

明 細 書

発明の名称：アザインドール化合物及び医薬

技術分野

[0001] 本発明は、アザインドール化合物及び医薬に関する。

背景技術

[0002] MALT1 (Mucosa associated lymphoid tissue lymphoma translocation protein 1) はNF- κ B経路の重要なシグナル構成因子である。MALT1はヒトで唯一のパラカスパーゼであり、B細胞受容体やT細胞受容体からのシグナルを伝達する。MALT1は活性化型のCBM (CARD11/BCL10/MALT1) 複合体のサブユニットとして機能し、2つのメカニズムによってNF- κ B経路を活性化する。1つ目は足場タンパクとしてTRAF6、TAK1、IKK α/β などのタンパク質を動員すること、2つ目はシステインプロテアーゼとしてReI B、A20、CYLDなどのNF- κ B経路のネガティブレギュレーターを切断することを介してNF- κ B経路を活性化する（例えば、非特許文献1を参照）。

[0003] CD79A/B、CARD11、MYD88またはA20といったB細胞受容体経路の変異によって、NF- κ B経路が恒常的に活性化している疾患として、ABC-DLBCL（活性化B細胞型びまん性大細胞型B細胞リンパ腫）やPCNSL（中枢神経系原発悪性リンパ腫）が挙げられる（例えば、非特許文献2、非特許文献3を参照）。イブルチニブといったBTK阻害剤はB細胞受容体経路を抑制することから、ABC-DLBCLやPCNSLに対して臨床で有効であることが報告されている（例えば、非特許文献4、非特許文献5を参照）。イブルチニブは下流にあるCARD11変異を持つABC-DLBCLには無効であるが（例えば、非特許文献4を参照）、MALT1はBTKのシグナル下流に存在するため、MALT1プロテアーゼ阻害剤は、CARD11変異をもつABC-DLBCLにも有効である（

例えば、非特許文献6を参照)。MAL T 1 プロテアーゼ阻害剤は、複数の非臨床ABC-DLBCLモデルで有効性を示している(例えば、非特許文献6を参照)。

[0004] MAL T 1 は自然免疫と獲得免疫において重要な役割を果たしている。MAL T 1 欠損マウスは正常に成長し繁殖可能であるが、リンパ球の免疫応答低下を認める(例えば、非特許文献7を参照)。MAL T 1 欠損変異を持つヒトでは、リンパ球数は正常だが免疫応答低下を認める(例えば、非特許文献8を参照)。MAL T 1 プロテアーゼ阻害剤は、T細胞からのIL-2産生を抑制し、T細胞増殖を抑制する(例えば、非特許文献9を参照)。MAL T 1 プロテアーゼ阻害剤は、多発性硬化症の発症と進行も軽減する(例えば、非特許文献10を参照)。

[0005] 一方、MAL T 1 プロテアーゼの機能欠損マウスでは、制御性T細胞の減少とともに自己免疫疾患様の病態を発症する(例えば、非特許文献11を参照)。さらに、MAL T 1 プロテアーゼ阻害剤は、悪性黒色腫において制御性T細胞の変性を介して抗PD-1抗体の腫瘍抑制作用を高めることから、MAL T 1 プロテアーゼ阻害剤は腫瘍免疫活性化作用を持つと考えられる(例えば、非特許文献12を参照)。

[0006] したがって、MAL T 1 阻害剤は、様々な炎症性疾患、血液腫瘍および固形腫瘍に対する有効性が期待される。具体的には、炎症性疾患では多発性硬化症(例えば、非特許文献10を参照)、関節リウマチ、乾癬(例えば、特許文献13を参照)、免疫性血小板減少症(例えば、非特許文献14を参照)、脊髄損傷(例えば、非特許文献15を参照)等の疾患を挙げることができる。また、T細胞の活性化を抑制するため、シクロスポリンと同様に骨髄移植に伴う移植片対宿主病、臓器移植に伴う拒絶反応、再生不良性貧血、ベーチェット病、ネフローゼ症候群、全身型重症筋無力症、アトピー性皮膚炎に対する有効性が期待される。血液腫瘍では、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、MAL T リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、辺縁帯B細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、多発性骨髄腫、BENTAsyn

drome、成人T細胞白血病・リンパ腫、末梢性T細胞リンパ腫、セザリ一症候群、原発性滲出性リンパ腫（例えば、非特許文献16を参照）、慢性リンパ性白血病・小リンパ球性白血病（例えば、非特許文献17を参照）、中枢神経系原発悪性リンパ腫（例えば、非特許文献3を参照）、眼内悪性リンパ腫、原発性マクログロブリン血症、リンパ形質細胞性リンパ腫に対する有効性が期待できる。固形腫瘍では、脳腫瘍に対する有効性が期待されている（例えば、非特許文献18を参照）。さらに、腫瘍免疫活性化を介して、悪性黒色腫（例えば、非特許文献12を参照）、抗PD-1抗体が有効性を示す非小細胞肺癌、腎細胞がん、頭頸部がん、胃がん、悪性胸膜中脾腫、結腸・直腸がん、および食道がんに対しても有効性が期待される。

先行技術文献

非特許文献

- [0007] 非特許文献1: Jaworskiら、Cellular and Molecular Life Sciences, 2016, 73, 459-473.
- 非特許文献2: Staudtら、Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, 2010, 2, 1-30.
- 非特許文献3: Chiharaら、Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia, 2020, 21, 73-79.
- 非特許文献4: Wilsonら、Nature Medicine, 2015, 21, 922-927.
- 非特許文献5: Lowら、CNS Oncology, 2020, 9, CNS 51.
- 非特許文献6: Fontanら、The Journal of Clinical Investigation, 2018, 128, 4397-4412.
- 非特許文献7: Ruefli-Brasseら、Science, 2003,

302, 1581-1584.

非特許文献8: Jabaraら、Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2003, 132, 151-158.

非特許文献9: Bardetら、Immunology & Cell Biology, 2018, 96, 81-99.

非特許文献10: Brustleら、The Journal of Clinical Investigation, 2012, 122, 4698-4709.

非特許文献11: Jaworskiら、The EMBO Journal, 2014, 33, 2765-2781.

非特許文献12: Pilatoら、Nature, 2019, 570, 112-116.

非特許文献13: Demeyerら、Trends in Molecular Medicine, 2016, 22, 135-150.

非特許文献14: Nakamuraら、International Immunopharmacology, 2018, 56, 193-196.

非特許文献15: Zhangら、Science Bulletin, 2019, 64, 1179-1194.

非特許文献16: Juillandら、Oncotarget, 2018, 9, 12542-12543.

非特許文献17: Sabaら、Cancer Research, 2017, 77, 7038-7048.

非特許文献18: Liuら、Journal of Cellular and Molecular Medicine, 2020, 24, 7550-7562.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] 本発明の目的は、MALT1阻害活性を有する化合物、又はその医薬上許容される塩を提供することである。

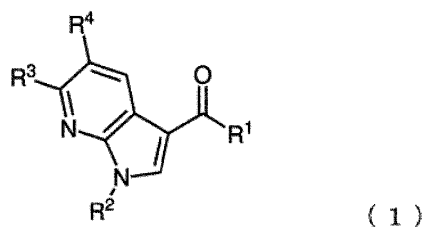
課題を解決するための手段

[0009] すなわち、本発明は、以下の（項1）～（項11）の発明を挙げることができる。

[0010] （項1）

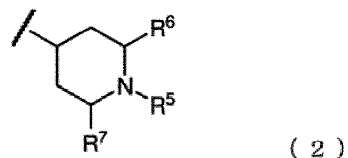
一般式（1）で表される化合物、又はその医薬上許容される塩（以下、まとめて「本発明化合物」という）：

[化1]

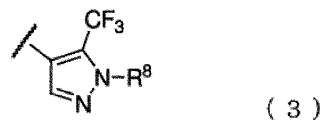


[一般式（1）中、R¹は、一般式（2）又は一般式（3）で表される基を示し、

[化2]



[化3]

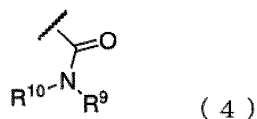


R²は、水素原子、置換若しくは無置換のアルキル基、置換若しくは無置換のシクロアルキル基、又は置換若しくは無置換の複素環基を示し、

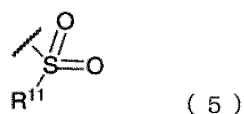
R³は、置換若しくは無置換のアリール基、置換若しくは無置換のヘテロアリール基、置換若しくは無置換のアルコキシ基、置換若しくは無置換のアリ

ールオキシ基、置換若しくは無置換のヘテロアリールオキシ基、一般式（４）で表される基、又は一般式（５）で表される基を示し、

[化4]



[化5]



R^4 は、ハロゲンを示し、

R^5 は、置換若しくは無置換のアリール基、又は置換若しくは無置換のヘテロアリール基を示し、

R^6 及び R^7 は、それぞれ独立に、水素原子、又は置換若しくは無置換のアルキル基を示し、

R^8 は、置換若しくは無置換のアリール基、置換若しくは無置換のヘテロアリール基、又は置換若しくは無置換の複素環基を示し、

R^9 及び R^{10} は、それぞれ独立に、置換若しくは無置換のアルキル基、置換若しくは無置換のアリール基、又は置換若しくは無置換のヘテロアリール基を示し、 R^9 及び R^{10} は、互いに連結し、環を形成していてもよく、

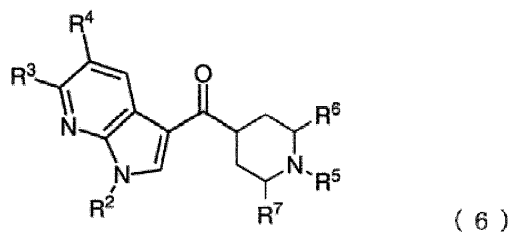
R^{11} は、置換若しくは無置換のアリール基、置換若しくは無置換のヘテロアリール基、又は置換若しくは無置換の複素環基を示し、

一般式（２）、一般式（３）、一般式（４）及び一般式（５）中、波線は結合手を示す。]

（項２）

前記化合物が、一般式（６）で表される化合物であり、

[化6]

