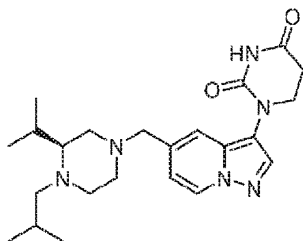
40

50

【0595】

実施例229。(S)-1-(5-((4-イソブチル-3-イソプロピルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製

【化127】



10

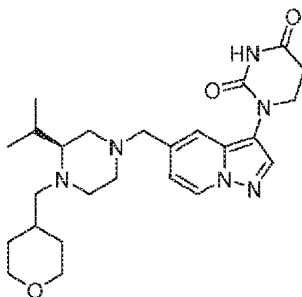
実施例192の方法を使用して、(S)-((4-(tert-ブトキシカルボニル)-3-イソプロピルピペラジン-1-イル)メチル)トリフルオロボラートを、tert-ブチル(S)-2-メチル-4-((トリフルオロ-4-ボラネイル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシラート、カリウム塩の代わりに使用し、イソブチルアルデヒドをシクロヘキサンカルボアルデヒドの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 427.5. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.48 (d, J=7.4 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.00 (dd, J=6.9, 1.8 Hz, 1H), 3.90 (t, J=6.8 Hz, 2H), 3.86-3.53 (m, 3H), 3.41-2.95 (m, 4H), 2.89 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.55 (d, J=44.4 Hz, 4H), 2.12 (s, 1H), 1.11-1.01 (m, 9H), 1.00 (s, 3H), NHプロトンは溶媒交換のため観察されなかった。

20

【0596】

実施例230。(S)-1-(5-((3-イソプロピル-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製

【化128】



30

実施例192の方法を使用して、(S)-((4-(tert-ブトキシカルボニル)-3-イソプロピルピペラジン-1-イル)メチル)トリフルオロボラートを、tert-ブチル(S)-2-メチル-4-((トリフルオロ-4-ボラネイル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシラート、カリウム塩の代わりに使用し、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボアルデヒドをシクロヘキサンカルボアルデヒドの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 469.2. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.49 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.00 (dd, J=7.2, 1.8 Hz, 1H), 3.95 (dd, J=11.5, 4.2 Hz, 2H), 3.90 (t, J=6.8 Hz, 2H), 3.85 (d, J=13.7 Hz, 1H), 3.72 (d, J=13.6 Hz, 1H), 3.53-3.38 (m, 3H), 3.18-2.92 (m, 5H), 2.89

40

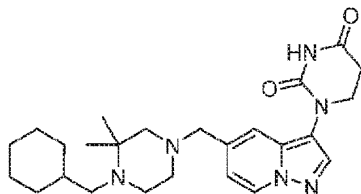
50

(t, $J=6.8\text{ Hz}$, 2H), 2.59 (t, $J=10.8\text{ Hz}$, 2H), 2.50 (dd, $J=12.6, 10.0\text{ Hz}$, 1H), 2.41–2.28 (m, 1H), 2.07–1.94 (m, 1H), 1.79 (d, $J=13.4\text{ Hz}$, 1H), 1.65 (d, $J=13.2\text{ Hz}$, 1H), 1.44–1.25 (m, 2H), 1.01 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 3H), 0.95 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 3H), NHプロトンは溶媒交換のため観察されなかった。

【0597】

実施例231。1-(5-(4-(シクロヘキシルメチル)-3,3-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製

【化129】

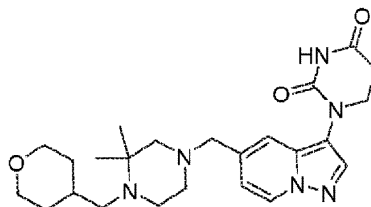


実施例192の方法を使用して、(4-(tert-ブトキシカルボニル)-3,3-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)トリフルオロボラートを、tert-ブチル(S)-2-メチル-4-((トリフルオロ-4-ボラネイル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート、カリウム塩の代わりに使用して調製した。LCMS $[M+H]^+$: 453.3. ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.52 (s, 1H), 8.46 (d, $J=7.2\text{ Hz}$, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.00 (dd, $J=7.4, 1.7\text{ Hz}$, 1H), 3.89 (t, $J=6.8\text{ Hz}$, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.89 (t, $J=6.8\text{ Hz}$, 2H), 2.99–2.32 (m, 5H), 1.92–1.59 (m, 6H), 1.42–1.15 (m, 10H), 1.04 (q, $J=11.4\text{ Hz}$, 2H), NHプロトンは溶媒交換のため観察されなかった。

【0598】

実施例232。1-(5-(3,3-ジメチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製

【化130】



実施例192の方法を使用して、(4-(tert-ブトキシカルボニル)-3,3-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)トリフルオロボラートを、tert-ブチル(S)-2-メチル-4-((トリフルオロ-4-ボラネイル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート、カリウム塩の代わりに使用し、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボアルデヒドをシクロヘキサンカルボアルデヒドの代わりに使用して調製した。LCMS $[M+H]^+$: 455.1. ^1H NMR (300 MHz, メタノール- d_4) δ 8.45 (d, $J=7.2\text{ Hz}$, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.98 (d, $J=7.3\text{ Hz}$, 1H), 3.94 (d, $J=12.8\text{ Hz}$, 1H), 3.88 (t, $J=6.8\text{ Hz}$, 2H), 3.71–3.31 (m, 9H), 3.05 (s, 5H), 2.87 (t, $J=6.7\text{ Hz}$, 2H), 2.08

10

20

30

40

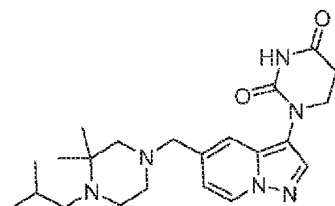
50

− 1.58 (m, 3H), 1.32 (d, J = 24.2 Hz, 7H). NHプロトンは溶媒交換のため観察されなかった。

【0599】

実施例233。1-(5-((4-イソブチル-3,3-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4-(1H,3H)-ジオンの調製

【化131】



10

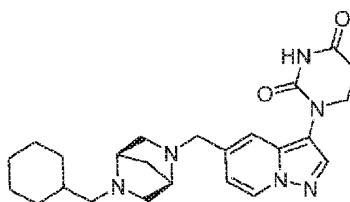
実施例192の方法を使用して、((4-(tert-ブトキシカルボニル)-3,3-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)トリフルオロボラートを、tert-ブチル(S)-2-メチル-4-((トリフルオロ-4-ボラネイル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシラート、カリウム塩の代わりに使用し、イソブチルアルデヒドをシクロヘキサンカルボアルデヒドの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 413.3. ¹H NMR (300 MHz, メタノール-d₄) δ 8.47 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.00 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.90 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.81-3.36 (m, 2H), 3.11 (d, J = 39.0 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.83-2.42 (m, 3H), 2.01 (ddd, J = 25.6, 12.6, 5.4 Hz, 2H), 1.59-1.20 (m, 8H), 1.08 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

20

【0600】

実施例234。1-(5-(((1R,4R)-5-(シクロヘキシルメチル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4-(1H,3H)-ジオンの調製

【化132】



30

実施例192の方法を使用して、カリウム(((1R,4R)-5-(tert-ブトキシカルボニル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)メチル)トリフルオロボラートを、tert-ブチル(S)-2-メチル-4-((トリフルオロ-4-ボラネイル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシラートの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 437.2.

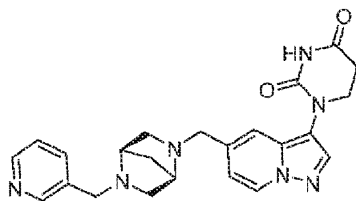
40

【0601】

実施例235。1-(5-(((1R,4R)-5-(ピリジン-3-イルメチル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4-(1H,3H)-ジオンの調製

50

【化 1 3 3】

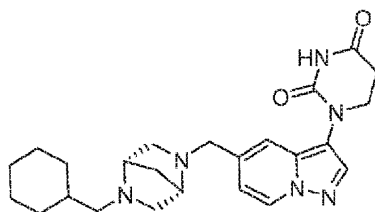


実施例 192 の方法を使用して、カリウム (((1R, 4R) - 5 - (tert-ブトキシカルボニル) - 2, 5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イル) メチル) トリフルオロボラートを、tert-ブチル (S) - 2-メチル-4- ((トリフルオロ- l 4-ボラネイル) メチル) ピペラジン-1-カルボキシラートの代わりに使用し、ニコチンアルデヒドをシクロヘキサンカルボアルデヒドの代わりに使用して調製した。LCMS $[M+H]^+$: 432.2. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.80 (brs, 1H), 8.60 (d, $J=7.2\text{ Hz}$, 1H), 8.42 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.90 (brs, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.07 (d, $J=7.2\text{ Hz}$, 1H), 4.49-4.44 (m, 1H), 4.32-4.20 (m, 3H), 4.08-3.87 (m, 5H), 3.62-3.61 (m, 3H), 3.04-3.01 (m, 1H), 2.90 (t, $J=6.8\text{ Hz}$, 2H), 2.31 (s, 2H), NHプロトンは溶媒交換のため観察されなかった。

【0602】

実施例 236. 1- (5- (((1S, 4S) - 5- (シクロヘキシルメチル) - 2, 5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イル) メチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオンの調製

【化 1 3 4】



実施例 192 の方法を使用して、カリウム (((1S, 4S) - 5- (tert-ブトキシカルボニル) - 2, 5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イル) メチル) トリフルオロボラートを、tert-ブチル (S) - 2-メチル-4- ((トリフルオロ- l 4-ボラネイル) メチル) ピペラジン-1-カルボキシラートの代わりに使用して調製した。LCMS $[M+H]^+$: 437.2. ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.46 (d, $J=7.2\text{ Hz}$, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.02 (d, $J=7.4\text{ Hz}$, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.97-3.86 (m, 2H), 3.83-3.54 (m, 2H), 3.28 (s, 1H), 3.19-2.95 (m, 3H), 2.95-2.84 (m, 2H), 2.84-2.61 (m, 1H), 2.23 (d, $J=11.7\text{ Hz}$, 1H), 2.13-2.04 (m, 1H), 1.91-1.69 (m, 6H), 1.59 (s, 1H), 1.42-1.20 (m, 4H), 1.15-0.95 (m, 2H), NHプロトンは溶媒交換のため観察されなかった。

【0603】

実施例 237. 1- (5- (((1S, 4S) - 5- (ピリジン-3-イルメチル) - 2, 5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イル) メチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオンの調製

10

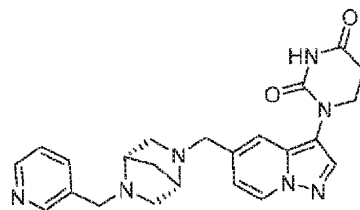
20

30

40

50

【化 1 3 5】

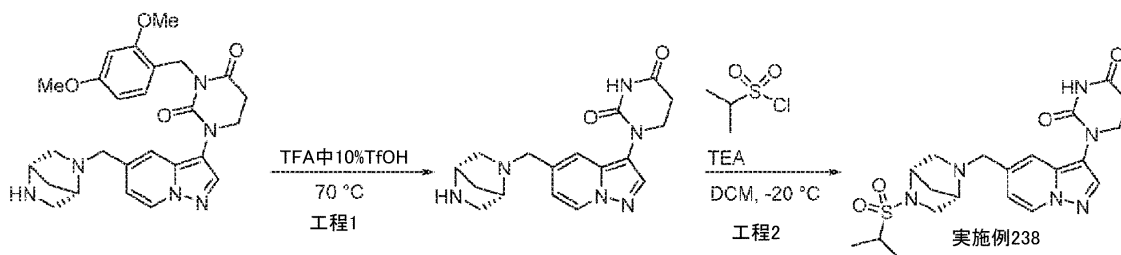


実施例 192 の方法を使用して、カリウム（（（1S, 4S）-5-（tert-ブトキシカルボニル）-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル）メチル）トリフルオロボラートを、tert-ブチル（S）-2-メチル-4-（（トリフルオロ- α -4-ボラネイル）メチル）ピペラジン-1-カルボキシラートの代わりに使用し、ニコチンアルデヒドをシクロヘキサンカルボアルデヒドの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 432.1. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.83 (s, 1H), 8.75 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.59 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.52 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.96 (t, J=6.9 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.07 (dd, J=7.2, 1.9 Hz, 1H), 4.49 (d, J=13.3 Hz, 1H), 4.33 (d, J=13.2 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.20 (d, J=14.7 Hz, 1H), 4.05 (d, J=14.7 Hz, 1H), 3.93 (t, J=6.8 Hz, 2H), 3.84 (s, 1H), 3.62 (d, J=11.8 Hz, 1H), 3.38-3.19 (m, 2H), 3.01 (dd, J=12.0, 2.7 Hz, 1H), 2.89 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.31 (s, 2H), NHプロトンは溶媒交換のため観察されなかった。

【0604】

実施例 238。1-（5-（（（1S, 4S）-5-（イソプロピルスルホニル）-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル）メチル）ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル）ジヒドロピリミジン-2, 4（1H, 3H）-ジオンの調製

【化 1 3 6】



工程 1。1-（5-（（（1S, 4S）-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル）メチル）ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル）ジヒドロピリミジン-2, 4（1H, 3H）-ジオン

1-（5-（（（1S, 4S）-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル）メチル）ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル）-3-（2, 4-ジメトキシベンジル）ジヒドロピリミジン-2, 4（1H, 3H）-ジオン（175 mg、0.32 mmol）[実施例 236 で調製] の TFA（5 mL）中の攪拌されている溶液に、TfOH（0.2 mL）を加え、反応混合物を 2 時間 70 °C で攪拌した。反応物を濃縮して粗製化合物を得た。粗製化合物を、DCM 中 10% MeOH に溶解させ、Amberlyst-A21（遊離塩基）樹脂により塩基性化し、次いで濾過した。濾液を濃縮して、1-（5-（（（1S, 4S）-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル）メチル）ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル）ジヒドロピリミジン-2, 4（1H, 3H）-ジオン（150 mg、粗製物）を得た。LCMS [M+H]⁺: 34

1. 3.

【0605】

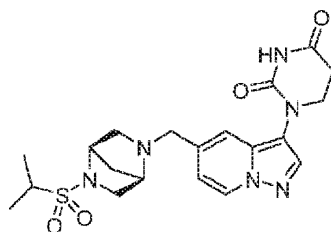
工程2。1- (5- (((1S, 4S) -5- (イソプロピルスルホニル) -2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) メチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオン

1- (5- (((1S, 4S) -2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) メチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオン (130mg、0.38mmol) のDCM (5mL) 中の攪拌されている溶液に、Et₃N (0.076mL、0.76mmol) 及びプロパン-2-スルホニルクロリド (0.035mL、0.45mmol) を-20℃で加えた。反応混合物を2時間0℃で攪拌し、次いでメタノールによりクエンチし、濃縮すると、粗製化合物を得た。粗製化合物を、移動相：A=水中0.1% TFA、B=アセトニトリル、カラム：ATLANTIS (250mm×21.2mm)、5.0μ、流量：20mL/分を使用して分取HPLCにより精製した。回収したフラクションを減圧下で濃縮して、1- (5- (((1S, 4S) -5- (イソプロピルスルホニル) -2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) メチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオン (12mg、0.022mmol、収率5.8%) を灰白色の固体として得た。LCMS [M+H]⁺: 447.2. HPLC: Rt=5.406分。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ 8.63 (dd, J=7.2, 3.1Hz, 1H), 8.15 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.83 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.07 (dd, J=7.4, 2.1Hz, 1H), 4.59 (dd, J=13.5, 7.5Hz, 3H), 4.44 (d, J=12.3Hz, 1H), 3.95 (t, J=6.8Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.50 (d, J=9.1Hz, 1H), 2.91 (t, J=6.8Hz, 2H), 2.47 (d, J=12.0Hz, 1H), 2.23 (d, J=13.0Hz, 1H), 1.49 (d, J=2.2Hz, 2H), 1.35 (d, J=6.8Hz, 6H), NHプロトンは溶媒交換のため観察されなかった。

【0606】

実施例239。1- (5- (((1R, 4R) -5- (イソプロピルスルホニル) -2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) メチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオンの調製

【化137】

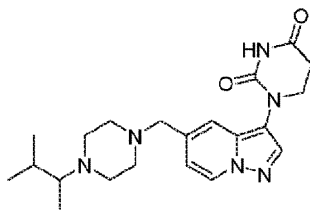


実施例238の方法を使用して、1- (5- (((1R, 4R) -2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) メチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) -3- (2, 4-ジメトキシベンジル) ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオン [実施例234で調製] を、1- (5- (((1S, 4S) -2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) メチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) -3- (2, 4-ジメトキシベンジル) ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオンの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 446.8.

【0607】

実施例240。1- (5- ((4- (3-メチルブタン-2-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオン (実施例240) の調製

【化 1 3 8】

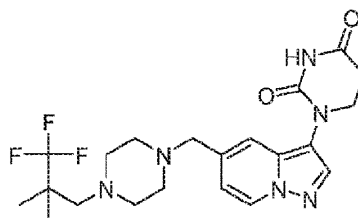


実施例 156、工程 1 及び 4 の方法を使用して、カリウムトリフルオロ（（4-（3-メチルブタン-2-イル）ピペラジン-1-イル）メチル）ボラートを、カリウム { [4-（tert-ブトキシカルボニル）-1-ピペラジニル] メチル } （トリフルオロ）ボラートの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 399.0. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.47 (d, J=7.1 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.99 (d, J=7.2 Hz, 1H), 3.90 (t, J=6.7 Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.31 (m, 4H), 3.07 (d, J=6.5 Hz, 1H), 2.89 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.81 (bs, 4H), 2.30-2.16 (m, 1H), 1.25 (d, J=6.7 Hz, 3H), 1.04 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.97 (d, J=6.7 Hz, 3H).

【0608】

実施例 241。1-（5-（（4-（3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル）ピペラジン-1-イル）メチル）ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル）ジヒドロピリミジン-2,4（1H,3H）-ジオンの調製

【化 1 3 9】



実施例 156、工程 1 及び 4 の方法を使用して、カリウムトリフルオロ（（4-（3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル）ピペラジン-1-イル）メチル）ボラートを、カリウム { [4-（tert-ブトキシカルボニル）-1-ピペラジニル] メチル } （トリフルオロ）ボラートの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 453.2. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.61 (d, J=7.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.00 (dd, J=7.3, 1.9 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.93 (t, J=6.8 Hz, 2H), 3.48 (d, J=12.2 Hz, 1H), 3.08 (t, J=11.8 Hz, 1H), 2.98-2.67 (m, 8H), 2.55 (d, J=10.8 Hz, 2H), 1.14 (d, J=2.1 Hz, 6H). NHプロトンは溶媒交換のため観察されなかった。

【0609】

実施例 242。1-（5-（（4-（シクロヘキシルメチル）-3-オキソピペラジン-1-イル）メチル）ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル）ジヒドロピリミジン-2,4（1H,3H）-ジオンの調製

10

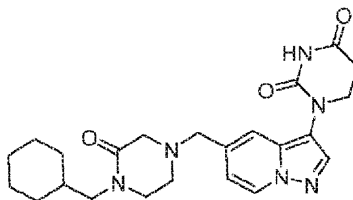
20

30

40

50

【化 1 4 0】

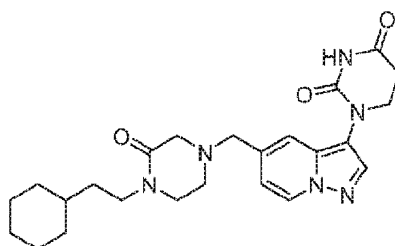


実施例 156、工程 1 及び 4 の方法を使用して、カリウム（（4-（シクロヘキシルメチル）-3-オキソピペラジン-1-イル）メチル）トリフルオロボラートを、カリウム { [4-（tert-ブトキシカルボニル）-1-ピペラジニル] メチル } （トリフルオロ）ボラートの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 439.2. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.50 (d, J=7.1 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.00 (dd, J=7.1, 1.8 Hz, 1H), 3.90 (t, J=6.7 Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.43 (t, J=5.5 Hz, 2H), 3.38-3.31 (m, 2H), 3.25 (d, J=7.2 Hz, 2H), 2.89 (t, J=6.8 Hz, 4H), 1.80-1.59 (m, 6H), 1.24 (q, J=9.3, 6.0 Hz, 3H), 0.97 (q, J=11.9 Hz, 2H), NHプロトンは溶媒交換のため観察されなかった。

【0610】

実施例 243。1-（5-（（4-（2-シクロヘキシルエチル）-3-オキソピペラジン-1-イル）メチル）ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル）ジヒドロピリミジン-2,4（1H,3H）-ジオンの調製

【化 1 4 1】



実施例 156、工程 1 及び 4 の方法を使用して、カリウム（（4-（2-シクロヘキシルエチル）-3-オキソピペラジン-1-イル）メチル）トリフルオロボラートを、カリウム { [4-（tert-ブトキシカルボニル）-1-ピペラジニル] メチル } （トリフルオロ）ボラートの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 452.9. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.52 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.00 (dd, J=7.1, 1.9 Hz, 1H), 4.01-3.78 (m, 3H), 3.51-3.38 (m, 5H), 3.12-2.96 (m, 2H), 2.89 (t, J=6.8 Hz, 2H), 1.83-1.60 (m, 5H), 1.46 (dt, J=9.7, 6.8 Hz, 2H), 1.37-1.15 (m, 5H), 0.96 (qd, J=14.1, 12.9, 4.4 Hz, 2H), NHプロトンは溶媒交換のため観察されなかった。

【0611】

実施例 244。（R）-1-（5-（（4-（シクロヘキシルメチル）-3-（メトキシメチル）ピペラジン-1-イル）メチル）ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル）ジヒドロピリミジン-2,4（1H,3H）-ジオンの調製

10

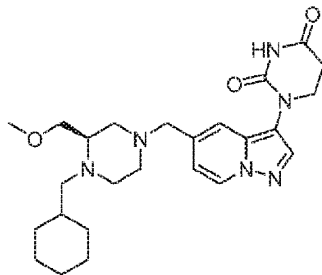
20

30

40

50

【化 1 4 2】



10

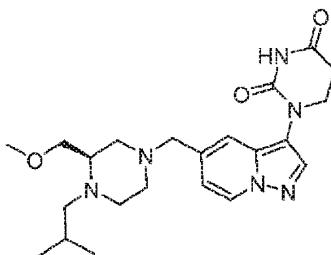
実施例 156、工程 1 及び 4 の方法を使用して、カリウム (R) - ((4 - (シクロヘキシルメチル) - 3 - (メトキシメチル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) トリフルオロボラートを、カリウム { [4 - (tert-ブトキシカルボニル) - 1 - ピペラジニル] メチル } (トリフルオロ) ボラートの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 469.4. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.46 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 3.89 (t, J=6.8 Hz, 2H), 3.70-3.53 (m, 4H), 3.36 (s, 4H), 3.19 (s, 1H), 3.03 (dd, J=12.0, 8.2 Hz, 1H), 2.97-2.82 (m, 5H), 2.67-2.47 (m, 3H), 1.90 (d, J=13.1 Hz, 1H), 1.82-1.63 (m, 5H), 1.41-1.18 (m, 4H), 1.09-0.92 (m, 2H), NHプロトンは溶媒交換のため観察されなかった。

20

【0612】

実施例 245。 (R) - 1 - (5 - ((4 - イソブチル - 3 - (メトキシメチル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオンの調製

【化 1 4 3】



30

実施例 156、工程 1 及び 4 の方法を使用して、カリウム (R) - トリフルオロ ((4 - イソブチル - 3 - (メトキシメチル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) ボラートを、カリウム { [4 - (tert-ブトキシカルボニル) - 1 - ピペラジニル] メチル } (トリフルオロ) ボラートの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 429.3. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.46 (d, J=7.1 Hz, 1H), 8.42 (1H, s), 8.02 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.98 (d, J=7.1 Hz, 1H), 3.89 (t, J=6.7 Hz, 2H), 3.73-3.56 (m, 4H), 3.45 (d, J=13.1 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.31 (s, 1H), 3.12-2.96 (m, 2H), 2.94-2.84 (m, 4H), 2.72 (dd, J=13.0, 5.5 Hz, 1H), 2.67-2.55 (m, 2H), 2.05 (h, J=6.8 Hz, 1H), 1.03 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.01 (d, J=6.8 Hz, 3H), NHプロトンは溶媒交換のため観察されなかった。

40

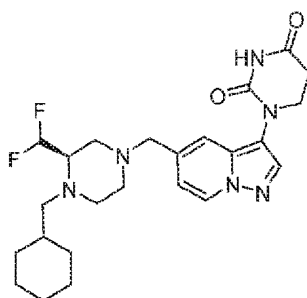
【0613】

実施例 246。 (R) - 1 - (5 - ((4 - (シクロヘキシルメチル) - 3 - (ジフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン - 3 - イル

50

）ジヒドロピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオンの調製

【化１４４】



10

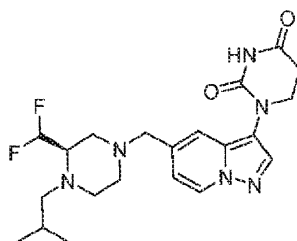
実施例１５６、工程１及び４の方法を使用して、カリウム（Ｒ）－（（４－（シクロヘキシルメチル）－３－（ジフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）メチル）トリフルオロボラートを、カリウム〔〔４－（tert-ブトキシカルボニル）－１－ピペラジニル〕メチル〕（トリフルオロ）ボラートの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 475.4. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.56 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.01 (dd, J=7.4, 2.0 Hz, 1H), 6.35 (t, J=54.3 Hz, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.92 (t, J=6.8 Hz, 2H), 3.53 (t, J=17.9 Hz, 1H), 3.10 (d, J=49.1 Hz, 4H), 2.89 (t, J=6.8 Hz, 3H), 2.59 (s, 1H), 2.12 (dd, J=35.5, 24.8 Hz, 1H), 1.98-1.45 (m, 7H), 1.26 (dq, J=21.1, 12.4, 11.8 Hz, 4H), 1.08-0.83 (m, 2H), NHプロトンは溶媒交換のため観察されなかった。

20

【０６１４】

実施例２４７。（Ｒ）－１－（５－（（３－（ジフルオロメチル）－４－イソブチルピペラジン－１－イル）メチル）ピラゾロ〔１，５－a〕ピリジン－３－イル）ジヒドロピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオンの調製

【化１４５】



30

実施例１５６、工程１及び４の方法を使用して、カリウム（Ｒ）－（（３－（ジフルオロメチル）－４－イソブチルピペラジン－１－イル）メチル）トリフルオロボラートを、カリウム〔〔４－（tert-ブトキシカルボニル）－１－ピペラジニル〕メチル〕（トリフルオロ）ボラートの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 434.7. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.58 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.01 (dd, J=7.1, 1.9 Hz, 1H), 6.34 (t, J=54.1 Hz, 1H), 4.23 (d, J=24.8 Hz, 2H), 3.92 (t, J=6.7 Hz, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.12 (m, 4H), 2.90 (t, J=6.7 Hz, 4H), 2.52 (s, 1H), 1.90 (s, 1H), 1.04-0.84 (m, 6H), NHプロトンは溶媒交換のため観察されなかった。

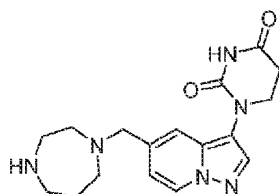
40

【０６１５】

実施例２４８。１－（５－（（１，４－ジアゼパン－１－イル）メチル）ピラゾロ〔１，

50

5-a] ピリジン-3-イル) ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオンの調製
【化146】

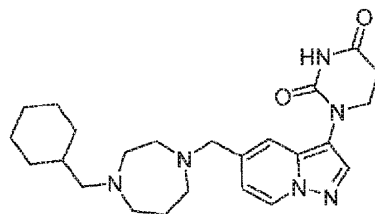


実施例192、工程1及び4の方法を使用して、カリウム ((4-(tert-ブトキシカルボニル)-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル)トリフルオロボラートを、tert-ブチル(S)-2-メチル-4-((トリフルオロ-4-ボラネイル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシラート、カリウム塩の代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 343.1. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.56 (t, J=6.8 Hz, 1H), 8.10 (d, J=4.4 Hz, 1H), 7.71 (d, J=21.5 Hz, 1H), 7.14-6.99 (m, 1H), 4.27 (d, J=44.9 Hz, 2H), 3.92 (t, J=6.7 Hz, 2H), 3.68 (t, J=4.7 Hz, 2H), 3.60-3.50 (m, 3H), 3.45-3.37 (m, 2H), 3.26 (s, 1H), 2.89 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.29-2.16 (m, 2H), NHプロトンは溶媒交換のため観察されなかった。

【0616】

実施例249。1-(5-((4-(シクロヘキシルメチル)-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオンの調製

【化147】



実施例192の方法を使用して、カリウム ((4-(tert-ブトキシカルボニル)-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル)トリフルオロボラートを、tert-ブチル(S)-2-メチル-4-((トリフルオロ-4-ボラネイル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシラート、カリウム塩の代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 439.2. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.52 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.03 (dd, J=7.3, 2.0 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.91 (t, J=6.8 Hz, 2H), 3.51 (s, 4H), 3.23 (s, 1H), 3.14-3.03 (m, 5H), 2.90 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.25-2.10 (m, 2H), 1.87-1.66 (m, 6H), 1.44-1.19 (m, 4H), 1.07 (t, J=11.7 Hz, 2H), NHプロトンは溶媒交換のため観察されなかった。

【0617】

実施例250。1-(5-((4-イソブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオンの調製

10

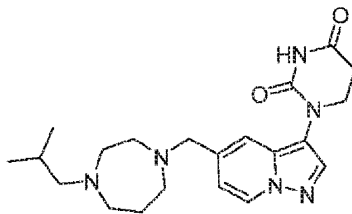
20

30

40

50

【化148】

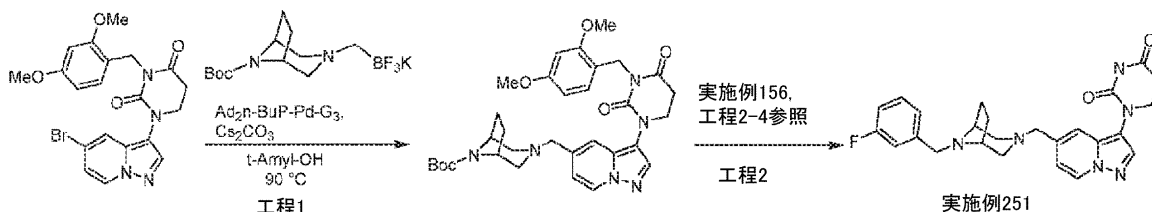


実施例192の方法を使用して、カリウム（（4-（tert-ブトキシカルボニル）-1,4-ジアゼパン-1-イル）メチル）トリフルオロボラートを、tert-ブチル（S）-2-メチル-4-（（トリフルオロ-4-ボラネイル）メチル）ピペラジーン-1-カルボキシラート、カリウム塩の代わりに使用し、イソブチルアルデヒドをシクロヘキサンカルボアルデヒドの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 399.3. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.44 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.02 (d, J=6.6 Hz, 1H), 3.88 (t, J=7.2 Hz, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.14-3.07 (m, 4H), 2.90-2.69 (m, 8H), 1.97 (m, 3H), 0.97 (d, J=6.6 Hz, 6H), NHプロトンは溶媒交換のため観察されなかった。

【0618】

実施例251。1-（5-（（（1R, 5S）-8-（3-フルオロベンジル）-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル）メチル）ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル）ジヒドロピリミジン-2,4（1H, 3H）-ジオンの調製

【化149】



工程1。tert-ブチル（1R, 5S）-3-（（3-（3-（2,4-ジメトキシベンジル）-2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1（2H）-イル）ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル）メチル）-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラート

1-（5-ブromoピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル）-3-（2,4-ジメトキシベンジル）ジヒドロピリミジン-2,4（1H, 3H）-ジオン（600 mg、1.30 mmol）の室温のt-アミル-OH（6 mL）中の懸濁液に、Cs₂CO₃（2.6 mL、1.5 M水溶液）、カリウム（（（1R, 5S）-8-（tert-ブトキシカルボニル）-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル）メチル）トリフルオロボラート（518 mg、1.56 mmol）及びAd₂n-BuP-Pd-G₃（44 mg、0.06 mmol）を、グローブボックス中で加えた。反応混合物を、不活性雰囲気下で、90 °Cで16時間攪拌した。次いで、反応混合物を濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル中の酢酸エチルにより溶離）により精製して、tert-ブチル（1R, 5S）-3-（（3-（3-（2,4-ジメトキシベンジル）-2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1（2H）-イル）ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル）メチル）-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラートを薄黄色の固体として得た。LCMS [M+H]⁺: 605.2.

【0619】

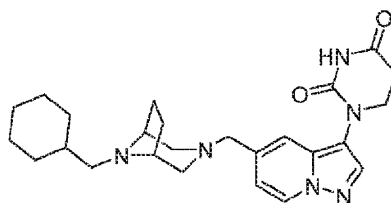
工程2：1-（5-（（（1R, 5S）-8-（3-フルオロベンジル）-3,8-ジア

ザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル) メチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオンを、実施例 156、工程 2~4 の方法を使用して、tert-ブチル (1R, 5S) -3-((3-(3-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2, 4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1 (2H)-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル) メチル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシラートを、tert-ブチル 4-((3-(3-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2, 4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1 (2H)-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル) メチル) ピペラジン-1-カルボキシラートの代わりに使用し、1-(ブロモメチル)-3-フルオロベンゼンを (ブロモメチル) シクロヘキサンの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 463.1. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ=10.43 (br s, 1H), 8.57 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.38-7.28 (m, 1H), 7.20-7.17 (m, 2H), 7.07-6.98 (m, 1H), 6.91-6.88 (m, 1H), 3.76 (t, J=6.8 Hz, 2H), 3.49-3.47 (m, 4H), 3.04 (br s, 2H), 2.76 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.54-2.52 (m, 2H), 2.32-2.25 (m, 2H), 1.94-1.83 (m, 2H), 1.81-1.71 (m, 2H). [0620]

10

実施例 252. 1-(5-((1R, 5S)-8-(シクロヘキシルメチル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル) メチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオンの調製 [化150]

20



実施例 156、工程 2~4 の方法を使用して、tert-ブチル (1R, 5S) -3-((3-(3-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2, 4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1 (2H)-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル) メチル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシラートを、tert-ブチル 4-((3-(3-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2, 4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1 (2H)-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル) メチル) ピペラジン-1-カルボキシラートの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 451.1. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.43 (br s, 1H), 8.56 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.89-6.87 (m, 1H), 3.75 (t, J=6.8 Hz, 2H), 3.45-3.42 (m, 2H), 3.01 (br s, 2H), 2.76 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.48 (br s, 2H), 2.24-2.21 (m, 2H), 2.06 (d, J=7.2 Hz, 2H), 1.87-1.53 (m, 9H), 1.09 (br s, 4H), 0.91-0.74 (m, 2H). [0621]

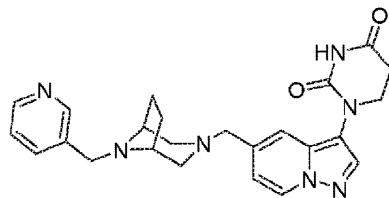
30

40

実施例 253. 1-(5-((1R, 5S)-8-(ピリジン-3-イルメチル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル) メチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオンの調製

50

【化 1 5 1】

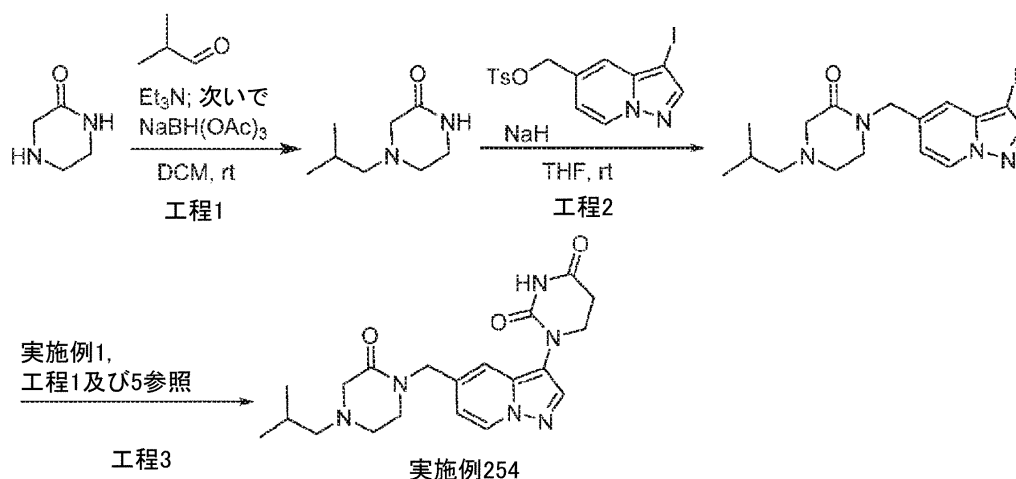


実施例 192、工程 2～4 の方法を使用して、tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - ((3 - (3 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 2, 4 - ジオキソテトラヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - イル) メチル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシラートを、tert-ブチル (S) - 4 - ((3 - (3 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 2, 4 - ジオキソテトラヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - イル) メチル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシラートの代わりに使用し、ニコチンアルデヒドをシクロヘキサンカルボアルデヒドの代わりに使用して調製した。還元的アミノ化を、THF / EtOH 中で NaBH_3CN 、 ZnCl_2 及び DIPEA により実施した。LCMS $[\text{M} + \text{H}]^+$: 446. 1. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.58 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.50 - 8.48 (m, 1H), 8.35 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.79 - 7.67 (m, 2H), 7.27 - 7.24 (m, 2H), 6.91 - 6.90 (m, 1H), 3.88 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.51 (d, $J = 16.0$ Hz, 4H), 3.10 (br s, 2H), 2.91 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.57 - 2.55 (m, 2H), 2.39 - 2.37 (m, 2H), 1.99 - 1.84 (m, 4H).

【0622】

実施例 254。1 - (5 - ((4 - イソブチル - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル) メチル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオンの調製

【化 1 5 2】



工程 1。4 - イソブチルピペラジン - 2 - オン

ピペラジン - 2 - オン (500 mg、4.99 mmol) の DCM (20 mL) 中の攪拌されている溶液に、TEA (2.0 mL 14.97 mmol) 及びイソプロピルアルデヒド (720 mg、9.98 mmol) を室温で加えた。混合物を 30 分間攪拌し、次いで $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2.1 g、9.98 mmol) を加えた。反応物を室温で 4 時間攪拌し、次いで DCM 及び水により希釈した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、4 - イソブチルピペラジン - 2 - オン (500 mg、粗製物) を得た。

LCMS [M+H]⁺: 157.0.

【0623】

工程2. 1-((3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)メチル)-4-イソブチルピペラジン-2-オン。

4-イソブチルピペラジン-2-オン(184mg、1.16mmol)の0℃のTHF(5mL)中の攪拌されている溶液に、NaH(88.0mg、2.23mmol)を加えた。混合物を30分間攪拌し、放置して室温に温めた。(3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)メチル4-メチルベンゼンスルホナート(500mg、1.16mmol)のTHF(5mL)溶液を加え、反応物を室温で1時間攪拌した。反応物をEtOAc及び水により希釈し、有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中60%EtOAcにより溶離)により精製して、1-((3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)メチル)-4-イソブチルピペラジン-2-オン(130mg)を得た。LCMS [M+H]⁺: 413.0.