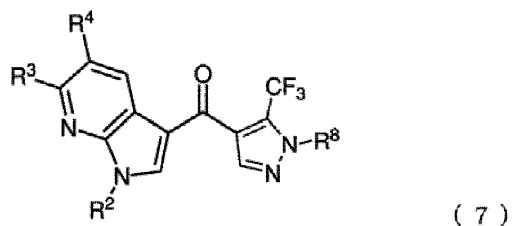


前記 R^3 が、置換若しくは無置換のアリール基、置換若しくは無置換のヘテロアリール基、一般式(4)で表される基、又は一般式(5)で表される基を示す、(項1)に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

(項3)

前記化合物が、一般式(7)で表される化合物であり、

[化7]



前記 R^3 が、置換若しくは無置換のアリール基、置換若しくは無置換のヘテロアリール基、置換若しくは無置換のアルコキシ基、置換若しくは無置換のアリールオキシ基、又は置換若しくは無置換のヘテロアリールオキシ基を示す、(項1)に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

[0011] (項4)

次の(1)～(36)の化合物からなる群から選択される化合物、又はその医薬上許容される塩、又は。

(1) [5-クロロ-1-(オキセタン-3-イル)-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル] [(2R, 6R)-1-(5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル)-2, 6-ジメチルピペリジン-4-イル] メタノン、

(2) [5-クロロ-1-メチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール

−2−イル) −1 H−ピロロ [2, 3−b] ピリジン−3−イル] [(2 R, 6 R) −1 − (5−フルオロ−3−ヨードピリジン−2−イル) −2, 6−ジメチルピペリジン−4−イル] メタノン、

(3) {5−クロロ−3− [(2 R, 6 R) −1 − (5−フルオロ−3−ヨードピリジン−2−イル) −2, 6−ジメチルピペリジン−4−カルボニル] −6 − (2 H−1, 2, 3−トリアゾール−2−イル) −1 H−ピロロ [2, 3−b] ピリジン−1−イル} アセトニトリル、

(4) [5−クロロ−1 − (2−ヒドロキシエチル) −6 − (2 H−1, 2, 3−トリアゾール−2−イル) −1 H−ピロロ [2, 3−b] ピリジン−3−イル] [(2 R, 6 R) −1 − (5−フルオロ−3−ヨードピリジン−2−イル) −2, 6−ジメチルピペリジン−4−イル] メタノン、

(5) 1 − (3 − {5−クロロ−3 − [(2 R, 6 R) −1 − (5−フルオロ−3−ヨードピリジン−2−イル) −2, 6−ジメチルピペリジン−4−カルボニル] −6 − (2 H−1, 2, 3−トリアゾール−2−イル) −1 H−ピロロ [2, 3−b] ピリジン−1−イル} アゼチジン−1−イル) エタン−1−オン、

(6) [5−クロロ−1 −メチル−6 − (2 H−1, 2, 3−トリアゾール−2−イル) −1 H−ピロロ [2, 3−b] ピリジン−3−イル] [1 − (8−フルオロイソキノリン−4−イル) −5 − (トリフルオロメチル) −1 H−ピラゾール−4−イル] メタノン、

(7) [5−クロロ−1 −エチル−6 − (2 H−1, 2, 3−トリアゾール−2−イル) −1 H−ピロロ [2, 3−b] ピリジン−3−イル] [1 − (8−フルオロイソキノリン−4−イル) −5 − (トリフルオロメチル) −1 H−ピラゾール−4−イル] メタノン、

(8) [5−クロロ−1 −プロピル−6 − (2 H−1, 2, 3−トリアゾール−2−イル) −1 H−ピロロ [2, 3−b] ピリジン−3−イル] [1 − (8−フルオロイソキノリン−4−イル) −5 − (トリフルオロメチル) −1 H−ピラゾール−4−イル] メタノン、

(9) [5-クロロ-1-(3-ヒドロキシプロピル)-6-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル] [(2R, 6R)-1-(5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル)-2,6-ジメチルピペリジン-4-イル] メタノン、

(10) [5-クロロ-1-(オキセタン-3-イル)-6-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル] [(2R, 6R)-1-(5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル)-2,6-ジメチルピペリジン-4-イル] メタノン、

(11) [5-クロロ-1-メチル-6-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル] [(2R, 6R)-1-(5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル)-2,6-ジメチルピペリジン-4-イル] メタノン、

(12) [5-クロロ-1-メチル-6-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル] [1-(8-フルオロイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル] メタノン、

(13) [5-クロロ-1-エチル-6-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル] [1-(8-フルオロイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル] メタノン、

(14) [5-クロロ-1-エチル-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル] [(2R, 6R)-1-(5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル)-2,6-ジメチルピペリジン-4-イル] メタノン、

(15) [5-クロロ-1-(3-ヒドロキシプロピル)-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル] [(2R, 6R)-1-(5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル)-2,6-ジメチルピペリジン-4-イル] メタノン、

(16) [5-クロロ-1-シクロプロピル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル] [(2R, 6R)-1-(5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル)-2, 6-ジメチルピペリジン-4-イル] メタノン、

(17) [5-クロロ-1-イソプロピル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル] [(2R, 6R)-1-(5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル)-2, 6-ジメチルピペリジン-4-イル] メタノン、

(18) [5-クロロ-1-エチル-6-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル] [(2R, 6R)-1-(5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル)-2, 6-ジメチルピペリジン-4-イル] メタノン、

(19) [5-クロロ-1-(1, 1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル] [(2R, 6R)-1-(5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル)-2, 6-ジメチルピペリジン-4-イル] メタノン、

(20) [5-クロロ-1-(オキサソ-4-イル)-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル] [(2R, 6R)-1-(5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル)-2, 6-ジメチルピペリジン-4-イル] メタノン、

(21) {5-クロロ-1-[(3S)-オキサソラン-3-イル]-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル} [(2R, 6R)-1-(5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル)-2, 6-ジメチルピペリジン-4-イル] メタノン、

(22) {5-クロロ-1-[(3R)-オキサソラン-3-イル]-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]

] ピリジン-3-イル} [(2R, 6R) - 1 - (5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル) - 2, 6-ジメチルピペリジン-4-イル] メタノン、

(23) [5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) - 1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル] [1-(5-フルオロナフタレン-1-イル) - 5-(トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-イル] メタノン、

(24) [5-クロロ-1-メチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) - 1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル] [1-(チエノ[2, 3-b]ピリジン-4-イル) - 5-(トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-イル] メタノン、

(25) [5-クロロ-1-(オキセタン-3-イル) - 6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) - 1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル] [1-(チエノ[2, 3-c]ピリジン-4-イル) - 5-(トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-イル] メタノン、

(26) [5-クロロ-1-プロピル-6-(ピリミジン-2-イル) - 1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル] [1-(8-フルオロイソキノリン-4-イル) - 5-(トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-イル] メタノン、

(27) [5-クロロ-1-メチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) - 1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル] [1-(ピラゾール-5-イル) - 5-(トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-イル] メタノン、

(28) [1-(1, 2, 3-ベンゾチアジアゾール-7-イル) - 5-(トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-イル] [5-クロロ-1-メチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) - 1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル] メタノン、

(29) [1-(1, 2, 3-ベンゾチアジアゾール-7-イル) - 5-(

トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] [5-クロロ-1-メチル-6-(ピリミジン-2-イル) - 1 H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-3-イル] メタノン、

(30) 5-{4-[5-クロロ-1-シクロブチル-6-(2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) - 1 H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-3-カルボニル] - 5-(トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-1-イル} イソキノリン-1 (2 H) -オン、

(31) 9-{4-[5-クロロ-1-メチル-6-(2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) - 1 H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-3-カルボニル] - 5-(トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-1-イル} - 4 H-キノリジン-4-オン、

(32) (5-クロロ-6-メトキシ-1-メチル-1 H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-3-イル) [1-(8-フルオロイソキノリン-4-イル) - 5-(トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] メタノン、

(33) [(2 RS, 4 RS) - 1-(5-ブromoピリミジン-4-イル) - 2-メチルピペリジン-4-イル] [5-クロロ-1-メチル-6-(2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) - 1 H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-3-イル] メタノン、

(34) [(2 RS, 4 RS) - 1-(2-アミノ-4-フルオロフェニル) - 2-メチルピペリジン-4-イル] [5-クロロ-1-メチル-6-(2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) - 1 H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-3-イル] メタノン、

(35) {5-クロロ-3-[(2 RS, 4 RS) - 1-(3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル) - 2-メチルピペリジン-4-カルボニル] - 1 H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-6-イル} (ピペラジン-1-イル) メタノン、

(36) [(2 RS, 4 RS) - 1-(3-クロロ-5-フルオロピリジン

－２－イル）－２－メチルピペリジン－４－イル〕〔５－クロロ－１－メチル－６－（ピペラジン－１－スルフォニル）－１Ｈ－ピロロ〔２，３－ｂ〕ピリジン－３－イル〕メタノン。

（項５）

上記（項１）～（項４）のいずれかに記載の化合物、又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

（項６）

上記（項１）～（項４）のいずれかに記載の化合物、又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有するMALT1阻害剤。

（項７）

上記（項１）～（項４）のいずれかに記載の化合物、又はその医薬上許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含んでなる、MALT1の阻害方法。

（項８）

MALT1阻害における使用のための上記（項１）～（項４）のいずれかに記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

（項９）

MALT1阻害剤の製造における上記（項１）～（項４）のいずれかに記載の化合物、又はその医薬上許容される塩の使用。

（項１０）

上記（項１）～（項４）のいずれかに記載の化合物、又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有する、MALT1が関与する疾患の予防剤又は治療剤。

（項１１）

上記（項１）～（項４）のいずれかに記載の化合物、又はその医薬上許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、MALT1が関与する疾患の予防又は治療方法。

（項１２）

M A L T 1 が関与する疾患の予防又は治療における使用のための本発明化合物、又はその医薬上許容される塩。

(項 1 3)

M A L T 1 が関与する疾患の予防剤又は治療剤の製造における本発明化合物、又はその医薬上許容される塩の使用。

(項 1 4)