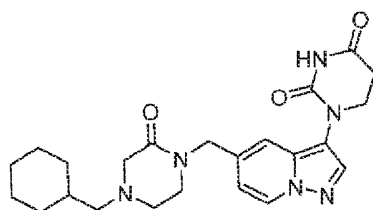
【0624】

工程3: 1-(5-((4-イソブチル-2-オキソピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンを、実施例1、工程1及び5の方法を使用して、1-((3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)メチル)-4-イソブチルピペラジン-2-オンを、5-ブロモ-3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリジンの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 399.1. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 10.45(s, 1H), 8.60(d, J=7.6Hz, 1H), 8.16(brs, 2H), 8.03(s, 1H), 7.43(s, 1H), 6.73(d, J=7.2Hz, 1H), 4.54(s, 2H), 3.77(t, J=6.4Hz, 2H), 3.23-3.21(m, 2H), 3.05(s, 2H), 2.77(t, J=6.8Hz, 2H), 2.60-2.50(m, 2H), 2.11-2.09(m, 2H), 1.78-1.72(m, 1H), 0.85(d, J=6.4Hz, 6H).

【0625】

実施例255. 1-(5-((4-(シクロヘキシルメチル)-2-オキソピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製

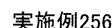
【化153】



実施例254の方法を使用して、シクロヘキサンカルボアルデヒドをイソプロピルアルデヒドの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 439.2. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.45(s, 1H), 8.60(d, J=7.3Hz, 1H), 8.33(s, 1H), 8.03(s, 1H), 7.43(s, 1H), 6.73(dd, J=7.3, 1.9Hz, 1H), 4.54(s, 2H), 3.77(t, J=6.7Hz, 2H), 3.21(t, J=5.4Hz, 2H), 3.04(s, 2H), 2.77(t, J=6.7Hz, 2H), 2.58(t, J=5.5Hz, 2H), 2.53-2.50(m, 1H), 2.14(d, J=7.3Hz, 2H), 1.76-1.56(m, 5H), 1.47(ddt, J=10.3, 6.2, 3.3Hz, 1H), 1.29-1.07(m, 3H), 0.82(q, J=11.5Hz, 2H).

【0626】

10



20

30

40

50

ol) の DMF (1 mL) 溶液を加えた。混合物を 1 時間室温で攪拌した。反応物を EtOAc 及び水により希釈し、有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製化合物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 30% EtOAc により溶離) により精製して、5-((3S, 5R)-3, 5-ジメチル-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3-ヨードピラゾロ[1, 5-a]ピリジン (80 mg、0.17 mmol、収率 40%) を得た。LCMS [M+H]⁺: 469.0.

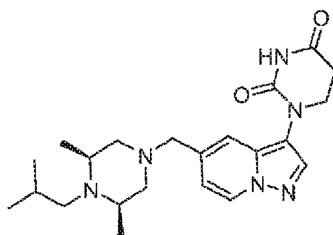
【0629】

工程 4: 1-(5-((3S, 5R)-3, 5-ジメチル-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを、実施例 1、工程 1 及び 5 の方法を使用して、5-((3S, 5R)-3, 5-ジメチル-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3-ヨードピラゾロ[1, 5-a]ピリジンを、5-ブromo-3-ヨードピラゾロ[1, 5-a]ピリジンの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 455.4.¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.46 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.99-6.97 (m, 1H), 3.97-3.87 (m, 4H), 3.63 (s, 2H), 3.42 (t, J=11.6 Hz, 4H), 3.05-2.98 (m, 4H), 2.88 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.30-2.25 (m, 2H), 1.94-1.93 (m, 2H), 1.79-1.75 (m, 2H), 1.42-1.28 (m, 7H).

【0630】

実施例 257. 1-(5-((3S, 5R)-4-イソブチル-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオンの調製

【化 155】



実施例 256 の方法を使用して、イソブチルアルデヒドを、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボアルデヒドの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 413.2.¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.46 (d, J=7.1 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.99 (dd, J=7.1, 1.8 Hz, 1H), 3.90 (t, J=6.7 Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.30-3.13 (m, 2H), 3.00-2.77 (m, 6H), 2.21 (t, J=10.7 Hz, 2H), 2.00-1.85 (m, 1H), 1.26 (s, 2H), 1.25 (s, 2H), 1.05 (s, 2H), 1.04 (s, 2H). NH プロTON は溶媒交換のため観察されなかった。

【0631】

実施例 258. 1-(5-((3S, 5S)-4-(シクロヘキシルメチル)-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオンの調製

10

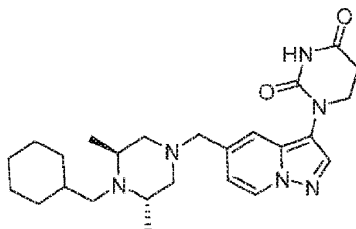
20

30

40

50

【化 1 5 6】

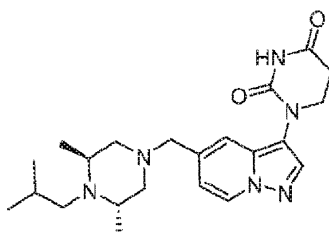


実施例 2 5 6 の方法を使用して、tert-ブチル (3 S, 5 S) - 3, 5 - ジメチル
 ピペラジン-1-カルボキシラートを、tert-ブチル (3 S, 5 R) - 3, 5 - ジメ
 チルピペラジン-1-カルボキシラートの代わりに使用し、シクロヘキサンカルボアルデ
 ヒドを、テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-カルボアルデヒドの代わりに使用して調製し
 た。LCMS [M+H]⁺: 453. 2. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.51 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.56 (s,
 1H), 7.01 (d, J=7.7 Hz, 1H), 3.95-3.64 (m, 6H), 3.
 20-2.49 (m, 8H), 1.91-1.65 (m, 6H), 1.59-1.17
 (m, 9H), 1.08 (q, J=12.0 Hz, 2H). NHプロトンは溶媒交換のため観察されなかった。

【0 6 3 2】

実施例 2 5 9. 1 - (5 - ((3 S, 5 S) - 4 - イソブチル - 3, 5 - ジメチルピペ
 ラジン-1-イル) メチル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン-3-イル) ジヒドロピリ
 ミジン-2, 4 (1 H, 3 H) - ジオン (実施例 2 5 9) の調製

【化 1 5 7】



実施例 2 5 6 の方法を使用して、tert-ブチル (3 S, 5 S) - 3, 5 - ジメチル
 ピペラジン-1-カルボキシラートを、tert-ブチル (3 S, 5 R) - 3, 5 - ジメ
 チルピペラジン-1-カルボキシラートの代わりに使用し、イソブチルアルデヒドを、テ
 トラヒドロ-2 H-ピラン-4-カルボアルデヒドの代わりに使用して調製した。LCM
 S [M+H]⁺: 413. 2. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.
 47 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.
 49 (s, 1H), 7.00 (d, J=7.1 Hz, 1H), 3.90 (t, J=6.
 7 Hz, 2H), 3.82 (s, 1H), 3.76-3.51 (m, 3H), 3.09 (
 dd, J=13.4, 9.7 Hz, 1H), 3.04-2.93 (m, 2H), 2.93
 -2.75 (m, 3H), 2.62 (d, J=12.5 Hz, 1H), 2.46 (t, J
 =11.2 Hz, 1H), 2.16-2.01 (m, 1H), 1.50-1.33 (m,
 7H), 1.06 (t, J=6.9 Hz, 7H). NHプロトンは溶媒交換のため観察され
 なかった。

【0 6 3 3】

実施例 2 6 0. (S) - 1 - (5 - ((ヘキサヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン-2
 (1 H) - イル) メチル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン-3-イル) ジヒドロピリミ
 ジン-2, 4 (1 H, 3 H) - ジオン (実施例 2 6 0) の調製

10

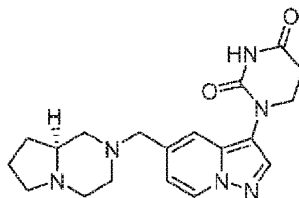
20

30

40

50

【化 1 5 8】

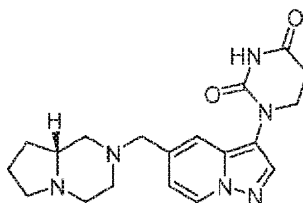


実施例 1 5 6、工程 1 及び 4 の方法を使用して、カリウム (S) -トリフルオロ (ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2 (1H) -イル) メチル) ボラートを、カリウム { [4- (tert-ブトキシカルボニル) -1-ピペラジニル] メチル} (トリフルオロ) ボラートの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 369. 3. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8. 46 (d, J=7. 2 Hz, 1H), 8. 03 (s, 1H), 7. 52 (d, J=0. 4 Hz, 1H), 7. 03-7. 01 (m, 1H), 3. 93-3. 89 (m, 2H), 3. 74-3. 57 (m, 2H), 3. 12-2. 99 (m, 3H), 2. 95-2. 82 (m, 3H), 2. 42-2. 29 (m, 2H), 2. 25-2. 19 (m, 2H), 2. 05-1. 95 (m, 1H), 1. 91-1. 78 (m, 3H), 1. 50-1. 36 (m, 1H) .

【0 6 3 4】

実施例 2 6 1。 (R) -1- (5- ((ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2 (1H) -イル) メチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオンの調製

【化 1 5 9】



実施例 1 5 6、工程 1 及び 4 の方法を使用して、カリウム (R) -トリフルオロ (ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2 (1H) -イル) メチル) ボラートを、カリウム { [4- (tert-ブトキシカルボニル) -1-ピペラジニル] メチル} (トリフルオロ) ボラートの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 369. 1. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ = 8. 47-8. 41 (m, 1H), 8. 01 (s, 1H), 7. 50 (d, J=0. 8 Hz, 1H), 7. 06-6. 92 (m, 1H), 3. 95-3. 86 (m, 2H), 3. 71-3. 60 (m, 2H), 3. 10-2. 97 (m, 3H), 2. 93-2. 83 (m, 3H), 2. 39-2. 29 (m, 2H), 2. 21 (d, J=8. 8 Hz, 2H), 2. 01-1. 96 (m, 1H), 1. 86-1. 74 (m, 3H), 1. 47-1. 33 (m, 1H) .

【0 6 3 5】

実施例 2 6 2。 (S) -1- (5- ((オクタヒドロ-2H-ピリド [1, 2-a] ピラジン-2-イル) メチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオンの調製

10

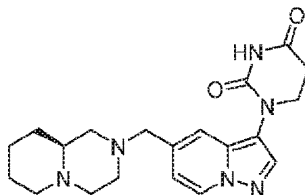
20

30

40

50

【化 1 6 0】

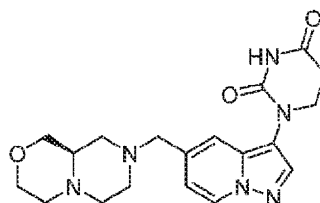


実施例 156、工程 1 及び 4 の方法を使用して、カリウム (S) -トリフルオロ ((オクタヒドロ-2H-ピリド [1, 2-a] ピラジノ-2-イル) メチル) ボラートを、カリウム { [4- (tert-ブトキシカルボニル) -1-ピペラジニル] メチル} (トリフルオロ) ボラートの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 383.1.¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.48 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.99 (dd, J=7.2, 1.9 Hz, 1H), 4.88 (br. s, 2H), 3.90 (t, J=6.8 Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.58-3.37 (m, 2H), 3.22-3.01 (m, 3H), 2.89 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.87-2.74 (m, 2H), 2.67-2.52 (m, 2H), 2.52-2.36 (m, 2H).

【0636】

実施例 263。 (R) -1- (5- ((ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8 (1H) -イル) メチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオンの調製

【化 1 6 1】



実施例 156、工程 1 及び 4 の方法を使用して、カリウム (R) -トリフルオロ ((ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8 (1H) -イル) メチル) ボラートを、カリウム { [4- (tert-ブトキシカルボニル) -1-ピペラジニル] メチル} (トリフルオロ) ボラートの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 385.3.¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.44 (d, J=7.1 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.97 (dd, J=7.1, 1.8 Hz, 1H), 3.91-3.82 (m, 3H), 3.72-3.58 (m, 4H), 3.24 (d, J=11.1 Hz, 1H), 2.98-2.71 (m, 6H), 2.61-2.38 (m, 4H), 1.99 (t, J=10.9 Hz, 1H). NHプロトンは溶媒交換のため観察されなかった。

【0637】

実施例 264。 (S) -1- (5- ((ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8 (1H) -イル) メチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオンの調製

10

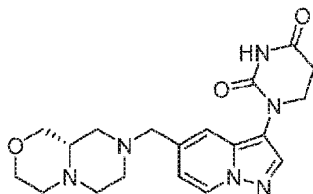
20

30

40

50

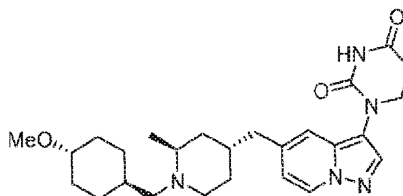
【化 1 6 2】



実施例 1 5 6、工程 1 及び 4 の方法を使用して、カリウム (S) -トリフルオロ (ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8 (1H) -イル) メチル) ボラートを、カリウム { [4- (tert-ブトキシカルボニル) -1-ピペラジニル] メチル} (トリフルオロ) ボラートの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 385.2. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.45 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.24 (brs, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.98 (dd, J=7.2 Hz, 1.2 Hz, 1H), 3.89-3.84 (m, 3H), 3.72-3.61 (m, 4H), 3.27-3.24 (m, 1H), 2.97-2.78 (m, 6H), 2.62-2.44 (m, 4H), 2.03-1.98 (m, 1H).

【0 6 3 8】

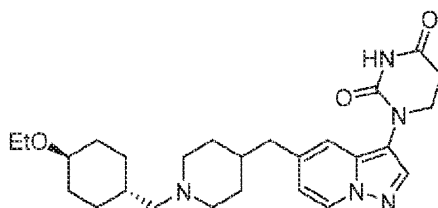
実施例 2 6 5。1- (5- (((2S, 4R) -1- ((1r, 4S) -4-メトキシシクロヘキシル) メチル) -2-メチルピペリジン-4-イル) メチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオンの調製
【化 1 6 3】



実施例 1 4 1 の方法を使用して、trans-4-メトキシシクロヘキサン-1-カルボアルデヒドを、4, 4-ジフルオロシクロヘキサン-1-カルボアルデヒドの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 468.1. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.55 (s, 1H), 8.43 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.83 (dd, J=7.1, 1.9 Hz, 1H), 3.89 (t, J=6.7 Hz, 2H), 3.62 (s, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.16 (ddd, J=15.1, 7.5, 4.4 Hz, 3H), 2.89 (t, J=6.7 Hz, 4H), 2.68 (d, J=7.3 Hz, 1H), 2.25-2.07 (m, 3H), 1.96-1.56 (m, 7H), 1.38-1.04 (m, 8H).

【0 6 3 9】

実施例 2 6 6。1- (5- ((1- ((1r, 4r) -4-エトキシシクロヘキシル) メチル) ピペリジン-4-イル) メチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオンの調製
【化 1 6 4】



10

実施例 267。1-(5-(1-(1-イソブチルピペリジン-4-イル)エチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製

20



5-ブロモピラゾロ[1, 5-a]ピリジン (3 g、15.2 mmol) のジオキサン (40 mL) 中の攪拌されている溶液に、Pd(PPh₃)₄ (877 mg、0.76 mmol)、ヘキサメチルニスズ (4.97 g、15.2 mmol) を加え、反応物を 4 時間 90 °C で攪拌した。完了後、反応混合物をセライトに通して濾過し、濃縮して、5-(トリメチルスタンニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン (3.2 g、粗製物) を得た。物質をさらに精製せずに使用した。LCMS [M+H]⁺: 282.9.

工程 2。ベンジル 4 - (ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - カルボニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

50

リドダイマー（390 mg、1.07 mmol）及びモレキュラーシーブ（500 mg）を加え、反応物を4時間60℃で撹拌した。完了後、反応混合物を濃縮した。粗製化合物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中50% EtOAcにより溶離）により精製して、ベンジル4-（ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボニル）ピペリジン-1-カルボキシラート（1.8 g、4.95 mmol、収率46%）を得た。LCMS [M+H]⁺: 364.0.

【0642】

工程3. ベンジル4-（1-（ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル）ビニル）ピペリジン-1-カルボキシラート

メチルトリフェニルホスホニウムブロミド（1.47 g、4.12 mmol）の0℃のTHF（10 mL）中の撹拌されている溶液に、1 M KOtBu（4.1 mL、4.12 mmol）をゆっくりと加えると、黄色になった。反応混合物を室温で30分間撹拌し、次いでベンジル4-（ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボニル）ピペリジン-1-カルボキシラート（0.50 g、1.37 mmol）のTHF（2 mL）溶液を0℃で滴加した。反応混合物をそのまま室温で3時間撹拌した。完了後、反応物を飽和NH₄Cl水溶液によりクエンチし、混合物を酢酸エチルにより希釈し、水で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製化合物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中30% EtOAcにより溶離）により精製して、ベンジル4-（1-（ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル）ビニル）ピペリジン-1-カルボキシラート（0.21 g、0.58 mmol、収率42%）を得た。¹H NMR（400 MHz, CD₃OD）δ 8.41（d, J=7.2 Hz, 1H）, 7.93（d, J=2.1 Hz, 1H）, 7.45（s, 1H）, 7.36-7.30（m, 4H）, 6.76（dd, J=7.2 Hz, 2.1 Hz, 1H）, 6.49（d, J=2.1 Hz, 1H）, 5.34（s, 1H）, 5.13-5.11（m, 3H）, 4.28（s, 2H）, 2.89-2.82（m, 2H）, 2.63-2.56（m, 2H）, 1.85-1.81（m, 2H）, 1.43-1.40（m, 2H）.

【0643】

工程4. 5-（1-（ピペリジン-4-イル）エチル）ピラゾロ[1,5-a]ピリジン

ベンジル4-（1-（ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル）ビニル）ピペリジン-1-カルボキシラート（0.20 g、0.55 mmol）の窒素雰囲気下のEtOH（10 mL）中の撹拌されている溶液に、Pd/C（0.10 g）を加えた。フラスコを排気し、バルーンからの水素で満たし、16時間室温で撹拌した。完了後、反応混合物をセライトに通して濾過し、EtOHに通して洗浄した。濾液を濃縮すると、5-（1-（ピペリジン-4-イル）エチル）ピラゾロ[1,5-a]ピリジン（0.18 g、粗製物）を得た。化合物をさらに精製せずに次の工程で使用した。

【0644】

工程5. tert-ブチル4-（1-（ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル）エチル）ピペリジン-1-カルボキシラート

5-（1-（ピペリジン-4-イル）エチル）ピラゾロ[1,5-a]ピリジン（0.18 g、0.78 mmol）の0℃のDCM（7 mL）中の撹拌されている溶液に、Et₃N（0.33 mL、2.4 mmol）を加え、それに続いて二炭酸ジ-tert-ブチル（0.26 g、1.17 mmol）及びDMAP（9.59 mg、0.078 mmol）を加えた。反応混合物を室温で16時間撹拌した。完了後、反応物を水により希釈し、EtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製化合物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中10~15% EtOAcにより溶離）により精製して、tert-ブチル4-（1-（ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル）エチル）ピペリジン-1-カルボキシラート（110 mg、0.33 mmol、収率42%）を得た。¹H NMR（300 MHz, CD₃OD）δ 8.39（d, J=7.5 Hz, 1H）, 7.91（s, 1H）, 6.56（dd, J=7.2 Hz, 2.1 Hz, 1H）, 6.40（d, J=1.2 Hz, 1H）, 2.65-2.

4.5 (m, 3H), 1.84–1.80 (m, 1H), 1.61–1.49 (m, 1H), 1.43–1.38 (m, 10H), 1.28–1.02 (m, 6H).

【0645】

工程6. tert-ブチル 4-(1-(3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)エチル)ピペリジン-1-カルボキシラート

tert-ブチル 4-(1-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)エチル)ピペリジン-1-カルボキシラート (0.10g 0.30mmol) の 0℃ の DMF (5mL) 中の攪拌されている溶液に、NIS (68.2mg、0.30mmol) を不活性雰囲気下に加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌した。完了後、反応物を水によりクエンチし、形成した黄色の沈殿物を濾過により回収した。固体を水で洗浄し、真空中で乾燥させて、tert-ブチル 4-(1-(3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)エチル)ピペリジン-1-カルボキシラート (120mg、0.26mmol、収率86%) を得た。LCMS [M+H]⁺: 456.0.

【0646】

工程7: tert-ブチル 4-(1-(3-(3-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)エチル)ピペリジン-1-カルボキシラートを、実施例1、工程1の方法を使用して、tert-ブチル 4-(1-(3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)エチル)ピペリジン-1-カルボキシラートを、5-ブロモ-3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリジンの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 592.2.

【0647】

工程8: 1-(5-(1-(1-イソブチルピペリジン-4-イル)エチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンを、実施例141、工程6～8の方法を使用して、tert-ブチル 4-(1-(3-(3-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)エチル)ピペリジン-1-カルボキシラートを、tert-ブチル (2S,4R)-4-(3-(3-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)メチル)-2-メチルピペリジン-1-カルボキシラートの代わりに使用し、イソブチルアルデヒドを、4,4-ジフルオロシクロヘキサン-1-カルボアルデヒドの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 398.3. ¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ 8.51 (s, 1H), 8.43 (d, J=7.2Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.84 (dd, J=7.4, 1.9Hz, 1H), 3.89 (t, J=6.8Hz, 2H), 3.74–3.61 (m, 1H), 3.23–3.14 (m, 2H), 2.95 (s, 1H), 2.89 (t, J=6.7Hz, 2H), 2.69 (d, J=7.2Hz, 2H), 2.21 (s, 1H), 2.06 (d, J=19.5Hz, 2H), 1.81 (dd, J=37.0, 15.2Hz, 7H), 1.59 (s, 1H), 1.35 (t, J=11.2Hz, 5H).

【0648】

実施例268. 1-(5-(1-(1-(2S,4R)-1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製

10

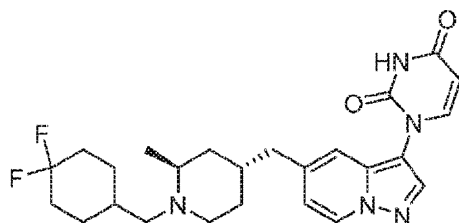
20

30

40

50

【化166】

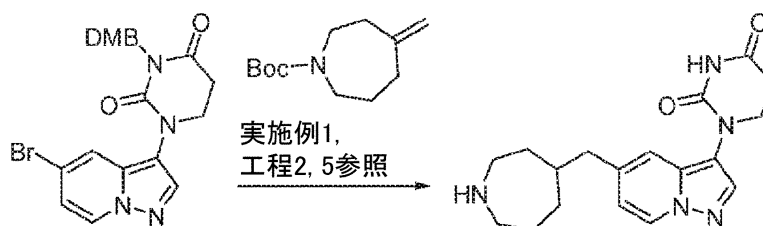


メタンスルホン酸 (2.0 mL、31 mmol) を、DCM (8 mL) 中の 1-(5-((2S, 4R)-1-((4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル)-(2, 4ジメトキシベンジル)ジヒドロピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン (1.24 g、1.99 mmol) に加えた。生じた薄赤色の溶液を 40℃で一晩攪拌した。反応混合物を 50%炭酸水素ナトリウム水溶液によりクエンチし、4:1のジクロロメタン:トリフルオロエタノールで3回抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー (0.1% TEA をモディファイア-とするヘプタン中 15~100% 3:1 の EtOAc:EtOH により溶離) により精製して、不純な生成物を得た。物質を、C18 逆相クロマトグラフィー (0.1% NH₄OH をモディファイア-とする水中 25~75% アセトニトリルにより溶離) によりさらに精製し、生成物を含有しているフラクションを合わせ、pH 7 のリン酸緩衝溶液に注いだ。水相を、4:1のジクロロメタン:トリフルオロエタノールで3回抽出した。合わせた有機相を真空中で濃縮し、2:1のアセトニトリル:水 (3 mL) により希釈し、凍結乾燥させて、1-(5-((2S, 4R)-1-((4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン (3.5 mg、0.0072 mmol、収率 0.36%) を白色の固体として得た。LCMS [M+H]⁺: 472.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.48 (s, 1H), 8.61 (d, J=7.1 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.70 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.85 (dd, J=7.2, 1.8 Hz, 1H), 5.69 (d, J=7.8 Hz, 1H), 2.96-2.83 (m, 1H), 2.57-2.50 (m, 2H), 2.46-2.35 (m, 2H), 2.17 (qd, J=12.5, 7.2 Hz, 2H), 2.02-1.90 (m, 2H), 1.90-1.84 (m, 1H), 1.84-1.62 (m, 4H), 1.59-1.44 (m, 2H), 1.44-1.33 (m, 2H), 1.22-1.12 (m, 1H), 1.05 (q, J=13.7, 12.7 Hz, 2H), 0.86 (d, J=6.6 Hz, 3H).

【0649】

実施例 269. 1-(5-(アゼパン-4-イルメチル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオンの調製

【化167】



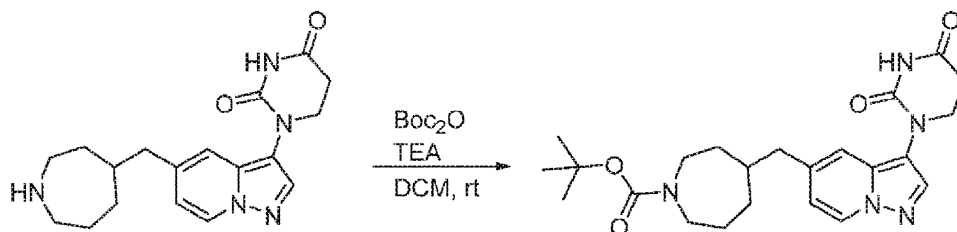
実施例 1、工程 2 及び 5 の方法を使用して、tert-ブチル 4-メチレンアゼパン-1-カルボキシレート [国際公開第 2021/158829, 2021, A1 号パンフレット参照] を、工程 2 で tert-ブチル 4-メチレンピペリジン-1-カルボキシレートの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 341.8. ¹H NMR (400

0 MHz, CD₃OD) δ 8.43 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.00 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.84 (dd, J=7.1, 2.0 Hz, 1H), 3.88 (td, J=6.8, 2.1 Hz, 2H), 3.28–3.21 (m, 2H), 3.20–3.04 (m, 2H), 2.89 (td, J=6.8, 1.8 Hz, 2H), 2.75–2.61 (m, 2H), 2.09–1.89 (m, 4H), 1.86–1.73 (m, 1H), 1.62 (ddt, J=18.5, 13.0, 6.5 Hz, 1H), 1.46–1.29 (m, 1H). 消失しているNHは溶媒交換のためである。

【0650】

実施例270. tert-ブチル4-((3-(2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)メチル)アゼパン-1-カルボキシラートの調製

【化168】



TEA (0.061 mL, 0.44 mmol) 及び二炭酸ジ-tert-ブチル (0.015 mL, 0.32 mmol) を、1-(5-(アゼパン-4-イルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(実施例269) (100 mg, 0.21 mmol) の室温のDCM (5 mL) 溶液に加えた。混合物を室温で4時間攪拌し、次いでDCMと水の間で分配した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をDMSOに溶解させ、1ミクロンフィルターにより濾過し、ACN/水/0.1%ギ酸を使用して逆相HPLCにより精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、冷凍し、凍結乾燥させて、tert-ブチル4-((3-(2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)メチル)アゼパン-1-カルボキシラートを灰白色の固体として得た。LCMS [M+H-tBu]⁺: 385.9. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.40 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.98 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.82 (dd, J=7.1, 1.9 Hz, 1H), 3.88 (t, J=6.7 Hz, 2H), 3.55 (dt, J=16.6, 5.4 Hz, 1H), 3.37 (dd, J=15.6, 8.8 Hz, 2H), 3.25–3.12 (m, 1H), 2.89 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.64 (d, J=7.1 Hz, 2H), 1.90–1.73 (m, 4H), 1.56 (s, 1H), 1.45 (d, J=5.7 Hz, 9H), 1.40–1.19 (m, 2H). 消失しているNHは溶媒交換のためである。

【0651】

実施例271. 1-(5-((1-メチルアゼパン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製

10

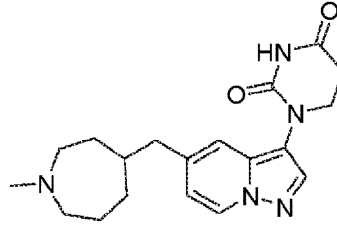
20

30

40

50

【化 1 6 9】

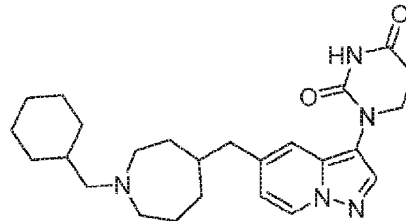


1-(5-(アゼパン-4-イルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(実施例269)から、実施例109の方法を使用して、パラホルムアルデヒドをイソブチルアルデヒドの代わりに使用して調製した。LCMS $[M+H]^+$: 355.9. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.46-8.35 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.83 (dd, $J=7.0, 1.9$ Hz, 1H), 3.89 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.22 (d, $J=12.2$ Hz, 3H), 2.94-2.83 (m, 5H), 2.74-2.60 (m, 2H), 2.09 (ddt, $J=10.3, 7.2, 3.6$ Hz, 1H), 2.01-1.80 (m, 4H), 1.77-1.65 (m, 1H), 1.48-1.28 (m, 2H).

【0652】

実施例272。1-(5-(1-(シクロヘキシルメチル)アゼパン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製

【化 1 7 0】



1-(5-(アゼパン-4-イルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(実施例269)から、実施例109の方法を使用して、シクロヘキサンカルボアルデヒドをイソブチルアルデヒドの代わりに使用して調製した。LCMS $[M+H]^+$: 438.2. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.42 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.83 (dd, $J=7.1, 1.9$ Hz, 1H), 3.89 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.22 (s, 2H), 2.98 (d, $J=6.7$ Hz, 2H), 2.89 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.68 (qd, $J=13.5, 7.1$ Hz, 2H), 2.11-1.61 (m, 12H), 1.45-1.16 (m, 4H), 1.04 (q, $J=12.1$ Hz, 2H).

【0653】

実施例273。1-(5-(2S,4R)-2-メチル-1-(2,2,3,3-テトラフルオロプロピル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製

10

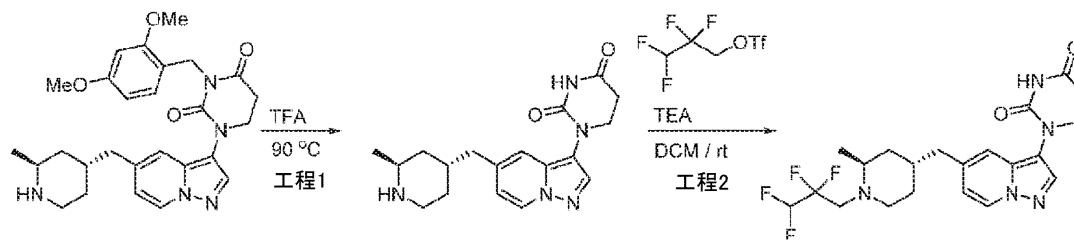
20

30

40

50

【化 171】



工程 1：1-（5-（（（2S，4R）-2-メチルピペリジン-4-イル）メチル）ピラゾロ[1，5-a]ピリジン-3-イル）ジヒドロピリミジン-2，4（1H，3H）-ジオン

TFA（2 mL）を、3-（2，4-ジメトキシベンジル）-1-（5-（（（2S，4R）-2-メチルピペリジン-4-イル）メチル）ピラゾロ[1，5-a]ピリジン-3-イル）ジヒドロピリミジン-2，4（1H，3H）-ジオン（340 mg、0.57 mmol）に加えた。反応混合物を16時間90℃で攪拌し、次いで濃縮した。残渣をDCMに吸収させ、塩基性樹脂と共に攪拌し、濾過し、再び濃縮した。粗製物質を、ペンタン及びジエチルエーテルと共に連続的にトリチュレートして、粗製の1-（5-（（（2S，4R）-2-メチルピペリジン-4-イル）メチル）ピラゾロ[1，5-a]ピリジン-3-イル）ジヒドロピリミジン-2，4（1H，3H）-ジオン（360 mg）を黄色の半固体として得た。LCMS [M+H]⁺：341.9。

【0654】

工程 2：1-（5-（（（2S，4R）-2-メチル-1-（2，2，3，3-テトラフルオロプロピル）ピペリジン-4-イル）メチル）ピラゾロ[1，5-a]ピリジン-3-イル）ジヒドロピリミジン-2，4（1H，3H）-ジオン

1-（5-（（（2S，4R）-2-メチルピペリジン-4-イル）メチル）ピラゾロ[1，5-a]ピリジン-3-イル）ジヒドロピリミジン-2，4（1H，3H）-ジオン（150 mg、0.43 mmol）のDCM（5 mL）溶液に、トリエチルアミン（131 mg、1.29 mmol）及び2，2，3，3-テトラフルオロプロピルトリフルオロメタンスルホナート（137 mg、0.51 mmol）を加えた。反応混合物をそのまま16時間室温で攪拌した。反応混合物を水（20 mL）により希釈し、DCMで抽出した（2×30 mL）。有機層を、ブライン溶液（10 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗製物質を、ACN／水／0.1%ギ酸を使用して逆相HPLCにより精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、冷凍し、凍結乾燥させて、1-（5-（（（2S，4R）-2-メチル-1-（2，2，3，3-テトラフルオロプロピル）ピペリジン-4-イル）メチル）ピラゾロ[1，5-a]ピリジン-3-イル）ジヒドロピリミジン-2，4（1H，3H）-ジオンを白色の固体として得た。LCMS [M+H]⁺：456.1。¹H NMR（300 MHz，CD₃OD）δ 8.40（d，J=7.1 Hz，1H），8.23（s，1H），7.98（s，1H），7.33（s，1H），6.81（dd，J=7.1，1.9 Hz，1H），6.39-5.96（m，1H），3.88（t，J=6.8 Hz，2H），3.04（d，J=14.0 Hz，2H），2.89（t，J=6.8 Hz，3H），2.81-2.69（m，1H），2.62（dd，J=17.2，5.7 Hz，3H），2.00（d，J=23.6 Hz，1H），1.65-1.47（m，3H），1.35-1.27（m，1H），1.02（d，J=6.7 Hz，3H）。

【0655】

実施例 274. 1-（5-（（（2S，4R）-1-（2，2-ジフルオロエチル）-2-メチルピペリジン-4-イル）メチル）ピラゾロ[1，5-a]ピリジン-3-イル）ジヒドロピリミジン-2，4（1H，3H）-ジオンの調製

10

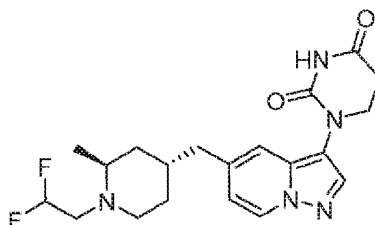
20

30

40

50

【化 1 7 2】

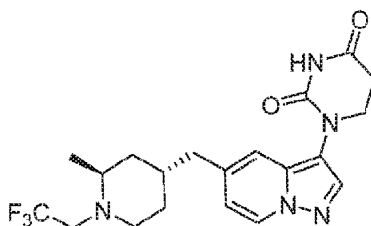


実施例 273 の方法により、工程 2 で 2, 2-ジフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナートを、2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピルトリフルオロメタンスルホナートの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 406. 2. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.41 (dd, J=7.2, 0.9 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.34 (dd, J=1.9, 1.0 Hz, 1H), 6.82 (dd, J=7.2, 1.9 Hz, 1H), 5.98 (tt, J=55.7, 4.2 Hz, 1H), 3.88 (t, J=6.8 Hz, 2H), 3.21 (d, J=6.5 Hz, 1H), 3.05-2.92 (m, 2H), 2.89 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.81 (dd, J=8.0, 3.4 Hz, 2H), 2.64 (d, J=7.3 Hz, 2H), 2.10-1.99 (m, 1H), 1.69 (dd, J=13.5, 3.9 Hz, 1H), 1.60 (dd, J=7.5, 4.2 Hz, 2H), 1.47-1.36 (m, 1H), 1.10 (d, J=6.7 Hz, 3H). NHプロトンは溶媒交換のため観察されなかった。

【0656】

実施例 275. 1-(5-((2S, 4R)-2-メチル-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H)-ジオンの調製

【化 1 7 3】



実施例 273 の方法により、工程 2 で 2, 2, 2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナートを、2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピルトリフルオロメタンスルホナートの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 424. 0. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.40 (dd, J=7.2, 0.9 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.34 (dd, J=1.9, 0.9 Hz, 1H), 6.81 (dd, J=7.2, 1.8 Hz, 1H), 3.88 (t, J=6.8 Hz, 2H), 3.17-2.95 (m, 3H), 2.89 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.81-2.65 (m, 2H), 2.61 (d, J=7.3 Hz, 2H), 1.97 (h, J=6.1 Hz, 1H), 1.66-1.49 (m, 3H), 1.34 (dtd, J=12.9, 10.7, 4.4 Hz, 1H), 1.02 (d, J=6.6 Hz, 3H). NHプロトンは溶媒交換のため観察されなかった。

【0657】

実施例 276. 1-(5-((2S, 4R)-2-メチル-1-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H)-ジオンの調製

10

20

30

40

50

CC1(CCN(C1)CC(F)(F)F)C[C@H](c2ccc3c(c2)c[nH]3)N4C(=O)CC(=O)N4C1CCOC1[C@H]2CC[C@@H](C3=CC=C4C(=C3)N=CN=C4C5=CC=CC=C5N2C6=CC=CC=C6C7=CC=CC=C7C8=CC=CC=C8)C9=CC=CC=C9

実施例 278。1-(5-((2S, 4R)-1-(2, 2-ジフルオロ-3-メトキシプロピル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2, 4-(1H, 3H)-ジオンの調製

ジオキサン (5 mL) 中の 3- (2, 4-ジメトキシベンジル) -1- (5- ((2 S, 4 R) -2-メチルピペリジン-4-イル) メチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) ジヒドロピリミジン-2, 4 (1 H, 3 H) -ジオン塩酸塩 (0.17 g、0.32 mmol) 及び K_2CO_3 (0.133 g、0.96 mmol) の混合物に、3- (tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) -2, 2-ジフルオロプロピルトリフルオロメタンスルホナート (0.156 g、0.32 mmol) を加えた。反応混合物を 90 °C で 16 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水及び飽和 $NaHCO_3$ 水溶液により希釈した。混合物を DCM で抽出し、有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗製の 1- (5- ((2 S, 4 R) -1- (3- (tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) -2, 2-ジフルオロプロピル) -2-メチルピペリジン-4-イル) メチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) -3- (2, 4-ジメトキシベンジル) ジヒドロピリミジン-2, 4 (1 H, 3 H) -ジオン (0.24 g) を得て、それをさらに精製せずに使用した。LCMS $[M+H]^+$: 824.6.