(項 1) ~ (項 4) のいずれかに記載の化合物、又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有する、多発性硬化症、関節リウマチ、乾癬、免疫性血小板減少症、脊髄損傷、骨髄移植に伴う移植片対宿主病、臓器移植に伴う拒絶反応、再生不良性貧血、ベーチェット病、ネフローゼ症候群、全身型重症筋無力症、アトピー性皮膚炎、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、M A L T リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、辺縁帯 B 細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、多発性骨髄腫、B E N T A s y n d r o m e、成人 T 細胞白血病・リンパ腫、末梢性 T 細胞リンパ腫、セザリー症候群、原発性滲出性リンパ腫、慢性リンパ性白血病・小リンパ球性白血病、中枢神経系原発悪性リンパ腫、眼内悪性リンパ腫、原発性マクログロブリン血症、リンパ形質細胞性リンパ腫、脳腫瘍、悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞がん、頭頸部がん、胃がん、悪性胸膜中脾腫、結腸・直腸がん、または食道がんの治療剤。

発明を実施するための形態

[0012] 以下、本発明を実施するための形態について詳細に説明する。但し、本発明は以下の実施形態に限定されるものではない。

[0013] 本明細書中、「アルキル基」は、飽和炭化水素から水素原子を 1 個除いた 1 価の基を意味する。アルキル基は、直鎖状であってもよく、分枝鎖状であってもよい。アルキル基は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基であってよく、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基であってよく、 $C_1 \sim C_3$ アルキル基であってよい。なお、本明細書中、「 $C_a \sim C_b$ 」は、炭素原子数が $a \sim b$ 個であることを意味する。アルキル基の具体例として、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル

基（１－メチルエチル基）、*n*－ブチル基、*sec*－ブチル基、イソブチル基（２－メチルプロピル基）、*tert*－ブチル基、*n*－ペンチル基、ネオペンチル基、イソペンチル基、*sec*－ペンチル基、３－ペンチル基、*tert*－ペンチル基、*n*－ヘキシル基、１，１，２－トリメチルプロピル基、１，２，２－トリメチルプロピル基、１，１，２，２－テトラメチルプロピル基、１，１－ジメチルブチル基、１，２－ジメチルブチル基、１，３－ジメチルブチル基、２，２－ジメチルブチル基、２，３－ジメチルブチル基、３，３－ジメチルブチル基、１－エチルブチル基、２－エチルブチル基等が挙げられる。

[0014] 本明細書中、「置換アルキル基」は、アルキル基の１又は複数の水素が置換基で置換されている基を意味する。置換アルキル基における置換基としては、例えば、ヒドロキシ基、シアノ基、ハロゲン、アミノ基、モノ置換アミノ基、ジ置換アミノ基、ニトロ基、アルキル基、アルコキシ基、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、飽和複素環基、アリール基、ヘテロアリール基、アシル基、オキソ基等が挙げられる。これらの置換基は、他の置換基で更に置換されていてもよく、また互いに結合して環を形成していてもよい。

[0015] 本明細書中、「シクロアルキル基」は、環状の飽和炭化水素から水素原子を１個除いた１価の基を意味する。シクロアルキル基は、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基であってよく、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基であってよく、 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキル基であってよい。シクロアルキル基の具体例として、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等が挙げられる。

[0016] 本明細書中、「置換シクロアルキル基」は、シクロアルキル基の１又は複数の水素が置換基で置換されている基を意味する。置換シクロアルキル基における置換基としては、上述した置換基を例示できる。

[0017] 本明細書中、「複素環基」は、環中にヘテロ原子を含む非芳香族性の環状の１価の基を意味する。複素環基の環に含まれるヘテロ原子の数は、例え

ば、1～5個であってよく、1～3個であってよく、1～2個であってよく、1個であってよい。複素環基は、単環であってよく、縮合環であってよい。複素環基は、環中に不飽和結合を有していてもよく（不飽和複素環基）、不飽和結合を有していなくてもよい（飽和複素環基）。複素環基の具体例として、オキセタニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、アゼチジニル基、テトラヒドロ-1, 1-ジオキシド-2H-チオピラニル基、キノリジノン基等が挙げられる。

[0018] 本明細書中、「置換複素環」は、複素環の1又は複数の元素（環を構成していない元素）が置換基で置換されている基を意味する。置換複素環における置換基としては、上述した置換基を例示できる。

[0019] 本明細書中、「アリール基」は、環状の芳香族性の炭化水素の1価の基を意味する。アリール基は、単環であってよく、縮合環であってよい。アリール基の具体例として、フェニル基、ナフチル基等が挙げられる。

[0020] 本明細書中、「置換アリール基」は、アリール基の1又は複数の元素（環を構成していない元素）が置換基で置換されている基を意味する。置換アリール基における置換基としては、上述した置換基を例示できる。

[0021] 本明細書中、「ヘテロアリール基」は、環中にヘテロ原子を含む芳香族性の環状の1価の基を意味する。ヘテロアリール基の環中に含まれるヘテロ原子の数は、例えば、1～5個であってよく、1～3個であってよく、1～2個であってよく、1個であってよい。ヘテロアリール基は、単環であってよく、縮合環であってよい。ヘテロアリール基の具体例として、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、ピリジル基、ピリミジル基、イソキノリル基、キノリジニル基、1, 2, 3-ベンゾチアジアゾリル基、チエノ[2, 3-b]ピリジル基、チエノ[2, 3-c]ピリジル基、1(2H)-オキソイソキノリル基、ピラゾロ[1, 5-a]ピリジル基、2, 7-ナフチリジニル基等が挙げられる。

[0022] 本明細書中、「置換ヘテロアリール基」は、ヘテロアリール基の1又は複数の元素（環を構成していない元素）が置換基で置換されている基を意味す

る。置換ヘテロアリール基における置換基としては、上述した置換基を例示できる。

[0023] 本明細書中、「アルコキシ基」は、アルキル基が結合したオキシ基を意味する。アルコキシ基の具体例として、メトキシ基、エトキシ基、1-プロポキシ基、2-プロポキシ基、n-ブトキシ基、i-ブトキシ基、s-ブトキシ基、t-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、3-メチルブトキシ基等が挙げられる。

[0024] 本明細書中、「置換アルコキシ基」は、アルコキシ基の1又は複数の水素が置換基で置換されている基を意味する。置換アルコキシ基における置換基としては、上述した置換基を例示できる。

[0025] 本明細書中、「アリールオキシ基」は、アリール基が結合したオキシ基を意味する。アリールオキシ基の具体例として、フェノキシ基、ナフチルオキシ基等が挙げられる。

[0026] 本明細書中、「置換アリールオキシ基」は、アリールオキシ基の1又は複数の元素（環を構成していない元素）が置換基で置換されている基を意味する。置換アリールオキシ基における置換基としては、上述した置換基を例示できる。

[0027] 本明細書中、「ヘテロアリールオキシ基」は、ヘテロアリール基が結合したオキシ基を意味する。ヘテロアリールオキシ基の具体例として、フリルオキシ基、チエニルオキシ基、ピロリルオキシ基、イミダゾリルオキシ基、ピラゾリルオキシ基、チアゾリルオキシ基、ピペラジニルオキシ基等が挙げられる。

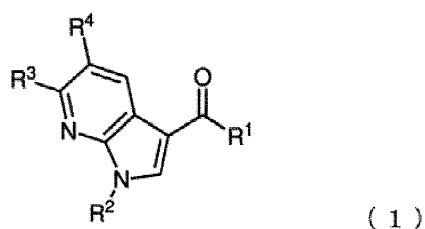
[0028] 本明細書中、「置換ヘテロアリールオキシ基」は、ヘテロアリールオキシ基の1又は複数の元素（環を構成していない元素）が置換基で置換されている基を意味する。置換ヘテロアリールオキシ基における置換基としては、上述した置換基を例示できる。

[0029] 本明細書中、「ハロゲン」は、ハロゲン原子からなる基（ハロゲノ基）を意味する。ハロゲンとしては、例えば、フルオロ基、クロロ基、ブロモ基、

ヨード基が挙げられる。

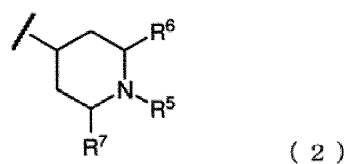
[0030] 本発明化合物は、一般式（１）で表される化合物、又はその医薬上許容される塩である。

[化8]

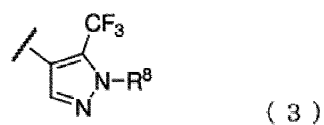


[0031] 一般式（１）中、R¹は、一般式（２）又は一般式（３）で表される基を示す。

[化9]



[化10]

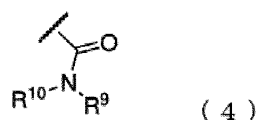


[0032] 一般式（１）中、R²は、水素原子、置換若しくは無置換のアルキル基、置換若しくは無置換のシクロアルキル基、又は置換若しくは無置換の複素環基を示し、水素原子、置換若しくは無置換のC₁～C₆アルキル基、置換若しくは無置換のC₃～C₈シクロアルキル基、又は置換若しくは無置換の単環の飽和複素環基であることが好ましく、水素原子、C₁～C₆アルキル基、ヒドロキシ基若しくはシアノ基で置換されたC₁～C₆アルキル基、C₃～C₆シクロアルキル基、アセチル基若しくはオキソ基で置換された単環の飽和複素環基、又は無置換の単環の飽和複素環基であることがより好ましく、水素原子、メチル基、エチル基、n-プロピル基、1-メチルエチル基、2-ヒドロキ

シエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、シアノメチル基、オキセタニル基（例えば、3-オキセタニル基）、テトラヒドロフラニル基（例えば、3-テトラヒドロフラニル基）、テトラヒドロピラニル基（例えば、4-テトラヒドロピラニル基）、シクロプロピル基、シクロブチル基、1-アセチルアゼチジニル基（例えば、3-1-アセチルアゼチジニル基）、又はテトラヒドロ-1, 1-ジオキド-2H-チオピラニル基（例えば、4-テトラヒドロ-1, 1-ジオキド-2H-チオピラニル基）であることが更に好ましく、メチル基、エチル基又はn-プロピル基であることが更に好ましく、メチル基であることが特に好ましい。

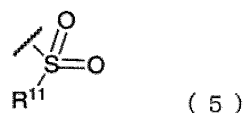
[0033] 一般式（1）中、 R^3 は、置換若しくは無置換のアリール基、置換若しくは無置換のヘテロアリール基、置換若しくは無置換のアルコキシ基、置換若しくは無置換のアリールオキシ基、置換若しくは無置換のヘテロアリールオキシ基、一般式（4）で表される基、又は一般式（5）で表される基を示す。