1-((5-((2S,4R)-1-(3-((tert-butylphenyl)sulfonyl)-2,2-difluoroethyl)-2-methylpiperidin-4-yl)methyl)pyrazole[1,5-a]pyridin-3-yl)-3-(2,4-dimethyl-5-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-2-yl)-1H-pyrazole (0.24 g, 0.29 mmol) の

THF (3 mL) 溶液に、TBAF (THF 中 1.0 M、2 mL) を加え、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を水により希釈し、DCM で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗製の 1- (5- ((2S, 4R) -1- (2, 2-ジフルオロ-3-ヒドロキシプロピル) -2-メチルピペリジン-4-イル) メチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) -3- (2, 4-ジメトキシベンジル) ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオン (0.11 g、0.15 mmol) を茶色の固体として得た。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 586.1.

【0661】

工程 3: 1- (5- ((2S, 4R) -1- (2, 2-ジフルオロ-3-メトキシプロピル) -2-メチルピペリジン-4-イル) メチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) -3- (2, 4-ジメトキシベンジル) ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオン

1- (5- ((2S, 4R) -1- (2, 2-ジフルオロ-3-ヒドロキシプロピル) -2-メチルピペリジン-4-イル) メチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) -3- (2, 4-ジメトキシベンジル) ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオン (80 mg、0.136 mmol) の DMF (2 mL) 中の攪拌されている溶液に、水素化ナトリウム (10 mg、0.41 mmol) を 0°C で加えた。5 分後、ヨウ化メチル (39 mg、0.27 mmol) を加え、反応混合物を室温で 10 分間攪拌した。反応混合物を水により希釈し、EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 30% EtOAc により溶離) により、1- (5- ((2S, 4R) -1- (2, 2-ジフルオロ-3-メトキシプロピル) -2-メチルピペリジン-4-イル) メチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) -3- (2, 4-ジメトキシベンジル) ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオン (80 mg) を得た。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 600.2.

【0662】

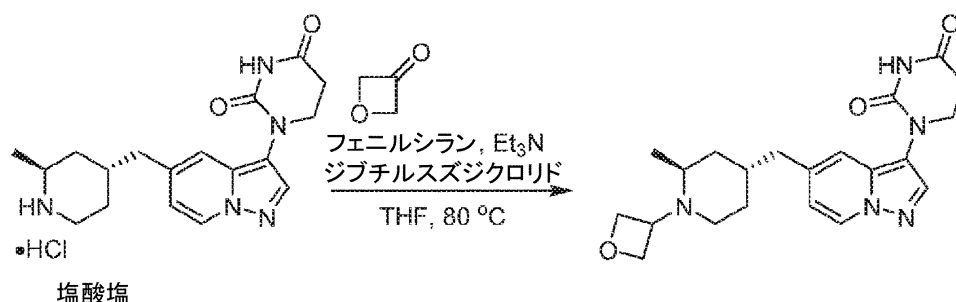
工程 4: 1- (5- ((2S, 4R) -1- (2, 2-ジフルオロ-3-メトキシプロピル) -2-メチルピペリジン-4-イル) メチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオン (実施例 278) を、1- (5- ((2S, 4R) -1- (2, 2-ジフルオロ-3-メトキシプロピル) -2-メチルピペリジン-4-イル) メチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) -3- (2, 4-ジメトキシベンジル) ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオンから、実施例 1、工程 5 の方法により、1- (5- ((2S, 4R) -1- (2, 2-ジフルオロ-3-メトキシプロピル) -2-メチルピペリジン-4-イル) メチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) -3- (2, 4-ジメトキシベンジル) ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオンを、1- (5- ((1- (シクロヘキシルメチル) ピペリジン-4-イル) メチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) -3- (2, 4-ジメトキシベンジル) ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオンの代わりに使用して調製した。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 450.0. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.42-8.36 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.81 (dd, $J=7.3, 1.9$ Hz, 1H), 3.88 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.65 (q, $J=12.9$ Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.95 (d, $J=15.0$ Hz, 1H), 2.89 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.85-2.68 (m, 3H), 2.60 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.02 (q, $J=7.7$ Hz, 2H), 1.61 (d, $J=12.3$ Hz, 2H), 1.54 (dd, $J=7.7, 4.0$ Hz, 2H), 1.04 (d, $J=6.7$ Hz, 3H).

【0663】

実施例 279. 1- (5- ((2S, 4R) -2-メチル-1- (オキセタン-3-イル) ピペリジン-4-イル) メチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) ジヒ

ドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオンの調製

【化177】



10

1 - (5 - (((2S, 4R) - 2 - メチルピペリジン - 4 - イル) メチル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオン塩酸塩 (180mg, 0.41mmol) の THF (10mL) 溶液に、オキセタン - 3 - オン (85mg, 1.2mmol)、ジブチルスズジクロリド (62mg, 0.20mmol) 及びトリエチルアミン (0.2mL, 1.2mmol) を加えた。混合物を 80 °C で 1 時間攪拌し、次いで 0 °C に冷却して、フェニルシラン (45mg, 0.41mmol) を加えた。反応物を、蓋をしたバイアル中で、80 °C で 4 時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、DCM により希釈し、水及びブラインで連続的に洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物質を、ACN / 水 / 0.1 % 酢酸を使用して逆相 HPLC により精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、冷凍し、凍結乾燥させて、1 - (5 - (((2S, 4R) - 2 - メチル - 1 - (オキセタン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオンを白色の固体として得た。LCMS [M+H]⁺: 398.2. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.44 (dd, J=7.2, 0.9Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.36 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.83 (dd, J=7.2, 1.9Hz, 1H), 4.84 - 4.74 (m, 3H), 4.52 (s, 1H), 3.89 (t, J=6.8Hz, 2H), 3.81 (s, 1H), 3.24 - 3.02 (m, 2H), 2.89 (t, J=6.8Hz, 2H), 2.67 (d, J=9.1Hz, 2H), 2.25 (d, J=19.4Hz, 1H), 2.00 - 1.20 (m, 8H). NH プロトンは溶媒交換のため観察されなかった。

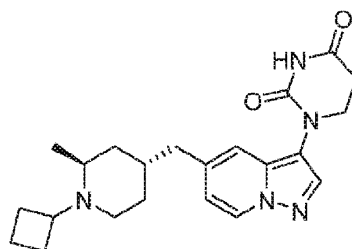
20

30

【0664】

実施例 280. 1 - (5 - (((2S, 4R) - 1 - シクロブチル - 2 - メチルピペリジン - 4 - イル) メチル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオンの調製

【化178】



40

実施例 279 の方法を使用して、シクロブタノンをおキセタン - 3 - オンの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 396.0. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.44 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.83 (dd, J=7.2, 1.9Hz, 1H), 3.89 (t, J=6.8Hz, 2H), 3.70 (s, 1H), 3.14 (s, 1H), 2.89 (t, J=6.8Hz, 2H)

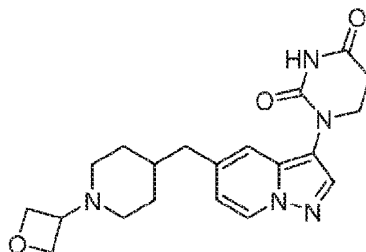
50

), 2.68 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.31 (s, 2H), 2.25–2.12 (m, 3H), 1.95–1.80 (m, 4H), 1.30 (s, 7H). NHプロトンは溶媒交換のため観察されなかった。

【0665】

実施例281。1-(5-((1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製

【化179】



10

実施例279の方法を使用して、1-(5-(ピペリジン-4-イルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンを、1-(5-((2S,4R)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの代わりに使用して調製した。LCMS $[M+H]^+$: 384.1. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.42 (dd, $J=7.1, 0.9$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.39–7.31 (m, 1H), 6.82 (dd, $J=7.2, 1.9$ Hz, 1H), 4.75 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 4.67 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.88 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 3.09 (d, $J=11.7$ Hz, 2H), 2.89 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.68 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.30 (t, $J=12.1$ Hz, 2H), 1.88–1.78 (m, 3H), 1.45 (td, $J=14.3, 7.4$ Hz, 2H).

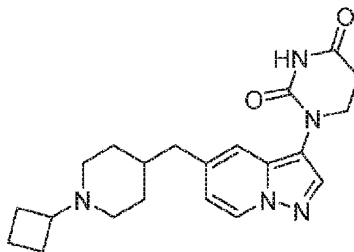
20

【0666】

実施例282。1-(5-((1-シクロブチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製

30

【化180】



40

実施例279の方法を使用して、1-(5-(ピペリジン-4-イルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンを、1-(5-((2S,4R)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの代わりに使用し、シクロブタノンをオキセタン-3-オンの代わりに使用して調製した。LCMS $[M+H]^+$: 382.0. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.43 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.83 (dd, $J=7.2, 1.8$ Hz, 1H), 3.88 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.59 (s, 1H), 3.41 (d, $J=12.2$ Hz, 2H), 3.35 (

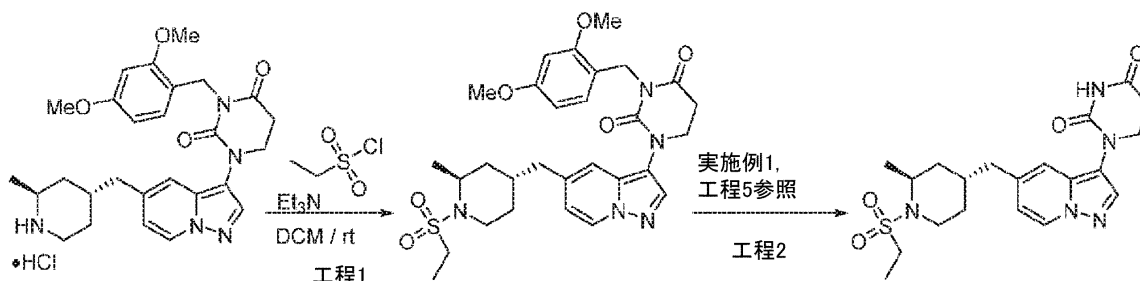
50

s, 2H), 2.89 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.78–2.65 (m, 3H), 2.36–2.26 (m, 2H), 2.17 (d, J=13.8 Hz, 2H), 2.04–1.79 (m, 4H), 1.49 (d, J=13.3 Hz, 2H). NHプロトンは溶媒交換のため観察されなかった。

【0667】

実施例283. 1-(5-((2S, 4R)-1-(エチルスルホニル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオンの調製

【化181】



工程1: 3-(2, 4-ジメトキシベンジル)-1-(5-((2S, 4R)-1-(エチルスルホニル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

トリエチルアミン (0.066 mL, 0.47 mmol) 及びエチルスルホニルクロリド (37 mg, 0.28 mmol) を、3-(2, 4-ジメトキシベンジル)-1-(5-((2S, 4R)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン塩酸塩 (50 mg, 0.095 mmol) の0℃のDCM (2 mL) 溶液に加えた。混合物を室温で2時間攪拌し、次いでDCMにより希釈し、ブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗製の3-(2, 4-ジメトキシベンジル)-1-(5-((2S, 4R)-1-(エチルスルホニル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを得て、それをさらに精製せずに使用した。LCMS [M+H]⁺: 584.4.

【0668】

工程2: 1-(5-((2S, 4R)-1-(エチルスルホニル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン(実施例283)を、3-(2, 4-ジメトキシベンジル)-1-(5-((2S, 4R)-1-(エチルスルホニル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオンから、実施例1、工程5の方法により、3-(2, 4-ジメトキシベンジル)-1-(5-((2S, 4R)-1-(エチルスルホニル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを、1-(5-((1-(シクロヘキシルメチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル)-3-(2, 4-ジメトキシベンジル)ジヒドロピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオンの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 434.1. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.44 (s, 1H), 8.57 (dd, J=7.1, 0.9 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.37 (dd, J=1.9, 0.9 Hz, 1H), 6.81 (dd, J=7.2, 1.9 Hz, 1H), 4.12–4.00 (m, 1H), 3.77 (t, J=6.7 Hz, 2H), 3.61–3.45 (m, 1H), 3.15–2.92 (m, 3H), 2.79 (t, J=6.7 Hz, 2H), 2

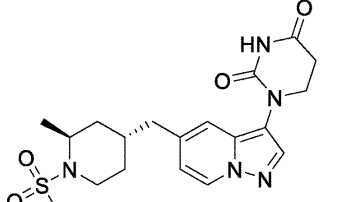
． 5 4 (d , J = 7 . 4 H z , 2 H) , 2 . 0 3 (d d , J = 7 . 6 , 3 . 9 H z , 1 H) , 1 . 6 5 - 1 . 4 9 (m , 2 H) , 1 . 3 7 (t d , J = 1 2 . 9 , 5 . 4 H z , 1 H) , 1 . 2 5 - 1 . 1 5 (m , 6 H) , 1 . 1 1 (t d , J = 1 2 . 6 , 4 . 6 H z , 1 H) .

【 0 6 6 9 】

以下の表中の化合物を、実施例 2 8 3 の方法により、工程 1 で適切な市販のスルホニルクロリドを使用して調製した。

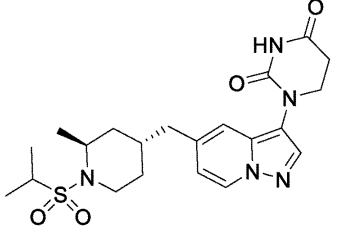
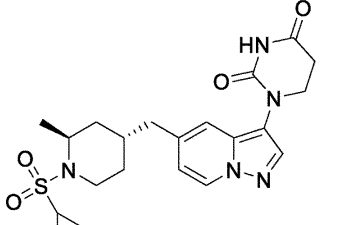
【 0 6 7 0 】

【 表 1 2 6 】

実施例 番号	構造	質量 [M+H] ⁺	¹ H NMR
284	 1-(5-(((2S,4R)-2-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	420.1	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.44 (s, 1H), 8.57 (dd, J = 7.1, 0.9 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.36 (dd, J = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 7.1, 1.9 Hz, 1H), 4.10 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 3.77 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.58 – 3.49 (m, 1H), 2.98 (td, J = 13.2, 2.7 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.79 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.57 – 2.53 (m, 2H), 2.10 – 1.94 (m, 1H), 1.60 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.55 – 1.48 (m, 1H), 1.40 (td, J = 12.9, 5.3 Hz, 1H), 1.27 – 1.06 (m, 4H).

【 0 6 7 1 】

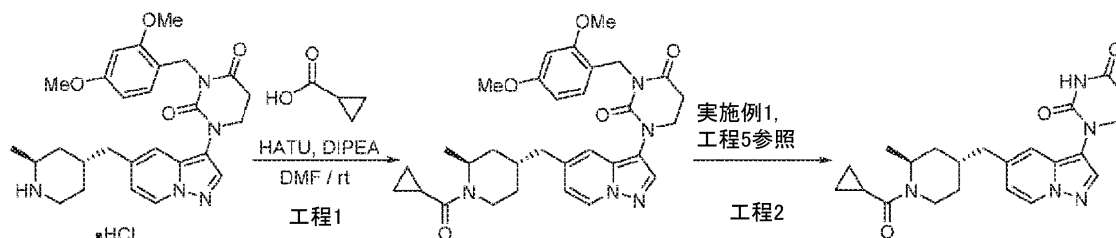
【 表 1 2 7 】

285	 1-(5-(((2S,4R)-1-(イソプロピルスルホニル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	448.2	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.44 (s, 1H), 8.57 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.81 (dd, J = 7.1, 1.8 Hz, 1H), 4.12 – 3.99 (m, 1H), 3.77 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.00 (ddp, J = 21.1, 14.8, 6.7 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.00 (d, J = 22.1 Hz, 2H), 1.71 – 1.47 (m, 4H), 1.37 (td, J = 12.7, 5.3 Hz, 2H), 1.26 – 1.07 (m, 5H), 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 4H).
286	 1-(5-(((2S,4R)-1-(シクロプロピルスルホニル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	446.1	(400 MHz, MeOD) δ 8.41 (dd, J = 7.2, 0.9 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 3.88 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.70 – 3.60 (m, 1H), 3.13 (td, J = 13.3, 2.7 Hz, 1H), 2.89 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.61 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.53 – 2.37 (m, 1H), 2.21 – 2.05 (m, 1H), 1.75 – 1.59 (m, 2H), 1.51 (td, J = 12.8, 5.3 Hz, 1H), 1.33 – 1.23 (m, 4H), 1.07 – 0.96 (m, 4H). NH は溶媒交換のため消失していた。

【 0 6 7 2 】

実施例 2 8 7 . 1 - (5 - (((2 S , 4 R) - 1 - (シクロプロパンカルボニル) - 2 - メチルピペリジン - 4 - イル) メチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオンの調製

【化182】



工程1：1-(5-((2S,4R)-1-(シクロプロパンカルボニル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-3-(2,4-ジメトキシベンジル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

HATU (43 mg、0.11 mmol) 及びシクロプロパンカルボン酸 (6.5 mg、0.076 mmol) を、3-(2,4-ジメトキシベンジル)-1-(5-((2S,4R)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン塩酸塩 (40 mg、0.076 mmol) の室温のDMF (1 mL) 溶液に加えた。混合物を室温で5分間攪拌し、次いでDIPEA (0.040 mL、0.23 mmol) を加えた。混合物を室温で12時間攪拌し、次いで酢酸エチルにより希釈し、ブラインで連続的に洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗製の1-(5-((2S,4R)-1-(シクロプロパンカルボニル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-3-(2,4-ジメトキシベンジル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンを得て、それをさらに精製せずに使用した。LCMS [M+H]⁺: 560.4.

【0673】

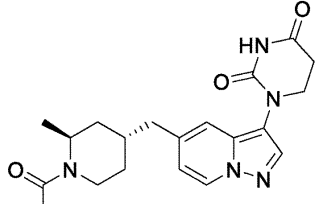
工程2：1-(5-((2S,4R)-1-(シクロプロパンカルボニル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(実施例287)を、1-(5-((2S,4R)-1-(シクロプロパンカルボニル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-3-(2,4-ジメトキシベンジル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンから、実施例1、工程5の方法を使用して、1-(5-((1-(シクロヘキシルメチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-3-(2,4-ジメトキシベンジル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 410.2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.43 (s, 1H), 8.56 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.81 (dd, J=7.2, 1.8 Hz, 1H), 4.85-4.48 (m, 1H), 4.19 (dd, J=89.0, 13.8 Hz, 1H), 3.77 (t, J=6.7 Hz, 2H), 3.22-3.04 (m, 1H), 2.79 (t, J=6.7 Hz, 2H), 2.67-2.54 (m, 2H), 2.09 (d, J=11.9 Hz, 1H), 1.93 (ddt, J=16.7, 13.1, 5.8 Hz, 1H), 1.71-1.47 (m, 2H), 1.43-0.92 (m, 5H), 0.82-0.58 (m, 4H).

【0674】

以下の表中の化合物を、実施例287の方法により、工程1で適切な市販のカルボン酸を使用して調製した。

【0675】

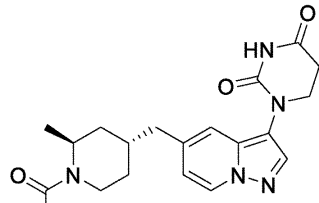
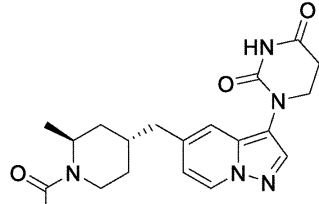
【表 1 2 8】

実施例 番号	構造	質量 [M+H] ⁺	¹ H NMR
288	 1-(5-(((2S,4R)-1-イソブチリル-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	412.2	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.43 (s, 1H), 8.55 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.81 (dd, J = 7.1, 1.8 Hz, 1H), 4.79 – 4.73 (m, 1H), 4.37 – 4.30 (m, 1H), 4.28 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 3.06 (td, J = 13.5, 2.7 Hz, 1H), 2.80 (dt, J = 10.8, 6.7 Hz, 3H), 2.71 – 2.54 (m, 1H), 2.08 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 1.72 – 1.47 (m, 2H), 1.34 – 1.18 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 1.10 – 0.92 (m, 9H).

10

【0 6 7 6】

【表 1 2 9】

実施例 番号	構造	質量 [M+H] ⁺	¹ H NMR
289	 1-(5-(((2S,4R)-1-(シクロブタンカルボニル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	424.4	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.43 (s, 1H), 8.55 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.80 (dd, J = 7.1, 1.8 Hz, 1H), 4.77 – 4.64 (m, 1H), 4.28 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.07 – 3.98 (m, 1H), 3.76 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.28 (dt, J = 18.1, 8.7 Hz, 1H), 2.78 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.69 – 2.57 (m, 1H), 2.24 – 1.96 (m, 5H), 1.88 (dq, J = 10.8, 8.8 Hz, 1H), 1.79 – 1.66 (m, 1H), 1.60 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.51 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.22 (dtd, J = 18.4, 12.8, 5.4 Hz, 1H), 1.12 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.06 – 0.87 (m, 3H).
290	 1-(5-(((2S,4R)-2-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	467.1	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.43 (s, 1H), 8.56 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.80 (dt, J = 7.3, 1.9 Hz, 1H), 4.92 – 4.55 (m, 1H), 4.31 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.77 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.18 – 3.04 (m, 1H), 3.05 – 2.90 (m, 2H), 2.84 (dt, J = 8.0, 3.9 Hz, 1H), 2.79 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.75 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.71 – 2.57 (m, 1H), 2.08 (s, 1H), 1.97 – 1.49 (m, 6H), 1.38 – 1.17 (m, 2H), 1.16 – 0.86 (m, 3H). 消失している3つのプロトンは溶媒ピークとのオーバーラップによるものである。

20

30

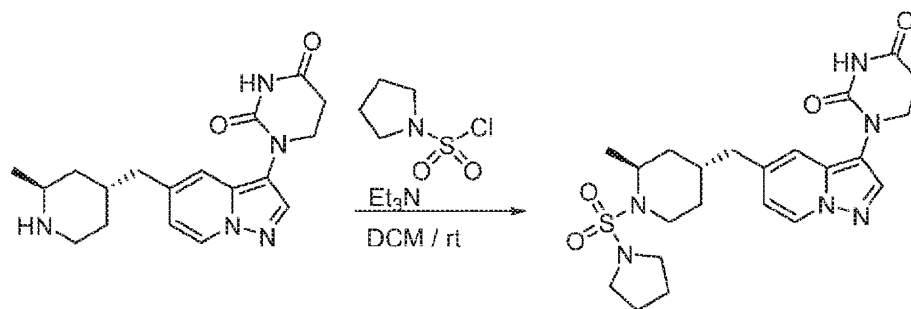
40

【0 6 7 7】

実施例 291。1 – (5 – ((2 S , 4 R) – 2 – メチル – 1 – (ピロリジン – 1 – イル
スルホニル) ピペリジン – 4 – イル) メチル) ピラゾロ [1 , 5 – a] ピリジン – 3 –
イル) ジヒドロピリミジン – 2 , 4 (1 H , 3 H) – ジオンの調製

50

【化 1 8 3】



10

トリエチルアミン (89 mg、0.87 mmol) 及びピロリジン-1-スルホニルクロリド (60 mg、0.35 mmol) を、1-(5-((2S, 4R)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H, 3H)-ジオン (100 mg、0.29 mmol) の室温の DCM (4 mL) 溶液に加えた。混合物を室温で 16 時間攪拌し、次いで飽和 NaHCO₃ 水溶液により希釈した。混合物を DCM で抽出し、有機層をブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物質を、ACN/水/0.1% ギ酸を使用して逆相 HPLC により精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、冷凍し、凍結乾燥させて、1-(5-((2S, 4R)-2-メチル-1-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H, 3H)-ジオンを白色の固体として得た。LCMS [M+H]⁺: 475.2. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.41 (dd, J=7.2, 0.9 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.37-7.32 (m, 1H), 6.83 (dd, J=7.2, 1.9 Hz, 1H), 4.10 (t, J=6.4 Hz, 1H), 3.88 (t, J=6.7 Hz, 2H), 3.52 (dt, J=13.2, 3.6 Hz, 1H), 3.24-3.18 (m, 4H), 3.05 (td, J=13.2, 2.7 Hz, 1H), 2.89 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.60 (d, J=7.1 Hz, 2H), 2.07 (ddd, J=11.9, 7.7, 4.0 Hz, 1H), 1.94-1.87 (m, 4H), 1.72-1.57 (m, 2H), 1.49 (td, J=12.7, 5.2 Hz, 1H), 1.23 (d, J=7.0 Hz, 4H)。NH プロトンは溶媒交換のため観察されなかった。

20

30

【0678】

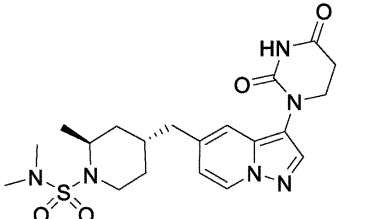
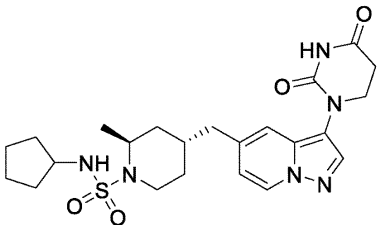
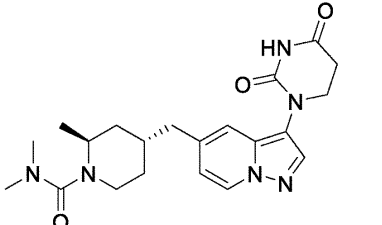
以下の表中の化合物を、実施例 291 の方法により、適切な市販のスルファモイルクロリド、カルバミン酸クロリド又はイソシアナートを使用して調製した。

【0679】

40

50

【表 1 3 0】

実施例 番号	構造	質量 [M+H] ⁺	¹ H NMR
292	 (2S,4R)-4-((3-(2,4-ジオキソテトラヒドロ ピリミジン-1(2H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピ リジン-5-イル)メチル)-N,N,2-トリメチル ピペリジン-1-スルホンアミド	449.1	(400 MHz, MeOD) δ 8.41 (dd, J = 7.2, 0.9 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 1.9, 1.0 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 4.06 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 3.88 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.50 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.06 (td, J = 13.2, 2.7 Hz, 1H), 2.89 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.74 (s, 6H), 2.61 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.13 – 2.00 (m, 1H), 1.72 – 1.45 (m, 3H), 1.27 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 1.23 (d, J = 7.0 Hz, 3H). NH プロトンは溶媒交換のため観察されなかった。
293	 (2S,4R)-N-シクロペンチル-4-((3-(2,4-ジ オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル) ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)メチ ル)-2-メチルピペリジン-1-スルホンアミド	489.4	(400 MHz, MeOD) δ 8.41 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.83 (dd, J = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.88 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.55 – 3.46 (m, 2H), 3.05 – 2.95 (m, 1H), 2.89 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.60 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.06 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 1.88 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.74 – 1.47 (m, 9H), 1.27 (s, 1H), 1.23 (d, J = 6.9 Hz, 3H). 2 つの NH プロトンは溶媒交換のため観察されなかった。
294	 (2S,4R)-4-((3-(2,4-ジオキソテトラヒドロ ピリミジン-1(2H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピ リジン-5-イル)メチル)-N,N,2-トリメチル ピペリジン-1-カルボキサミド	413.3	(400 MHz, MeOD) δ 8.41 (dd, J = 7.2, 0.9 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 4.10 – 4.00 (m, 1H), 3.88 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.44 (dt, J = 13.6, 3.7 Hz, 1H), 3.03 (td, J = 13.3, 2.7 Hz, 1H), 2.89 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.80 (s, 6H), 2.59 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.11 (dtd, J = 15.6, 8.1, 4.0 Hz, 1H), 1.66 (dt, J = 12.6, 3.1 Hz, 1H), 1.58 (ddt, J = 13.2, 4.0, 2.0 Hz, 1H), 1.43 (td, J = 12.8, 5.2 Hz, 1H), 1.28 – 1.20 (m, 1H), 1.18 (d, J = 7.0 Hz, 3H). NH プロトンは溶媒交換のため観察されなかった。

【 0 6 8 0 】

10

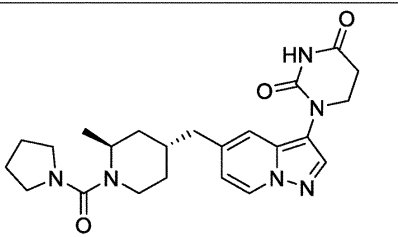
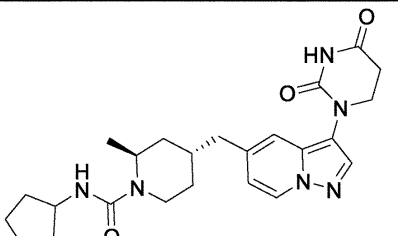
20

30

40

50

【表 1 3 1】

295	 1-(5-(((2S,4R)-2-メチル-1-(ピロリジン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	439.3	(400 MHz, MeOD) δ 8.41 (dd, J = 7.2, 0.9 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 1.9, 1.0 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 4.17 – 4.09 (m, 1H), 3.88 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.60 – 3.50 (m, 1H), 3.36 – 3.33 (m, 4H), 3.00 (td, J = 13.3, 2.7 Hz, 1H), 2.89 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.59 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.12 (ddd, J = 11.8, 7.9, 4.1 Hz, 1H), 1.84 (h, J = 3.4 Hz, 4H), 1.70 – 1.54 (m, 2H), 1.41 (td, J = 12.9, 5.3 Hz, 1H), 1.19 (d, J = 7.0 Hz, 4H). NH は溶媒交換のため消失していた。
296	 (2S,4R)-N-シクロペンチル-4-((3-(2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)メチル)-2-メチルピペリジン-1-カルボキサミド	453.3	(400 MHz, MeOD) δ 8.41 (dd, J = 7.2, 0.9 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.40 – 7.25 (m, 1H), 6.83 (dd, J = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 4.36 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 4.01 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 3.92 – 3.79 (m, 3H), 2.94 – 2.83 (m, 3H), 2.59 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.15 – 2.03 (m, 1H), 1.90 (p, J = 6.3 Hz, 2H), 1.77 – 1.51 (m, 6H), 1.52 – 1.26 (m, 4H), 1.23 – 1.06 (m, 4H). NH は溶媒交換のため消失していた。

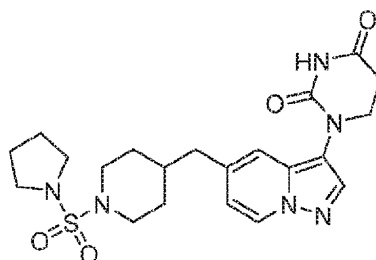
10

20

【0 6 8 1】

実施例 297。1 – (5 – ((1 – (ピロリジン – 1 – イルスルホニル) ピペリジン – 4 – イル) メチル) ピラゾロ [1, 5 – a] ピリジン – 3 – イル) ジヒドロピリミジン – 2, 4 (1 H, 3 H) – ジオンの調製

【化 1 8 4】



30

実施例 291 の方法を使用して、1 – (5 – (ピペリジン – 4 – イルメチル) ピラゾロ [1, 5 – a] ピリジン – 3 – イル) ジヒドロピリミジン – 2, 4 (1 H, 3 H) – ジオンを、1 – (5 – ((2 S, 4 R) – 2 – メチルピペリジン – 4 – イル) メチル) ピラゾロ [1, 5 – a] ピリジン – 3 – イル) ジヒドロピリミジン – 2, 4 (1 H, 3 H) – ジオンの代わりに使用して調製した。LCMS [M + H]⁺: 461.3. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.40 (dd, J = 7.2, 0.9 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.36 (dd, J = 1.9, 1.0 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 3.88 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.66 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.29 – 3.24 (m, 3H), 2.89 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.77 (td, J = 12.3, 2.4 Hz, 2H), 2.65 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.93 – 1.87 (m, 4H), 1.74 (d, J = 13.9 Hz, 3H), 1.40 – 1.27 (m, 3H). NH プロトンは溶媒交換のため観察されなかった。

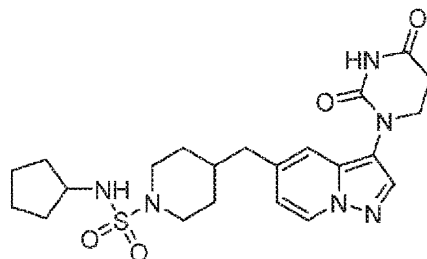
40

【0 6 8 2】

実施例 298。N-シクロペンチル-4-((3-(2,4-ジオキソテトラヒドロピリ

50

ミジン-1 (2H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)メチル)ピペ
リジン-1-スルホンアミドの調製
【化185】



10

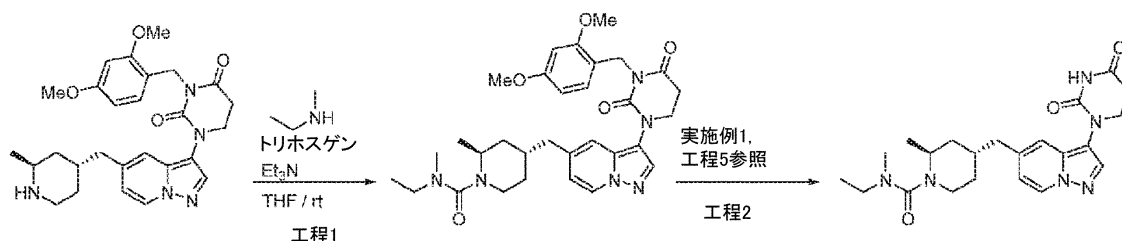
実施例291の方法を使用して、シクロペンチルスルファモイルクロリドをピロリジン-1-スルホニルクロリドの代わりに使用し、1-(5-(ピペリジン-4-イルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンを、1-(5-((2S,4R)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 475.3. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.41 (dd, J=7.1, 0.9 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.39-7.31 (m, 1H), 6.83 (dd, J=7.2, 1.9 Hz, 1H), 3.88 (t, J=6.7 Hz, 2H), 3.67-3.56 (m, 3H), 2.89 (t, J=6.7 Hz, 2H), 2.71-2.61 (m, 3H), 1.90 (q, J=5.5 Hz, 2H), 1.78-1.66 (m, 4H), 1.61-1.46 (m, 5H), 1.32 (dd, J=18.1, 6.0 Hz, 4H). N Hプロトンは溶媒交換のため観察されなかった。

20

【0683】

実施例299。(2S,4R)-4-((3-(2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)メチル)-N-エ
チル-N,2-ジメチルピペリジン-1-カルボキサミドの調製

【化186】



30

工程1:(2S,4R)-4-((3-(3-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-
ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジ
ン-5-イル)メチル)-N-エチル-N,2-ジメチルピペリジン-1-カルボキサミド

40

トリエチルアミン(74mg、0.73mmol)及びトリホスゲン(213mg、0.73mmol)を、3-(2,4-ジメトキシベンジル)-1-(5-((2S,4R)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(120mg、0.24mmol)の室温のDCM(5mL)溶液に加えた。混合物を室温で10分間攪拌し、次いでN-メチルエタンアミン(22mg、0.36mmol)を加えた。反応物を室温で4時間攪拌し、次いで水により希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(6.5%MeOH/DCMにより溶離)により精製して、(2S,4R)-4-((3-(3-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(

50

2 H) -イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル) メチル) -N-エチル-N, 2-ジメチルピペリジン-1-カルボキサミド (0.10 g、0.17 mmol、収率 71%) を灰白色の固体として得た。LCMS [M+H]⁺: 576.9.