[化11]



[一般式（4）中、 R^9 及び R^{10} は、それぞれ独立に、置換若しくは無置換のアルキル基、置換若しくは無置換のアリール基、又は置換若しくは無置換のヘテロアリール基を示し、 R^9 及び R^{10} は、互いに連結し、環を形成していてもよい。]

[化12]



[一般式（5）中、 R^{11} は、置換若しくは無置換のアリール基、置換若しくは無置換のヘテロアリール基、又は置換若しくは無置換の複素環基を示す。]

[0034] R^3 は、アリール基、ヘテロアリール基、アルコキシ基、アリールオキシ基

、ヘテロアリールオキシ基、一般式（４）で表される基、又は一般式（５）で表される基であることが好ましく、ヘテロアリール基、アルコキシ基、一般式（４）で表される基、又は一般式（５）で表される基であることがより好ましく、１，２，３－トリアゾリル基（例えば、２－１，２，３－トリアゾリル基）、ピリミジル基（例えば、２－ピリミジル基）、メトキシ基、一般式（４）で表される基、又は一般式（５）で表される基であることが更に好ましく、１，２，３－トリアゾリル基、又はピリミジル基であることが更に好ましい。

[0035] 一般式（４）中、 R^9 及び R^{10} は、それぞれ独立に、置換若しくは無置換のアルキル基、置換若しくは無置換のアリール基、又は置換若しくは無置換のヘテロアリール基を示す。 R^9 及び R^{10} は、互いに連結し、環を形成していてもよい。 R^9 及び R^{10} は、互いに連結し、環を形成していることが好ましく、 R^9 及び R^{10} が結合する窒素原子と一緒にピペラジン環を形成していることがより好ましい。

[0036] 一般式（５）中、 R^{11} は、置換若しくは無置換のアリール基、又は置換若しくは無置換のヘテロアリール基、又は置換若しくは無置換の複素環基を示し、飽和複素環基であることが好ましく、ピペラジニル基（例えば、１－ピペラジニル基）であることがより好ましい。

[0037] 一般式（１）中、 R^4 は、ハロゲンを示し、クロロ基であることが好ましい。

[0038] 一般式（２）中、 R^5 は、置換若しくは無置換のアリール基、又は置換若しくは無置換のヘテロアリール基を示し、置換アリール基、又は置換ヘテロアリール基が好ましく、ブロモ基、クロロ基、フルオロ基、アミノ基、若しくはヨード基で置換されたアリール基、又はブロモ基、クロロ基、フルオロ基、アミノ基、若しくはヨード基で置換されたヘテロアリール基であることが好ましく、ブロモ基、クロロ基、フルオロ基、アミノ基、若しくはヨード基で置換されたフェニル基、ブロモ基、クロロ基、フルオロ基、又はヨード基で置換されたピリジニル基であることが更に好ましく、１－アミノ－３－フ

ルオロフェニル基（例えば、6-1-アミノ-3-フルオロフェニル基）、5-ブロモピリミジニル基（例えば、6-5-ブロモピリミジニル基）、3-ヨード-5-フルオロピリジニル基（例えば、2-3-ヨード-5-フルオロピリジニル基）であることが更により好ましく、3-ヨード-5-フルオロピリジニル基であることが特に好ましい。

[0039] 一般式（2）中、 R^6 及び R^7 は、それぞれ独立に、水素原子、又は置換若しくは無置換のアルキル基を示し、置換若しくは無置換のアルキル基であることが好ましく、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基であることがより好ましく、 $C_1 \sim C_3$ アルキル基であることが更に好ましく、メチル基であることが更により好ましい。 R^6 及び R^7 は、いずれもメチル基であることが特に好ましい。 R^6 が水素原子ではない場合、 R^6 が結合する炭素原子が不斉中心となる。この場合の立体配置はRであってもよく、Sであってもよいが、Rであるのが好ましい。同様に R^7 が水素原子ではない場合、 R^7 が結合する炭素原子が不斉中心となる。この場合の立体配置はRであってもよく、Sであってもよいが、Rであるのが好ましい。 R^6 が結合する炭素原子、及び R^7 が結合する炭素原子のいずれも不斉中心となる場合、両者の立体配置はいずれもRであるのが特に好ましい。

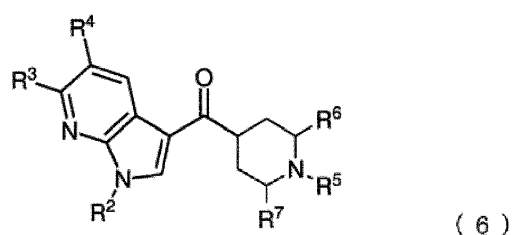
[0040] 一般式（3）中、 R^8 は、置換若しくは無置換のアリール基、置換若しくは無置換のヘテロアリール基、又は置換若しくは無置換の複素環基を示し、置換若しくは無置換の縮合環のアリール基、置換若しくは無置換の縮合環のヘテロアリール基、又は置換若しくは無置換の縮合環の複素環基であることが好ましく、フルオロ基で置換された縮合環のアリール基、フルオロ基で置換された縮合環のヘテロアリール基、無置換の縮合環のヘテロアリール基、オキソ基で置換された縮合環の複素環基、又は無置換の縮合環の複素環基であることがより好ましく、8-フルオロイソキノリル基（例えば、4-8-フルオロイソキノリル基）、4-キノリジノン基（例えば、8-4-キノリジノン基）、1-フルオロナフチル基（例えば、5-1-フルオロナフチル基）、1, 2, 3-ベンゾチアジアゾリル基（例えば、7-1, 2, 3-ベン

ゾチアジアゾリル基)、ピラゾロ[1, 5-a]ピリジル基(例えば、4-ピラゾロ[1, 5-a]ピリジル基)、チエノ[2, 3-b]ピリジル基(例えば、4-チエノ[2, 3-b]ピリジル基)、チエノ[2, 3-c]ピリジル基(例えば、3-チエノ[2, 3-c]ピリジル基)、又は1(2H)-オキソイソキノリル基(例えば、5-1(2H)-オキソイソキノリル基)であることが更に好ましく、8-フルオロイソキノリル基であることが更に好ましい。

[0041] なお、一般式(1)、一般式(2)、一般式(3)、一般式(4)及び一般式(5)中、波線は結合手を示す。

[0042] 本実施形態に係る化合物は、一般式(6)で表される化合物であってよい。

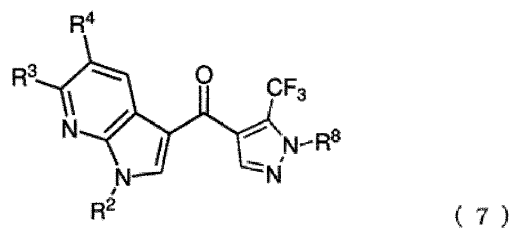
[化13]



[0043] 一般式(6)中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及び R^7 は、一般式(1)で説明したものと同義である。

[0044] 本実施形態に係る化合物は、一般式(7)で表される化合物であってよい。

[化14]



[0045] 一般式(7)中、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^8 は、一般式(1)で説明したものと同義である。

[0046] 一般式(1)で表される化合物の具体例として、例えば、以下の(1)～(36)の化合物が挙げられる。

(1) [5-クロロ-1-(オキセタン-3-イル)-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル] [(2R, 6R)-1-(5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル)-2, 6-ジメチルピペリジン-4-イル] メタノン、

(2) [5-クロロ-1-メチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル] [(2R, 6R)-1-(5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル)-2, 6-ジメチルピペリジン-4-イル] メタノン、

(3) {5-クロロ-3-[(2R, 6R)-1-(5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル)-2, 6-ジメチルピペリジン-4-カルボニル]-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-イル} アセトニトリル、

(4) [5-クロロ-1-(2-ヒドロキシエチル)-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル] [(2R, 6R)-1-(5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル)-2, 6-ジメチルピペリジン-4-イル] メタノン、

(5) 1-(3-{5-クロロ-3-[(2R, 6R)-1-(5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル)-2, 6-ジメチルピペリジン-4-カルボニル]-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-イル} アゼチジン-1-イル) エタン-1-オン、

(6) [5-クロロ-1-メチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル] [1-(8-フルオロイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル] メタノン、

(7) [5-クロロ-1-エチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール

－2－イル)－1 H－ピロロ [2, 3－b] ピリジン－3－イル] [1－(8－フルオロイソキノリン－4－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1 H－ピラゾール－4－イル] メタノン、

(8) [5－クロロ－1－プロピル－6－(2 H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)－1 H－ピロロ [2, 3－b] ピリジン－3－イル] [1－(8－フルオロイソキノリン－4－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1 H－ピラゾール－4－イル] メタノン、

(9) [5－クロロ－1－(3－ヒドロキシプロピル)－6－(ピリミジン－2－イル)－1 H－ピロロ [2, 3－b] ピリジン－3－イル] [(2 R, 6 R)－1－(5－フルオロ－3－ヨードピリジン－2－イル)－2, 6－ジメチルピペリジン－4－イル] メタノン、

(10) [5－クロロ－1－(オキセタン－3－イル)－6－(ピリミジン－2－イル)－1 H－ピロロ [2, 3－b] ピリジン－3－イル] [(2 R, 6 R)－1－(5－フルオロ－3－ヨードピリジン－2－イル)－2, 6－ジメチルピペリジン－4－イル] メタノン、

(11) [5－クロロ－1－メチル－6－(ピリミジン－2－イル)－1 H－ピロロ [2, 3－b] ピリジン－3－イル] [(2 R, 6 R)－1－(5－フルオロ－3－ヨードピリジン－2－イル)－2, 6－ジメチルピペリジン－4－イル] メタノン、

(12) [5－クロロ－1－メチル－6－(ピリミジン－2－イル)－1 H－ピロロ [2, 3－b] ピリジン－3－イル] [1－(8－フルオロイソキノリン－4－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1 H－ピラゾール－4－イル] メタノン、

(13) [5－クロロ－1－エチル－6－(ピリミジン－2－イル)－1 H－ピロロ [2, 3－b] ピリジン－3－イル] [1－(8－フルオロイソキノリン－4－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1 H－ピラゾール－4－イル] メタノン、