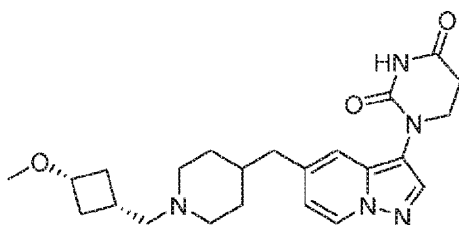
【0684】

工程2: (2S, 4R) -4-((3-(2, 4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-5-イル)メチル)-N-エチル-N, 2-ジメチルピペリジン-1-カルボキサミド (実施例299) を、(2S, 4R) -4-((3-(3-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2, 4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-5-イル)メチル)-N-エチル-N, 2-ジメチルピペリジン-1-カルボキサミドから、実施例1、工程5の方法により、(2S, 4R) -4-((3-(3-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2, 4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-5-イル)メチル)-N-エチル-N, 2-ジメチルピペリジン-1-カルボキサミドを、1-(5-((1-(シクロヘキシルメチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル)-3-(2, 4-ジメトキシベンジル)ジヒドロピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオンの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 427.2. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.41 (dd, J=7.2, 0.9 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.34 (d, J=1.6 Hz, 1H), 6.83 (dd, J=7.2, 1.9 Hz, 1H), 4.03 (t, J=6.5 Hz, 1H), 3.88 (t, J=6.8 Hz, 2H), 3.42 (d, J=13.8 Hz, 1H), 3.24-3.10 (m, 3H), 3.03 (td, J=13.2, 2.7 Hz, 1H), 2.89 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.59 (d, J=7.2 Hz, 2H), 2.11 (s, 1H), 1.62 (dd, J=29.5, 13.2 Hz, 2H), 1.49-1.39 (m, 1H), 1.17 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.13 (t, J=7.1 Hz, 3H). NHプロトンは溶媒交換のため観察されなかった。

【0685】

実施例300. 1-(5-((1-((1s, 3s)-3-メトキシシクロブチル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオンの調製

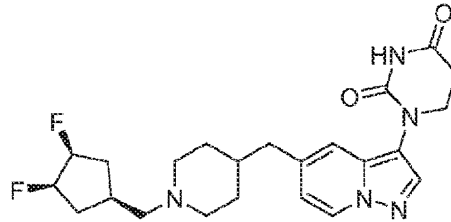
【化187】



実施例112の方法を使用して、工程1でcis-3-メトキシシクロブタン-1-カルボアルデヒドを、2-シクロヘキシル-2, 2-ジフルオロアセトアルデヒドの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 426.2. ¹H NMR (400 MHz, cd3od) δ 8.42 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.82 (dd, J=7.4, 1.8 Hz, 1H), 3.88 (t, J=6.8 Hz, 2H), 3.79 (p, J=7.3 Hz, 1H), 3.22 (d, J=4.2 Hz, 3H), 2.89 (t, J=6.8 Hz, 4H), 2.67 (d, J=6.7 Hz, 4H), 2.56-2.44 (m, 2H), 2.24-2.03 (m, 2H), 1.85 (d, J=14.0 Hz, 3H), 1.63 (dt, J=11.7, 9.2 Hz, 2H), 1.46 (d, J=13.0 Hz, 2H), 1.30 (s, 1H). NHプロトンは溶媒交換のため観察されなかった。

【0686】

実施例 301。1-(5-((1-((1*r*, 3*R*, 4*S*)-3,4-ジフルオロシクロペンチル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1*H*, 3*H*)-ジオンの調製
 【化188】



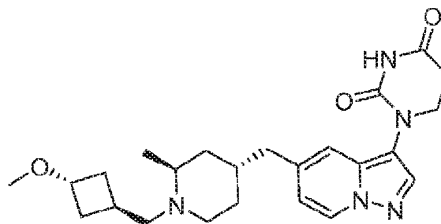
10

実施例 112の方法を使用して、工程1で(1*r*, 3*R*, 4*S*)-3,4-ジフルオロシクロペンタン-1-カルボアルデヒドを、2-シクロヘキシル-2,2-ジフルオロアセトアルデヒドの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 446.3. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.43 (dd, J=7.2, 0.9 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.36 (dd, J=1.9, 0.9 Hz, 1H), 6.83 (dd, J=7.2, 1.9 Hz, 1H), 3.89 (t, J=6.8 Hz, 2H), 3.50-3.40 (m, 2H), 3.06 (d, J=7.2 Hz, 2H), 2.89 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.85-2.75 (m, 2H), 2.70 (d, J=6.8 Hz, 2H), 2.43 (dq, J=15.2, 7.9 Hz, 1H), 2.37-2.19 (m, 2H), 1.91 (d, J=14.4 Hz, 3H), 1.75 (dddq, J=26.1, 12.6, 6.0 Hz, 2H), 1.53 (q, J=13.1 Hz, 2H), 1.27 (d, J=24.2 Hz, 2H). NHプロトンは溶媒交換のため観察されなかった。

20

【0687】

実施例 302。1-(5-((2*S*, 4*R*)-1-((1*r*, 3*S*)-3-メトキシシクロブチル)メチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1*H*, 3*H*)-ジオンの調製
 【化189】



30

実施例 141の方法を使用して、工程7でtrans-3-メトキシシクロブタン-1-カルボアルデヒドを、4,4-ジフルオロシクロヘキサン-1-カルボアルデヒドの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 440.3. ¹H NMR (400MHz, cd3od) δ 8.43 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.01 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.87-6.78 (m, 1H), 4.05-3.65 (m, 4H), 3.63-3.36 (m, 1H), 3.26-3.07 (m, 6H), 2.89 (t, J=6.7 Hz, 2H), 2.80-2.47 (m, 4H), 2.19 (d, J=8.3 Hz, 3H), 1.95-1.65 (m, 4H), 1.38 (ddd, J=34.9, 6.8, 4.2 Hz, 4H). 消失しているNHは溶媒交換のためである。

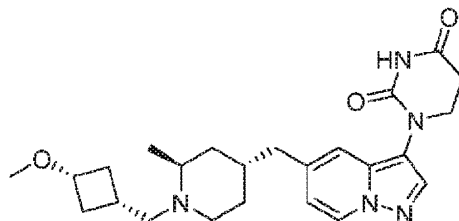
40

【0688】

実施例 303。1-(5-((2*S*, 4*R*)-1-((1*s*, 3*R*)-3-メトキシシクロブチル)メチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1*H*, 3*H*)-ジオンの調製

50

【化190】

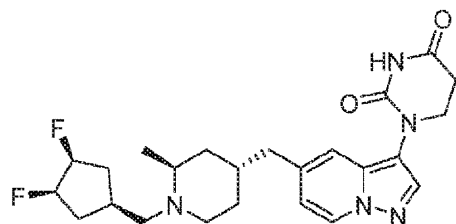


実施例141の方法を使用して、工程7で*cis*-3-メトキシシクロブタン-1-カルボアルデヒドを、4,4-ジフルオロシクロヘキサン-1-カルボアルデヒドの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 440.4. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.43 (dd, J=7.4, 1.8 Hz, 1H), 8.01 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.83 (dd, J=7.1, 1.9 Hz, 1H), 3.89 (td, J=6.8, 3.4 Hz, 2H), 3.75-3.67 (m, 1H), 3.26-3.21 (m, 4H), 3.19-3.06 (m, 3H), 2.89 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.66 (d, J=7.1 Hz, 2H), 2.60-2.47 (m, 2H), 2.30-2.12 (m, 3H), 1.87 (q, J=14.0 Hz, 2H), 1.70 (dddd, J=17.3, 12.0, 9.0, 3.6 Hz, 3H), 1.50 (dd, J=12.9, 5.0 Hz, 1H), 1.33 (dd, J=7.0, 3.5 Hz, 3H). NHプロトンは溶媒交換のため観察されなかった。

【0689】

実施例304。1-(5-((2*S*, 4*R*)-1-((1*r*, 3*R*, 4*S*)-3,4-ジフルオロシクロペンチル)メチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1*H*, 3*H*)-ジオンの調製

【化191】



実施例141の方法を使用して、工程7で(1*r*, 3*R*, 4*S*)-3,4-ジフルオロシクロペンタン-1-カルボアルデヒドを、4,4-ジフルオロシクロヘキサン-1-カルボアルデヒドの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 460.3. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.49 (s, 1H), 8.43 (dd, J=7.2, 0.9 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.36 (dd, J=1.9, 0.9 Hz, 1H), 6.83 (dd, J=7.2, 1.9 Hz, 1H), 5.14-4.93 (m, 1H), 3.89 (t, J=6.8 Hz, 2H), 3.64 (s, 1H), 3.22-3.00 (m, 4H), 2.89 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.69 (d, J=7.2 Hz, 1H), 2.46-2.15 (m, 4H), 1.93-1.64 (m, 5H), 1.58 (s, 1H), 1.32 (q, J=6.3 Hz, 5H).

【0690】

実施例305。1-(5-((2*S*, 4*R*)-2-メチル-1-((1*r*, 4*S*)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1*H*, 3*H*)-ジオンの調製

10

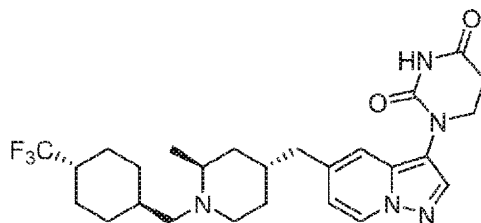
20

30

40

50

【化 1 9 2】

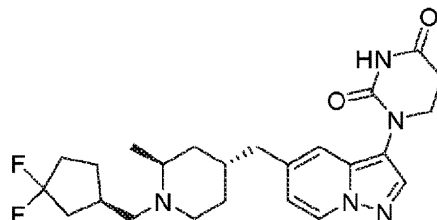


実施例 1 4 1 の方法を使用して、工程 7 で (1 r, 4 r) - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキサン-1-カルボアルデヒドを、4, 4-ジフルオロシクロヘキサン-1-カルボアルデヒドの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 506. 4. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.44 (d, J=7.1 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.84 (d, J=6.9 Hz, 1H), 3.89 (t, J=6.7 Hz, 2H), 3.74 (s, 1H), 2.98 (s, 2H), 2.89 (t, J=6.7 Hz, 2H), 2.70 (d, J=7.1 Hz, 2H), 2.25-2.13 (m, 2H), 2.05-1.75 (m, 8H), 1.49-1.26 (m, 8H), 1.14 (d, J=12.7 Hz, 2H). NHプロトンは溶媒交換のため観察されなかった。

【0 6 9 1】

実施例 3 0 6. 1 - (5 - ((2 S, 4 R) - 1 - ((R) - 3, 3-ジフルオロシクロペンチル) メチル) - 2 - メチルピペリジン-4-イル) メチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) ジヒドロピリミジン-2, 4 (1 H, 3 H) - ジオンの調製

【化 1 9 3】



実施例 1 4 1 の方法を使用して、工程 7 で (R) - 3, 3-ジフルオロシクロペンタン-1-カルボアルデヒドを、4, 4-ジフルオロシクロヘキサン-1-カルボアルデヒドの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 460. 3. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.44 (d, J=7.1 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.36 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J=7.1, 4.9, 1.9 Hz, 1H), 3.89 (td, J=6.8, 1.9 Hz, 2H), 3.82 (s, 1H), 3.69-3.40 (m, 1H), 3.23-3.06 (m, 2H), 2.89 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.72 (dd, J=42.6, 7.3 Hz, 2H), 2.63-2.35 (m, 2H), 2.34-2.03 (m, 4H), 2.01-1.50 (m, 6H), 1.40 (dd, J=41.6, 6.8 Hz, 4H). NHプロトンは溶媒交換のため観察されなかった。

【0 6 9 2】

実施例 3 0 7. 1 - (5 - ((2 S, 4 R) - 1 - ((S) - 3, 3-ジフルオロシクロペンチル) メチル) - 2 - メチルピペリジン-4-イル) メチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) ジヒドロピリミジン-2, 4 (1 H, 3 H) - ジオンの調製

10

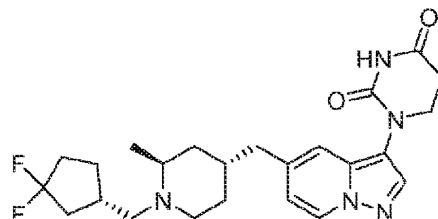
20

30

40

50

【化194】

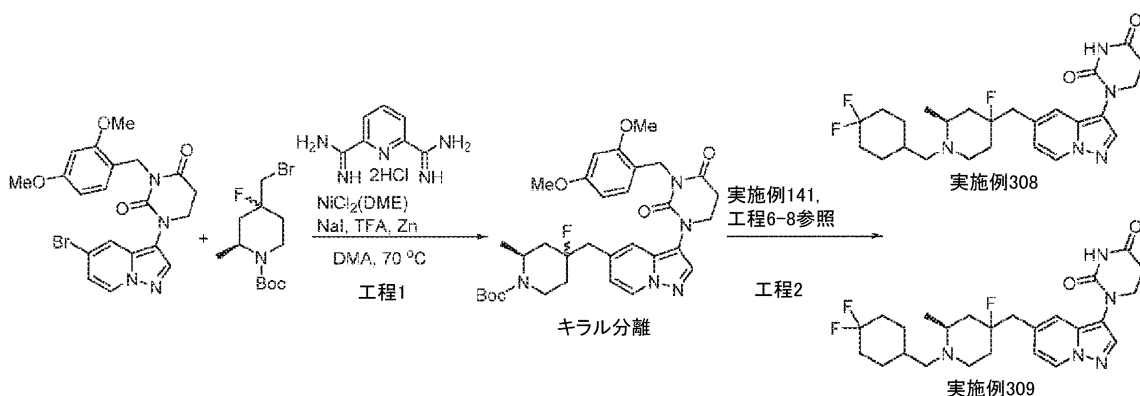


実施例141の方法を使用して、工程7で(S)-3,3-ジフルオロシクロペンタン-1-カルボアルデヒドを、4,4-ジフルオロシクロヘキサン-1-カルボアルデヒドの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 460.3. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.43 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.36 (d, J=2.1 Hz, 1H), 6.88-6.80 (m, 1H), 3.89 (td, J=6.8, 1.8 Hz, 2H), 3.82 (s, 1H), 3.23-3.05 (m, 2H), 2.89 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.67 (d, J=7.0 Hz, 2H), 2.62-2.37 (m, 2H), 2.31-2.05 (m, 4H), 1.98-1.52 (m, 6H), 1.47-1.22 (m, 5H). NHプロトンは溶媒交換のため観察されなかった。

【0693】

実施例308及び309。1-(5-((2S)-1-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-4-フルオロ-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製

【化195】



工程1。tert-ブチル(2S)-4-((3-(3-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)メチル)-4-フルオロ-2-メチルピペリジン-1-カルボキシラート

炉で乾燥させたバイアルに、tert-ブチル(2S)-4-(ブromoメチル)-4-フルオロ-2-メチルピペリジン-1-カルボキシラート(0.270g、0.87mmol)、1-(5-ブromoピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-3-(2,4-ジメトキシベンジル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(0.250g、0.544mmol)、NiCl₂(DME)(5mg、0.027mmol)、ピリジン-2,6-ビス(カルボキシイミドアミド)二塩酸塩(6mg、0.027mmol)、NaI(0.020g、0.14mmol)及びZn(0.070g、1.1mmol)を加えた。バイアルをセブタムキャップにより密閉し、3回、排気して窒素により満たした。DMA(3mL)を加え、反応物を70°Cで17時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、EtOAcにより希釈し、EtOAcにより溶離させながらシリカゲルのプ

ラグにより濾過した。溶離液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン中50～70% EtOAcにより溶離）により精製して、tert-ブチル（2S）-4-（（3-（3-（2,4-ジメトキシベンジル）-2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1（2H）-イル）ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル）メチル）-4-フルオロ-2-メチルピペリジン-1-カルボキシラートをジアステレオマーの混合物として得た。ジアステレオマーを、キラルHPLC精製により分離した：カラム：Lux Cellulose-4 250×21.2mm I.D.、5μm移動相：n-ヘキサンのA相及び1：1のEtOH：MeOH（0.1% HCOOH）のB相；勾配なしの溶離：50%（A）：50%（B）流量：15mL／分；ピーク1（145mg）、LCMS [M+H-Boc]⁺：510.3、HPLC rt=17.04分；ピーク2（245mg）、LCMS [M+H-Boc]⁺：510.3、HPLC rt=17.64分。

【0694】

工程2：1-（5-（（（2S）-1-（（4,4-ジフルオロシクロヘキシル）メチル）-4-フルオロ-2-メチルピペリジン-4-イル）メチル）ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル）ジヒドロピリミジン-2,4（1H,3H）-ジオン（実施例308）を、tert-ブチル（2S）-4-（（3-（3-（2,4-ジメトキシベンジル）-2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1（2H）-イル）ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル）メチル）-4-フルオロ-2-メチルピペリジン-1-カルボキシラート（キラルピーク1）から、実施例141、工程6～8の方法を使用して、工程6でtert-ブチル（2S）-4-（（3-（3-（2,4-ジメトキシベンジル）-2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1（2H）-イル）ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル）メチル）-4-フルオロ-2-メチルピペリジン-1-カルボキシラート（キラルピーク1）を、tert-ブチル（2S,4R）-4-（（3-（3-（2,4-ジメトキシベンジル）-2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1（2H）-イル）ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル）メチル）-2-メチルピペリジン-1-カルボキシラートの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺：492.1. ¹H NMR（400MHz, MeOD）δ 8.44（dd, J=7.2, 0.9 Hz, 1H）, 8.33（s, 1H）, 8.03（s, 1H）, 7.42（s, 1H）, 6.87（d, J=7.2 Hz, 1H）, 3.90（t, J=6.8 Hz, 2H）, 3.18-3.06（m, 2H）, 2.98（s, 2H）, 2.89（t, J=6.8 Hz, 2H）, 2.81（s, 1H）, 2.19-1.72（m, 12H）, 1.45-1.25（m, 6H）。

【0695】

1-（5-（（（2S）-1-（（4,4-ジフルオロシクロヘキシル）メチル）-4-フルオロ-2-メチルピペリジン-4-イル）メチル）ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル）ジヒドロピリミジン-2,4（1H,3H）-ジオン（実施例309）を、tert-ブチル（2S）-4-（（3-（3-（2,4-ジメトキシベンジル）-2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1（2H）-イル）ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル）メチル）-4-フルオロ-2-メチルピペリジン-1-カルボキシラート（キラルピーク2）から、実施例141、工程6～8の方法を使用して、工程6でtert-ブチル（2S）-4-（（3-（3-（2,4-ジメトキシベンジル）-2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1（2H）-イル）ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル）メチル）-4-フルオロ-2-メチルピペリジン-1-カルボキシラート（キラルピーク2）を、tert-ブチル（2S,4R）-4-（（3-（3-（2,4-ジメトキシベンジル）-2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1（2H）-イル）ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル）メチル）-2-メチルピペリジン-1-カルボキシラートの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺：492.1. ¹H NMR（400MHz, MeOD）δ 8.44（d, J=7.2 Hz, 1H）, 8.33（s, 1H）, 8.03（s, 1H）, 7.43（s, 1H）, 6.87（d, J=7

10

20

30

40

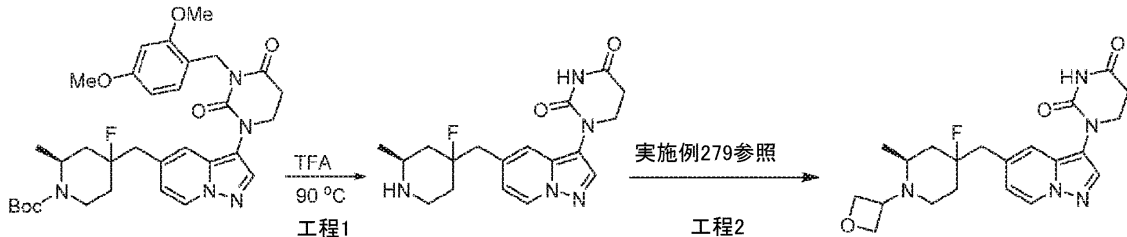
50

. 2 Hz, 1 H), 3.90 (t, J=6.7 Hz, 2 H), 3.15–2.96 (m, 4 H), 2.89 (t, J=6.8 Hz, 2 H), 2.69 (s, 1 H), 2.13–1.72 (m, 10 H), 1.29 (t, J=5.0 Hz, 8 H).

【0696】

実施例310. 1-(5-((2S)-4-フルオロ-2-メチル-1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製

【化196】



10

工程1. 1-(5-((2S)-4-フルオロ-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

TFA (2 mL) を、tert-ブチル (2S)-4-((3-(3-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)メチル)-4-フルオロ-2-メチルピペリジン-1-カルボキシラート (実施例308、工程1のキラルピーク1) (350 mg, 0.574 mmol) に加えた。混合物を、密閉されたバイアル中で、24時間90°Cで加熱した。次いで、混合物を室温に冷却し、濃縮し、トルエンにより共沸乾燥させて、粗製の1-(5-((2S)-4-フルオロ-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンを得て、それをさらに精製せずに使用した。LCMS [M+H]⁺: 360.0.

20

【0697】

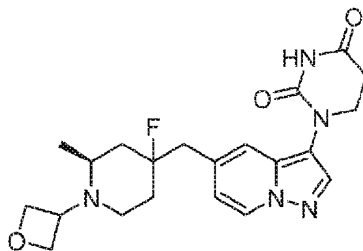
工程2: 1-(5-((2S)-4-フルオロ-2-メチル-1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン (実施例310) を、1-(5-((2S)-4-フルオロ-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンから、実施例279の方法により、1-(5-((2S)-4-フルオロ-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンを、1-(5-((2S,4R)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン塩酸塩の代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 416.0. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.41 (dd, J=7.2, 0.9 Hz, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.40 (d, J=1.7 Hz, 1 H), 6.90–6.79 (m, 1 H), 4.71–4.60 (m, 4 H), 3.96 (q, J=7.0 Hz, 1 H), 3.89 (t, J=6.8 Hz, 2 H), 3.06 (d, J=24.6 Hz, 2 H), 2.89 (t, J=6.8 Hz, 2 H), 2.79 (ddt, J=17.7, 12.0, 5.9 Hz, 2 H), 2.37 (dt, J=11.9, 5.7 Hz, 1 H), 1.95–1.79 (m, 3 H), 1.72 (td, J=13.1, 6.6 Hz, 1 H), 0.98 (dd, J=6.7, 1.7 Hz, 3 H). NHプロトンは溶媒交換のため観察されなかった。

40

【0698】

50

実施例 311。 1- (5- ((2S) -4-フルオロ-2-メチル-1- (オキセタン-3-イル) ピペリジン-4-イル) メチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオンの調製
【化197】



10

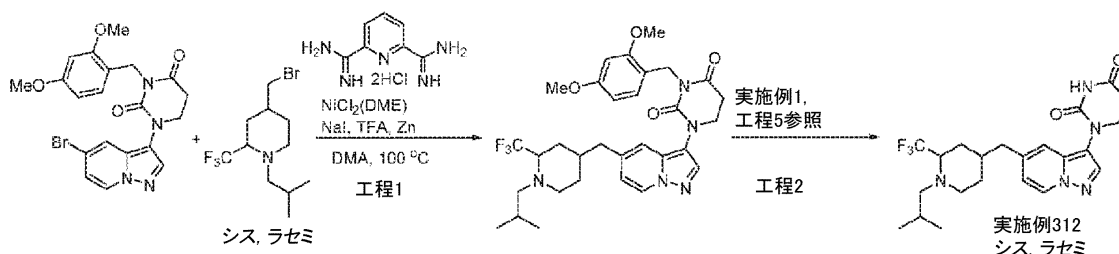
実施例 310 の方法を使用して、tert-ブチル (2S) -4- ((3- (3- (2, 4-ジメトキシベンジル) -2, 4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1 (2H) -イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル) メチル) -4-フルオロ-2-メチルピペリジン-1-カルボキシラート (実施例 308、工程1のキラルピーク2) を、tert-ブチル (2S) -4- ((3- (3- (2, 4-ジメトキシベンジル) -2, 4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1 (2H) -イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル) メチル) -4-フルオロ-2-メチルピペリジン-1-カルボキシラート (実施例 308、工程1のキラルピーク1) の代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 416.0. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.41 (dd, J=7.2, 0.9 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.87 (d, J=7.2 Hz, 1H), 4.71-4.54 (m, 4H), 3.89 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.99 (d, J=22.4 Hz, 2H), 2.89 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.58 (d, J=11.9 Hz, 1H), 2.40 (s, 1H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.85-1.65 (m, 3H), 1.64-1.37 (m, 2H), 0.87 (d, J=6.4 Hz, 3H). NHプロトンは溶媒交換のため観察されなかった。

20

【0699】

実施例 312。 (cis) -1- (5- ((1-イソブチル-2- (トリフルオロメチル) ピペリジン-4-イル) メチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオンの調製
【化198】

30



40

工程1。 (cis) -3- (2, 4-ジメトキシベンジル) -1- (5- ((1-イソブチル-2- (トリフルオロメチル) ピペリジン-4-イル) メチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオン

炉で乾燥させたバイアルに、(cis) -4- (ブロモメチル) -1-イソブチル-2- (トリフルオロメチル) ピペリジン (14mg、0.049mmol)、1- (5-ブロモピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) -3- (2, 4-ジメトキシベンジル) ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオン (17.5mg、0.038mmol)、NiCl₂ (DME) (1mg、0.001mmol)、ピリジン-2, 6-ビス (カルボキシイミドアミド) 二塩酸塩 (1mg、0.001mmol)、NaI (1m

50

g、0.009mmol)及びZn(4mg、0.076mmol)を加えた。バイアルをセプタムキャップにより密閉し、3回、排気して窒素により満たした。DMA(2mL)を加え、反応物を100℃で17時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、EtOAcにより希釈し、EtOAcにより溶離させながらシリカゲルのプラグにより濾過した。溶離液を濃縮して、粗製の(cis)-3-(2,4-ジメトキシベンジル)-1-(5-(1-イソブチル-2-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンを得て、それをさらに精製せずに使用した。LCMS [M+H]⁺: 602.2.

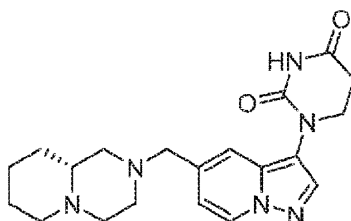
【0700】

工程2: (cis)-1-(5-(1-イソブチル-2-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(実施例312)を、(cis)-3-(2,4-ジメトキシベンジル)-1-(5-(1-イソブチル-2-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンから、実施例1、工程5の方法を使用して、(cis)-3-(2,4-ジメトキシベンジル)-1-(5-(1-イソブチル-2-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンを、1-(5-(1-(シクロヘキシルメチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-3-(2,4-ジメトキシベンジル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 452.4. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.40 (dd, J=7.2, 0.9Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.37 (dd, J=1.9, 1.0Hz, 1H), 6.84 (dd, J=7.2, 1.9Hz, 1H), 3.87 (t, J=6.8Hz, 2H), 3.27 (d, J=8.1Hz, 1H), 3.24-3.12 (m, 1H), 2.89 (t, J=6.8Hz, 2H), 2.72 (dt, J=9.1, 6.4Hz, 2H), 2.46 (d, J=7.4Hz, 2H), 2.25 (dq, J=11.6, 5.6Hz, 1H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.73 (dddd, J=13.3, 10.5, 7.9, 3.2Hz, 4H), 0.91 (d, J=6.5Hz, 3H), 0.86 (d, J=6.7Hz, 3H).

【0701】

実施例313。(R)-1-(5-(オクタヒドロ-2H-ピリド[1,2-a]ピラジン-2-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製

【化199】



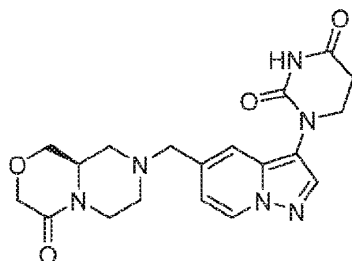
実施例156、工程1及び4の方法を使用して、カリウム(R)-トリフルオロ(オクタヒドロ-2H-ピリド[1,2-a]ピラジン-2-イル)メチル)ボラートを、カリウム{[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]メチル}(トリフルオロ)ボラートの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 383.0. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.49 (d, J=7.1Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.99 (dd, J=7.2, 1.8Hz, 1H), 3.90 (t, J=6.7Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.51-3.41 (m, 2H), 3.28-3.12 (m, 3H), 3.04 (td, J=12.9

, 3.2 Hz, 1H), 2.89 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.63 (s, 1H), 2.37 (s, 1H), 1.94 (dd, J=30.0, 13.6 Hz, 3H), 1.77 (q, J=13.4 Hz, 1H), 1.69–1.43 (m, 2H), 1.37–1.27 (m, 1H). NHプロトンは溶媒交換のため観察されなかった。

【0702】

実施例314。(R)-1-(5-(4-オキソヘキサヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8(1H)-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製

【化200】

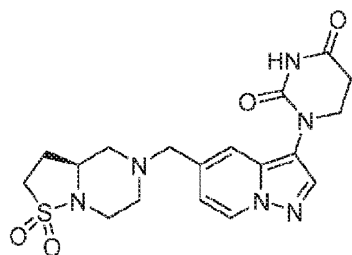


実施例156、工程1及び4の方法を使用して、カリウム(R)-トリフルオロ(4-オキソヘキサヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8(1H)-イル)メチル)ボラートを、カリウム{[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]メチル}(トリフルオロ)ボラートの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 399.0. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.45 (dd, J=7.2, 0.9 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.51 (dd, J=1.9, 1.0 Hz, 1H), 7.01 (dd, J=7.2, 1.8 Hz, 1H), 4.49 (ddd, J=13.3, 3.3, 1.8 Hz, 1H), 4.10 (d, J=1.7 Hz, 2H), 3.98 (dd, J=12.0, 4.6 Hz, 1H), 3.90 (t, J=6.8 Hz, 2H), 3.74–3.51 (m, 4H), 2.98–2.82 (m, 5H), 2.14 (td, J=11.6, 3.2 Hz, 1H), 2.06–1.94 (m, 1H). NHプロトンは溶媒交換のため観察されなかった。

【0703】

実施例315。(S)-1-(5-(1,1-ジオキシドヘキサヒドロ-5H-イソチアゾロ[2,3-a]ピラジン-5-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製

【化201】



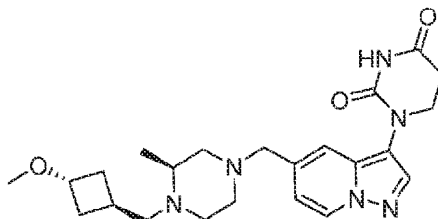
実施例156、工程1及び4の方法を使用して、カリウム(S)-((1,1-ジオキシドヘキサヒドロ-5H-イソチアゾロ[2,3-a]ピラジン-5-イル)メチル)トリフルオロボラートを、カリウム{[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]メチル}(トリフルオロ)ボラートの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 419.0. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.45 (d, J=7.1 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.00 (dd, J=7.2, 1.8 Hz, 1H), 3.89 (t, J=6.8 Hz, 2H), 3.65 (q, J=13.7 Hz, 2H), 3.26–3.10 (m, 3H), 3.04 (d, J

= 11.3 Hz, 1H), 2.96 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.92–2.86 (m, 3H), 2.40–2.14 (m, 2H), 2.09–1.90 (m, 3H). NHプロトンは溶媒交換のため観察されなかった。

【0704】

実施例316。1-(5-((S)-4-((1*r*, 3*S*)-3-メトキシシクロブチル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H, 3H)-ジオンの調製

【化202】



10

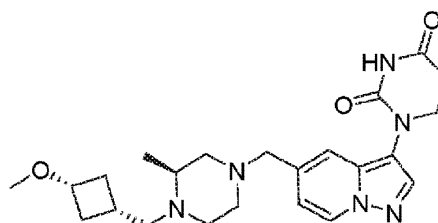
実施例192の方法を使用して、工程3でtrans-3-メトキシシクロブタン-1-カルボアルデヒドをシクロヘキサンカルボアルデヒドの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 441.1. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.45 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.97 (dd, J = 7.1, 1.9 Hz, 1H), 4.03–3.94 (m, 1H), 3.88 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.69–3.56 (m, 2H), 3.40 (d, J = 12.6 Hz, 3H), 3.22 (d, J = 4.3 Hz, 3H), 3.10 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.02 (s, 1H), 2.87 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.72 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 2.52 (s, 2H), 2.16 (ddt, J = 36.3, 12.7, 7.4 Hz, 4H), 1.34 (d, J = 6.6 Hz, 3H). NHプロトンは溶媒交換のため観察されなかった。

20

【0705】

実施例317。1-(5-((S)-4-((1*s*, 3*R*)-3-メトキシシクロブチル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H, 3H)-ジオンの調製

【化203】



30

実施例192の方法を使用して、工程3でcis-3-メトキシシクロブタン-1-カルボアルデヒドをシクロヘキサンカルボアルデヒドの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 441.3. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.46 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.99 (dd, J = 7.1, 1.9 Hz, 1H), 3.89 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.81 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 3.70–3.56 (m, 2H), 3.22 (s, 6H), 3.06–2.84 (m, 6H), 2.60–2.46 (m, 3H), 2.36 (s, 1H), 2.22 (qd, J = 9.1, 6.6 Hz, 1H), 1.75–1.60 (m, 2H), 1.30 (d, J = 6.3 Hz, 3H). NHプロトンは溶媒交換のため観察されなかった。

40

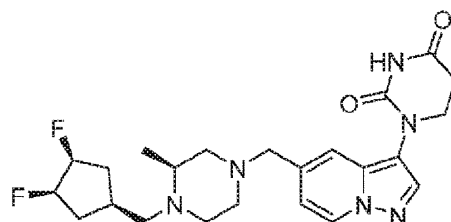
【0706】

実施例318。1-(5-((S)-4-((1*r*, 3*R*, 4*S*)-3,4-ジフル

50

オロシクロペンチル) メチル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1 H, 3 H) - ジオンの調製

【化 2 0 4】



10

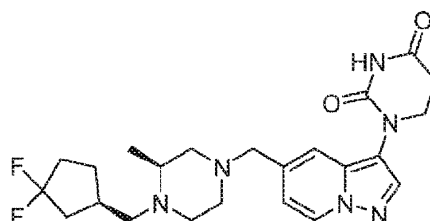
実施例 192 の方法を使用して、工程 3 で (1 r, 3 R, 4 S) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンタン - 1 - カルボアルデヒドをシクロヘキサンカルボアルデヒドの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 461. 4. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.46 (dd, J=7.2, 0.9 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.50 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.99 (dd, J=7.2, 1.8 Hz, 1H), 5.08-4.92 (m, 1H), 4.81 (s, 1H), 3.89 (t, J=6.8 Hz, 2H), 3.68-3.54 (m, 2H), 3.20-3.11 (m, 1H), 2.99 (t, J=11.1 Hz, 1H), 2.93-2.75 (m, 5H), 2.53 (d, J=75.2 Hz, 3H), 2.39-2.06 (m, 4H), 1.83-1.56 (m, 2H), 1.17 (d, J=6.1 Hz, 3H). NHプロトンは溶媒交換のため観察されなかった。

20

【0707】

実施例 319. 1 - (5 - (((S) - 4 - (((R) - 3, 3 - ジフルオロシクロペンチル) メチル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1 H, 3 H) - ジオンの調製

【化 2 0 5】



30

実施例 192 の方法を使用して、工程 3 で (R) - 3, 3 - ジフルオロシクロペンタン - 1 - カルボアルデヒドをシクロヘキサンカルボアルデヒドの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 461. 2. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.45 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.05-6.94 (m, 1H), 3.89 (t, J=6.7 Hz, 2H), 3.56 (d, J=3.6 Hz, 2H), 2.89 (t, J=6.7 Hz, 3H), 2.74 (t, J=12.3 Hz, 3H), 2.61-1.91 (m, 11H), 1.38-1.25 (m, 2H), 1.06 (d, J=6.1 Hz, 2H). NHプロトンは溶媒交換のため観察されなかった。

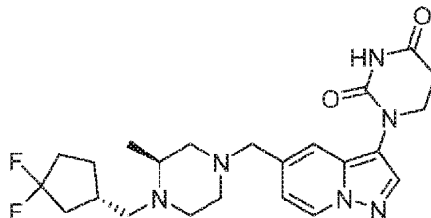
40

【0708】

実施例 320. 1 - (5 - (((S) - 4 - (((S) - 3, 3 - ジフルオロシクロペンチル) メチル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1 H, 3 H) - ジオンの調製

50

【化 2 0 6】



実施例 192 の方法を使用して、工程 3 で (S) - 3, 3 - ジフルオロシクロペンタン - 1 - カルボアルデヒドをシクロヘキサンカルボアルデヒドの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 461. 1. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.44 (d, J=7.1 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.99 (dd, J=7.2, 1.8 Hz, 1H), 3.89 (t, J=6.8 Hz, 2H), 3.54 (d, J=6.3 Hz, 1H), 2.89 (t, J=6.8 Hz, 3H), 2.79-2.63 (m, 3H), 2.50-1.90 (m, 12H), 1.32 (d, J=16.3 Hz, 1H), 1.04 (dd, J=6.1, 4.1 Hz, 3H). NHプロトンは溶媒交換のため観察されなかった。

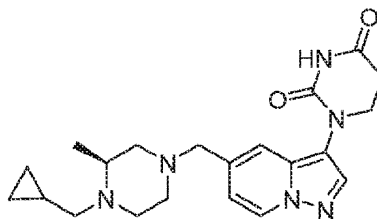
10

【0709】

実施例 321. (S) - 1 - (5 - ((4 - (シクロプロピルメチル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオンの調製

20

【化 2 0 7】



実施例 192 の方法を使用して、工程 3 でシクロプロパンカルボアルデヒドをシクロヘキサンカルボアルデヒドの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 397. 4. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.47 (s, 1H), 8.64 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.91 (dd, J=7.2, 1.8 Hz, 1H), 3.79 (t, J=6.7 Hz, 2H), 3.68 (s, 4H), 3.36 (s, 1H), 3.25-3.12 (m, 2H), 3.04 (d, J=14.6 Hz, 3H), 2.80 (t, J=6.7 Hz, 2H), 2.31 (d, J=11.9 Hz, 1H), 1.25 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.05 (s, 1H), 0.65 (s, 2H), 0.39 (d, J=29.5 Hz, 2H).

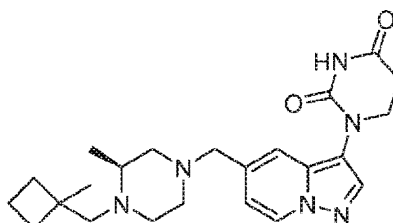
30

【0710】

実施例 322. (S) - 1 - (5 - ((3 - メチル - 4 - ((1 - メチルシクロブチル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオンの調製

40

【化 2 0 8】



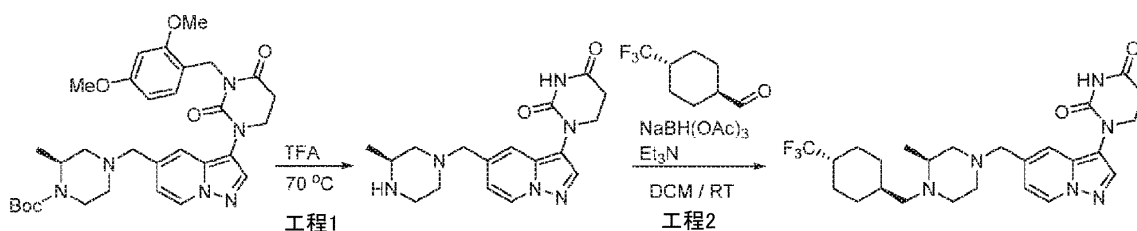
50

実施例 192 の方法を使用して、工程 3 で 1-メチルシクロブタン-1-カルボアルデヒドをシクロヘキサンカルボアルデヒドの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 425.2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.47 (s, 1H), 8.64 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.91 (d, J=7.2 Hz, 1H), 3.79 (t, J=6.7 Hz, 6H), 2.96 (s, 6H), 2.80 (t, J=6.7 Hz, 3H), 2.10 (d, J=13.4 Hz, 1H), 2.01 (d, J=9.1 Hz, 1H), 1.88 (s, 1H), 1.84-1.71 (m, 2H), 1.67 (s, 1H), 1.27 (s, 6H).

【0711】

実施例 323. 1-(5-((S)-3-メチル-4-((1*r*, 4*S*)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1*H*, 3*H*)-ジオンの調製

【化209】



工程 1. (S)-1-(5-((3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1*H*, 3*H*)-ジオン TFA (5 mL) を、tert-ブチル (S)-4-((3-(3-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジオキサテトラヒドロピリミジン-1(2*H*)-イル)ピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-5-イル)メチル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシラート (0.24 g, 0.40 mmol) に加えた。混合物を、密閉されたバイアル中で、70 °C で 2 時間加熱した。次いで、混合物を室温に冷却し、濃縮し、トルエンにより共沸乾燥させて、粗生成物 (0.3 g) を得て、それをさらに精製せずに使用した。LCMS [M+H]⁺: 343.9.

【0712】

工程 2. 1-(5-((S)-3-メチル-4-((1*r*, 4*S*)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1*H*, 3*H*)-ジオン

(1*r*, 4*r*)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキサン-1-カルボアルデヒド (0.126 g, 0.70 mmol) 及びトリエチルアミン (0.14 mL, 1.05 mmol) を、(S)-1-(5-((3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1*H*, 3*H*)-ジオン (0.12 g, 0.35 mmol) の DCM (4 mL) 溶液に加えた。反応混合物を室温で 90 分間攪拌し、次いでナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.148 g, 0.70 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 3 時間攪拌し、次いで飽和 NaHCO₃ 水溶液によりクエンチし、DCM で 3 回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を DMSO に溶解させ、1 ミクロンフィルターにより濾過し、ACN/水/0.1% 酢酸を使用して逆相 HPLC により精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、冷凍し、凍結乾燥させて、1-(5-((S)-3-メチル-4-((1*r*, 4*S*)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1*H*, 3*H*)-ジオンの酢酸塩を得た。LCMS [M+H]⁺: 507.3. ¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.46 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.99 (

10

20

30

40

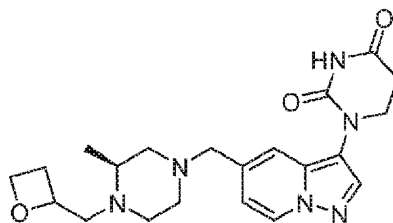
50

dd, $J=7.1, 1.9\text{ Hz}$, 1H), 3.90 (t, $J=6.7\text{ Hz}$, 2H), 3.70–3.59 (m, 2H), 3.38 (s, 1H), 3.21 (q, $J=7.4\text{ Hz}$, 2H), 3.04–2.95 (m, 1H), 2.89 (t, $J=6.7\text{ Hz}$, 3H), 2.60 (s, 2H), 2.37 (s, 1H), 2.15 (dd, $J=23.1, 8.1\text{ Hz}$, 1H), 1.98 (d, $J=12.3\text{ Hz}$, 2H), 1.86 (d, $J=13.1\text{ Hz}$, 1H), 1.72 (s, 1H), 1.43–1.23 (m, 7H), 1.10 (dt, $J=21.2, 11.5\text{ Hz}$, 2H). NHプロトンは溶媒交換のため観察されなかった。

【0713】

実施例324。1-(5-((3S)-3-メチル-4-(オキセタン-2-イルメチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製

【化210】

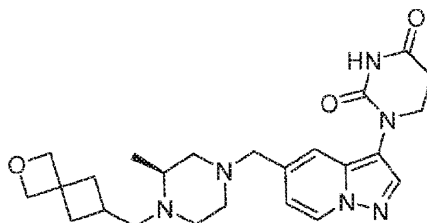


実施例323の方法を使用して、工程2でオキセタン-2-カルボアルデヒドを、(1r,4r)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキサン-1-カルボアルデヒドの代わりに使用して調製した。LCMS $[M+H]^+$: 413.0. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 8.47 (dd, $J=7.2, 0.9\text{ Hz}$, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.98 (dd, $J=7.2, 1.9\text{ Hz}$, 1H), 5.18 (q, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 4.76–4.56 (m, 2H), 3.90 (t, $J=6.8\text{ Hz}$, 2H), 3.81–3.61 (m, 3H), 3.57–3.37 (m, 3H), 3.24–3.10 (m, 2H), 3.08–2.78 (m, 4H), 2.66–2.29 (m, 3H), 1.41–1.26 (m, 3H). NHプロトンは溶媒交換のため観察されなかった。

【0714】

実施例325。(S)-1-(5-((4-((2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製

【化211】



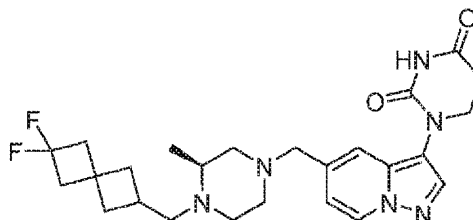
実施例323の方法を使用して、工程2で2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボアルデヒドを、(1r,4r)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキサン-1-カルボアルデヒドの代わりに使用して調製した。LCMS $[M+H]^+$: 453.2. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.47 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.98 (dd, $J=7.2, 1.9\text{ Hz}$, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.89 (t, $J=6.7\text{ Hz}$, 2H), 3.67–3.56 (m, 2H), 3.21 (d, $J=24.5\text{ Hz}$, 2H), 2.89 (t, $J=6.5\text{ Hz}$, 6H), 2.56–2.41 (m, 4H),

2.38–2.21 (m, 1H), 2.04 (d, J=3.8 Hz, 2H), 1.76 (td, J=10.7, 5.4 Hz, 1H), 1.27 (d, J=6.5 Hz, 3H).

【0715】

実施例326。(S)-1-(5-(4-(6,6-ジフルオロスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製

【化212】



10

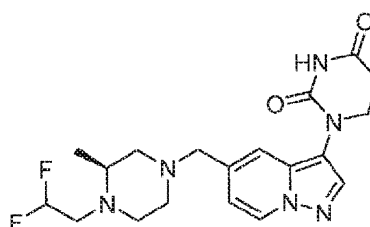
実施例323の方法を使用して、工程2で6,6-ジフルオロスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボアルデヒドを、(1r,4r)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキサン-1-カルボアルデヒドの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 487.3. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.45 (dd, J=7.2, 1.0 Hz, 1H), 8.02 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J=1.9 Hz, 1H), 6.98 (dt, J=7.3, 1.9 Hz, 1H), 3.89 (t, J=6.8 Hz, 2H), 3.68 (dd, J=5.5, 4.0 Hz, 1H), 3.63–3.52 (m, 2H), 3.22–3.11 (m, 2H), 2.93–2.75 (m, 6H), 2.75–2.55 (m, 3H), 2.55–2.37 (m, 3H), 2.35–1.93 (m, 5H), 1.33–1.17 (m, 3H). NHプロトンは溶媒交換のため観察されなかった。

20

【0716】

実施例327。(S)-1-(5-(4-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製

【化213】



30

(S)-3-(2,4-ジメトキシベンジル)-1-(5-(3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオントリフルオロ酢酸塩から、実施例156、工程3~4の方法により、工程3で2,2-ジフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナートを使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 407.0. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.47 (dd, J=7.2, 0.9 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.53 (dd, J=1.9, 1.0 Hz, 1H), 7.00 (dd, J=7.2, 1.8 Hz, 1H), 5.93 (tt, J=56.0, 4.2 Hz, 1H), 3.90 (t, J=6.8 Hz, 2H), 3.72–3.62 (m, 2H), 3.15–2.95 (m, 2H), 2.89 (t, J=6.7 Hz, 2H), 2.82 (ddd, J=9.4, 6.8, 3.7 Hz, 2H), 2.76–2.58 (m, 3H), 2.44 (td, J=10.9, 2.8 Hz, 1H), 2.15 (dd, J=12.0, 8.8 Hz, 1H), 1.0

40

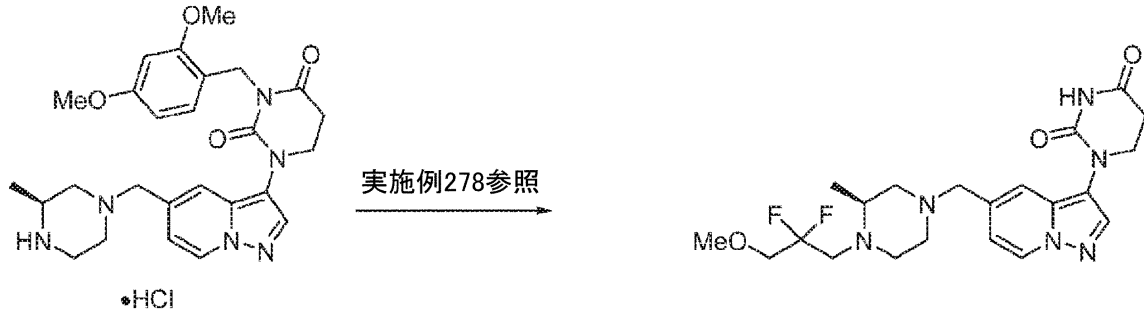
50

7 (d, J = 6.2 Hz, 3H). NHプロトンは溶媒交換のため観察されなかった。

【0717】

実施例328。(S)-1-(5-((4-(2,2-ジフルオロ-3-メトキシプロピル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製

【化214】

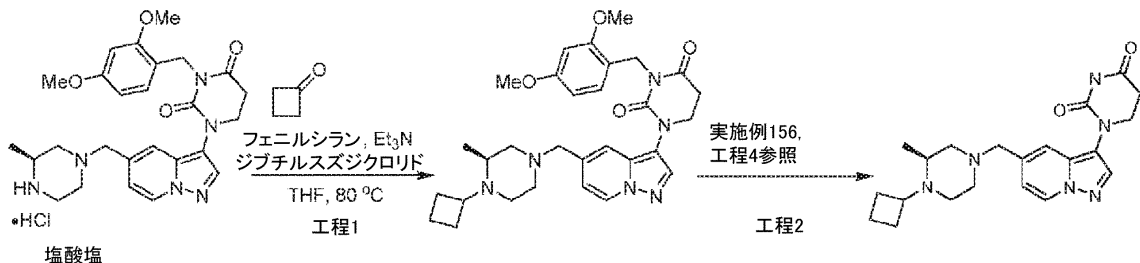


実施例278の方法により、工程1で(S)-3-(2,4-ジメトキシベンジル)-1-(5-((3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン塩酸塩を、3-(2,4-ジメトキシベンジル)-1-(5-((2S,4R)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン塩酸塩の代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 451.1. ¹H NMR (300 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.46 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.99 (br d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.89 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.73-3.53 (m, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.18-2.99 (m, 2H), 2.88 (t, J = 6.76 Hz, 2H), 2.38-2.80 (m, 7H), 2.09-2.24 (m, 1H), 1.05 (d, J = 6.3 Hz, 3H). NHプロトンは溶媒交換のため観察されなかった。

【0718】

実施例329。(S)-1-(5-((4-シクロブチル-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製

【化215】



工程1。(S)-1-(5-((4-シクロブチル-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-3-(2,4-ジメトキシベンジル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

(S)-3-(2,4-ジメトキシベンジル)-1-(5-((3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン塩酸塩 (50 mg, 0.094 mmol) の THF (2 mL) 溶液に、シクロブタノン (20 mg, 0.28 mmol)、ジブチルスズジクロリド (86 mg, 0.28 mmol) 及びトリエチルアミン (48 mg, 0.47 mmol)

）を加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、次いでフェニルシラン（20mg、0.19mmol）を加えた。反応物を、密閉されたバイアル中で、80℃で12時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、DCMにより希釈し、水及びブラインで連続的に洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗製の（S）-1-（5-（（4-シクロブチル-3-メチルピペラジン-1-イル）メチル）ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル）-3-（2,4-ジメトキシベンジル）ジヒドロピリミジン-2,4（1H,3H）-ジオンを得た。粗生成物を、他の精製をせずに次の工程に使用した。LCMS [M+H]⁺: 547.6.

【0719】

工程2: （S）-1-（5-（（4-シクロブチル-3-メチルピペラジン-1-イル）メチル）ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル）ジヒドロピリミジン-2,4（1H,3H）-ジオン（実施例329）を、実施例156、工程4の方法を使用して、（S）-1-（5-（（4-シクロブチル-3-メチルピペラジン-1-イル）メチル）ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル）-3-（2,4-ジメトキシベンジル）ジヒドロピリミジン-2,4（1H,3H）-ジオンを、1-（5-（（4-（シクロヘキシルメチル）ピペラジン-1-イル）メチル）ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル）-3-（2,4-ジメトキシベンジル）ジヒドロピリミジン-2,4（1H,3H）-ジオンの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 397.2. ¹H NMR (500MHz, DMSO) δ 10.47 (s, 1H), 8.64 (d, J=7.1Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.90 (d, J=7.0Hz, 1H), 3.79 (t, J=6.7Hz, 6H), 3.12 (d, J=33.9Hz, 4H), 3.03-2.85 (m, 2H), 2.79 (t, J=6.7Hz, 2H), 2.17 (d, J=8.0Hz, 4H), 1.83-1.63 (m, 2H), 1.26 (dd, J=31.8, 6.6Hz, 3H).

【0720】

以下の表中の化合物を、実施例329の方法により、工程1で適切な市販のケトンを使用して調製した。

【0721】

10

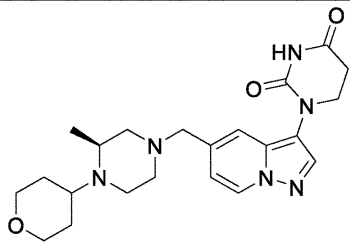
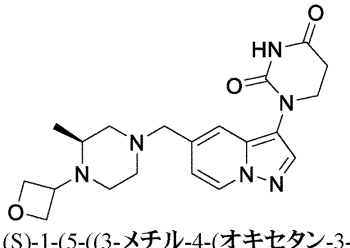
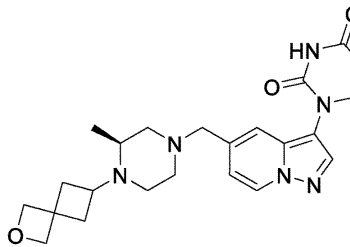
20

30

40

50

【表 1 3 2】

実施例 番号	構造	質量 [M+H] ⁺	¹ H NMR
330	 (S)-1-(5-((3-メチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	427.2	(400 MHz, MeOD) δ 8.46 (dd, J = 7.2, 0.9 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.90 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.71 – 3.54 (m, 3H), 3.52 – 3.39 (m, 4H), 3.25 – 3.12 (m, 4H), 2.89 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.81 (s, 1H), 2.03 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 1.83 (d, J = 25.3 Hz, 2H), 1.71 – 1.58 (m, 1H), 1.36 – 1.27 (m, 3H). NH プロTONは溶媒交換のため観察されなかった。
331	 (S)-1-(5-((3-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	399.0	(400 MHz, MeOD) δ 8.45 (dd, J = 7.2, 1.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 4.69 (dd, J = 12.8, 6.7 Hz, 3H), 4.61 (dd, J = 7.4, 6.3 Hz, 1H), 3.86 (dt, J = 21.3, 6.9 Hz, 3H), 3.68 – 3.56 (m, 2H), 2.89 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.86 – 2.68 (m, 3H), 2.45 (dd, J = 25.5, 14.8 Hz, 2H), 2.32 – 2.12 (m, 2H), 0.92 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
332	 (S)-1-(5-((3-メチル-4-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	439.2	(400 MHz, MeOD) δ 8.48 (dd, J = 7.2, 0.9 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.01 (dd, J = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 3.90 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 3.79 – 3.51 (m, 9H), 3.16 – 3.07 (m, 1H), 2.99 – 2.84 (m, 3H), 2.72 – 2.57 (m, 2H), 2.17 – 2.00 (m, 4H), 1.57 (d, J = 6.7 Hz, 3H). NH プロTONは溶媒交換のため観察されなかった。

【0 7 2 2】

10

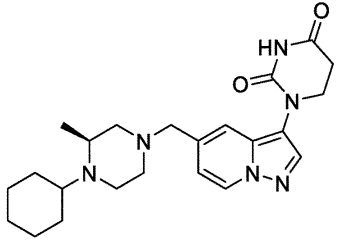
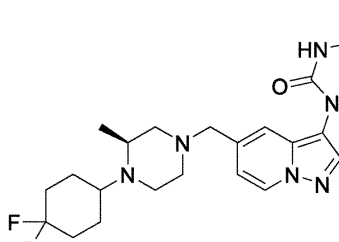
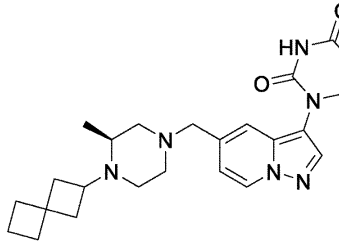
20

30

40

50

【表 1 3 3】

実施例 番号	構造	質量 [M+H] ⁺	¹ H NMR
333	 (S)-1-(5-((4-シクロヘキシル-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	425.2	(400 MHz, MeOD) δ 8.46 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.50 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 7.1, 1.8 Hz, 1H), 3.89 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.68 – 3.57 (m, 2H), 3.45 (d, J = 25.8 Hz, 1H), 3.26 (s, 2H), 2.89 (t, J = 6.8 Hz, 4H), 2.41 (d, J = 60.0 Hz, 2H), 1.97 (dd, J = 42.9, 11.3 Hz, 4H), 1.72 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.57 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.49 – 1.12 (m, 8H). NH プロトンは溶媒交換のため観察されなかった。
334	 (S)-1-(5-((4-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	461.2	(500 MHz, DMSO) δ 10.47 (s, 1H), 8.64 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.91 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.79 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 3.62 (s, 4H), 3.03 (s, 4H), 2.80 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 2.34 (s, 1H), 2.09 (t, J = 23.8 Hz, 5H), 1.77 (s, 1H), 1.63 (s, 1H), 1.38 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 1.26 (s, 2H).
335	 (S)-1-(5-((3-メチル-4-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	437.3	(400 MHz, MeOD) δ 8.47 – 8.44 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.98 (dd, J = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 3.89 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.70 – 3.54 (m, 3H), 3.25 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.89 (t, J = 6.8 Hz, 5H), 2.41 (ddt, J = 27.4, 12.4, 6.0 Hz, 3H), 2.23 (t, J = 10.1 Hz, 1H), 2.12 (dd, J = 8.8, 6.0 Hz, 3H), 2.07 – 1.96 (m, 3H), 1.96 – 1.84 (m, 2H), 1.74 – 1.55 (m, 1H), 1.32 (d, J = 6.6 Hz, 3H). NH プロトンは溶媒交換のため観察されなかった。

【0 7 2 3】

実施例 336。(S)-1-(5-((3-メチル-4-(2-メチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製

10

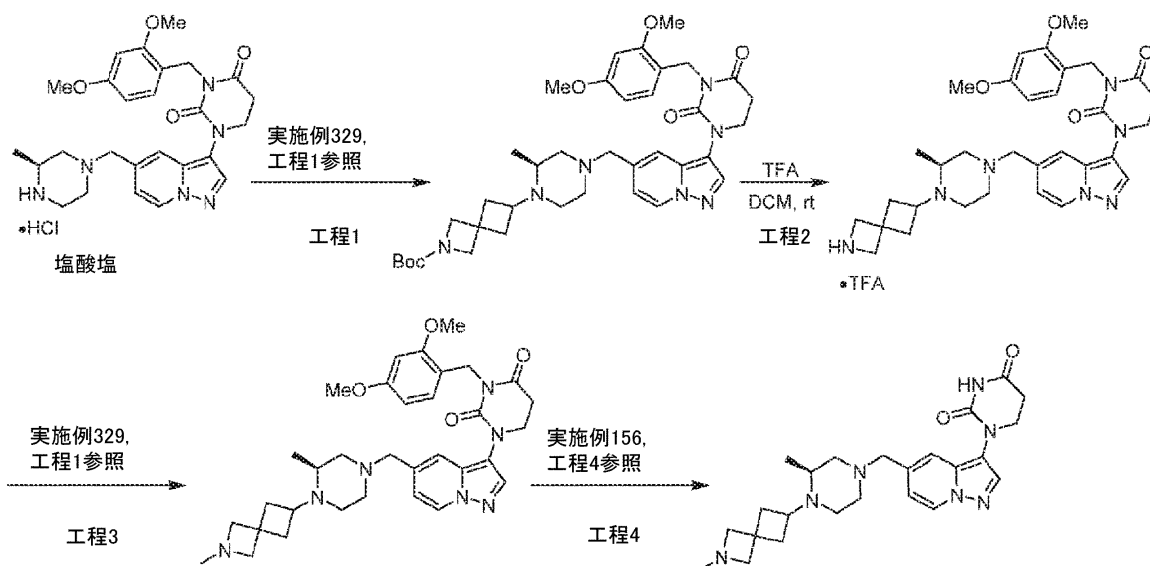
20

30

40

50

【化 2 1 6】



工程 1。 tert-ブチル (S) - 6 - (4 - ((3 - (3 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 2, 4 - ジオキソテトラヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - イル) メチル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボキシラートを、実施例 3 2 9、工程 1 の方法を使用して、tert-ブチル 6 - オキソ - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボキシラートをシクロブタノンの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 688.3.

【0724】

工程 2。 (S) - 3 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 1 - (5 - ((3 - メチル - 4 - (2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1 H, 3 H) - ジオントリフルオロ酢酸塩

TFA (4mL) を、tert-ブチル (S) - 6 - (4 - ((3 - (3 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 2, 4 - ジオキソテトラヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - イル) メチル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボキシラート (300mg、0.43mmol) の室温のDCM (2mL) 溶液に加えた。反応物を室温で2時間攪拌し、次いで濃縮した。残渣をトルエンにより共沸乾燥させて、粗製の (S) - 3 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 1 - (5 - ((3 - メチル - 4 - (2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1 H, 3 H) - ジオントリフルオロ酢酸塩を得て、それをさらに精製せずに使用した。

【0725】

工程 3。 (S) - 3 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 1 - (5 - ((3 - メチル - 4 - (2 - メチル - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1 H, 3 H) - ジオンを、実施例 3 2 9、工程 1 の方法を使用して、パラホルムアルデヒドをシクロブタノンの代わりに使用し、トリエチルアミンを省略して調製した。LCMS [M+H]⁺: 602.3.

【0726】

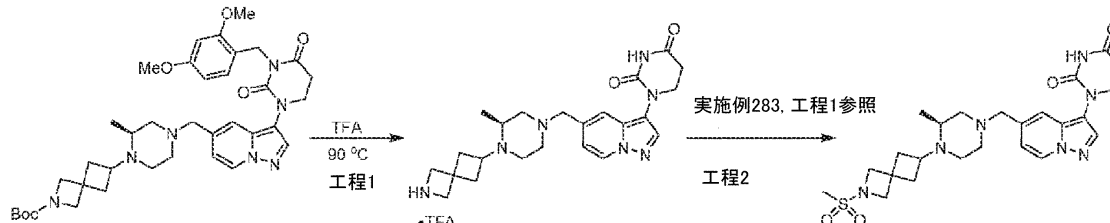
工程 4。 (S) - 1 - (5 - ((3 - メチル - 4 - (2 - メチル - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリ

ジーン-3-イル) ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオンを、(S) -3-(2, 4-ジメトキシベンジル) -1-(5-(3-メチル-4-(2-メチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル) ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオンから、実施例156、工程4の方法により調製した。LCMS [M+H]⁺: 452.2. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.44 (d, J=7.2Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.98 (dd, J=7.1, 1.8Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.89 (t, J=6.8Hz, 2H), 3.16-3.09 (m, 1H), 2.93-2.79 (m, 5H), 2.70 (s, 2H), 2.60-2.17 (m, 7H), 2.00 (s, 1H), 1.68 (s, 1H), 1.48-1.37 (m, 2H), 1.09 (d, J=6.4Hz, 3H). NHプロトンは溶媒交換のため観察されなかった。

【0727】

実施例337。(S) -1-(5-(3-メチル-4-(2-(メチルスルホニル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル) ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオンの調製

【化217】



工程1。(S) -1-(5-(3-メチル-4-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル) ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオントリフルオロ酢酸塩

TFA (5mL) を、tert-ブチル (S) -6-(4-(3-(3-(2, 4-ジメトキシベンジル) -2, 4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1 (2H) -イル) ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-5-イル) メチル) -2-メチルピペラジン-1-イル) -2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシラート (152mg, 0.22mmol) に加えた。反応物を90℃で16時間攪拌し、次いで濃縮した。残渣をトルエンにより共沸乾燥させて、粗製の (S) -1-(5-(3-メチル-4-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル) ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオントリフルオロ酢酸塩を得て、それをさらに精製せずに使用した。

【0728】

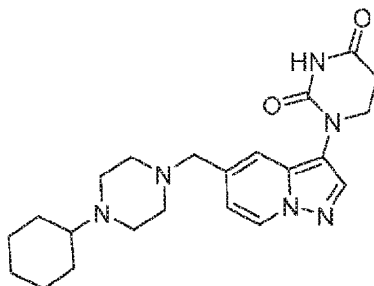
工程2: (S) -1-(5-(3-メチル-4-(2-(メチルスルホニル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル) ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオンを、(S) -1-(5-(3-メチル-4-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル) ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオントリフルオロ酢酸塩から、実施例283、工程1の方法により、メタンスルホニルクロリドをエチルスルホニルクロリドの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 516.3. ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.42 (s, 1H), 8.60-8.49 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.86 (dd, J=7.2, 1.8Hz, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.80-3.71 (m, 4H),

3.45 (q, $J=13.7$ Hz, 1H), 2.93 (s, 4H), 2.77 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 2.60 (s, 1H), 2.41 (s, 1H), 2.37–2.28 (m, 3H), 2.28–1.92 (m, 6H), 0.94 (d, $J=6.3$ Hz, 3H).

【0729】

実施例338。1-(5-((4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製

【化218】

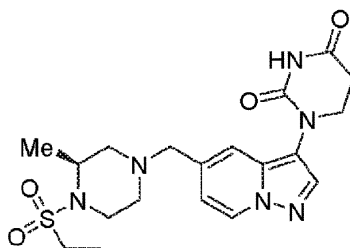


実施例329の方法を使用して、工程1で、3-(2,4-ジメトキシベンジル)-1-(5-((3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンを、(S)-3-(2,4-ジメトキシベンジル)-1-(5-((3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの代わりに使用し、シクロヘキサノンシクロブタノンの代わりに使用して調製した。LCMS $[M+H]^+$: 411.2. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.46 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.99 (dd, $J=7.2, 1.8$ Hz, 1H), 3.89 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.11 (s, 2H), 2.89 (t, $J=6.8$ Hz, 8H), 2.12 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 1.94 (d, $J=10.7$ Hz, 2H), 1.72 (d, $J=12.7$ Hz, 1H), 1.53–1.15 (m, 6H). NHプロトンは溶媒交換のため観察されなかった。

【0730】

実施例339。(S)-1-(5-((4-(エチルスルホニル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製

【化219】



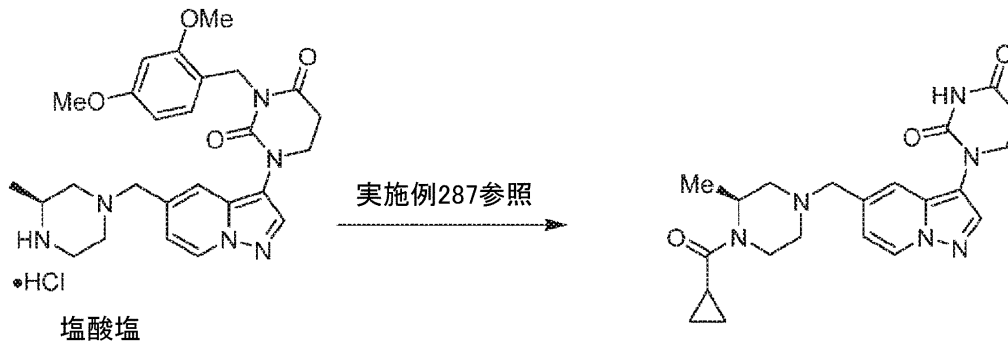
(S)-3-(2,4-ジメトキシベンジル)-1-(5-((3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンから、実施例283の方法により調製した。LCMS $[M+H]^+$: 435.1. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.53 (s, 1H), 8.75 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.01 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J=76.7$ Hz,

5 H), 3.90–3.77 (m, 2 H), 3.71 (s, 1 H), 3.35 (s, 2 H), 3.17 (tq, J=14.3, 7.1 Hz, 3 H), 2.80 (dd, J=7.4, 6.1 Hz, 2 H), 1.33 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.21 (t, J=7.3 Hz, 3 H).

【0731】

実施例340. (S)-1-(5-((4-(シクロプロパンカルボニル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製

【化220】

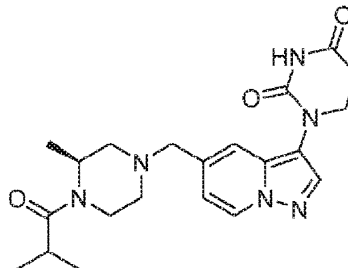


実施例287の方法により、工程1で、(S)-3-(2,4-ジメトキシベンジル)-1-(5-((3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンを、3-(2,4-ジメトキシベンジル)-1-(5-((2S,4R)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 411.1. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.54 (s, 1 H), 8.77 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.10–6.93 (m, 1 H), 4.80 (s, 1 H), 4.37 (s, 2 H), 3.84 (ddd, J=10.1, 8.3, 5.0 Hz, 4 H), 3.37 (s, 2 H), 3.01 (s, 1 H), 2.80 (t, J=6.7 Hz, 2 H), 1.97 (t, J=6.4 Hz, 1 H), 1.35 (s, 1 H), 1.19 (d, J=10.9 Hz, 2 H), 0.75 (s, 5 H).

【0732】

実施例341. (S)-1-(5-((4-イソブチリル-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製

【化221】



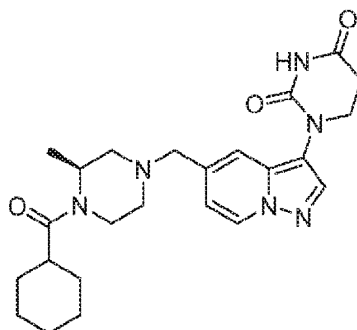
実施例340の方法を使用して、工程1でイソ酪酸をシクロプロパンカルボン酸の代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 413.2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.54 (s, 1 H), 8.77 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.02 (d, J=7.3 Hz, 1 H),

4.82 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.92–3.73 (m, 3H), 3.39 (d, $J=41.9$ Hz, 2H), 2.83 (dt, $J=28.3, 6.7$ Hz, 3H), 2.56 (s, 1H), 1.34 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 1.18 (d, $J=7.1$ Hz, 2H), 0.99 (dd, $J=24.2, 6.9$ Hz, 7H).

【0733】

実施例342。(S)-1-(5-((4-(シクロヘキサンカルボニル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製

【化222】



10

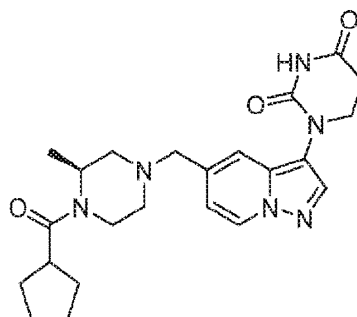
実施例340の方法を使用して、工程1でシクロヘキサンカルボン酸をシクロプロパンカルボン酸の代わりに使用して調製した。LCMS $[M+H]^+$: 453.1. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.54 (s, 1H), 8.77 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.02 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.41 (d, $J=69.3$ Hz, 3H), 3.82 (dd, $J=7.0, 5.0$ Hz, 4H), 3.40 (dd, $J=35.2, 21.7$ Hz, 3H), 2.94 (d, $J=30.7$ Hz, 2H), 2.80 (dd, $J=7.3, 6.1$ Hz, 2H), 1.71 (d, $J=13.2$ Hz, 2H), 1.64 (d, $J=14.5$ Hz, 2H), 1.31 (td, $J=24.7, 14.1$ Hz, 5H), 1.17 (d, $J=7.3$ Hz, 3H).

20

【0734】

実施例343。(S)-1-(5-((4-(シクロペンタンカルボニル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製

【化223】



30

40

実施例340の方法を使用して、工程1でシクロペンタンカルボン酸をシクロプロパンカルボン酸の代わりに使用して調製した。LCMS $[M+H]^+$: 439.1. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.54 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.37 (s, 4H), 3.87–3.58 (m, 2H), 3.39 (d, $J=14.3$ Hz, 3H), 3.09–2.86 (m, 2H), 2.80 (t, $J=6.7$ Hz

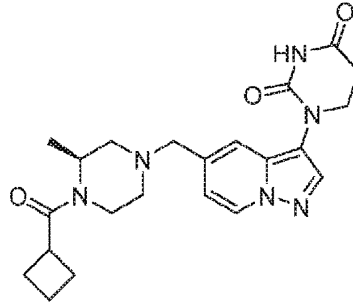
50

, 2 H), 1.75 (d, J=21.2 Hz, 3 H), 1.56 (d, J=33.7 Hz, 5 H), 1.33 (d, J=6.9 Hz, 1 H), 1.18 (d, J=6.9 Hz, 2 H).

【0735】

実施例344。(S)-1-(5-(4-(シクロブタンカルボニル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製

【化224】

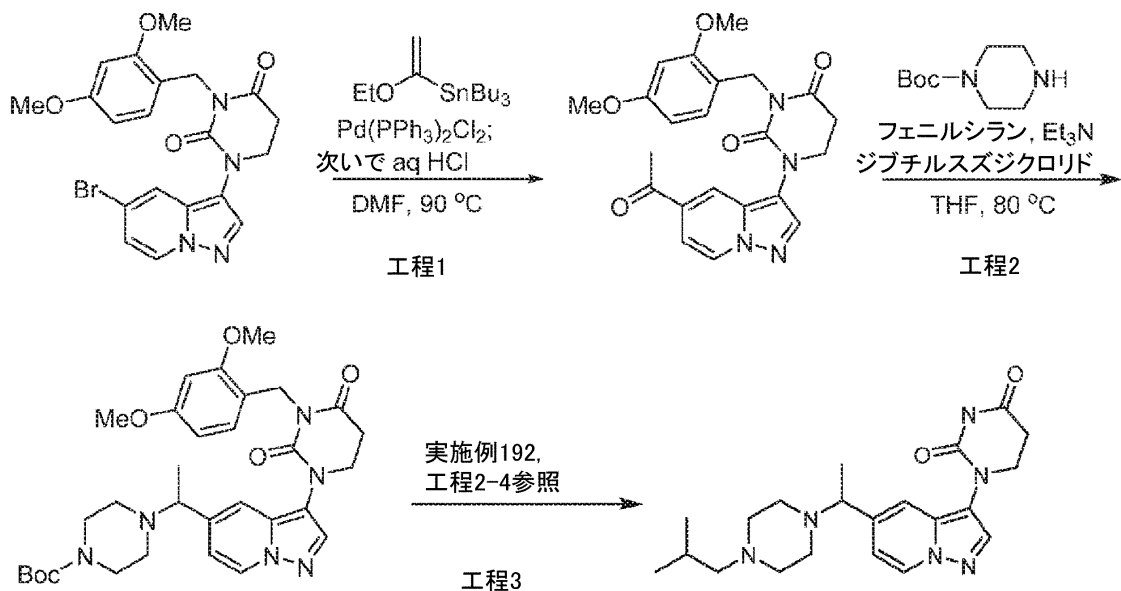


実施例340の方法を使用して、工程1でシクロブタンカルボン酸をシクロプロパンカルボン酸の代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 425.1. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.53 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.58 (d, J=188.4 Hz, 5H), 3.90-3.72 (m, 3H), 3.50-3.17 (m, 3H), 2.97 (s, 1H), 2.80 (t, J=6.7 Hz, 2H), 2.27-2.01 (m, 4H), 1.91 (p, J=8.7 Hz, 1H), 1.76 (d, J=9.3 Hz, 1H), 1.29 (d, J=6.9 Hz, 1H), 1.18 (d, J=7.1 Hz, 2H).

【0736】

実施例345。1-(5-(1-(4-イソブチルピペラジン-1-イル)エチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製

【化225】



工程1。1-(5-アセチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-3-(2,

4-ジメトキシベンジル) ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオン

トリブチル (1-エトキシビニル) スタンナン (757mg、2.09mmol) 及び Pd (PPh₃)₂Cl₂ (122mg、0.174mmol) を、1-(5-ブロモピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) -3-(2, 4-ジメトキシベンジル) ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオン (800mg、1.74mmol) の室温の DMF (8mL) 溶液に加えた。混合物を 90℃ で 6 時間攪拌し、次いで室温に冷却し、1N HCl 水溶液により酸性化した。混合物を EtOAc と水の間で分配した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (45% EtOAc / ヘキサンにより溶離) により精製して、1-(5-アセチルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) -3-(2, 4-ジメトキシベンジル) ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオンを橙色の固体として得た。LCMS [M+H]⁺: 423.2.

【0737】

工程2. tert-ブチル 4-(1-(3-(3-(2, 4-ジメトキシベンジル) -2, 4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1 (2H) -イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル) エチル) ピペラジン-1-カルボキシラート

1-(5-アセチルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) -3-(2, 4-ジメトキシベンジル) ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオン (170mg、0.402mmol) 及び tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシラート (89mg、0.48mmol) の THF (5mL) 溶液に、ジブチルスズジクロリド (244mg、0.804mmol) 及びトリエチルアミン (0.17mL、1.2mmol) を加えた。混合物を 80℃ で 2 時間攪拌し、次いでフェニルシラン (87mg、0.80mmol) を加えた。反応物を、密閉されたバイアル中で、80℃ で 12 時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、EtOAc により希釈し、水で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗製の tert-ブチル 4-(1-(3-(3-(2, 4-ジメトキシベンジル) -2, 4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1 (2H) -イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル) エチル) ピペラジン-1-カルボキシラートを得た。粗生成物を、他の精製をせずに次の工程に使用した。LCMS [M+H]⁺: 593.0.

【0738】

工程3. 1-(5-(1-(4-イソブチルピペラジン-1-イル) エチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオンを、実施例 192、工程 2~4 の方法により、工程 2 で tert-ブチル 4-(1-(3-(3-(2, 4-ジメトキシベンジル) -2, 4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1 (2H) -イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル) エチル) ピペラジン-1-カルボキシラートを、tert-ブチル 4-(3-(3-(2, 4-ジメトキシベンジル) -2, 4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1 (2H) -イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル) メチル) ピペラジン-1-カルボキシラートの代わりに使用し、工程 3 でイソブチルアルデヒドをシクロヘキサンカルボアルデヒドの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 399.2. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.47 (d, J=7.3Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.02 (dd, J=7.3, 1.9Hz, 1H), 3.90 (t, J=6.8Hz, 2H), 3.67 (q, J=6.6Hz, 1H), 3.25-2.55 (m, 12H), 2.08 (dq, J=15.4, 7.6Hz, 1H), 1.45 (d, J=6.7Hz, 3H), 1.02 (d, J=6.6Hz, 6H). NH プロトンは溶媒交換のため観察されなかった。

【0739】

実施例 346. 1-(5-((2S, 4R) -1-イソブチル-2-メチルピペリジン-4-イル) メチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオンの調製

10

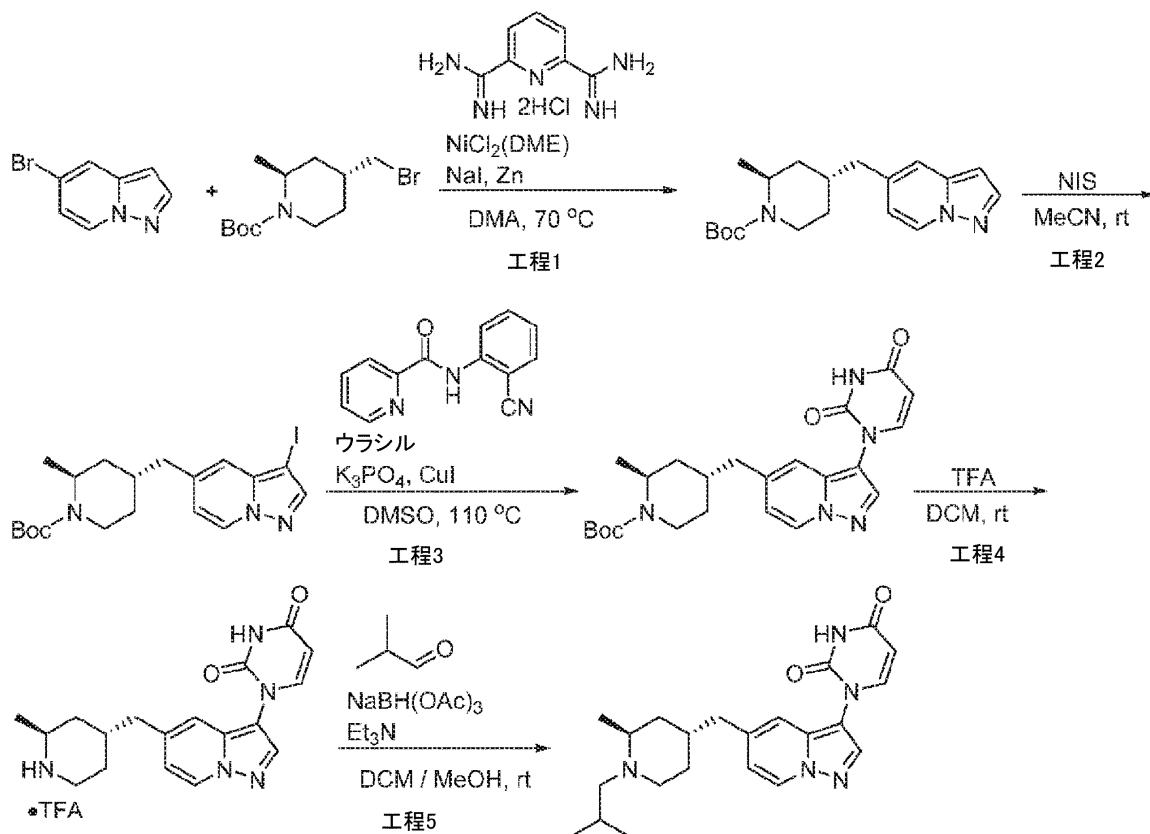
20

30

40

50

【化 2 2 6】



工程1。tert-ブチル(2S,4R)-2-メチル-4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イルメチル)ピペリジン-1-カルボキシラート

炉で乾燥させたバイアルに、5-ブロモピラゾロ[1,5-a]ピリジン(100mg、507 μ mol)、塩化ニッケル、ジメトキシエタンアダクト(5.6mg、25 μ mol)、ピリジン-2,6-ビス(カルボキシイミジアミド)-塩酸塩(6.0mg、25 μ mol)、活性化亜鉛(83mg、1.3mmol)、tert-ブチル(2S,4R)-4-(ブロモメチル)-2-メチルピペリジン-1-カルボキシラート(178mg、609 μ mol)及びヨウ化ナトリウム(19mg、127 μ mol)を加えた。反応物をセプトトップキャップにより密閉し、ニードルによりN₂で置換した。DMA(2mL)を加え、反応物を一晩70℃で加熱した。反応物を室温に冷却し、EtOAcにより希釈し、EtOAcにより溶離させながらシリカゲルのプラグにより濾過した。溶離液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン中0~100%EtOAcにより溶離)により精製して、tert-ブチル(2S,4R)-2-メチル-4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イルメチル)ピペリジン-1-カルボキシラートを粘着性の固体として得た。LCMS[M+H]⁺:330.3.