(14) [5－クロロ－1－エチル－6－(2 H－1, 2, 3－トリアゾー

ル-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル] [(2R,6R)-1-(5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル)-2,6-ジメチルピペリジン-4-イル] メタノン、

(15) [5-クロロ-1-(3-ヒドロキシプロピル)-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル] [(2R,6R)-1-(5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル)-2,6-ジメチルピペリジン-4-イル] メタノン、

(16) [5-クロロ-1-シクロプロピル-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル] [(2R,6R)-1-(5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル)-2,6-ジメチルピペリジン-4-イル] メタノン、

(17) [5-クロロ-1-イソプロピル-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル] [(2R,6R)-1-(5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル)-2,6-ジメチルピペリジン-4-イル] メタノン、

(18) [5-クロロ-1-エチル-6-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル] [(2R,6R)-1-(5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル)-2,6-ジメチルピペリジン-4-イル] メタノン、

(19) [5-クロロ-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル] [(2R,6R)-1-(5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル)-2,6-ジメチルピペリジン-4-イル] メタノン、

(20) [5-クロロ-1-(オキサソ-4-イル)-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル] [(2R,6R)-1-(5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル)-2,6-ジメチルピペリジン-4-イル] メタノン、

(21) {5-クロロ-1-[(3S)-オキソラン-3-イル]-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-3-イル} [(2R, 6R)-1-(5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル)-2, 6-ジメチルピペリジン-4-イル] メタノン、

(22) {5-クロロ-1-[(3R)-オキソラン-3-イル]-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-3-イル} [(2R, 6R)-1-(5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル)-2, 6-ジメチルピペリジン-4-イル] メタノン、

(23) [5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-3-イル] [1-(5-フルオロナフタレン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル] メタノン、

(24) [5-クロロ-1-メチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-3-イル] [1-(チエノ [2, 3-b] ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル] メタノン、

(25) [5-クロロ-1-(オキセタン-3-イル)-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-3-イル] [1-(チエノ [2, 3-c] ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル] メタノン、

(26) [5-クロロ-1-プロピル-6-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-3-イル] [1-(8-フルオロイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル] メタノン、

(27) [5-クロロ-1-メチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-3-イル] [1-

(ピラゾール-5-イル) ピリジン-4-イル) -5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル] メタノン、

(28) [1-(1,2,3-ベンゾチアジアゾール-7-イル) -5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル] [5-クロロ-1-メチル-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル) -1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル] メタノン、

(29) [1-(1,2,3-ベンゾチアジアゾール-7-イル) -5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル] [5-クロロ-1-メチル-6-(ピリミジン-2-イル) -1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル] メタノン、

(30) 5-{4-[5-クロロ-1-シクロブチル-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル) -1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル] -5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル} イソキノリン-1(2H)-オン、

(31) 9-{4-[5-クロロ-1-メチル-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル) -1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル] -5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル} -4H-キノリジン-4-オン、

(32) (5-クロロ-6-メトキシ-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル) [1-(8-フルオロイソキノリン-4-イル) -5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル] メタノン、

(33) [(2R,4R)-1-(5-ブロモピリミジン-4-イル)-2-メチルピペリジン-4-イル] [5-クロロ-1-メチル-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル) -1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル] メタノン、

(34) [(2R,4R)-1-(2-アミノ-4-フルオロフェニル)-2-メチルピペリジン-4-イル] [5-クロロ-1-メチル-6-(

2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b
]ピリジン-3-イル]メタノン、

(35) {5-クロロ-3-[(2RS, 4RS)-1-(3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)-2-メチルピペリジン-4-カルボニル]-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-6-イル} (ピペラジン-1-イル)メタノン、

(36) [(2RS, 4RS)-1-(3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)-2-メチルピペリジン-4-イル][5-クロロ-1-メチル-6-(ピペラジン-1-スルフォニル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル]メタノン。

[0047] 本発明化合物は、公知化合物又は公知化合物から容易に合成可能な中間体を用い、例えば、以下に述べる方法、後述する実施例又は公知の方法に準じて製造することができる。本発明化合物の製造において、原料が反応に影響を及ぼす置換基を有する場合には、原料をあらかじめ公知の方法により適当な保護基で保護した後に反応を行うのが一般的である。保護基は、反応後に、公知の方法により脱保護することができる。

[0048] 以下に本明細書において用いられる各用語の意味を説明する。各用語は特に断りのない限り、単独で用いられる場合も、または他の用語と組み合わせて用いられる場合も、同一の意味で用いられる。

[0049] 本明細書中で用いる略号は以下の意味を表す。

実施例中、以下の略号を使用する。

Pd-C : パラジウム-炭素

Pd(PPh₃)₄ : テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム

PdCl₂(PPh₃)₂ : ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)
ジクロリド

Pd(OAc)₂ : 酢酸パラジウム(II)

Pd(dppf)₂Cl₂ : [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]-ジクロロパラジウム(II)・ジクロロメタン付加体

PPh₃ : トリフェニルホスフィン

Boc₂O : 二炭酸ジ-tert-ブチル

HATU : O- (7-アザベンゾトリアゾール-1-イル) -N, N, N', N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスファート

HBTU : O- (ベンゾトリアゾール-1-イル) -N, N, N', N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスファート

EDCI : 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド

HOBt : 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

THF : テトラヒドロフラン

DMF : ジメチルホルムアミド

DMSO : ジメチルスルホキシド

DIPA : ジイソプロピルアミン

DIPEA : N, N-ジイソプロピルエチルアミン

TEA : トリエチルアミン

Boc : tert-ブトキシカルボニル

Cbz : ベンジルオキシカルボニル

Bn : ベンジル

MS : マススペクトロメトリー

LCMS : 高速液体クロマト質量分析

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

M : モル濃度 (mol/L)

[0050] 本発明化合物における医薬上許容される塩としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸などの鉱酸の塩、酢酸、リンゴ酸、乳酸、クエン酸、酒石酸、マレイン酸、コハク酸、フマル酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸などの有機酸の塩、若しくはリチウム、カリウム、ナトリウムなどのアルカリ金属の塩、マグネシウム、カルシウム

などのアルカリ土類金属の塩、アンモニウム塩などの有機塩基の塩を挙げることができる。これらの塩は、通常行われる方法によって形成させることができる。

[0051] 例えば、本発明化合物が塩酸塩である場合、本発明化合物の遊離塩基を塩化水素のアルコール溶液、塩化水素の酢酸エチル溶液、塩化水素の1, 4-ジオキサン溶液、塩化水素のシクロペンチルメチルエーテル溶液、又は塩化水素のジエチルエーテル溶液に溶解することにより得ることができる。

[0052] 本発明化合物は、大気中に放置したり、または、再結晶をすることにより、溶媒分子を取り込んで溶媒和物となる場合があり、そのような溶媒和物も本発明化合物に包含される。このような溶媒和物としては、メタノール和物、エタノール和物、イソプロピルアルコール和物、ブタノール和物、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル和物などの溶媒分子との溶媒和物、および一水和物、二水和物を挙げることができる。

[0053] 本発明化合物の一部は不斉炭素を有するが、各光学異性体及びそれらの混合物のいずれも本発明に含まれる。立体異性体は、例えば、ラセミ体から、その塩基性を利用して光学活性な酸（酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、マンデル酸、10-カンファースルホン酸等）を用いて公知の方法により光学分割するか、予め調製した光学活性な化合物を原料に用いて製造することもできる。その他、キラルカラムを用いた光学分割や不斉合成により製造することもできる。さらに、本発明化合物においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあるが、本発明には化合物の構造上生ずる幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体等の異性体および異性体混合物を含む。また、特定の請求項において別に具体的に特定されない限り、便宜上の式の記載に限定されるものではなく、本発明においては限定されず、いずれもが含まれる。

[0054] 本発明化合物は、後述の試験例に示すように、MALT1阻害活性を有している。

[0055] したがって、本発明の一実施形態では、本発明化合物を含有するMALT

1 阻害剤を提供する。

[0056] さらに、本発明の一実施形態では、本発明化合物を、それを必要とする対象に投与することを含んでなる、M A L T 1 の阻害方法を提供する。

[0057] さらに、本発明の一実施形態では、M A L T 1 阻害における使用のための本発明化合物を提供する。

[0058] さらに、本発明の一実施形態では、M A L T 1 阻害剤の製造における本発明化合物の使用を提供する。

[0059] 本発明の一実施形態では、本発明化合物を含有する、M A L T 1 が関与する疾患の予防剤又は治療剤を提供する。

[0060] さらに、本発明の一実施形態では、本発明化合物を、それを必要とする対象に投与することを含み、M A L T 1 が関与する疾患の予防又は治療方法を提供する。

[0061] さらに、本発明の一実施形態では、M A L T 1 が関与する疾患の予防又は治療における使用のための本発明化合物を提供する。

[0062] さらに、本発明の一実施形態では、M A L T 1 が関与する疾患の予防剤又は治療剤の製造における本発明化合物の使用を提供する。

[0063] 本発明化合物が適用できる疾患としては、例えば、多発性硬化症、関節リウマチ、乾癬、免疫性血小板減少症、脊髄損傷、骨髄移植に伴う移植片対宿主病、臓器移植に伴う拒絶反応、再生不良性貧血、ベーチェット病、ネフローゼ症候群、全身型重症筋無力症、アトピー性皮膚炎、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、M A L T リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、辺縁帯B細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、多発性骨髄腫、B E N T A s y n d r o m e、成人T細胞白血病・リンパ腫、末梢性T細胞リンパ腫、セザリ－症候群、原発性滲出性リンパ腫、慢性リンパ性白血病・小リンパ球性白血病、中枢神経系原発悪性リンパ腫、眼内悪性リンパ腫、原発性マクログロブリン血症、リンパ形質細胞性リンパ腫、脳腫瘍、悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞がん、頭頸部がん、胃がん、悪性胸膜中脾腫、結腸・直腸がん、または食道がんなどを挙げることができる。

- [0064] 「対象」とは、M A L T 1 が関与する疾患又はM A L T 1 が関与する疾患を有する又は有することが疑われるヒトまたは非ヒト動物をいう。本発明の一実施形態では、対象は哺乳動物である。本発明の一実施形態では、対象はヒトである。
- [0065] 本発明化合物は、そのまま、または薬理学的に許容し得る担体等と混合して、例えば、0.001%~99.5%、好ましくは0.1%~90%含有する医薬組成物とすることにより、例えば、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、サルなどの哺乳動物に対して、前記、各種疾患の治療剤として用いることができる。
- [0066] 担体としては、医薬上許容される慣用の、固形、半固形、又は液状の希釈剤、充填剤、及びその他の処方用の助剤一種以上が用いられる。本発明に係る医薬組成物は、投与単位形態で投与することが望ましい。医薬組成物は、組織内投与、経口投与、静脈内投与、局所投与（経皮投与、点眼、腹腔内、胸腔内等）又は経直腸的に投与することができる。本発明に係る医薬組成物は、これらの投与方法に適した剤型で投与される。
- [0067] 医薬としての用量は、年齢、体重、疾病の種類、程度等の患者の状態、投与経路、本発明化合物の種類、塩か否か、塩の種類などを考慮した上で調整することが望ましいが、通常は、成人に対して本発明化合物又はその医薬上許容される塩の有効成分量として、経口投与の場合、1日あたり、0.01mg~5g/成人の範囲内、好ましくは、1mg~500mg/成人の範囲内が適当である。場合によっては、これ以下でも足りるし、また逆にこれ以上の用量を必要とすることもある。通常、1日1回若しくは数回に分けて投与するか、又は静脈内投与の場合は、急速投与するか若しくは24時間以内に持続的に投与することができる。
- [0068] 本発明化合物の一つ以上の水素、炭素及び／又は他の原子は、それぞれ水素、炭素及び／又は他の原子の同位体で置換され得る。そのような同位体の例としては、それぞれ²H、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F、¹²³I及び³⁶Cl、すなわち水素、炭素、窒素、

酸素、リン、硫黄、フッ素、ヨウ素及び塩素が包含される。かかる同位体で置換された化合物は、医薬品としても有用であり、本発明化合物のすべての放射性標識体を包含する。

[0069] 本発明化合物は、それ自身公知の化合物又は公知の化合物から容易に調製可能な中間体から、例えば下記の方法、後述する実施例又は公知の方法に準じて製造することができる。

[0070] 以下の製造方法における各工程で用いられる溶媒、試薬及び原料が市販されている場合には、市販品をそのまま使用することができる。また、後述の製造方法における各工程で得られた化合物や、用いられる原料は、塩を形成していてもよく、公知の方法によって他の種類の塩、又は遊離体に変換することができる。逆に以下の製造方法における各工程で得られた化合物や、用いられる原料が遊離体である場合には、公知の方法によって目的とする塩に変換することができる。かかる塩の例としては、前述の本発明化合物に用いられる塩と同様のものを挙げることができる。

[0071] 本発明化合物の製造において、原料が反応に影響を及ぼし得る置換基を有する場合には、これらの置換基に、あらかじめ公知の方法により保護基が導入されていてもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。このような保護基としては、例えば、ウツス (Wuts) 及びグリーン (Greene) 著、「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」、第4版、John Wiley & Sons Inc.、2006年、又はコシエンスキー (P. J. Kocienski) 著、「Protecting Groups」、第3版、Thieme、2005年に示される保護基等を挙げることができ、これらの反応条件に応じて適宜選択して用いればよい。

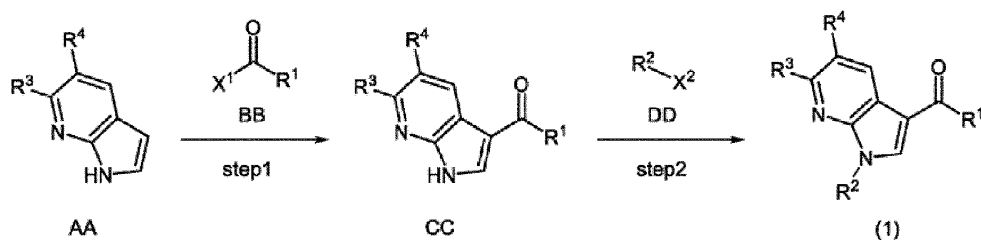
[0072] 以下の製造方法の各工程で得られた化合物は、常法に従い、溶媒抽出、濃縮、蒸留、昇華、再結晶、再沈殿、クロマトグラフィーなどの方法を用いて単離若しくは精製することができ、あるいは、反応混合物若しくは粗生成物

の状態で次の工程に使用することもできる。

[0073] 以下の製造方法における各工程の反応は、特に記載の無い限り、公知の方法、例えば、ラロック (R. C. Larock) 著「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations 2nd Edition」、John Wiley & Sons Inc.、1999年、日本化学会編「実験化学講座」、第4版、丸善、1992年、カーティ (L. Kuerti) 及びザコー (B. Czako) 著、富岡清監訳「人名反応に学ぶ有機合成戦略」、化学同人、2006年、ツヴァイフェル (G. S. Zweifel) 及びナンツ (M. H. Nantz) 著、檜山爲次郎訳「最新有機合成法・設計と戦略」化学同人、2009年などに記載された方法、あるいは実施例に記載された方法などを適宜改良したり、組み合わせて使用することによって行われる。

[0074] [1] 化合物(1)の合成

[化15]



(R^1 、 R^3 、 R^3 及び R^4 は前記と同義である。 X^1 はクロロ、ブロモを表し、 X^2 はクロロ、ブロモ、メシレート、トリフレートを表す。)

step 1

本工程は、市販もしくは公知の方法によって合成した化合物AAを、塩化メチレン、ジクロロエタン等の溶媒中、塩化アルミニウムなどのルイス酸存在下、酸ハライドBBと、 $0^{\circ}\text{C} \sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $60^{\circ}\text{C} \sim 120^{\circ}\text{C}$ で、1時間～48時間、好ましくは12時間～24時間、フリーデル・クラフツアシル化反応を行うことにより、化合物(1)を得る工程である。

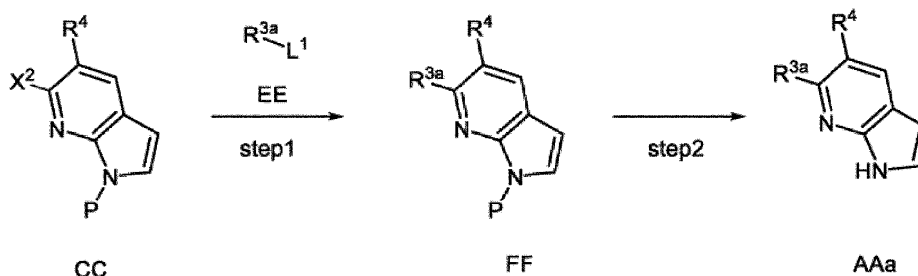
酸ハライドBBは、後述する化合物LL、又は化合物PPを、塩化メチレン、ジクロロエタン等の溶媒中、触媒量のジメチルホルムアミド存在下、塩化オキザリル、又は臭化オキザリルと、0℃～50℃、好ましくは0℃～室温で、1時間～48時間、好ましくは1時間～12時間反応を行うことにより得ることができる。

step 2

本工程は、化合物CCを、塩基存在下、アルキル化剤DDを用いてアルキル化し、化合物(1)を得る工程であり、アルキル化反応として公知の方法に準じて行うことができる。反応は化合物CCを、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒中、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等の塩基存在下、アルキル化剤DDと、0℃～120℃、好ましくは室温～120℃で、1時間～48時間、好ましくは1時間～12時間反応を行うことにより得ることができる。

[0075] [2] 化合物AAaの合成

[化16]



(R⁴は前記と同義である。R^{3a}は置換若しくは無置換のアリール基、置換若しくは無置換のヘテロアリール基、置換若しくは無置換のアルコキシ基、置換若しくは無置換のアリールオキシ基、置換若しくは無置換のヘテロアリールオキシ基を表す。X²はクロロ、ブromo、トリフレートを表す。L¹はボロン酸、ボロン酸エステル、アルキルスズ、ハロゲン化亜鉛などを表す。Pは保護基を表し、例えばBoc、Cbz、Bn等を挙げることができる。)

step 1

本工程は、化合物CCと、EEとのカップリング反応により、化合物FF

を得る工程である。当該反応としては、鈴木クロスカップリング、Ullmannクロスカップリング、根岸クロスカップリング、Stilleカップリング等を挙げることができる。ジオキサン、トルエン、DMSO、DMF、DME、THF、水等の溶媒あるいは混合溶媒中において、化合物CCに、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 、 $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ 等のパラジウム触媒と、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、リン酸カリウム等の塩基、及び市販もしくは公知の方法によって合成したボロン酸、ボロン酸エステル、トリアルキルスズ、ハロゲン化亜鉛を加え、窒素雰囲気下にて、 $0^\circ\text{C}\sim 150^\circ\text{C}$ 、好ましくは $60^\circ\text{C}\sim 120^\circ\text{C}$ で、0.5時間～24時間、好ましくは1時間～12時間反応させることにより、化合物FFを得ることができる。

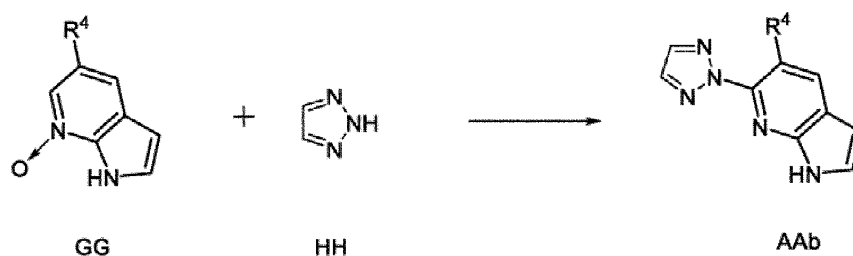
なお、化合物CCの保護基(P)は、ウッツ(Wuts)及びグリーン(Greene)著、「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」、第4版、John Wiley & Sons Inc. 2006年、又はコシエンスキー(P. J. Kocienski)著、「Protecting Groups」、第3版、Thiemes 2005年を参照して導入することができる。

step 2

本工程は、化合物FFの保護基を脱保護してAAaを得る工程であり、ウッツ(Wuts)及びグリーン(Greene)著、「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」、第4版、John Wiley & Sons Inc. 2006年、又はコシエンスキー(P. J. Kocienski)著、「Protecting Groups」、第3版、Thiemes 2005年を参照して導入することができる。