【0740】

工程2:tert-ブチル(2S,4R)-4-((3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)メチル)-2-メチルピペリジン-1-カルボキシラート

tert-ブチル(2S,4R)-2-メチル-4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イルメチル)ピペリジン-1-カルボキシラート(220mg、668 μ mol)の0℃のMeCN(5mL)溶液に、NIS(180mg、801 μ mol)を加えた。次いで、反応物を室温で1時間攪拌した。反応物をNa₂S₂O₃水溶液の添加によりクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を、水及びブラインにより連続的に洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン中0~100%EtOAcにより溶離)により、tert-ブチル(2S,4R)-4-((3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)メチル)-2-メチル

ピペリジン-1-カルボキシラートを透明な粘着性の固体として得た。LCMS [M+H]⁺: 456.1.

【0741】

工程3: tert-ブチル(2S, 4R)-4-((3-(2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-5-イル)メチル)-2-メチルピペリジン-1-カルボキシラート

炉で乾燥させたバイアルに、tert-ブチル(2S, 4R)-4-((3-ヨードピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-5-イル)メチル)-2-メチルピペリジン-1-カルボキシラート(80mg、176μmol)のDMSO(0.5mL)溶液、ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン(ウラシル)(26mg、228μmol)、リン酸カリウム(78mg、369μmol)、N-(2-シアノフェニル)ピコリンアミド(16mg、70μmol)及びヨウ化銅(I)(6.7mg、35μmol)を加えた。バイアルをセブタトップキャップにより密閉し、ニードルによりN₂で置換した。反応物を110℃で72時間加熱した。反応物を1M KHSO₄水溶液によりクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘプタン)により、tert-ブチル(2S, 4R)-4-((3-(2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-5-イル)メチル)-2-メチルピペリジン-1-カルボキシラートを得た。LCMS [M+H]⁺: 440.2.

【0742】

工程4: 1-(5-((2S, 4R)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオントリフルオロ酢酸塩

tert-ブチル(2S, 4R)-4-((3-(2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-5-イル)メチル)-2-メチルピペリジン-1-カルボキシラート(35mg、80μmol)のDCM(2mL)溶液に、TFA(2mL)を加えた。反応物を室温で45分間撹拌した。反応物を濃縮し、粗製物質をトルエンにより共沸乾燥させて、粗製の1-(5-((2S, 4R)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオントリフルオロ酢酸塩を得て、それをさらに精製せずに使用した。LCMS [M+H]⁺: 340.2.

【0743】

工程5: 1-(5-((2S, 4R)-1-イソブチル-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン(実施例346)

1-(5-((2S, 4R)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオントリフルオロ酢酸塩(36mg、79μmol)のDCM(2mL)及びMeOH(500μL)中の溶液に、イソブチルアルデヒド(14μL、159μmol)及びトリエチルアミン(10μL、71μmol)を加えた。反応物を室温で10分間撹拌し、次いでナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(84mg、397μmol)を加えた。反応物を室温で一晩撹拌した。反応物を一滴のTFAによりクエンチし、次いで濃縮した。粗製物質をDMSOに溶解させ、1ミクロンフィルターにより濾過し、ACN/水/0.1%TFAを使用して逆相HPLCにより精製して、1-(5-((2S, 4R)-1-イソブチル-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを得た。LCMS [M+H]⁺: 396.2. ¹H NMR(500MHz, DMSO) δ 11.51(s, 1H), 8.67(t, J=26.8Hz, 1H), 8.14(s, 1H), 7.71(d, J=7.8Hz, 1H), 7.36(d, J=14.1Hz, 1H), 6.87(s, 1H), 5.71(s, 1H), 3.59(d, J=89.5Hz, 1H), 3.23-2.69(m,

10

20

30

40

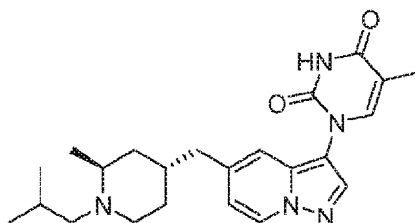
50

2 H), 2.59 (d, J=47.7 Hz, 1 H), 2.36 (s, 1 H), 2.23-1.81 (m, 2 H), 1.78-1.14 (m, 7 H), 0.89 (d, J=69.0 Hz, 8 H).

【0744】

実施例347. 1-(5-((2S, 4R)-1-イソブチル-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル)-5-メチルピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオンの調製

【化227】



10

実施例346の方法を使用して、工程3で5-メチルピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオンをピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオンの代わりに使用して調製した。

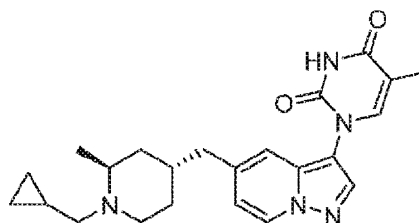
LCMS [M+H]⁺: 410. 2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.53 (d, J=6.5 Hz, 1 H), 8.73-8.54 (m, 1 H), 8.15 (d, J=1.4 Hz, 1 H), 7.62 (dd, J=8.8, 1.4 Hz, 1 H), 7.42-7.23 (m, 1 H), 6.89 (dd, J=7.2, 1.9 Hz, 1 H), 3.69 (s, 1 H), 3.24-2.90 (m, 3 H), 2.89-2.69 (m, 2 H), 2.60 (h, J=6.6 Hz, 1 H), 2.23-1.88 (m, 2 H), 1.83 (d, J=1.2 Hz, 3 H), 1.77-1.61 (m, 3 H), 1.61-1.43 (m, 1 H), 1.34 (d, J=6.6 Hz, 1 H), 1.22 (d, J=6.8 Hz, 2 H), 1.03-0.88 (m, 6 H).

20

【0745】

実施例348. 1-(5-((2S, 4R)-1-(シクロプロピルメチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル)-5-メチルピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオンの調製

【化228】



30

実施例346の方法を使用して、工程3で5-メチルピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオンをピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオンの代わりに使用し、工程5でシクロプロパンカルボアルデヒドをイソブチルアルデヒドの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 408. 2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.53 (d, J=5.4 Hz, 1 H), 8.69 (dt, J=7.2, 1.4 Hz, 1 H), 8.16 (d, J=1.4 Hz, 1 H), 7.63 (dd, J=9.4, 1.4 Hz, 1 H), 7.37 (dd, J=14.6, 1.8 Hz, 1 H), 6.90 (ddd, J=7.2, 3.6, 1.8 Hz, 1 H), 3.65 (s, 1 H), 3.44 (s, 1 H), 3.37-2.93 (m, 3 H), 2.75 (dd, J=14.9, 7.2 Hz, 1 H), 2.69-2.56 (m, 1 H), 2.26-2.03 (m, 1 H), 1.83 (d, J=1.2 Hz, 3 H), 1.80-1.53 (m, 3 H), 1.51-1.37 (m, 1 H), 1.32 (d, J=6.6 Hz, 1 H), 1.23 (d, J=6.9 Hz, 2 H)

40

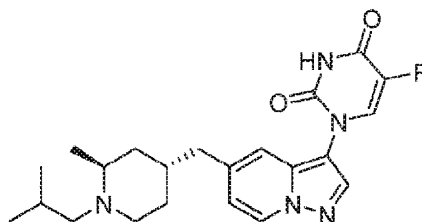
50

, 1.05 (dt, $J=27.2, 7.1$ Hz, 1H), 0.73–0.53 (m, 2H), 0.49–0.22 (m, 2H).

【0746】

実施例349。5-フルオロ-1-((2S, 4R)-1-イソブチル-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオンの調製

【化229】



10

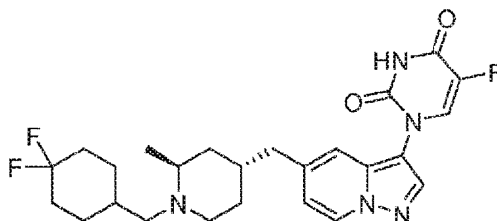
実施例346の方法を使用して、工程3で5-フルオロピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを、ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオンの代わりに使用して調製した。LCMS $[M+H]^+$: 414.4. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.04 (dd, $J=8.4, 5.2$ Hz, 1H), 8.69 (dd, $J=7.3, 2.7$ Hz, 1H), 8.29–8.06 (m, 2H), 7.51–7.37 (m, 1H), 6.97–6.82 (m, 1H), 3.38 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 2.97 (dt, $J=12.7, 6.1$ Hz, 3H), 2.90–2.70 (m, 2H), 2.61 (tt, $J=13.0, 7.0$ Hz, 1H), 2.29–1.91 (m, 2H), 1.68 (d, $J=4.5$ Hz, 3H), 1.62–1.44 (m, 1H), 1.35 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 1.23 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 1.08–0.83 (m, 6H).

20

【0747】

実施例350。1-((2S, 4R)-1-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル)-5-フルオロピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオンの調製

【化230】



30

実施例346の方法を使用して、工程3で5-フルオロピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを、ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオンの代わりに使用し、工程5で4,4-ジフルオロシクロヘキサン-1-カルボアルデヒドを、イソブチルアルデヒドの代わりに使用して調製した。LCMS $[M+H]^+$: 490.4. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.92 (s, 1H), 8.68 (dd, $J=7.2, 3.2$ Hz, 1H), 8.22 (dd, $J=10.6, 6.5$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=17.7$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 3.40–2.98 (m, 4H), 2.90 (t, $J=6.2$ Hz, 1H), 2.76–2.53 (m, 2H), 2.23–1.98 (m, 3H), 1.96–1.42 (m, 9H), 1.28 (dd, $J=54.9, 6.8$ Hz, 5H).

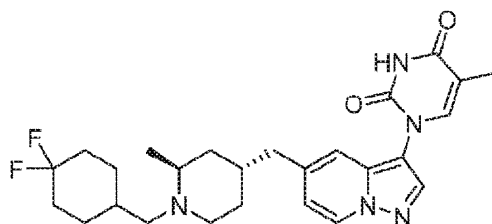
40

【0748】

実施例351。1-((2S, 4R)-1-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1, 5-a]ピ

50

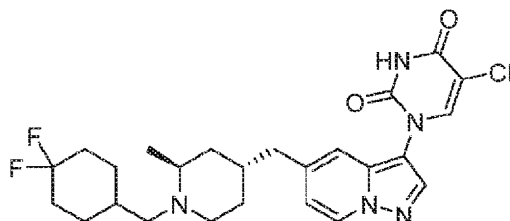
リジン-3-イル)-5-メチルピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製
【化231】



実施例346の方法を使用して、工程3で5-メチルピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンを、ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの代わりに使用し、工程5で4,4-ジフルオロシクロヘキサン-1-カルボアルデヒドをイソブチルアルデヒドの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 486.4. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.89 (s, 1H), 8.67 (dd, J=7.2, 3.2 Hz, 1H), 8.14 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.61 (dd, J=9.8, 1.5 Hz, 1H), 7.34 (d, J=16.0 Hz, 1H), 6.87 (dd, J=7.2, 1.9 Hz, 1H), 3.73 (s, 1H), 3.53 (s, 1H), 3.28-2.97 (m, 2H), 2.89 (t, J=6.1 Hz, 1H), 2.75-2.53 (m, 2H), 2.10 (d, J=80.9 Hz, 3H), 1.93-1.42 (m, 12H), 1.27 (dd, J=53.7, 6.8 Hz, 5H).

【0749】

実施例352。5-クロロ-1-(5-((2S,4R)-1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-5-メチルピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製
【化232】



実施例346の方法を使用して、工程3で5-クロロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンを、ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの代わりに使用し、工程5で4,4-ジフルオロシクロヘキサン-1-カルボアルデヒドをイソブチルアルデヒドの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 506.4. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.86 (s, 1H), 8.68 (dd, J=7.2, 3.0 Hz, 1H), 8.24 (d, J=9.9 Hz, 1H), 8.16 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J=19.0 Hz, 1H), 6.91-6.85 (m, 1H), 3.41-2.99 (m, 4H), 2.90 (t, J=6.2 Hz, 1H), 2.75-2.54 (m, 2H), 2.24-1.95 (m, 3H), 1.95-1.41 (m, 9H), 1.27 (dd, J=54.4, 6.8 Hz, 5H).

【0750】

実施例353。1-(5-((2S,4R)-1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-5-メトキシピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製

10

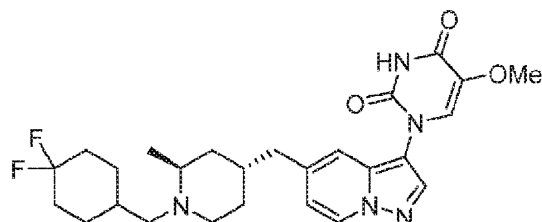
20

30

40

50

【化 2 3 3】

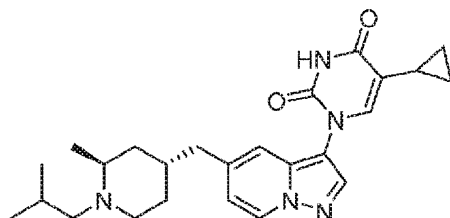


実施例 3 4 6 の方法を使用して、工程 3 で 5-メトキシピリミジン-2, 4 (1 H, 3 H) -ジオンを、ピリミジン-2, 4 (1 H, 3 H) -ジオンの代わりに使用し、工程 5 で 4, 4-ジフルオロシクロヘキサン-1-カルボアルデヒドをイソブチルアルデヒドの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 502.2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.67 (s, 1H), 8.63 (d, J=7.1 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.36 (d, J=4.2 Hz, 2H), 6.97-6.76 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.91 (s, 1H), 2.44-2.32 (m, 3H), 2.19 (s, 2H), 2.05-1.68 (m, 8H), 1.47 (d, J=52.8 Hz, 4H), 1.22 (d, J=25.8 Hz, 1H), 1.08 (d, J=12.7 Hz, 2H), 0.88 (s, 3H).

【0 7 5 1】

実施例 3 5 4。5-シクロプロピル-1-(5-((2S, 4R)-1-イソブチル-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2, 4 (1 H, 3 H) -ジオンの調製

【化 2 3 4】



実施例 3 4 6 の方法を使用して、工程 3 で 5-シクロプロピルピリミジン-2, 4 (1 H, 3 H) -ジオンを、ピリミジン-2, 4 (1 H, 3 H) -ジオンの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 436.2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.52 (d, J=7.0 Hz, 1H), 8.68 (dd, J=7.2, 2.7 Hz, 1H), 8.15 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.44-7.24 (m, 2H), 6.88 (d, J=7.1 Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.24-2.90 (m, 2H), 2.90-2.70 (m, 2H), 2.69-2.56 (m, 3H), 2.30-1.92 (m, 1H), 1.85-1.42 (m, 4H), 1.34 (d, J=6.5 Hz, 1H), 1.22 (d, J=6.8 Hz, 2H), 1.09-0.87 (m, 6H), 0.71 (dt, J=8.8, 2.9 Hz, 2H), 0.68-0.57 (m, 2H).

【0 7 5 2】

実施例 3 5 5。1-(5-((2S, 4R)-1-(シクロプロパンカルボニル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2, 4 (1 H, 3 H) -ジオンの調製

10

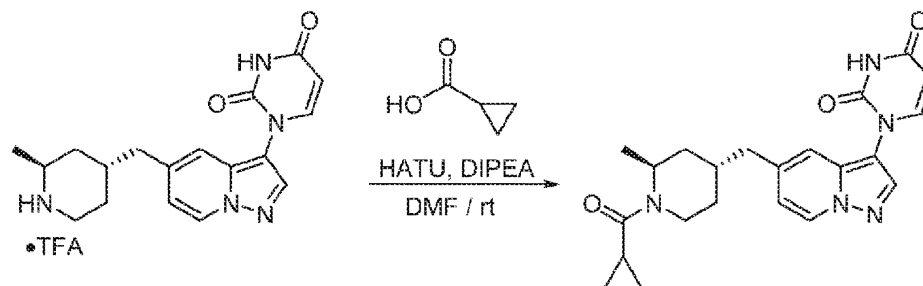
20

30

40

50

【化 2 3 5】

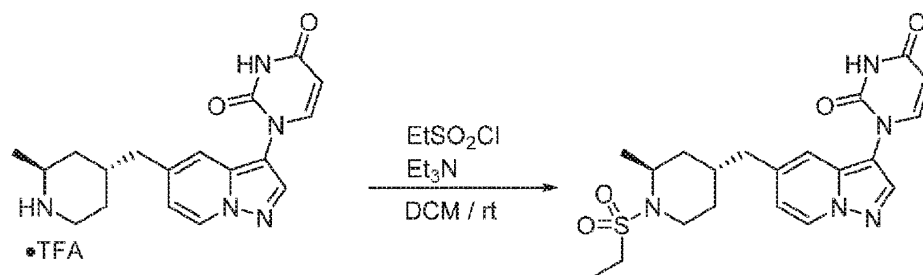


HATU (38 mg、0.099 mmol) 及びシクロプロパンカルボン酸 (8.5 mg、0.099 mmol) を、1-((2S, 4R)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2,4-ジオントリフルオロ酢酸塩 (30 mg、0.066 mmol) の室温の DMF (1.5 mL) 溶液に加えた。混合物を室温で5分間攪拌し、次いで DIPEA (0.035 mL、0.19 mmol) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、次いで1ミクロンフィルターにより濾過し、ACN/水/0.1% TFA を使用して逆相 HPLC により精製して、1-((2S, 4R)-1-(シクロプロパンカルボニル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2,4-ジオンを得た。LCMS [M+H]⁺: 408.2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.52 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.66 (dd, J=7.2, 0.9 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.73 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J=1.6 Hz, 1H), 6.90 (dd, J=7.2, 1.9 Hz, 1H), 5.72 (dd, J=7.8, 2.3 Hz, 1H), 4.68 (d, J=66.7 Hz, 1H), 4.19 (dd, J=89.6, 13.7 Hz, 1H), 3.12 (t, J=13.1 Hz, 1H), 2.86-2.56 (m, 2H), 2.19-1.82 (m, 2H), 1.74-1.45 (m, 2H), 1.43-1.22 (m, 1H), 1.21-0.90 (m, 4H), 0.80-0.46 (m, 4H)。

【0753】

実施例 356。1-((2S, 4R)-1-(エチルスルホニル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2,4-ジオンの調製

【化 2 3 6】



トリエチルアミン (0.046 mL、0.33 mmol) 及びエチルスルホニルクロリド (0.019 mL、0.19 mmol) を、1-((2S, 4R)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2,4-ジオントリフルオロ酢酸塩 (30 mg、0.066 mmol) の 0℃ の DCM (2 mL) 溶液に加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、次いで1ミクロンフィルターにより濾過し、ACN/水/0.1% TFA を使用して逆相 HPLC により精製して、1-((2S, 4R)-1-(エチルスルホニル)-2-メチルピ

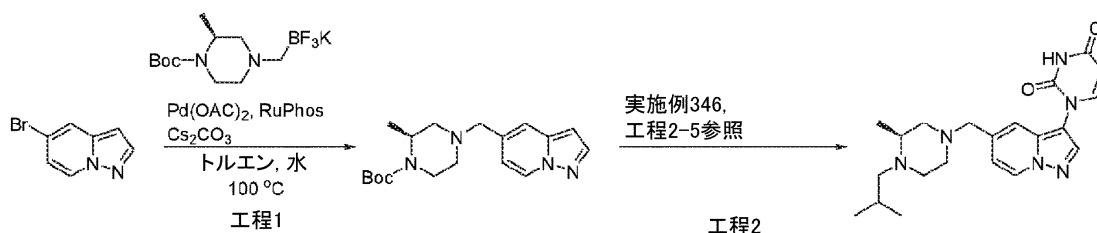
ペリジン-4-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(8mg、14 μ mol、収率21%)を得た。LCMS [M+H]⁺: 432.5. ¹H NMR (500MHz, DMSO) δ 11.52 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.66 (d, J=7.1Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.73 (dd, J=7.8, 1.2Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.89 (dd, J=7.2, 1.8Hz, 1H), 5.72 (dd, J=7.8, 2.3Hz, 1H), 4.05 (t, J=6.3Hz, 1H), 3.49 (s, 1H), 3.14-2.86 (m, 3H), 2.59-2.54 (m, 2H), 2.03 (s, 1H), 1.55 (dd, J=32.4, 13.3Hz, 2H), 1.37 (td, J=12.8, 5.3Hz, 1H), 1.18 (t, J=7.3Hz, 6H), 1.14-1.07 (m, 1H).

10

【0754】

実施例357。(S)-1-(5-((4-イソブチル-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製

【化237】



20

工程1: tert-ブチル(S)-2-メチル-4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イルメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート

5-ブロモピラゾロ[1,5-a]ピリジン(500mg、2.54mmol)の室温のトルエン(10mL)及び水(1mL)中の懸濁液に、Cs₂CO₃(2.48g、7.61mmol)、tert-ブチル(S)-2-メチル-4-((トリフルオロ-4-ボラネイル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート、カリウム塩(2.44g、7.61mmol)及びRuPhos(237mg、0.508mmol)を加え、それに続いてPd(OAc)₂(57mg、0.25 μ mol)を加えた。混合物を100℃で一晩攪拌し、次いで室温に冷却し、EtOAcと水の間で分配した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc/EtOH/ヘプタン)により、tert-ブチル(S)-2-メチル-4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イルメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(735mg、1.9mmol、収率75%)を得た。LCMS [M+H]⁺: 331.4.

30

【0755】

工程2。(S)-1-(5-((4-イソブチル-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンを、実施例346、工程2~5の方法により、工程2でtert-ブチル(S)-2-メチル-4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イルメチル)ピペラジン-1-カルボキシレートを、tert-ブチル(2S,4R)-2-メチル-4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イルメチル)ピペラジン-1-カルボキシレートの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 397.2. ¹H NMR (500MHz, DMSO) δ 11.54 (s, 1H), 8.80-8.57 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.74 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.48 (d, J=22.7Hz, 1H), 6.98 (d, J=7.1Hz, 1H), 5.73 (d, J=8.2Hz, 1H), 3.64 (d, J=14.1Hz, 1H), 3.52 (t, J=15.9Hz, 1H), 3.21-2.99 (m, 1H), 2.92 (d, J=13.0Hz, 2H),

40

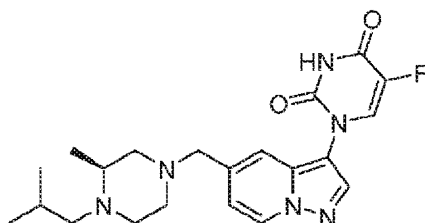
50

2.80–2.64 (m, 1H), 2.49–2.28 (m, 2H), 2.29–1.58 (m, 2H), 1.29 (d, J=6.4 Hz, 2H), 0.98 (dd, J=15.1, 6.6 Hz, 5H), 0.85 (s, 2H). 消失している2つのプロトンは、溶媒と重なっているためとした。

【0756】

実施例358。(S)-5-フルオロ-1-(5-((4-イソブチル-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製

【化238】

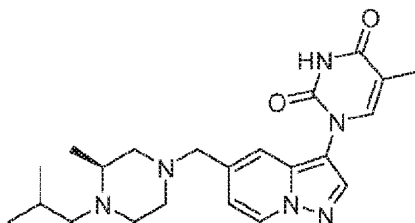


実施例357の方法を使用して、工程2で5-フルオロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンを、ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 415. 2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.05 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.74 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.23 (d, J=6.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.99 (dd, J=7.1, 1.8 Hz, 1H), 3.51 (s, 4H), 3.21–2.72 (m, 7H), 2.21–1.75 (m, 1H), 1.27 (s, 3H), 0.97 (t, J=6.7 Hz, 6H).

【0757】

実施例359。(S)-1-(5-((4-イソブチル-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-5-メチルピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製

【化239】



実施例357の方法を使用して、工程2で5-メチルピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンを、ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 411. 2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.52 (s, 1H), 8.71 (dd, J=7.1, 0.9 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (q, J=1.2 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.97 (dd, J=7.2, 1.8 Hz, 1H), 3.72 (s, 5H), 3.05 (s, 4H), 2.75 (d, J=59.3 Hz, 2H), 2.01 (s, 1H), 1.81 (d, J=1.3 Hz, 3H), 1.26 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.94 (t, J=6.7 Hz, 6H).

【0758】

実施例360。(S)-1-(5-((4-イソブチル-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-5-メトキシピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製

10

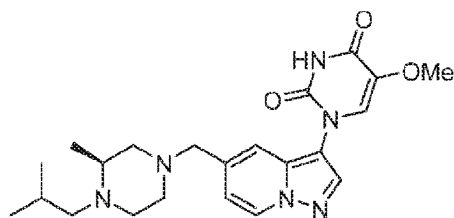
20

30

40

50

【化 2 4 0】



実施例 3 5 7 の方法を使用して、工程 2 で 5-メトキシピリミジン-2, 4 (1 H, 3 H) -ジオンを、ピリミジン-2, 4 (1 H, 3 H) -ジオンの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 427. 2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.73 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.98 (d, J=7.2 Hz, 1H), 3.64 (s, 8H), 2.93 (d, J=47.3 Hz, 5H), 2.38 (s, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.49-1.14 (m, 3H), 0.96 (t, J=6.3 Hz, 6H) .

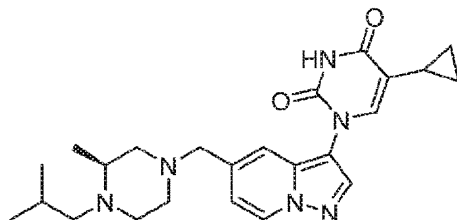
10

【0 7 5 9】

実施例 3 6 1. (S) - 5-シクロプロピル-1- (5- ((4-イソブチル-3-メチルピペラジン-1-イル) メチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-2, 4 (1 H, 3 H) -ジオンの調製

20

【化 2 4 1】



実施例 3 5 7 の方法を使用して、工程 2 で 5-シクロプロピルピリミジン-2, 4 (1 H, 3 H) -ジオンを、ピリミジン-2, 4 (1 H, 3 H) -ジオンの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 437. 2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.53 (s, 1H), 8.72 (d, J=7.1 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.49 (d, J=14.4 Hz, 1H), 7.35 (d, J=0.9 Hz, 1H), 6.97 (dd, J=7.2, 1.8 Hz, 1H), 3.52 (s, 5H), 2.94 (d, J=49.6 Hz, 5H), 2.38 (s, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.65 (ddd, J=11.0, 8.6, 5.3 Hz, 1H), 1.39-1.16 (m, 3H), 0.96 (t, J=6.6 Hz, 6H), 0.81-0.67 (m, 2H), 0.65-0.47 (m, 2H) .

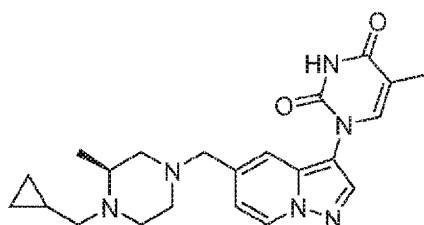
30

【0 7 6 0】

実施例 3 6 2. (S) - 1- (5- ((4- (シクロプロピルメチル) -3-メチルピペラジン-1-イル) メチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) -5-メチルピリミジン-2, 4 (1 H, 3 H) -ジオンの調製

40

【化 2 4 2】



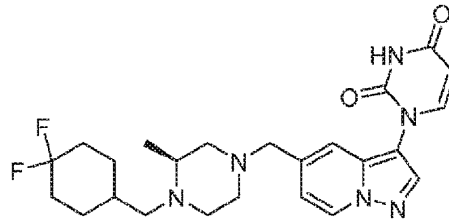
50

実施例 357 の方法を使用して、工程 2 で 5-メチルピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオンを、ピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオンの代わりに使用し、シクロプロパンカルボアルデヒドをイソブチルアルデヒドの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 409.2. ¹H NMR (500MHz, DMSO) δ 11.54 (s, 1H), 8.73 (d, J=7.3Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.64 (d, J=1.4Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.98 (dd, J=7.2, 1.8Hz, 1H), 3.67 (d, J=13.9Hz, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.17 (d, J=11.8Hz, 2H), 3.01 (t, J=13.6Hz, 3H), 2.25 (t, J=11.8Hz, 1H), 1.83 (d, J=1.3Hz, 3H), 1.32 (d, J=6.6Hz, 1H), 1.24 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.05 (s, 1H), 0.65 (d, J=13.3Hz, 2H), 0.50-0.15 (m, 2H).

【0761】

実施例 363. (S)-1-(5-((4-((4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオンの調製

【化 243】



実施例 357 の方法を使用して、工程 2 で 4, 4-ジフルオロシクロヘキサン-1-カルボアルデヒドをイソブチルアルデヒドの代わりに使用して調製した。LCMS [M+H]⁺: 473.2. ¹H NMR (500MHz, DMSO) δ 11.56 (s, 1H), 8.74 (d, J=7.2Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.74 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.14-6.62 (m, 1H), 5.82-5.52 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.29 (s, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.36 (d, J=19.6Hz, 1H), 2.04 (s, 2H), 1.96-1.59 (m, 5H), 1.26 (s, 5H).

【0762】

生物学的データ

略語

BSA ウシ血清アルブミン

Cas9 CRISPR 関連タンパク質 9

CRISPR クラスターを形成し規則正しい間隔を持つ短いパリンドロームリピート

crRNA CRISPR RNA

DMEM ダルベッコ改変イーグル培地

DMSO ジメチルスルホキシド

DTT ジチオスレイトール

EDTA エチレンジアミン四酢酸

eGFP 増強緑色蛍光タンパク質

FACS 蛍光活性化細胞選別

FBS ウシ胎児血清

FITC フルオレセイン

Flt3L Fms 関連チロシンキナーゼ 3 リガンド、Flt3L

HbF 胎児ヘモグロビン

HEPES (4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸)

10

20

30

40

50

I M D M イスコフ改変ダルベッコ培地
 K C L 塩化カリウム
 m P B 動員性末梢血
 P B S リン酸緩衝食塩水
 r h E P O 組換え型ヒトエリスロポエチン
 r h I L - 3 組換え型ヒトインターロイキン-3
 r h I L - 6 組換え型ヒトインターロイキン-6
 r h S C F 組換え型ヒト幹細胞因子
 r h T P O 組換え型ヒトトロポポエチン
 R N P リボ核タンパク質
 s h R N A ショートヘアピンRNA
 t r a c r R N A トランス活性化crRNA
 W I Z 広間隔ジンクフィンガー含有タンパク質

10

【0763】

材料及び方法

実施例364：HiBit Tag融合タンパク質アッセイにおけるWIZタンパク質レベルの定量化

PromegaのHiBitシステムを使用して、化合物に応答したWIZタンパク質レベルの変化を測定するハイスループットで定量的なアッセイを開発した。HiBitタグをスプリットナノルシフェラーゼから誘導したが、以下のタンパク質配列を有する：V S G W R L F K K I S（配列番号：1）。ナノルシフェラーゼの相補的断片（LgBitとして知られる、Promega製）をHiBitタグに加えて、その活性を精密に測定できる活性なナノルシフェラーゼ酵素を形成した。このようにして、HiBitタグを有する融合タンパク質のレベルを細胞溶解物中で定量化できる。

20

【0764】

Invitrogen（商標）pLenti6.2/V5 DEST骨格に基づくレンチウイルスベクターを構築したが、それは、HiBitタグをWIZの上流に配置し、HSVTKプロモーターから融合タンパク質を発現した。

【0765】

集団中の全細胞にわたるHiBit-WIZ融合タンパク質の適度で一貫した発現を確実にするため、安定な細胞株を、シングルコピーのコンストラクトを有する細胞から構築した。コンストラクトと共にパッケージされているレンチウイルスを、Invitrogen（商標）のViraPower（商標）キットを使用して作製した。ATCCから得た293T細胞（カタログ番号：CRL-3216）を、低い感染多重度でウイルスに感染させ、2週間培地中5 μ g/mLブラストサイジンにより選択した。

30

【0766】

化合物処理された細胞株中のHiBit-WIZタグ付けされた融合タンパク質のレベルを下記の通り測定した：

【0767】

1日目に、細胞を、通常の増殖培地で 1.0×10^6 細胞/mLに希釈した。20 μ Lの細胞懸濁液を、ソリッドホワイト384ウェルプレートの各ウェルに播種した。プレートを、一晚、37℃及び5%CO₂加湿組織培養インキュベーター中でインキュベートした。

40

【0768】

2日目に、化合物の段階希釈液を384ウェルプレート中で作製した。化合物プレートを、DMSOをカラム1、2、23、24に、且つ10点化合物希釈系列をカラム3～12及びカラム13～22として設定した。化合物の10mMストック溶液をカラム3又は13に配置し、1：5段階希釈を、化合物あたり10点希釈系列ができるまで実施した。50nLの希釈された化合物を、播種された細胞中にEcho（登録商標）（Labcyte）音響移動により移した。化合物の最高濃度は25 μ Mであった。プレートを一晚（

50

約18時間) 37℃及び5%CO₂加湿組織培養インキュベーター中でインキュベートした。

【0769】

3日目に、プレートをインキュベーターから取り出し、室温で60分間平衡化させた。HiBit基質(Nano-Glo(登録商標)HiBit Lytic Detection System、Promegaカタログ番号:N3050)を、製造業者のプロトコルにより記載される通り加えた。プレートを室温で30分間インキュベートし、EnVision(登録商標)リーター(PerkinElmer(登録商標))を使用してルミネセンスを読み取った。データを分析し、Spotfire(登録商標)ソフトウェアパッケージを使用して可視化した。

10

【0770】

化合物のWIZ分解活性(表1)

表1は、293T細胞でのWIZ HiBitアッセイにおける本開示の化合物のWIZ分解活性を示す。WIZ Amaxは、25μMで残存するWIZ-HiBitの、DMSOに正規化されたカーブフィットされたパーセンテージを反映している。それは、DMSO対照の100%への正規化、用量反応データ(10点、5倍)のパラメトリックなカーブフィッティング、それに続いて、フィットされた式を使用する25μMでの応答の計算(nd=未測定)により計算した。

【0771】

20

30

40

50

【表 1 3 4】

表 1:

化合物 番号	WIZ AC ₅₀ (μ M)	WIZ Amax	WIZ の 分解% (100-Amax)
1	0.020	9	91
2	0.023	9	91
3	0.020	10	90
4	0.005	10	90
5	0.204	11	89
6	0.013	11	89
7	0.023	14	86
8	0.008	14	86
9	0.031	16	84
10	0.004	16	84
11	0.055	16	84
12	0.051	16	84
13	0.019	16	84
14	0.028	16	84
15	0.523	29	71
16	0.018	16	84
17	0.048	18	82
18	0.034	18	82
19	0.020	19	81
20	0.022	21	79
21	0.025	22	78
22	0.071	23	77
23	0.144	23	77
24	1.075	23	77
25	0.040	24	76
26	0.297	24	76

化合物 番号	WIZ AC ₅₀ (μ M)	WIZ Amax	WIZ の 分解% (100-Amax)
27	0.046	24	76
28	0.105	25	75
29	0.232	26	74
30	0.201	20	80
31	0.027	26	74
32	0.023	18	82
33	0.031	27	73
34	0.945	27	73
35	3.138	27	73
36	0.068	28	72
37	0.446	28	72
38	0.112	29	71
39	0.083	29	71
39a	0.087	32	68
40	0.052	30	70
41	0.027	30	70
42	0.026	30	70
43	0.034	30	70
44	0.043	30	70
45	0.023	30	70
46	0.058	31	69
47	0.157	31	69
48	0.061	32	68
49	2.787	34	66
50	0.113	34	66
51	0.039	34	66

10

20

30

【0 7 7 2】

40

50

【表 1 3 5】

化合物 番号	WIZ AC ₅₀ (μM)	WIZ Amax	WIZ の 分解% (100-Amax)
52	0.987	41	59
53	0.037	35	65
54	0.044	36	64
55	0.103	36	64
56	0.204	37	63
57	0.107	37	63
58	0.033	37	63
59	0.098	42	58
60	0.034	39	61
61	1.739	38	62
62	0.049	27	73
63	>25	64	36
64	0.043	6	94
65	0.032	6	94
66	0.195	28	72
67	0.561	39	61
68	0.384	43	57
69	0.350	65	35
70	0.021	17	83
71	0.007	15	85
72	0.006	13	87
73	0.003	11	89
74	0.003	10	90
75	0.098	19	81
76	0.036	19	81
77	0.077	32	68
78	0.010	17	83
79	0.065	35	65
80	0.049	12	88
81	0.015	8	92
82	0.033	10	90
83	0.076	11	89
84	0.055	13	87

化合物 番号	WIZ AC ₅₀ (μM)	WIZ Amax	WIZ の 分解% (100-Amax)
85	0.038	17	83
86	0.027	20	80
87	0.025	21	79
88	0.181	22	78
89	0.285	23	77
90	2.002	23	77
91	0.150	26	74
92	0.131	31	69
93	6.518	38	62
94	3.993	38	62
95	>25	57	43
96	>25	58	42
97	24.763	56	44
98	0.587	41	59
99	1.833	48	52
100	0.755	58	42
101	>25	67	33
102	0.165	60	40
103	0.082	72	28
104	7.365	38	62
105	2.156	36	64
106	0.283	32	68
107	0.031	22	78
108	1.341	66	34
109	0.039	18	82
110	0.044	21	79
111	0.304	44	56
112	0.016	34	66
113	0.004	12	88
114	0.090	32	68
115	0.267	46	54
116	1.700	61	39
117	0.001	10	90

10

20

30

40

【0 7 7 3】

50

【表 1 3 6】

化合物 番号	WIZ AC ₅₀ (μ M)	WIZ Amax	WIZ の 分解% (100-Amax)
118	0.166	36	64
119	0.109	18	82
120	1.434	34	66
121	>25	50	50
122	2.577	45	55
123	0.095	32	68
124	0.502	42	58
125	0.596	45	55
126	0.29	65	35
127	0.013	31	69
128	0.83	71	29
129	0.80	65	35
130	1.32	64	36
131	0.37	62	38
132	0.72	59	41
133	4.8	79	21
134	4.3	73	27
135	2.1	74	26
136	0.033	14	86
137	0.121	23	77
138	0.10	20	80
139	0.003	17	83
140	0.007	10	90
141	0.002	9	91
142	0.011	11	89
143	0.004	12	88
144	0.008	13	87
145	0.025	16	84
146	0.051	18	82
147	0.005	10	90
148	0.063	14	86
149	0.0004	10	90
150	0.0003	10	90

化合物 番号	WIZ AC ₅₀ (μ M)	WIZ Amax	WIZ の 分解% (100-Amax)
151	0.27	14	86
152	0.91	19	81
153	0.014	14	86
154	0.041	22	78
155	0.009	15	85
156	0.023	14	86
157	0.022	17	83
158	0.025	18	82
159	0.023	19	81
160	0.045	18	82
161	0.115	20	80
162	0.079	21	79
163	0.561	24	76
164	0.323	31	69
165	0.198	31	69
166	0.632	34	66
167	0.286	43	57
168	0.127	44	56
169	0.326	45	55
170	0.228	47	53
171	0.981	48	52
172	0.527	58	42
173	0.771	58	42
174	0.095	19	81
175	1.240	60	40
176	1.396	62	38
177	0.106	23	77
178	0.048	24	76
179	0.049	18	82
180	0.078	19	81
181	0.030	25	75
182	0.199	33	67
183	0.468	35	65

【0 7 7 4】

10

20

30

40

50

【表 1 3 7】

化合物 番号	WIZ AC ₅₀ (μM)	WIZ Amax	WIZ の 分解% (100-Amax)
184	1.627	71	29
185	0.582	53	47
186	0.076	21	79
187	0.020	20	80
188	0.071	23	77
189	0.191	29	71
190	0.086	46	54
191	0.683	50	50
192	0.019	14	86
193	0.010	14	86
194	0.003	11	89
195	2.047	52	48
196	3.821	59	41
197	1.144	60	40
198	0.009	13	87
199	0.009	14	86
200	0.008	10	90
201	0.020	12	88
202	0.005	15	85
203	0.025	16	84
204	0.051	16	84
205	0.024	18	82
206	0.193	22	78
207	0.014	14	86
208	0.580	40	60
209	0.38	26	74
210	0.016	14	86
211	0.033	14	86
212	0.029	16	84
213	0.048	19	81
214	0.151	35	65
215	2.617	81	19
216	0.089	35	65

化合物 番号	WIZ AC ₅₀ (μM)	WIZ Amax	WIZ の 分解% (100-Amax)
217	0.092	25	75
218	0.068	29	71
219	0.212	25	75
220	0.133	34	66
221	0.318	46	54
222	0.457	36	64
223	0.877	49	51
224	0.854	55	45
225	1.050	68	32
226	1.233	55	45
227	0.956	40	60
228	0.704	45	55
229	>25	100	0
230	>25	100	0
231	0.15	47	53
232	0.206	52	48
233	0.589	60	40
234	0.942	58	42
235	3.277	65	35
236	3.198	95	5
237	>25	94	6
238	0.754	81	19
239	>25	100	0
240	0.025	20	80
241	0.351	56	44
242	1.604	93	7
243	3.065	87	13
244	1.179	47	53
245	0.351	48	52
246	>25	100	0
247	1.371	85	15
248	>25	100	0
249	0.30	59	41

10

20

30

40

【0 7 7 5】

50

【表 1 3 8】

化合物 番号	WIZ AC ₅₀ (μM)	WIZ Amax	WIZ の 分解% (100-Amax)
250	1.35	59	41
251	0.165	82	18
252	0.277	58	42
253	0.531	77	23
254	>25	100	0
255	>25	100	0
256	0.186	22	78
257	0.101	26	74
258	0.148	31	69
259	0.258	39	61
260	0.796	32	68
261	0.417	37	63
262	0.583	32	68
263	0.88	45	55
264	0.26	36	64
266	0.044	19	81
267	0.10	14	86
268	0.024	11	89
269	1.02	51	49
270	0.099	43	57
271	0.702	37	63
272	0.025	31	69
273	0.040	22	78
274	0.032	23	77
275	0.020	21	79
276	0.009	15	84
277	0.203	24	76
278	0.066	28	72
279	0.026	9	91
280	0.008	12	88
281	0.004	17	83
282	0.001	19	81
283	0.029	19	80

化合物 番号	WIZ AC ₅₀ (μM)	WIZ Amax	WIZ の 分解% (100-Amax)
284	0.018	20	80
285	0.003	18	82
286	0.031	20	79
287	0.015	19	81
288	0.008	20	80
289	0.033	21	79
290	1.70	46	54
291	0.015	17	83
292	0.011	17	83
293	0.065	24	76
294	0.018	19	81
295	0.024	20	80
296	0.010	23	77
297	0.029	32	68
298	0.242	49	51
299	0.009	18	82
300	0.003	18	82
301	0.002	14	86
302	0.042	16	84
303	0.046	20	80
304	0.002	13	87
305	0.002	15	85
306	0.008	16	84
307	0.006	16	84
308	0.044	23	77
309	0.056	38	62
310	0.15	27	73
311	0.31	22	78
312	0.37	56	44
313	0.085	30	70
314	2.56	66	34
315	1.02	47	53
316	0.061	17	83

【0 7 7 6】

10

20

30

40

50

【表 1 3 9】

化合物 番号	WIZ AC ₅₀ (μ M)	WIZ Amax	WIZ の 分解% (100-Amax)
317	0.031	20	80
318	0.010	13	87
319	0.004	21	78
320	0.018	21	78
321	0.067	22	78
322	0.031	14	86
323	0.004	17	83
324	0.108	28	72
325	0.047	18	82
326	0.049	13	87
327	0.653	46	54
328	0.338	48	52
329	0.166	17	83
330	0.041	18	82
331	0.073	24	76
332	22	51	49
333	0.068	13	87
334	0.032	15	85
335	0.006	12	88
336	12	24	76
337	0.399	17	83
338	0.033	17	83
339	0.715	65	35
340	0.862	68	32

化合物 番号	WIZ AC ₅₀ (μ M)	WIZ Amax	WIZ の 分解% (100-Amax)
341	0.799	70	30
342	0.916	63	37
343	0.495	54	46
344	1.07	65	35
345	0.191	27	73
346	0.108	13	87
347	0.378	11	89
348	0.400	14	86
349	0.118	14	86
350	0.028	10	90
351	0.047	9	91
352	0.192	10	90
353	9.1	30	70
354	>25	100	0
355	0.183	18	82
356	0.162	17	83
357	0.124	15	85
358	0.128	14	86
359	0.365	11	89
360	>25	76	24
361	>25	100	0
362	0.765	16	84
363	0.109	15	85

【0 7 7 7】

実施例 3 6 5：小分子 H b F 誘導アッセイ

凍結保存された初代ヒト CD 3 4⁺ 造血幹細胞及び始原細胞を、A l l C e l l s, L L C から得た。CD 3 4⁺ 細胞を、顆粒球コロニー刺激因子の投与による動員の後、健康なドナーの末梢血から単離した。細胞を、二相培養法を使用して、エクスピボで赤芽球系に分化させた。第 1 相で、細胞を、r h S C F (5 0 n g / m L、P e p r o t e c h (登録商標), I n c.)、r h I L - 6 (5 0 n g / m L、P e p r o t e c h (登録商標), I n c.)、r h I L - 3 (5 0 n g / m L、P e p r o t e c h (登録商標), I n c.)、及び r h F l t 3 L (5 0 n g / m L、P e p r o t e c h (登録商標), I n c.)、及び 1 × 抗生物質 - 抗真菌剤 (L i f e T e c h n o l o g i e s、T h e r m o F i s h e r S c i e n t i f i c) を補った S t e m S p a n (商標) S e r u m - F r e e 増殖培地 (S F E M) (S T E M C E L L T e c h n o l o g i e s I n c.) 中で、6 日間 3 7 ° C で、5 % C O ₂ で培養した。第 2 相の間に、細胞を、赤血球分化培地中で、5, 0 0 0 細胞 / m L で、化合物の存在下、7 日間 3 7 ° C で、5 % C O ₂ で培養した。赤血球分化培地は、インスリン (1 0 μ g / m L、S i g m a A l d r i c h)、ヘパリン (2 U / m L S i g m a A l d r i c h)、ホロートランスフェリ

ン (330 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、Sigma Aldrich)、ヒト血清AB (5%、Sigma Aldrich)、ヒドロコルチゾン (1 μM 、STEMCELL Technologies)、rhSCF (100 ng/mL 、Peprotech (登録商標)、Inc.)、rhIL-3 (5 ng/mL 、Peprotech (登録商標)、Inc.)、rhEPO (3 U/mL 、Peprotech (登録商標)、Inc.) 及び1×抗生物質-抗真菌剤を補ったIMDM (Life Technologies) で構成されている。全化合物を、ジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解させ希釈し、30 μM で始まる7点の1:3希釈系列で試験するために0.3% DMSOの最終濃度で培地に加えた。

【0778】

染色及びフローサイトメトリー

生存率解析のため、試料を、リン酸緩衝食塩水 (PBS) で洗浄して再懸濁させ、LIVE/DEAD (商標) Fixable Violet Dead Cell Stain Kit (Life Technologies、L34963) により20分間染色した。次いで、細胞を再びPBSで洗浄し、2%ウシ胎児血清 (FBS) 及び2 mM EDTAを補ったPBSに再懸濁させて、細胞表面マーカー分析の準備をした。細胞をアロフィコシアニン-コンジュゲートCD235a (1:100、BD Biosciences、551336) 及びBrilliant VioletコンジュゲートCD71 (1:100、BD Biosciences、563767) 抗体により20分間標識した。細胞質胎児ヘモグロビン (HbF) の分析のために、細胞を、Fixation (BioLegend (登録商標)、420801) 及びPermeabilization Wash (BioLegend (登録商標)、421002) Buffersを使用して、製造業者のプロトコルに従って固定化及び透過処理した。透過処理工程の間に、細胞を、フィコエリトリン-コンジュゲート又はFITC-コンジュゲートHbF-特異的抗体 (1:10~1:25、Invitrogen (商標)、MHFH04-4) により30分間染色した。染色した細胞をリン酸緩衝食塩水で洗浄してから、FACS Canto (商標) IIフローサイトメーター又はLSR Fortessa (商標) (BD Biosciences) で分析した。データ分析を、FlowJo (商標) ソフトウェア (BD Biosciences) により実施した。

【0779】

化合物のHbF誘導活性 (表2)

mPB CD34+細胞を6日間増殖させ、次いで化合物の存在下で7日間赤血球分化させた。細胞を固定化し、染色して、フローサイトメトリーにより分析した。表2は、化合物のHbF誘導活性を示す。HbF Amax = フィットさせた用量反応曲線におけるHbF染色陽性細胞の最高パーセンテージ (%HbF+細胞)。DMSO処理細胞のベースライン%HbF+細胞はおよそ30~40%である。

【0780】

10

20

30

40

50

【表 140】

表 2:

化合物番号	HbF EC ₅₀ (μM)	HbF Amax
17	0.266	80
109	0.129	77
141	0.006	90
142	0.038	89
145	0.030	76
156	0.012	81
160	0.999	84
179	0.074	79
203	0.045	82
207	0.089	85
210	0.064	86
283	0.127	61
287	0.060	63

【0781】

実施例 366: shRNA 及び CRISPR アッセイのための細胞培養

HEK293T 細胞を、ピルビン酸ナトリウム、非必須アミノ酸、10% FBS、2 mM L-グルタミン、100 U/mL pen/strep、25 mM HEPES を含む DMEM 高グルコース完全培地中で維持した。特記されない限り、HEK293T 細胞を培養するための全試薬を Invitrogen (商標) から得た。

【0782】

動員性末梢血 (mPB) CD34+ 細胞 (All Cells, LLC) を、それぞれ 50 ng/mL の rhTPO、rhIL-6、rhFLT3L、rhSCF を補った StemSpan (商標) 無血清増殖培地 (SFEM) (STEMCELL Technologies Inc.) 中で 2~3 日間維持してから、shRNA 形質導入又は WIZ を標的とする標的化されたリボ核タンパク質 (RNP) 電気穿孔を行った。全サイトカインを Peprtech (登録商標), Inc. から得た。細胞培養物は、加湿組織培養インキュベーター中で 37°C 及び 5% CO₂ に維持した。

【0783】

WIZ を標的とする shRNA レンチウイルスクローンの生成

WIZ に対するそれぞれの shRNA の 5'-リン酸化されたセンス及びアンチセンス相補的一本鎖 DNA オリゴは、Integrated DNA Technologies, Inc. (IDT) により合成された。各 DNA オリゴヌクレオチドを、レンチウイルスベクター骨格へのその後のコンパチブルなライゲーションのために、それぞれ 5'-及び 3'-末端での PmeI/AseI 制限オーバーハングと共に設計した。等モルのそれぞれの相補的オリゴヌクレオチドを、98°C のヒートブロック上で 5 分間加熱し、それに続いてベンチトップで室温に冷却することにより、NEB Buffer 2 (New England Biolabs (登録商標) Inc.) 中でアニールした。アニールされた二本鎖の DNA オリゴヌクレオチドを、T4 DNA リガーゼキット (New England

Biolabs) を使用して、PmeI / AscI により消化された pHAGE レンチウイルス骨格にライゲートした。ライゲーション反応物を、製造業者のプロトコルに従って、化学的にコンピテントな Stbl3 細胞 (Invitrogen (商標)) に変換した。陽性クローンを、シーケンシングプライマー (5' - ctacattttacatgatagg - 3' ; 配列番号 : 2) を使用して確認し、プラスミドは Alta Biotech LLC により精製された。

【0784】

それぞれの shRNA コンストラクトのためのレンチウイルス粒子を、Lipofectamine 3000 試薬を使用して、150mm 組織培養皿フォーマットで、製造業者の説明書 (Invitrogen (商標)) に従って、pCMV-dR8.91 及び pCMV-VSV-G 発現エンベローププラスミドによる HEK293T 細胞のコトランスフェクションにより生成させた。レンチウイルス上清をコトランスフェクションの 48 時間後に収集し、0.45 µm フィルター (Millipore) により濾過し、UltraCel-100 メンブレン (Millipore) と共に Amicon Ultra 15 を使用して濃縮した。レンチウイルス粒子のそれぞれの感染単位を、段階希釈及び HEK293T 細胞の感染後、eGFP 発現を形質導入のマーカーとして使用してフローサイトメトリーにより測定した。

【0785】

shRNA 配列は下記の通りである :

shWIZ_#1 5' - AGCCCAACAATGCCACGGAAAT - 3' (配列番号 : 3) ;

shWIZ_#2 5' - GCAACATCTACACCCTCAAAT - 3' (配列番号 : 4) ;

shWIZ_#4 5' - TGACCGAGTGGTACGTCAATG - 3' (配列番号 : 5) ;

shWIZ_#5 5' - AGCGGCAGAACATCAACAAAT - 3' (配列番号 : 6) 。

【0786】

レンチウイルス shRNA 形質導入及び mPB CD34+ 細胞の FACS

レトロネクチンコート非組織培養処理 96 ウェル平底プレート (Corning, Inc.) で mPB CD34+ 形質導入を実施した。簡単に言うと、プレートを、100 µL の RetroNectin (登録商標) (1 µg/mL) (TAKARABIO, Inc.) でコートし、密封し、4 °C で一晩インキュベートした。次いで、RetroNectin (登録商標) を除去し、プレートを、PBS 中 BSA (ウシ血清アルブミン) (1 %) と共に 30 分間室温でインキュベートした。その後に、BSA (ウシ血清アルブミン) を吸引し、100 µL のレンチウイルス濃縮液に替え、2000 × g で、2 時間室温で遠心分離した。次に、残留している上清を穏やかにピペットアウトし、mPB CD34+ 細胞の形質導入のための準備が整った。1 万の細胞を、それぞれ 50 ng/mL の rhTPO、rhIL-6、rhFLT3L、rhSCF を補った 150 µL の StemSpan (商標) Serum-free Expansion Medium (SFEM) に播種して、形質導入を開始した。細胞を 72 時間培養してから、eGFP 発現をマーカーとして使用して形質導入効率を評価した。

【0787】

eGFP-陽性細胞を、FACS Aria (商標) III (BD Biosciences) でソートした。簡単に言うと、形質導入された mPB CD34+ 細胞集団を洗浄し、1 × ハンクの緩衝食塩水、EDTA (1 mM) 及び FBS (2 %) を含む FACS 緩衝液に再懸濁させた。ソートされた eGFP-陽性細胞を赤血球分化アッセイに使用した。

【0788】

WIZ の CRISPR ノックアウト標的化

Alt-R CRISPR-Cas9 crRNA 及び tracrRNA (5' - AGC

10

20

30

40

50

AUAGCAAGUUA AAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAA
AAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUU-3' ; 配列番号：7) を、Integrated DNA Technologies, Inc. から購入した。等モルの tracrRNA を、ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) 機器 (Bio-Rad) を使用して 95°C で 5 分間加熱し、それに続いてベンチトップで室温に冷却することにより、Tris 緩衝液 (10 mM、pH 7.5) 中で WIZ 標的化 crRNA (表 3) と共にアニールした。その後に、アニールされた tracrRNA : crRNA を、6 μ g の Cas9 と、37°C で 5 分間、HEPES (100 mM)、KCl (50 mM)、MgCl₂ (2.5 mM)、グリセロール (0.03%)、DTT (1 mM) 及び Tris pH 7.5 (2 mM) を含む 1× 緩衝液中で混合することにより、リボ核タンパク質 (RNP) 複合体を生成させた。

【0789】

RNP 複合体の電気穿孔を、4D-Nucleofector (商標) (Lonza) で、製造業者の推奨に従って実施した。簡単に言うと、サプリメント (Lonza) を含む Primary Cell P3 Buffer に再懸濁された 50,000 mPB CD34+ 細胞を、ヌクレオキュベット中でウェルあたり 5 μ L の RNP 複合体と事前混合し、5 分間室温でインキュベートした。その後に、CM-137 プログラムを使用して混合物を電気穿孔した。細胞を RNP 電気穿孔後 72 時間培養してから、赤血球分化を開始させた。crRNA 配列を以下の表 3 に示す。

【0790】

【表 141】

表3.

名称	配列(5'から 3'へ)	標的ゲノム領域	鎖	配列番号
rg_0111	ACGGAGGCTAAGCGTCGCAA	ランダムガイド、 非標的化		8
WIZ_6	AACATCTTTCGGGCGTAGG	chr19:15427143- 15427163	(+)	9
WIZ_9	GACATCCGCTGCGAGTTCTG	chr19:15427488- 15427510	(-)	10
WIZ_12	TGCAGCGTCCCGGGCAGAGC	chr19:15425751- 15425773	(-)	11
WIZ_14	CAAGCCGTGCCTCATCAAGA	chr19:15425571- 15425593	(-)	12
WIZ_15	CGGGCACACCTGCGGCAGTT	chr19:15424942- 15424964	(-)	13
WIZ_18	AGTGGGTGCGGCACTTACAG	chr19:15423169- 15423191	(-)	14

【0791】

shRNA 形質導入又は RNP 電気穿孔された mPB CD34+ 細胞の赤血球分化

ウェルあたり 8,000 の RNP-電気穿孔又は FACS ソートされた eGFP+mPB CD34+ 細胞を、96 ウェル組織培養プレートに播種することにより赤血球分化を開始させた。基本の分化培地は、IMDM (イスコフ改変ダルベッコ培地)、ヒト AB 血清 (5%)、トランスフェリン (330 μ g/mL)、インスリン (10 μ g/mL) 及びヘパリン (2 IU/mL) からなる。分化培地に、rhSCF (100 ng/mL)、rhIL-3 (10 ng/mL)、rhEPO (2.5 U/mL) 及びヒドロコルチゾン (1 μ M) を補った。4 日間の分化後、細胞を、新鮮な培地中で分けて (1:4)、最適な成長密度を維持した。細胞をさらに 3 日間培養し、胎児ヘモグロビン (HbF) 発現の

評価に利用した。

【0792】

RNA-seqによるHbF遺伝子発現の分析

2つの独立した、WIZの標的化CRISPR/Cas9ノックアウト(KO)を、mPB CD34+HSC中でWIZ__6及びWIZ__18 gRNA又は非標的化スクランブルgRNA陰性対照を使用して実施した。次いで、KO及び陰性対照由来の細胞を7日間赤血球分化のために培養し、全RNA単離(Zymo Research、カタログ番号R1053)に使用した。単離されたRNAの質を、Agilent RNA 6000 Pico Kit (Agilent、カタログ番号 5067-1513)を使用して、シーケンシング前に決定した。

10

【0793】

RNAシーケンシングライブラリーを、Illumina TruSeq Stranded mRNA Sample Prepプロトコルを使用して準備し、Illumina NovaSeq 6000プラットフォーム(Illumina)を使用してシーケンシングした。試料を、2×76塩基対の長さでシーケンシングした。各試料で、salmon バージョン0.8.2 (Patro et al. 2017; doi:10.1038/nmeth.4197)を使用して、ENSEMBLデータベースにより提供されるヒトリファレンスゲノムhg38におけるアノテーションされた転写産物に、シーケンシングされた断片をマッピングした。遺伝子ごとの発現レベルは、tximport (Sones et al. 2015; doi:10.12688/f1000research.7563.1)を使用して転写産物レベルカウントのカウントを合計することにより得た。DESeq2を使用して、ライブラリーサイズ及び転写産物長さの差異に関して正規化し、WIZを標的とするgRNAにより処理された試料とスクランブルgRNA対照により処理された試料の間の発現差異に関して試験した(Love et al. 2014; doi:10.1186/s13059-014-0550-8)。ggplot2 (Wickham H (2016). ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis. Springer-Verlag New York. ISBN 978-3-319-24277-4; https://ggplot2.tidyverse.org)を使用してデータを可視化した。

20

【0794】

HbF細胞内染色

10万の細胞をU底96ウェルプレートに小分けし、製造業者の推奨(Invitrogen)に従って、20分間暗所で、希釈されたLIVE/DEAD fixable violet生存率染料により染色した。細胞をFACS染色緩衝液で洗浄し、その後に抗CD71-BV711 (BD Biosciences)及び抗-CD235a-APC (BD Biosciences)により、20分間暗所で染色した。3体積の1× PBSによる2ラウンドの洗浄の後、1× BD Cytotfix/Cytoperm (BD Biosciences)により、30分間室温で、暗所で、細胞を固定化して透過処理した。その後に、細胞を、3体積の1× Perm/wash緩衝液(BD Biosciences)で2回洗浄した。抗HbF-FITC (ThermoScientific)を、1× perm/wash緩衝液により希釈し(1:25)、透過処理された細胞に加え、30分間室温で、暗所でインキュベートした。次に、細胞を、3体積の1× perm/wash緩衝液で2回洗浄し、LSR Fortessa (BD Biosciences)を使用してフローサイトメトリーにより分析した。データをFlowJoソフトウェアにより分析した。

40

【0795】

結果

WIZ KOは赤血球分化時にHBG1/2発現を上方制御する

2つの独立なgRNA(WIZ__6及びWIZ__18)を使用する、WIZの標的化されたKOは、図1Aに表される通り、胎児ヘモグロビン遺伝子(HBG1/2)の上方制

50

御を示した。

【0796】

WIZの喪失はmPB CD34⁺由来赤血球細胞において胎児ヘモグロビン発現を誘導する

WIZがHbF発現の負の調節因子であるかどうかを確認するために、shRNA及びCRISPR-Cas9-媒介性ノックダウン及びノックアウト機能性遺伝学アプローチを利用した。mPB CD34⁺細胞を、shRNA又はCRISPR-Cas9試薬により処理し、7日間赤血球分化させてから、フローサイトメトリー分析を行った。WIZ転写産物の標的化されたノックダウンは、陰性対照のスクランブルされたshRNAでの40%と比べて、78~91% HbF⁺細胞をもたらす。エラーバーは、それぞれ3回の技術的反復を有する2回の生物学的反復実験の標準誤差を表す(図1B)。CRISPR/Cas9媒介性のWIZの標的化された喪失は、ランダムガイドcrRNAでの39%と比べて、62~88% HbF⁺細胞をもたらす。エラーバーは、4回の技術的反復を有する1つの生体試料の標準誤差を表す(図1C)。まとめると、結果は、ヒト初代赤血球細胞においてWIZの喪失がHbFを誘導することを示す。したがって、ジンクフィンガー転写因子広間隔ジンクフィンガーモチーフ(WIZ)が、HbF誘導の新規標的であると特定された。これらのデータは、WIZが胎児ヘモグロビン発現の制御因子であり、鎌状赤血球症及びβ-サラセミアの治療の新規標的を表すことの遺伝学的証拠を与える。

【0797】

このようにいくつかの実施形態のいくつかの態様が説明されてきたが、種々の変更形態、改変形態及び改善形態が当業者に容易に想到されるであろうことが認識されるべきである。そのような変更形態、改変形態及び改善形態は、本開示の一部であることが意図され、本開示の趣旨及び範囲内にあることが意図される。したがって、上記説明及び図面は、一例であるに過ぎない。

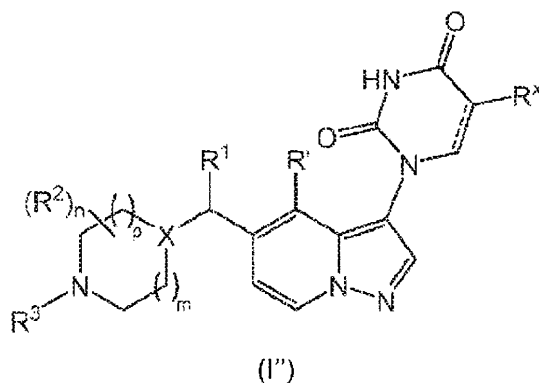
【0798】

当業者は、定型的に過ぎない実験を使用して、本明細書で具体的に説明される具体的な実施形態の多くの均等を認識又は解明できるであろう。そのような均等物は、以下の請求項の範囲内に包含されるものとする。

なお、本発明は以下の態様を含みうる。

〔1〕式(I'')