[0076] [3] 化合物AAbの合成

[化17]

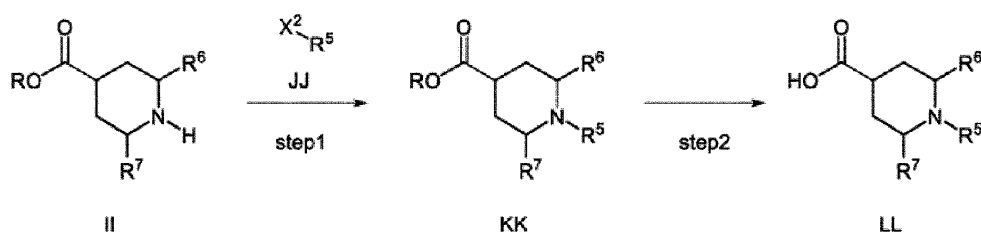


(R^4 は一般式(1)で説明したものと同義である。)

本工程は、市販もしくは公知の方法によって合成した化合物GGを、アセトニトリル等の溶媒中、炭酸カリウムなどの塩基存在下、HHと、 $0^{\circ}\text{C}\sim 100^{\circ}\text{C}$ 、1時間～48時間、好ましくは12時間～24時間、付加反応を行うことにより、化合物AAbを得る工程である。

[0077] [4] 化合物LLの合成

[化18]



(R^5 、 R^6 、 R^7 、 X^2 は前記と同義である。 R はメチル、エチル等のアルキルを表す。)

step 1

本工程は、市販もしくは公知の方法によって合成した化合物IIを、DM SO、DMF等の溶媒中、TEA、DIPEA、及び化合物JJ存在下、 $0^{\circ}\text{C}\sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $120^{\circ}\text{C}\sim 150^{\circ}\text{C}$ で、1時間～48時間、好ましくは1時間～10時間、芳香族求核置換反応(S_NAr)を行うことにより、化合物KKを得る工程である。

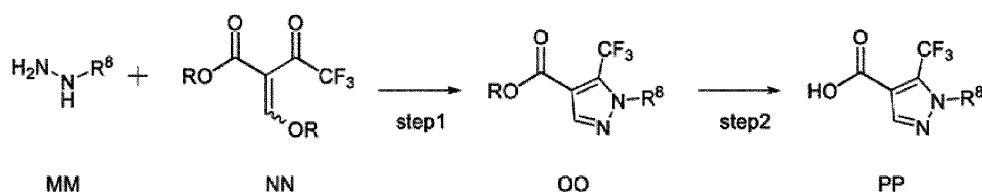
step 2

本工程は、化合物KKのエステルを加水分解して化合物LLを得る工程で

あり、ウッツ (Wuts) 及びグリーン (Greene) 著、「Green e' s P r o t e c t i v e G r o u p s i n O r g a n i c S y n t h e s i s」、第4版、John Wiley & Sons I n c. 2006年、又はコシエンスキー (P. J. Kocienski) 著、「P r o t e c t i n g G r o u p s」、第3版、Thiemes 2005年を参照して合成することができる。

[0078] [5] 化合物 (PP) の合成

[化19]



(R^8 は前記と同義である。Rはメチル、エチル等のアルキルを表す。)

s t e p 1

本工程は、市販もしくは公知の方法によって合成した化合物MM、及び化合物NNを、エタノール、エーテル等の溶媒中、 $0^{\circ}\text{C} \sim 80^{\circ}\text{C}$ 、好ましくはエタノール中、 $60 \sim 80^{\circ}\text{C}$ で、1時間～48時間、好ましくは1時間～10時間反応を行うことにより、化合物OOを得る工程である。

s t e p 2

本工程は、化合物OOのエステルを加水分解して化合物PPを得る工程であり、ウッツ (Wuts) 及びグリーン (Greene) 著、「Green e' s P r o t e c t i v e G r o u p s i n O r g a n i c S y n t h e s i s」、第4版、John Wiley & Sons I n c. 2006年、又はコシエンスキー (P. J. Kocienski) 著、「P r o t e c t i n g G r o u p s」、第3版、Thiemes 2005年を参照して合成することができる。

実施例

[0079] 以下に、参考例、実施例、及び試験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明

するが、これらは本発明をこれらのみに限定するものではない。

[0080] MSは、LCMSにより測定した。イオン化法としては、ESI法を用いた。観測された質量分析の値を m/z で表す。

[0081] LCMSの測定条件は以下の通りである。

分析機器：ACQUITY UPLC MS/PDA システム（ウォータース社製）質量分析計：Waters 3100 MS検出器

フォトダイオードアレイ検出器：ACQUITY PDA 検出器（UV検出波長：210～400nm）

カラム：Acquity BEH C18, 1.7 μ m, 2.1 $\times$ 50mm

流速：0.5 mL/min

カラム温度：40°C

溶媒；

A液：0.1%ギ酸/H₂O（v/v；以下、同様）

B液：0.1%ギ酸/アセトニトリル

[0082] キラルカラムクロマトグラフィーの測定条件は以下の通りである。

分析機器：i-Series UHPLCモデル LC-2060C 3D（PDAモデル）（島津製作所製）

検出波長：220nm

カラム：CHIRALPAK IB, 0.46cm I.D. $\times$ 25cm L

流速：1.0 mL/min

カラム温度：40°C

移動相：n-Hexane/IPA=92/8（v/v）

[0083] ¹H NMRスペクトルは、JNM-ECS400型核磁気共鳴装置（株式会社JEOL RESONANCE製）により測定した。観測されたピークを化学シフト値 δ （ppm）で表す（s=シングレット、d=ダブルット、t=トリプレット、q=カルテット、brs=ブロードシングレット、m=マルチプレット、dd=ダブルダブルット、dt=ダブルトリプレット）。

[0084] マイクロ波実験は、Initiator 60（Biotage製）を使

用した。40–250℃の温度を達成でき、20バルまでの圧力に達しうる。

[0085] 比旋光度 $[\alpha]_{589}$ の測定条件は以下の通りである。

分析機器：自動旋光計 SEPA-500 ((株)堀場製作所製)

光路長：50mm

[0086] 融点は微量融点測定器 (Buchi, B-565型) を使用して測定した。

[0087] 本明細書における化合物名は、IUPACの規則に準拠した命名ソフトウェア、ACD/NAME (登録商標、Advanced Chemistry Development Inc.) を使用するか、ChemBioDraw (バージョン19.1、Cambridge Soft社製) を使用するか、又はIUPAC命名法に準じて命名したものである。

[0088] 化合物名の *r* 及び *s* (小文字) は、IUPAC規則に従って、擬似不斉炭素原子の立体化学を示す。

[0089] 参考例1 5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-オキシドの合成

5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (30g) のジエチルエーテル (1.4L) 溶液に *m*-クロロ過安息香酸 (94g) を3回に分けて加え、室温にて18時間攪拌した。反応液を濾過し、得られた黄緑色濾物を水 (0.72L) に懸濁させた後、23% (w/v) 炭酸カリウム水溶液 (0.31kg) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を濾過して得られた濾物を乾燥することで目的化合物を灰褐色固体として25g得た。

[0090] 参考例2 5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンの合成

5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-オキシド (2.6g) のアセトニトリル (80mL) 懸濁溶液に *m*-クロロ安息香酸 (2.4g) を加え、室温にて30分攪拌後、硫酸ジメチル (1.5mL) を加えて外温75度にて20時間攪拌した。反応液を放冷後、炭酸カリウム (11

g)、1, 2, 3-トリアゾール (3.2 g)、アセトニトリル (60 mL) を順次加え、外温60度にて6時間攪拌した。反応液を放冷後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出操作を行った。有機相を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し、桃色固体の粗精製残渣を得た。この残渣を酢酸エチル (10 mL) でスラリー洗浄することで目的化合物を桃色固体として1.6 g得た。

[0091] 参考例3 1-ベンゾイル-6-ブロモ-5-クロロ-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジンの合成

氷冷したベンゾイルブロミド (3.5 mL) のトルエン (60 mL) 溶液に対し、予混合したビス (トリメチルシリル) アミン (2.9 mL)、5-クロロ-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-オキシド (2.0 g)、トルエン (60 mL) の懸濁溶液を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加えた後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出操作を行った。有機相を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し、目的化合物を白色固体として1.7 g得た。

[0092] 参考例4 6-ブロモ-5-クロロ-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジンの合成

1-ベンゾイル-6-ブロモ-5-クロロ-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン (3.9 g) のテトラヒドロフラン (38 mL)、メタノール (76 mL) の混合溶液に水酸化ナトリウム水溶液 (2.0 M, 12 mL) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を水酸化ナトリウム水溶液 (2.0 M, 0.10 L) で希釈し、クロロホルムで抽出操作を行った。有機相を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することで、目的化合物を淡黄色固体として2.7 g得た。

[0093] 参考例5 tert-ブチル 6-ブロモ-5-クロロ-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-1-カルボキシレートの合成

6-ブロモ-5-クロロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン (1.0 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に二炭酸tert-ブチル (以下、「Boc₂O」という) (1.5 mL)、トリエチルアミン (1.8 mL)、4-ジメチルアミノピリジン (以下、「DMA P」という) (53 mg) を順次加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を直接カラムクロマトグラフィーにより精製し、目的化合物を無色油状物質として1.4 g得た。

[0094] 参考例6 5-クロロ-6-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジンの合成

tert-ブチル 6-ブロモ-5-クロロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-カルボキシレート (1.4 g) のジメチルスルホキシド (8.3 mL) 溶液にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.96 g)、塩化リチウム (0.53 g)、塩化銅(I) (82 mg)、2-(トリブチルスタンニル)ピリミジン (1.7 g) を順次加え、外温80度にて終夜攪拌した。反応液を放冷後、直接カラムクロマトグラフィーにより精製、次いで逆相カラムクロマトグラフィー (H₂O/MeOH) により再度精製することで、目的化合物を淡黄色固体として0.45 g得た。