【化244-1】



(式中、

【化244-2】

~~~~~

は、単結合又は二重結合であり；

X は、C H、C F 及び N から選択され；

R<sup>x</sup> は、水素、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub> アルキル、ハロ（例えば、F、C l）、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub> アルコキシル及び C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub> シクロアルキルから選択され；

R' は、水素及び C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub> アルキルから選択され；

R<sup>1</sup> は、水素及び C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub> アルキルから選択され；

各 R<sup>2</sup> は、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub> ハロアルキル、ハロ及びオキソから独立に選択され、前記 C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub> アルキルは、R<sup>2a</sup> の 0～1 つの出現で置換されているか；又は非隣接炭素原子上の 2 つの R<sup>2</sup> は、それらが結合されている前記非隣接炭素原子と共に、架橋環を形成し；

R<sup>2a</sup> は、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub> アルコキシル及びヒドロキシルから選択され；

R<sup>3</sup> は、水素、C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub> アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub> アルケニル、-SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub> ハロアルキル、-C(=O)-O-(R<sup>5</sup>)、-C(=O)-(R<sup>6</sup>)、C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub> シクロアルキル並びに N、O 及び S から独立に選択される 1～2 つのヘテロ原子を含む 4～10 員ヘテロシクリルから選択され、前記 C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub> アルキル及び C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub> ハロアルキルは、それぞれ独立に、R<sup>3a</sup> の 0～3 つの出現で置換されており、前記 C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub> シクロアルキル及び 4～10 員ヘテロシクリルは、それぞれ独立に、R<sup>3b</sup> の 0～3 つの出現で置換されているか；又は

R<sup>3</sup> が結合されている窒素原子と一緒に R<sup>3</sup> と、R<sup>2</sup> が結合されている炭素原子と一緒に R<sup>2</sup> とは、N、O 及び S から選択される 0～1 つの追加のヘテロ原子を含む 5 又は 6 員ヘテロシクリルを形成し、前記 5 又は 6 員ヘテロシクリルは、オキソ基の 0～2 つの出現で置換されており；

各 R<sup>3a</sup> は、C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub> シクロアルキル、N、O 及び S から独立に選択される 1～2 つのヘテロ原子を含む 4～10 員ヘテロシクリル、N、O 及び S から独立に選択される 1～4 つのヘテロ原子を含む 5～10 員ヘテロアリール、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub> アリール、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub> アルコキシル、ヒドロキシル並びに -C(=O)-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> から独立に選択され、前記 C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub> シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクリル、5～10 員ヘテロアリール及び C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub> アリールは、R<sup>3b</sup> の 0～4 つの出現で置換されており；

各 R<sup>3b</sup> は、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub> アルコキシル、ハロ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub> ハロアルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub> ハロアルコキシル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub> アルキル、-CN、-SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup> 及びヒドロキシルから独立に選択され；

R<sup>4</sup> は、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub> シクロアルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub> アルキル、N、O 及び S から独立に選択される 1～2 つのヘテロ原子を含む 4～6 員ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub> アリール並びに -NR<sup>4b</sup>R<sup>4c</sup> から選択され、前記 C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub> アルキルは、R<sup>4a</sup> の 0～1 つの出現で置換されており；

R<sup>4a</sup> は、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub> シクロアルキル、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub> アリール及び C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub> アルコキシルから選択され；

R<sup>4b</sup> は、水素及び C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub> アルキルから選択され；

R<sup>4c</sup> は、水素、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub> アルキル及び C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub> シクロアルキルから選択され；

R<sup>5</sup> は、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub> シクロアルキル及び C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub> アリールから選択され；

R<sup>6</sup> は、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub> シクロアルキル、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub> アリール、N、O 及び S から独立に選択される 1～2 つのヘテロ原子を含む 4～10 員ヘテロシクリル並びに -NR<sup>4b</sup>R<sup>4c</sup> から選択され、前記 C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub> アルキルは、R<sup>6a</sup> の 0～1 つの出現で置換されており、前記 C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub> シクロアルキルは、R<sup>6b</sup> の 0～1 つの出現で置換されており、及び前記 4～10 員ヘテロシクリルは、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub> アルキルの 0～1 つの出現で置換されており；

R<sup>6a</sup> は、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub> アリール及び C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub> シクロアルキルから選択され；

R<sup>6b</sup> は、ハロ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub> ハロアルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub> ハロアルコキシル及び C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub> アルキルから選択され；

R<sup>7</sup> は、水素及び C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub> アルキルから選択され；

10

20

30

40

50

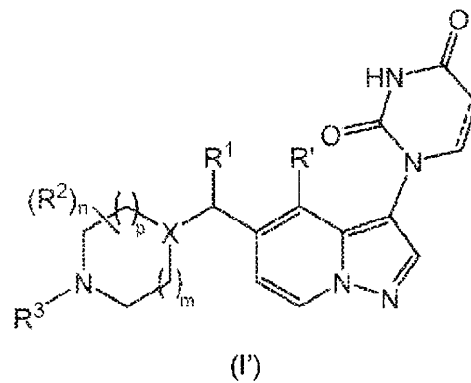
R<sup>8</sup>は、水素及びC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルから選択されるか；又は  
R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>は、それらが結合されている窒素原子と共に、N、O及びSから選択される  
0～1つの追加のヘテロ原子を含む5又は6員ヘテロシクリルを形成し；  
nは、0、1、2、3又は4であり；  
mは、0、1又は2であり；及び  
pは、0又は1である）

の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体  
若しくは互変異性体。

〔2〕R<sup>x</sup>は、水素、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル及びハロ（例えば、F、Cl）から選択される  
、式（I'）の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ  
、立体異性体若しくは互変異性体。

〔3〕式（I'）

〔化244-3〕



（式中、

〔化244-4〕

—

は、単結合又は二重結合であり；

Xは、CH、CF及びNから選択され；

R'は、水素及びC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルから選択され；

R<sup>1</sup>は、水素及びC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルから選択され；

各R<sup>2</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキル、ハロ及びオキソから独立に選  
択され、前記C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルは、R<sup>2a</sup>の0～1つの出現で置換されているか；又は非  
隣接炭素原子上の2つのR<sup>2</sup>は、それらが結合されている前記非隣接炭素原子と共に、架  
橋環を形成し；

R<sup>2a</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコシル及びヒドロキシルから選択され；

R<sup>3</sup>は、水素、C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル、—SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハ  
ロアルキル、—C(=O)—O—(R<sup>5</sup>)及び—C(=O)—(R<sup>6</sup>)から選択され、前  
記C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>アルキル及びC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキルは、独立に、R<sup>3a</sup>の0～3つの出現で  
置換されているか；又は

R<sup>3</sup>が結合されている窒素原子と一緒にR<sup>3</sup>と、R<sup>2</sup>が結合されている炭素原子と一緒に  
R<sup>2</sup>とは、N、O及びSから選択される0～1つの追加のヘテロ原子を含む5又は6員ヘ  
テロシクリルを形成し；

各R<sup>3a</sup>は、C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキル、N、O及びSから独立に選択される1～2つ  
のヘテロ原子を含む4～6員ヘテロシクリル、N、O及びSから独立に選択される1～4  
つのヘテロ原子を含む5～10員ヘテロアリール、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>アリール、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アル



コキシル、ヒドロキシル並びに  $-C(=O)-NR^7R^8$  から独立に選択され、前記  $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル、4～6員ヘテロシクリル、5～10員ヘテロアリール及び  $C_6 \sim C_{10}$  アリールは、 $R^{3b}$  の0～4つの出現で置換されており；

各  $R^{3b}$  は、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルコキシル、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $-CN$ 、 $-SO_2NR^7R^8$ 、 $-SO_2R^4$  及びヒドロキシルから独立に選択され；

$R^4$  は、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、N、O 及び S から独立に選択される1～2つのヘテロ原子を含む4～6員ヘテロシクリル並びに  $C_6 \sim C_{10}$  アリールから選択され、前記  $C_1 \sim C_6$  アルキルは、 $R^{4a}$  の0～1つの出現で置換されており；

$R^{4a}$  は、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール及び  $C_1 \sim C_6$  アルコキシルから選択され；

$R^5$  は、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル及び  $C_6 \sim C_{10}$  アリールから選択され；

$R^6$  は、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル及び  $C_6 \sim C_{10}$  アリールから選択され、前記  $C_1 \sim C_6$  アルキルは、 $R^{6a}$  の0～1つの出現で置換されており、及び前記  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキルは、 $R^{6b}$  の0～1つの出現で置換されており；

$R^{6a}$  は、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール及び  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキルから選択され；

$R^{6b}$  は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルコキシル及び  $C_1 \sim C_6$  アルキルから選択され；

$R^7$  は、水素及び  $C_1 \sim C_6$  アルキルから選択され；

$R^8$  は、水素及び  $C_1 \sim C_6$  アルキルから選択されるか；又は

$R^7$  及び  $R^8$  は、それらが結合されている窒素原子と共に、N、O 及び S から選択される0～1つの追加のヘテロ原子を含む5又は6員ヘテロシクリルを形成し；

n は、0、1、2、3 又は 4 であり；

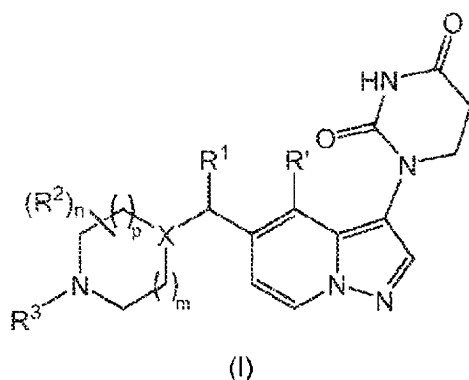
m は、0、1 又は 2 であり；及び

p は、0 又は 1 である）

を有する、上記「1」若しくは「2」に記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

〔4〕式（I）

〔化244-5〕



（式中、

X は、CH、CF 及び N から選択され；

$R'$  は、水素及び  $C_1 \sim C_6$  アルキルから選択され；

$R^1$  は、水素及び  $C_1 \sim C_6$  アルキルから選択され；

各  $R^2$  は、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、ハロ及びオキソから独立に選択され、前記  $C_1 \sim C_6$  アルキルは、 $R^{2a}$  の0～1つの出現で置換されているか；又は非隣接炭素原子上の2つの  $R^2$  は、それらが結合されている前記非隣接炭素原子と共に、架橋環を形成し；

$R^{2a}$ は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル及びヒドロキシルから選択され；

$R^3$ は、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $-SO_2R^4$ 、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-C(=O)-O-(R^5)$ 及び $-C(=O)-(R^6)$ から選択され、前記 $C_1 \sim C_8$ アルキル及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルは、独立に、 $R^{3a}$ の0～3つの出現で置換されているか；又は

$R^3$ が結合されている窒素原子と一緒にの $R^3$ と、 $R^2$ が結合されている炭素原子と一緒にの $R^2$ とは、N、O及びSから選択される0～1つの追加のヘテロ原子を含む5又は6員ヘテロシクリルを形成し；

各 $R^{3a}$ は、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、N、O及びSから独立に選択される1～2つのヘテロ原子を含む4～6員ヘテロシクリル、N、O及びSから独立に選択される1～4つのヘテロ原子を含む5～10員ヘテロアリール、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、ヒドロキシル並びに $-C(=O)-NR^7R^8$ から独立に選択され、前記 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクリル、5～10員ヘテロアリール及び $C_6 \sim C_{10}$ アリールは、 $R^{3b}$ の0～4つの出現で置換されており；

各 $R^{3b}$ は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-SO_2NR^7R^8$ 、 $-SO_2R^4$ 及びヒドロキシルから独立に選択され；

$R^4$ は、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、N、O及びSから独立に選択される1～2つのヘテロ原子を含む4～6員ヘテロシクリル並びに $C_6 \sim C_{10}$ アリールから選択され、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、 $R^{4a}$ の0～1つの出現で置換されており；

$R^{4a}$ は、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシルから選択され；

$R^5$ は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル及び $C_6 \sim C_{10}$ アリールから選択され；

$R^6$ は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル及び $C_6 \sim C_{10}$ アリールから選択され、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、 $R^{6a}$ の0～1つの出現で置換されており、及び前記 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルは、 $R^{6b}$ の0～1つの出現で置換されており；

$R^{6a}$ は、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール及び $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルから選択され；

$R^{6b}$ は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

$R^7$ は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

$R^8$ は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択されるか；又は

$R^7$ 及び $R^8$ は、それらが結合されている窒素原子と共に、N、O及びSから選択される0～1つの追加のヘテロ原子を含む5又は6員ヘテロシクリルを形成し；

nは、0、1、2、3又は4であり；

mは、0、1又は2であり；及び

pは、0又は1である）

を有する、上記「1」～「3」のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

「5」Xは、CH、CF及びNから選択され；

$R'$ は、水素及び $G_1 \sim C_3$ アルキルから選択され；

$R^1$ は、水素及び $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択され；

各 $R^2$ は、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル及びハロから独立に選択されるか；又は非隣接炭素原子上の2つの $R^2$ は、それらが結合されている前記非隣接炭素原子と共に、架橋環を形成し；

$R^3$ は、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $-SO_2R^4$ 、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-C(=O)-O-(R^5)$ 及び $-C(=O)-(R^6)$ から選択され、前記 $C_1 \sim C_8$ アルキル及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルは、独立に、 $R^{3a}$ の0～3つの出現で置換されているか；又は

$R^3$ が結合されている窒素原子と一緒にの $R^3$ と、 $R^2$ が結合されている炭素原子と一緒にの

10

20

30

40

50

$R^2$ とは、N及びOから選択される0～1つの追加のヘテロ原子を含む5又は6員ヘテロシクリルを形成し；

各 $R^{3a}$ は、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、N、O及びSから独立に選択される1～2つのヘテロ原子を含む4～6員ヘテロシクリル、N、O及びSから独立に選択される1～4つのヘテロ原子を含む5～10員ヘテロアリール、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、ヒドロキシル並びに $-C(=O)-NR^7R^8$ から独立に選択され、前記 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクリル、5～10員ヘテロアリール及び $C_6 \sim C_{10}$ アリールは、 $R^{3b}$ の0～4つの出現で置換されており；

各 $R^{3b}$ は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-SO_2NR^7R^8$ 、 $-SO_2R^4$ 及びヒドロキシルから独立に選択され；

$R^4$ は、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、N、O及びSから独立に選択される1～2つのヘテロ原子を含む4～6員ヘテロシクリル並びに $C_6 \sim C_{10}$ アリールから選択され、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、 $R^{4a}$ の0～1つの出現で置換されており；

$R^{4a}$ は、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシルから選択され；

$R^5$ は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル及び $C_6 \sim C_{10}$ アリールから選択され；

$R^6$ は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル及び $C_6 \sim C_{10}$ アリールから選択され、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、 $R^{6a}$ の0～1つの出現で置換されており、及び前記 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルは、 $R^{6b}$ の0～1つの出現で置換されており；

$R^{6a}$ は、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール及び $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルから選択され；

$R^{6b}$ は、クロロ、フルオロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

$R^7$ は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

$R^8$ は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択されるか；又は

$R^7$ 及び $R^8$ は、それらが結合されている窒素原子と共に、N、O及びSから選択される0～1つの追加のヘテロ原子を含む5又は6員ヘテロシクリルを形成し；

nは、0、1、2又は3であり；

mは、0、1又は2であり；及び

pは、0又は1である、上記[1]～[4]のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

[6] Xは、CH及びNから選択され；

$R'$ は、水素及びメチルから選択され；

$R^1$ は、水素及びメチルから選択され；

各 $R^2$ は、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル及びハロから独立に選択されるか；又は非隣接炭素原子上の2つの $R^2$ は、それらが結合されている前記非隣接炭素原子と共に、 $C_1 \sim C_3$ アルキレン架橋環を形成し；

$R^3$ は、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $-SO_2R^4$ 、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-C(=O)-O-(R^5)$ 及び $-C(=O)-(R^6)$ から選択され、前記 $C_1 \sim C_8$ アルキル及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルは、独立に、 $R^{3a}$ の0～3つの出現で置換されているか；又は

$R^3$ が結合されている窒素原子と一緒に $R^3$ と、 $R^2$ が結合されている炭素原子と一緒に $R^2$ とは、0～1つの追加のOヘテロ原子を含む5又は6員ヘテロシクリルを形成し；

各 $R^{3a}$ は、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、N、O及びSから独立に選択される1～2つのヘテロ原子を含む4～6員ヘテロシクリル、N、O及びSから独立に選択される1～4つのヘテロ原子を含む5～10員ヘテロアリール並びにフェニルから独立に選択され、前記 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクリル、5～10員ヘテロアリール及びフェニルは、 $R^{3b}$ の0～4つの出現で置換されており；

各 $R^{3b}$ は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロ

10

20

30

40

50

アルコキシル、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $-CN$ 、 $-SO_2NR^7R^8$ 、 $-SO_2R^4$  及びヒドロキシルから独立に選択され；

$R^4$  は、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、N、O 及び S から独立に選択される 1～2 つのヘテロ原子を含む 4～6 員ヘテロシクリル並びに  $C_6 \sim C_{10}$  アリールから選択され、前記  $C_1 \sim C_6$  アルキルは、 $R^{4a}$  の 1 つの出現で置換されており；

$R^{4a}$  は、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール及び  $C_1 \sim C_6$  アルコキシルから選択され；

$R^5$  は、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル及び  $C_6 \sim C_{10}$  アリールから選択され；

$R^6$  は、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル及び  $C_6 \sim C_{10}$  アリールから選択され、前記  $C_1 \sim C_6$  アルキルは、 $R^{6a}$  の 0～1 つの出現で置換されており、及び前記  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキルは、 $R^{6b}$  の 0～1 つの出現で置換されており；

$R^{6a}$  は、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール及び  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキルから選択され；

$R^{6b}$  は、クロロ、フルオロ、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルコキシル及び  $C_1 \sim C_6$  アルキルから選択され；

$R^7$  は、水素及び  $C_1 \sim C_6$  アルキルから選択され；

$R^8$  は、水素及び  $C_1 \sim C_6$  アルキルから選択されるか；又は

$R^7$  及び  $R^8$  は、それらが結合されている窒素原子と共に、N、O 及び S から選択される 0～1 つの追加のヘテロ原子を含む 5 又は 6 員ヘテロシクリルを形成し；

n は、0、1、2 又は 3 であり；

m は、0、1 又は 2 であり；及び

p は、0 又は 1 である、上記「1」～「5」のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

「7」X は、CH 及び N から選択され；

$R'$  は、水素であり；

$R^1$  は、水素であり；

各  $R^2$  は、非置換  $C_1 \sim C_6$  アルキル及びフルオロから独立に選択されるか；又は非隣接炭素原子上の 2 つの  $R^2$  は、それらが結合されている前記非隣接炭素原子と共に、 $C_1 \sim C_3$  アルキレン架橋環を形成し；

$R^3$  は、 $C_1 \sim C_8$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $-SO_2R^4$  及び  $C_1 \sim C_6$  ハロアルキルから選択され、前記  $C_1 \sim C_8$  アルキルは、 $R^{3a}$  の 0～2 つの出現で置換されており、及び前記  $C_1 \sim C_6$  ハロアルキルは、 $R^{3a}$  の 0～1 つの出現で置換されており；

各  $R^{3a}$  は、 $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル、N 及び O から独立に選択される 1～2 つのヘテロ原子を含む 4～6 員ヘテロシクリル、N、O 及び S から独立に選択される 1～3 つのヘテロ原子を含む 5～6 員ヘテロアリール並びにフェニルから独立に選択され、前記  $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクリル、5～6 員ヘテロアリール及びフェニルは、 $R^{3b}$  の 0～4 つの出現で置換されており；

各  $R^{3b}$  は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルコキシル、 $C_1 \sim C_6$  アルキル及びヒドロキシルから独立に選択され；

$R^4$  は、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、N、O 及び S から独立に選択される 1～2 つのヘテロ原子を含む 4～6 員ヘテロシクリル並びに  $C_6 \sim C_{10}$  アリールから選択され、前記  $C_1 \sim C_6$  アルキルは、 $R^{4a}$  の 1 つの出現で置換されており；

$R^{4a}$  は、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール及び  $C_1 \sim C_6$  アルコキシルから選択され；

n は、0、1、2 又は 3 であり；

m は、1 又は 2 であり；及び

p は、0 又は 1 である、上記「1」～「6」のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

「8」X は、CH 及び N から選択され；

$R'$  は、水素であり；

10

20

30

40

50

R<sup>1</sup>は、水素であり；

各R<sup>2</sup>は、非置換C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルから独立に選択されるか；又は非隣接炭素原子上の2つのR<sup>2</sup>は、それらが結合されている前記非隣接炭素原子と共に、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキレン架橋環を形成し；

R<sup>3</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル、-SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>及び非置換C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキルから選択され、前記C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>アルキルは、R<sup>3a</sup>の0～2つの出現で置換されており；

各R<sup>3a</sup>は、C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキル、N及びOから独立に選択される1～2つのヘテロ原子を含む4～6員ヘテロシクリル、N、O及びSから独立に選択される1～3つのヘテロ原子を含む5～6員ヘテロアリール並びにフェニルから独立に選択され、前記C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキル、4～6員ヘテロシクリル、5～6員ヘテロアリール及びフェニルは、R<sup>3b</sup>の0～3つの出現で置換されており；

各R<sup>3b</sup>は、ハロ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルコキシル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル及びヒドロキシルから独立に選択され；

R<sup>4</sup>は、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、N、O及びSから独立に選択される1～2つのヘテロ原子を含む4～6員ヘテロシクリル並びにC<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>アリールから選択され、前記C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルは、R<sup>4a</sup>の1つの出現で置換されており；

R<sup>4a</sup>は、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>アリール及びC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシルから選択され；

nは、0、1又は2であり；

mは、1又は2であり；及び

pは、1である、上記「1」～「7」のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

「9」Xは、CH及びNから選択され；

R'は、水素であり；

R<sup>1</sup>は、水素であり；

各R<sup>2</sup>は、非置換C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキルから独立に選択され；

R<sup>3</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル、-SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>及び非置換C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキルから選択され、前記C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルは、R<sup>3a</sup>の0～2つの出現で置換されており；

各R<sup>3a</sup>は、C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキル、1つのOヘテロ原子を含む4～6員ヘテロシクリル、1～2つのNヘテロ原子を含む6員ヘテロアリール及びフェニルから独立に選択され、前記C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキル、4～6員ヘテロシクリル、6員ヘテロアリール及びフェニルは、R<sup>3b</sup>の0～2つの出現で置換されており；

各R<sup>3b</sup>は、クロロ、フルオロ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルコキシル及びC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルから独立に選択され；

R<sup>4</sup>は、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、1つのOヘテロ原子を含む4～6員ヘテロシクリル及びフェニルから選択され、前記C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルは、R<sup>4a</sup>の1つの出現で置換されており；

R<sup>4a</sup>は、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル及びフェニルから選択され；

nは、0、1又は2であり；

mは、1又は2であり；及び

pは、1である、上記「1」～「8」のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

「10」R<sup>3</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル及び-CH<sub>2</sub>-R<sup>3a</sup>から選択される、上記「1」～「9」のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

「11」式(Ia)：

10

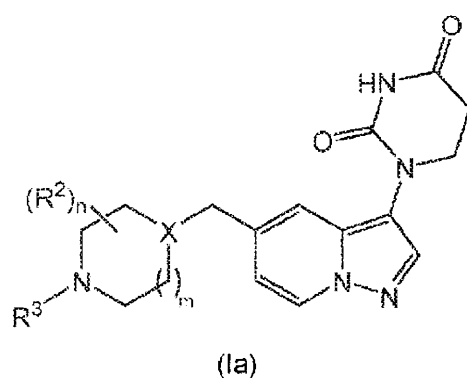
20

30

40

50

【化 2 4 4 - 6】

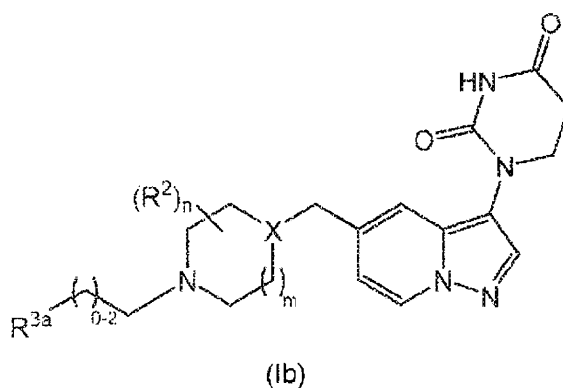


10

を有する、上記【1】～【10】のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

【12】式 (Ib) :

【化 2 4 4 - 7】

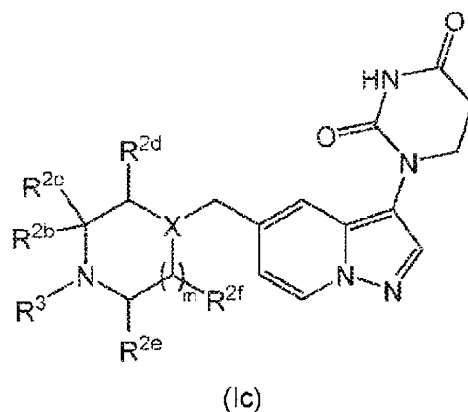


20

を有する、上記【1】～【11】のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

【13】式 (Ic) :

【化 2 4 4 - 8】



40

(式中、

X は、CH、CF 及び N から選択され；

50

$R^{2b}$ は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル及びハロから選択され、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、 $R^{2a}$ の0～1つの出現で置換されており；

$R^{2c}$ は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、 $R^{2a}$ の0～1つの出現で置換されているか；又は

$R^{2b}$ 及び $R^{2c}$ は、それらが結合されている炭素原子と共に、オキソ基を形成し；

$R^{2d}$ 及び $R^{2e}$ のそれぞれは、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、ハロ及びオキソから独立に選択され、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、 $R^{2a}$ の0～1つの出現で置換されており；

$R^{2f}$ は、水素であるか；又は

$R^{2b}$ 及び $R^{2e}$ 又は $R^{2b}$ 及び $R^{2f}$ は、それらが結合されている炭素原子と共に、架橋環を形成し；

$R^{2a}$ は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル及びヒドロキシルから選択され；

$R^3$ は、上記「1」～「12」のいずれかに従って定義され；及び

mは、1又は2である）

を有する、上記「1」～「11」のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

「14」Xは、CH及びNから選択され；

$R^{2b}$ は、水素、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル及びハロから選択され、前記 $C_1 \sim C_3$ アルキルは、 $R^{2a}$ の0～1つの出現で置換されており；

$R^{2c}$ は、水素及び $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択され、前記 $C_1 \sim C_3$ アルキルは、 $R^{2a}$ の0～1つの出現で置換されているか；又は

$R^{2b}$ 及び $R^{2c}$ は、それらが結合されている炭素原子と共に、オキソ基を形成し；

$R^{2d}$ 及び $R^{2e}$ のそれぞれは、水素、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、ハロ及びオキソから独立に選択され、前記 $C_1 \sim C_3$ アルキルは、 $R^{2a}$ の0～1つの出現で置換されており；

$R^{2f}$ は、水素であるか；又は

$R^{2b}$ 及び $R^{2e}$ 又は $R^{2b}$ 及び $R^{2f}$ は、それらが結合されている炭素原子と共に、架橋環を形成し；

$R^{2a}$ は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル及びヒドロキシルから選択され；

$R^3$ は、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $-SO_2R^4$ 、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-C(=O)-O-(R^5)$ 及び $-C(=O)-(R^6)$ から選択され、前記 $C_1 \sim C_8$ アルキル及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルは、独立に、 $R^{3a}$ の0～3つの出現で置換されており；

各 $R^{3a}$ は、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、N、O及びSから独立に選択される1～2つのヘテロ原子を含む4～6員ヘテロシクリル、N、O及びSから独立に選択される1～4つのヘテロ原子を含む5～10員ヘテロアリール、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、ヒドロキシル並びに $-C(=O)-NR^7R^8$ から独立に選択され、前記 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクリル、5～10員ヘテロアリール及び $C_6 \sim C_{10}$ アリールは、 $R^{3b}$ の0～4つの出現で置換されており；

各 $R^{3b}$ は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-SO_2NR^7R^8$ 、 $-SO_2R^4$ 及びヒドロキシルから独立に選択され；

$R^4$ は、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、N、O及びSから独立に選択される1～2つのヘテロ原子を含む4～6員ヘテロシクリル並びに $C_6 \sim C_{10}$ アリールから選択され、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、 $R^{4a}$ の0～1つの出現で置換されており；

$R^{4a}$ は、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシルから選択され；

$R^5$ は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $C_6 \sim C_{10}$ アリールから選択され；

$R^6$ は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル及び $C_6 \sim C_{10}$ アリールから選択され、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、 $R^{6a}$ の0～1つの出現で置換されており、及び前

10

20

30

40

50

記  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキルは、 $R^{6b}$  の 0 ～ 1 つの出現で置換されており；  
 $R^{6a}$  は、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール及び  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキルから選択され；  
 $R^{6b}$  は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルコキシル及び  $C_1 \sim C_6$  アルキルから選択され；  
 $R^7$  は、水素及び  $C_1 \sim C_6$  アルキルから選択され；  
 $R^8$  は、水素及び  $C_1 \sim C_6$  アルキルから選択されるか；又は  
 $R^7$  及び  $R^8$  は、それらが結合されている窒素原子と共に、N、O 及び S から選択される 0 ～ 1 つの追加のヘテロ原子を含む 5 又は 6 員ヘテロシクリルを形成し；及び  
 $m$  は、1 又は 2 である、上記「13」に記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。  
「15」X は、CH 及び N から選択され；  
 $R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$  及び  $R^{2e}$  のそれぞれは、水素及び非置換  $C_1 \sim C_3$  アルキルから独立に選択され；  
 $R^{2f}$  は、水素であるか；又は  
 $R^{2b}$  及び  $R^{2e}$  又は  $R^{2b}$  及び  $R^{2f}$  は、それらが結合されている炭素原子と共に、 $C_1 \sim C_3$  アルキレン架橋環を形成し；  
 $R^3$  は、 $C_1 \sim C_8$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $-SO_2R^4$ 、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキルから選択され、前記  $C_1 \sim C_8$  アルキル及び  $C_1 \sim C_6$  ハロアルキルは、独立に、 $R^{3a}$  の 0 ～ 3 つの出現で置換されており；  
各  $R^{3a}$  は、 $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル、N、O 及び S から独立に選択される 1 ～ 2 つのヘテロ原子を含む 4 ～ 6 員ヘテロシクリル、N、O 及び S から独立に選択される 1 ～ 4 つのヘテロ原子を含む 5 ～ 10 員ヘテロアリール、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシル、ヒドロキシル並びに  $-C(=O)-NR^7R^8$  から独立に選択され、前記  $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル、4 ～ 6 員ヘテロシクリル、5 ～ 10 員ヘテロアリール及び  $C_6 \sim C_{10}$  アリールは、 $R^{3b}$  の 0 ～ 4 つの出現で置換されており；  
各  $R^{3b}$  は、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルコキシル、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $-CN$ 、 $-SO_2NR^7R^8$ 、 $-SO_2R^4$  及びヒドロキシルから独立に選択され；  
 $R^4$  は、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、N、O 及び S から独立に選択される 1 ～ 2 つのヘテロ原子を含む 4 ～ 6 員ヘテロシクリル並びに  $C_6 \sim C_{10}$  アリールから選択され、前記  $C_1 \sim C_6$  アルキルは、 $R^{4a}$  の 0 ～ 1 つの出現で置換されており；  
 $R^{4a}$  は、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール及び  $C_1 \sim C_6$  アルコキシルから選択され；  
 $R^7$  は、水素及び  $C_1 \sim C_6$  アルキルから選択され；  
 $R^8$  は、水素及び  $C_1 \sim C_6$  アルキルから選択されるか；又は  
 $R^7$  及び  $R^8$  は、それらが結合されている窒素原子と共に、N、O 及び S から選択される 0 ～ 1 つの追加のヘテロ原子を含む 5 又は 6 員ヘテロシクリルを形成し；及び  
 $m$  は、1 又は 2 である、上記「13」若しくは「14」に記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。  
「16」X は、CH 及び N から選択され；  
 $R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$  及び  $R^{2e}$  のそれぞれは、水素及び非置換  $C_1 \sim C_3$  アルキルから独立に選択され；  
 $R^{2f}$  は、水素であり；  
 $R^3$  は、 $C_1 \sim C_8$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $-SO_2R^4$  及び  $C_1 \sim C_6$  ハロアルキルから選択され、前記  $C_1 \sim C_8$  アルキル及び  $C_1 \sim C_6$  ハロアルキルは、独立に、 $R^{3a}$  の 0 ～ 3 つの出現で置換されており；  
各  $R^{3a}$  は、 $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル、N、O 及び S から独立に選択される 1 ～ 2 つのヘテロ原子を含む 4 ～ 6 員ヘテロシクリル、N、O 及び S から独立に選択される 1 ～ 4 つのヘテロ原子を含む 5 ～ 10 員ヘテロアリール並びにフェニルから独立に選択され、前記  $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル、4 ～ 6 員ヘテロシクリル、5 ～ 10 員ヘテロアリール及び

10

20

30

40

50



フェニルは、 $R^{3b}$ の0～4つの出現で置換されており；

各 $R^{3b}$ は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及びヒドロキシルから独立に選択され；

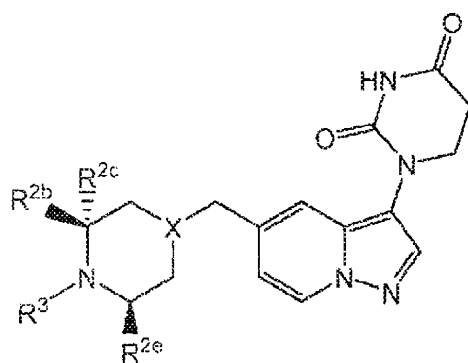
$R^4$ は、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、N、O及びSから独立に選択される1～2つのヘテロ原子を含む4～6員ヘテロシクリル並びに $C_6 \sim C_{10}$ アリールから選択され、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、 $R^{4a}$ の1つの出現で置換されており；

$R^{4a}$ は、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシルから選択され；及び

mは、1である、上記[13]～[15]のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

[17] 式(I d)

【化244-9】



(Id)

(式中、

Xは、N及びCHから選択され；

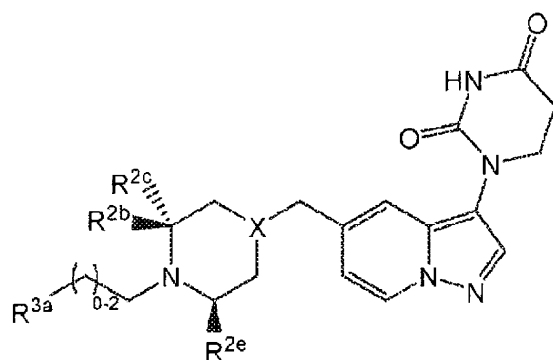
$R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 及び $R^{2e}$ は、上記[11]～[14]のいずれかに従って定義され、例えば、 $R^{2b}$ は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、且つ $R^{2c}$ 及び $R^{2e}$ は、両方とも水素であり；及び

$R^3$ は、上記[1]～[16]のいずれか一項に従って定義される)

を有する、上記[1]～[11]若しくは[13]～[16]のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

[18] 式(I e)

【化244-10】



(Ie)

(式中、

Xは、N及びCHから選択され；

$R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 及び $R^{2e}$ は、上記「11」～「14」のいずれかに従って定義され、例えば、 $R^{2b}$ は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、且つ $R^{2c}$ 及び $R^{2e}$ は、両方とも水素であり；及び

$R^3$ は、上記「1」～「17」のいずれかに従って定義される)

を有する、上記「1」～「17」のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

「19」Xは、CHである、上記「1」～「18」のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

10

「20」 $R^2$ は、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、例えば $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、及びnは、1である、上記「1」～「12」のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

「21」mは、1である、上記「1」～「20」のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

「22」 $R^3$ は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、 $R^{3a}$ の0～1つの出現で置換されている、上記「1」～「11」、「13」～「17」若しくは「19」～「21」のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

20

「23」 $R^3$ は、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、2-プロパニル、ブチル、i-ブチル、2-ブタニル、3-メチル-2-ブタニル、i-ペンチル、3-ペンタニル、ネオペンチル、2,4-ジメチルペンタニル及び $-CH_2-(CH_2)_0 \sim 1-R^{3a}$ から選択される、上記「1」～「11」、「13」～「17」若しくは「19」～「22」のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

「24」 $R^{3a}$ は、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルであり、前記 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルは、 $R^{3b}$ の0～4つの出現で置換されており、各 $R^{3b}$ は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、クロロ、フルオロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立に選択される、上記「1」～「23」のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

30

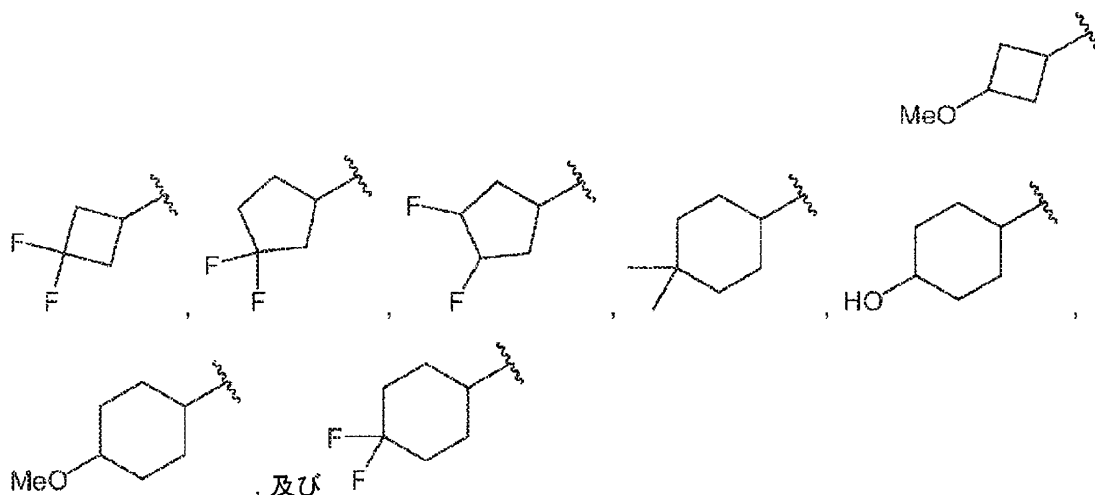
「25」 $R^{3a}$ は、フルオロの0～2つの出現で置換された $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルである、上記「1」～「24」のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

「26」 $R^{3a}$ 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、アダマンタニル、

40

50

【化 2 4 4 - 1 1】



から選択される、上記〔１〕～〔２４〕のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

「27」R<sup>2b</sup>及びR<sup>2e</sup>のそれぞれは、水素及び非置換C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキルから独立に選択され；及びR<sup>2c</sup>は、水素である、上記「13」～「26」のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

〔 2 8 〕 R<sup>2b</sup> 及び R<sup>2e</sup> のそれぞれは、水素及びメチルから独立に選択され；及び R<sup>2c</sup> は、水素である、上記〔 1 3 〕～〔 2 7 〕のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

[29] R<sup>2b</sup>は、非置換C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル（例えば、メチル）であり；

R 2 c は、水素であり；及び

R<sup>2e</sup>は、水素及び非置換C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキルから選択される、上記〔13〕～〔28〕のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

〔 3 0 〕 R<sup>2b</sup>は、メチルであり、且つR<sup>2c</sup>、R<sup>2d</sup>、R<sup>2e</sup>及びR<sup>2f</sup>は、全て水素である、上記〔 1 3 〕～〔 2 9 〕のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

[ 3 1 ]

【化 2 4 4 - 1 2】

は、二重結合である、上記 [1] ~ [3] のいずれかに記載の化合物。

[ 3 2 ]

【化 2 4 4 - 1 3】

は、単結合である、上記 [1] ~ [31] のいずれかに記載の化合物。

「３３」明細書の表１～表６０に記載の化合物から選択される、上記「１」に記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

〔34〕前記薬学的に許容できる塩は、酸付加塩である、上記〔1〕～〔33〕のいづ

れかに記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩。

〔35〕治療上有効な量の、上記〔1〕～〔34〕のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体及び薬学的に許容できる担体又は賦形剤を含む医薬組成物。

〔36〕医薬品として使用するための、上記〔1〕～〔34〕のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

〔37〕疾患又は障害の治療又は予防を、それを必要とする対象において行う方法であって、前記対象に、治療上有効な量の、上記〔1〕～〔34〕のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与することを含む方法。

10

〔38〕WIZタンパク質レベルの低下によって影響される障害の治療又は予防を、それを必要とする対象において行う方法であって、前記対象に、治療上有効な量の、上記〔1〕～〔34〕のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与することを含む方法。

〔39〕WIZタンパク質レベルの調節によって影響される疾患又は障害を治療する方法であって、それを必要とする患者に、上記〔1〕～〔34〕のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与することを含む方法。

〔40〕WIZタンパク質発現の阻害を、それを必要とする対象において行う方法であって、前記対象に、治療上有効な量の、上記〔1〕～〔34〕のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与することを含む方法。

20

〔41〕WIZタンパク質の分解を、それを必要とする対象において行う方法であって、前記対象に、治療上有効な量の、上記〔1〕～〔34〕のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与することを含む方法。

〔42〕WIZタンパク質の活性又はWIZタンパク質発現を阻害するか、低下させるか又は排除する方法であって、対象に、上記〔1〕～〔34〕のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与することを含む方法。

30

〔43〕胎児ヘモグロビンの誘導又は促進を、それを必要とする対象において行う方法であって、前記対象に、治療上有効な量の、上記〔1〕～〔34〕のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与することを含む方法。

〔44〕胎児ヘモグロビン産生又は発現の再活性化を、それを必要とする対象において行う方法であって、前記対象に、治療上有効な量の、上記〔1〕～〔34〕のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与することを含む方法。

〔45〕胎児ヘモグロビン発現の増加を、それを必要とする対象において行う方法であって、前記対象に、治療上有効な量の、上記〔1〕～〔34〕のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与することを含む方法。

40

〔46〕ヘモグロビン異常症、例えばβ-ヘモグロビン異常症の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、前記対象に、治療上有効な量の、上記〔1〕～〔34〕のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与することを含む方法。

〔47〕鎌状赤血球症の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、前記対象に、治療上有効な量の、上記〔1〕～〔34〕のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性

50

体を投与することを含む方法。

〔４８〕 $\beta$ -サラセミアの治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、前記対象に、治療上有効な量の、上記〔１〕～〔３４〕のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与することを含む方法。

〔４９〕対象におけるＷＩＺタンパク質レベルを低下させる方法であって、それを必要とする対象に、治療上有効な量の、上記〔１〕～〔３４〕のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与する工程を含む方法。

〔５０〕疾患又は障害の治療又は予防を、それを必要とする対象において行うことにおける使用のための、上記〔１〕～〔３４〕のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

10

〔５１〕鎌状赤血球症及び $\beta$ -サラセミアから選択される疾患又は障害の治療における使用のための、上記〔１〕～〔３４〕のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

〔５２〕ＷＩＺタンパク質レベルの阻害によって影響される障害の治療又は予防を、それを必要とする対象において行うことにおける使用のための、上記〔１〕～〔３４〕のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

〔５３〕ＷＩＺタンパク質レベルの低下によって影響される障害の治療又は予防を、それを必要とする対象において行うことにおける使用のための、上記〔１〕～〔３４〕のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

20

〔５４〕ＷＩＺタンパク質の分解によって影響される疾患又は障害の治療又は予防における使用のための、上記〔１〕～〔３４〕のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

〔５５〕ＷＩＺタンパク質の活性又はＷＩＺタンパク質発現の阻害、低下又は排除を、それを必要とする対象において行うことにおける使用のための、上記〔１〕～〔３４〕のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

30

〔５６〕胎児ヘモグロビンの誘導又は促進を、それを必要とする対象において行うことにおける使用のための、上記〔１〕～〔３４〕のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

〔５７〕胎児ヘモグロビン産生又は発現の再活性化を、それを必要とする対象において行うことにおける使用のための、上記〔１〕～〔３４〕のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

〔５８〕胎児ヘモグロビン発現の増加を、それを必要とする対象において行うことにおける使用のための、上記〔１〕～〔３４〕のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

40

〔５９〕ヘモグロビン異常症の治療を、それを必要とする対象において行うことにおける使用のための、上記〔１〕～〔３４〕のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

〔６０〕鎌状赤血球症の治療を、それを必要とする対象において行うことにおける使用のための、上記〔１〕～〔３４〕のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

〔６１〕 $\beta$ -サラセミアの治療を、それを必要とする対象において行うことにおける使用のための、上記〔１〕～〔３４〕のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

〔６２〕胎児ヘモグロビン発現の増加によって影響される疾患又は障害の治療における

50

使用のための、上記「1」～「34」のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

「63」WIZタンパク質の活性又はWIZタンパク質発現の阻害、低下又は排除によって影響される疾患又は障害の治療における使用のための、上記「1」～「34」のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

「64」胎児ヘモグロビンの誘導又は促進によって影響される疾患又は障害の治療における使用のための、上記「1」～「34」のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

「65」胎児ヘモグロビン産生又は発現の再活性化によって影響される疾患又は障害の治療における使用のための、上記「1」～「34」のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

10

「66」WIZタンパク質発現の阻害を、それを必要とする対象において行うことにおける使用のための、上記「1」～「34」のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

「67」WIZタンパク質の分解を、それを必要とする対象において行うことにおける使用のための、上記「1」～「34」のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

「68」WIZタンパク質レベルの低下、WIZタンパク質発現の阻害又はWIZタンパク質の分解によって影響される疾患又は障害を治療するための医薬品の製造における、上記「1」～「34」のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体の使用。

20

「69」胎児ヘモグロビンの誘導又は促進によって影響される疾患又は障害を治療するための医薬品の製造における、上記「1」～「34」のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体の使用。

「70」胎児ヘモグロビン産生又は発現の再活性化によって影響される疾患又は障害を治療するための医薬品の製造における、上記「1」～「34」のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体の使用。

30

「71」胎児ヘモグロビン発現の増加によって影響される疾患又は障害を治療するための医薬品の製造における、上記「1」～「34」のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体の使用。

「72」前記疾患又は障害は、鎌状赤血球症及びβ-サラセミアから選択される、上記「68」～「71」のいずれかに記載の化合物の使用。

「73」WIZタンパク質レベルの低下、WIZタンパク質発現の阻害又はWIZタンパク質の分解によって影響される疾患又は障害の治療における、上記「1」～「34」のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体の使用。

40

「74」胎児ヘモグロビンの誘導、胎児ヘモグロビン産生若しくは発現の再活性化又は胎児ヘモグロビン発現の増加によって影響される疾患又は障害の治療における、上記「1」～「34」のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体の使用。

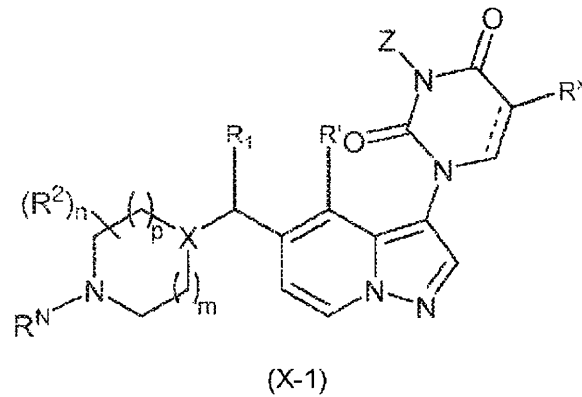
「75」前記疾患又は障害は、鎌状赤血球症及びβ-サラセミアから選択される、上記「73」又は「74」に記載の使用。

「76」上記「1」～「34」のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体及び1種以上の追加の治療剤を含む医薬組み合わせ。

「77」式(X-1)

50

【化 2 4 4 - 1 4】



10

(式中、

【化 2 4 4 - 1 5】

---

20

は、単結合又は二重結合であり；

X は、CH、CF 及び N から選択され；

Z は、水素及び 2，4-ジメトキシベンジル（DMB）から選択され；

R<sup>x</sup> は、水素、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、ハロ（例えば、F、Cl）、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコシル及び C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキルから選択され；

R<sup>N</sup> は、水素及び窒素保護基 PG、例えば tert-ブチルオキシカルボニル（Boc）から選択され；

R' は、水素及び C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルから選択され；

R<sup>1</sup> は、水素及び C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルから選択され；

各 R<sup>2</sup> は、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキル、ハロ及びオキソから独立に選択され、前記 C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルは、R<sup>2a</sup>の 0～1つの出現で置換されているか；又は非隣接炭素原子上の 2つの R<sup>2</sup>は、それらが結合されている前記非隣接炭素原子と共に、架橋環を形成し；

30

R<sup>2a</sup> は、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコシル及びヒドロキシルから選択され；

n は、0、1、2、3又は4であり；

m は、0、1又は2であり；及び

p は、0又は1である）

の化合物又はその塩。

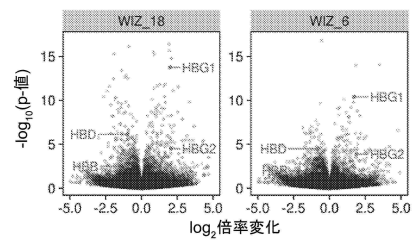
40

50

【図面】

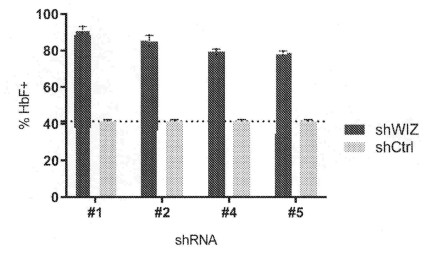
【図 1 - 1】

図1A



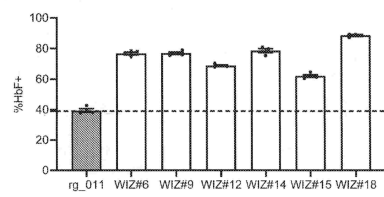
【図 1 - 2】

図1B



【図 1 - 3】

図1C



【配列表】

0007659648000001.app



## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

F I

|         |        |           |         |        |       |
|---------|--------|-----------|---------|--------|-------|
| A 6 1 K | 45/00  | (2006.01) | A 6 1 K | 45/00  |       |
| A 6 1 P | 7/00   | (2006.01) | A 6 1 P | 7/00   |       |
| A 6 1 P | 43/00  | (2006.01) | A 6 1 P | 43/00  | 1 1 1 |
| C 0 7 D | 519/00 | (2006.01) | C 0 7 D | 471/04 | C S P |
|         |        |           | C 0 7 D | 519/00 | 3 0 1 |
|         |        |           | C 0 7 D | 519/00 | 3 1 1 |

## (33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

## 早期審査対象出願

ツツ アベニュー 250 ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ  
、インコーポレイテッド

## (72)発明者 セルニジェンコ, アルチョーム

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02139, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー  
250 ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, インコーポレイ  
テッド

## (72)発明者 コブ, ジェニファー ストロカ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02139, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー  
250 ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, インコーポレイ  
テッド

## (72)発明者 デイルズ, ナタリー アリシア

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02474, アーリントン, サミット ストリート 50

## (72)発明者 デューハースト, ジャネッタ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02139, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー  
250 ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, インコーポレイ  
テッド

## (72)発明者 ヘッセ, マシュー ジェイムス

アメリカ合衆国, カリフォルニア州 94608, エメリービル, ホートン ストリート 5959  
、ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, インコーポレイティド

## (72)発明者 ジャイン, ラマ

アメリカ合衆国, カリフォルニア州 94608, エメリービル, ホートン ストリート 5959  
、ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, インコーポレイティド

## (72)発明者 ケリガン, ジョン リャン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02139, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー  
250 ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, インコーポレイ  
テッド

## (72)発明者 マリク, ハスナイン アーメッド

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02139, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー  
250 ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, インコーポレイ  
テッド

## (72)発明者 マニング, ジェイムス アール.

アメリカ合衆国, カリフォルニア州 94608, エメリービル, ホートン ストリート 5959  
、ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, インコーポレイティド

## (72)発明者 オーブリエン, ゲイリー

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02139, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー  
250 ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, インコーポレイ  
テッド

## (72)発明者 バターソン, アンドリュー ダブリュ.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02139, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー  
250 ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, インコーポレイ

- 
- テッド
- (72)発明者 トムセン, ノエル マリーーフランス  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02139, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー  
250 ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, インコーポレイ  
テッド
- (72)発明者 ティン, パメラ ワイエフ  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02139, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー  
250 ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, インコーポレイ  
テッド
- 審査官 早川 裕之
- (56)参考文献 国際公開第2020/132561 (WO, A1)  
特表2020-531498 (JP, A)  
特表2007-513164 (JP, A)
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)  
C07D 471/04  
A61P 43/00  
A61P 7/00  
A61K 45/00  
A61K 31/506  
C07D 519/00  
A61K 31/551  
A61K 31/5383  
A61K 31/55  
CAplus/REGISTRY (STN)