[0095] 参考例7 tert-ブチル (7R)-7-メチル-1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ[4. 5]デカン-8-カルボキシレートの合成

tert-ブチル (2R)-2-メチル-4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (5.2 g) のトルエン (0.10 L) 溶液にエチレングリコール (6.8 mL)、p-トルエンスルホン酸ピリジニウム (以下、「PPTS」という) (1.5 g) を順次加え、外温145度にて15時間加熱還流攪拌した。反応液を放冷後、飽和重曹水で中和した。次いで、水で希釈し、酢酸エチルでの抽出操作を行った。有機相を水洗、次いで飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し、目的化合物を無色油状物質として4.6 g得た。

[0096] 参考例8 tert-ブチル (7R, 9R) - 7, 9 - ジメチル - 1, 4 - ジオキサー 8 - アザスピロ [4. 5] デカン - 8 - カルボキシレート の合成

Feringa らの方法 (Org. Biomol. Chem., 2008 年, 6 巻, pp. 3464 - 3466) に従い合成した。

tert-ブチル (7R) - 7 - メチル - 1, 4 - ジオキサー 8 - アザスピロ [4. 5] デカン - 8 - カルボキシレート (15 g) のジエチルエーテル (0.16 L) 溶液にテトラメチルエチレンジアミン (以下、「TMEDA」という) (13 mL) を加えた。反応液をドライアイスアセトンバスで -78 度に冷却後、sec-ブチルリチウムヘキサン溶液 (1.22 M、72 mL) を滴下し、同温下にて 1 時間攪拌した。続いて、ヨウ化メチル (7.3 mL) のジエチルエーテル (15 mL) 溶液を滴下し、-78 度にて 1 時間攪拌後、室温にて 16 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出操作を行った。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し、目的化合物 (トランス体 : シス体 = 10 : 1) を白色固体として 8.5 g 得た。

比旋光度 $[\alpha]_D^{21} = +4.79^\circ$ (c = 1.0, クロロホルム)

[0097] 参考例9 tert-ブチル (2R, 6R) - 2, 6 - ジメチル - 4 - オキソピペリジン - 1 - カルボキシレート の合成

tert-ブチル (7R, 9R) - 7, 9 - ジメチル - 1, 4 - ジオキサー 8 - アザスピロ [4. 5] デカン - 8 - カルボキシレート (12 g) のアセトン (0.61 L) 溶液に p-トルエンスルホン酸一水和物 (以下、「PTSA · H₂O」という) (9.1 g) を加え、室温にて 1.5 時間攪拌した。反応液を氷冷後、炭酸ナトリウム (6.3 g) を溶解させた水溶液 (69 g) を加えて中和し、反応溶媒を減圧留去した。得られた残渣を水で希釈し、酢酸エチルで抽出操作を行った。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し、目的化合物 (トランス体 : シス体 = 10 : 1) を白色固体として 8.9

g 得た。

[0098] 参考例 10 tert-ブチル (2R, 6R)-4-シアノ-2, 6-ジメチルピペリジン-1-カルボキシレートの合成

tert-ブチル (2R, 6R)-2, 6-ジメチル-4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (8.9 g) の tert-ブチルアルコール (47 mL)、1, 2-ジメトキシエタン (0.19 L) の混合溶液にトルエンスルホニルメチルイソシアニド (以下、「TosMIC」という) (12 g) を加えた。反応液を氷冷後、tert-ブトキシカリウム (13 g) を加え、同温にて 30 分攪拌後、室温にて 15 時間攪拌した。反応液を氷冷後、水で希釈し、反応溶媒を減圧留去した。酢酸エチルで抽出操作を行い、有機相を水で洗浄、次いで飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し、目的化合物を淡黄色固体として 5.4 g 得た。

[0099] 参考例 11 エチル (2R, 6R)-2, 6-ジメチルピペリジン-4-カルボキシレートの合成

工程 1

tert-ブチル (2R, 6R)-4-シアノ-2, 6-ジメチルピペリジン-1-カルボキシレート (13 g) のエタノール (0.11 L)、水 (0.11 L) の混合溶液に水酸化カリウム (18 g) を加え、外温 95 度にて 20 時間加熱還流攪拌した。反応液を放冷後、水で希釈し、20% (w/v) クエン酸水溶液で中和し、pH=5 とした。酢酸エチルで抽出操作を行い、有機相を水で洗浄、次いで飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することで残渣 (14 g) を白色固体として得た。

工程 2

工程 1 で得られた残渣 (13 g) を塩酸エタノール溶液 (2.0 M、0.68 L) に溶解させ、外温 120 度にて 30 時間加熱還流攪拌した。反応液を放冷後、反応溶媒を減圧留去した。得られた残渣を氷冷後、水酸化ナトリウム水溶液 (2.0 M) を加え、pH=13 とした。クロロホルムで抽出操

作を行い、有機相を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することで目的化合物を黄色油状物質として8.9 g得た。

比旋光度 $[\alpha]_D^{20} = -16.66^\circ$ ($c = 1.0$, クロロホルム)

[0100] 参考例 1 2 エチル (2R, 6R) - 1 - (5-フルオロ-3-ニトロピリジン-2-イル) - 2, 6-ジメチルピペリジン-4-カルボキシレート
の合成

エチル (2R, 6R) - 2, 6-ジメチルピペリジン-4-カルボキシレート (2.2 g) のジメチルスルホキシド (24 mL) 溶液にN、N-ジイソプロピルエチルアミン (以下、「D I P E A」という) (4.0 mL)、2, 5-ジフルオロ-3-ニトロピリジン (2.1 g) を順次加え、外温140度にて3時間攪拌した。反応液を放冷後、直接カラムクロマトグラフィーにより精製し、目的化合物を橙色油状物質として2.9 g得た。

[0101] 参考例 1 3 エチル (2R, 6R) - 1 - (3-アミノ-5-フルオロピリジン-2-イル) - 2, 6-ジメチルピペリジン-4-カルボキシレート
の合成

エチル (2R, 6R) - 1 - (5-フルオロ-3-ニトロピリジン-2-イル) - 2, 6-ジメチルピペリジン-4-カルボキシレート (3.4 g) のメタノール (0.10 L) 溶液にPt/C タイプSTD (Pt 3%) (1.1 g) を加え、水素ガス雰囲気下 (5.0 atm)、外温45度にて4時間攪拌した。反応液を放冷後、セライトろ過し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し、目的化合物を白色固体として3.0 g得た。

[0102] 参考例 1 4 エチル (2R, 6R) - 1 - (5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル) - 2, 6-ジメチルピペリジン-4-カルボキシレート
の合成

エチル (2R, 6R) - 1 - (3-アミノ-5-フルオロピリジン-2-イル) - 2, 6-ジメチルピペリジン-4-カルボキシレート (8.0 g) のジヨードメタン (80 mL) 溶液に亜硝酸イソアミル (6.4 mL) を

加え、外温80度で7時間攪拌した。反応液を放冷後、直接カラムクロマトグラフィーにより精製し、目的化合物を淡黄色油状物質として4.5 g 得た。

[0103] 参考例 15 (2R, 6R) - 1 - (5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル) - 2, 6-ジメチルピペリジン-4-カルボン酸の合成

エチル (2R, 6R) - 1 - (5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル) - 2, 6-ジメチルピペリジン-4-カルボキシレート (4.5 g) のテトラヒドロフラン (55 mL)、メタノール (22 mL)、水 (33 mL) の混合溶液に水酸化リチウム-水和物 (1.2 g) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を氷冷後、塩酸水溶液 (1.0 M) を加え、pH = 2 とした。酢酸エチルで抽出操作を行い、有機相を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し、目的化合物を白色固体として4.1 g 得た。

[0104] 参考例 16 [5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル] [(2R, 6R) - 1 - (5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル) - 2, 6-ジメチルピペリジン-4-イル] メタノンの合成

工程 1

(2R, 6R) - 1 - (5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル) - 2, 6-ジメチルピペリジン-4-カルボン酸 (0.12 g) のジクロロメタン (2.0 mL) 溶液にN, N-ジメチルホルムアミド (2.5 μ L)、塩化オキサリル (35 μ L) を加え、室温にて30分攪拌した。反応液を減圧留去することで、黄色アモルファスを得た。

工程 2

5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン (70 mg) の1, 2-ジクロロエタン (2.0 mL) 溶液に三塩化アルミニウム (0.21 g) を加え、室温にて10分攪拌した。続いて、反応液に工程1で得られた淡黄色アモルファスの1

、2-ジクロロエタン（4.0 mL）溶液を滴下後、外温50度にて2時間攪拌した。反応液を氷冷後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出操作を行った。有機相を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し、目的化合物を白色固体として0.17 g得た。

[0105] 参考例17 [1-(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)-5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル][(2R,6R)-1-(5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル)-2,6-ジメチルピペリジン-4-イル]メタノンの合成

[5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル][(2R,6R)-1-(5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル)-2,6-ジメチルピペリジン-4-イル]メタノン（30 mg）のN、N-ジメチルホルムアミド（0.50 mL）溶液に炭酸カリウム（21 mg）、（2-ブロモエトキシ）（tert-ブチル）ジメチルシラン（37 mg）を順次加え、外温50度にて1時間攪拌した。再度2-ブロモエトキシ-tert-ブチルジメチルシラン（37 mg）を加え、外温50度にて1時間攪拌した。反応液を放冷後、直接カラムクロマトグラフィーにより精製し、目的化合物を無色油状物質として42 mg得た。

[0106] 参考例18 tert-ブチル 3-{5-クロロ-3-[(2R,6R)-1-(5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル)-2,6-ジメチルピペリジン-4-カルボニル]-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル}アゼチジン-1-カルボキシレートの合成

[5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル][(2R,6R)-1-(5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル)-2,6-ジメチルピペリ

ジン-4-イル] メタノン (45 mg) のN、N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) 溶液に炭酸カリウム (27 mg)、tert-ブチル 3-ヨードアゼチジン-1-カルボキシレート (0.11 g) を順次加え、外温100度にて10時間攪拌した。反応液を放冷後、直接逆相カラムクロマトグラフィー (H₂O/MeOH) により精製し、目的化合物を淡褐色固体として59 mg得た。

[0107] 参考例19 [5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル] [1-(8-フルオロイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル] メタノンの合成

工程1

1-(8-フルオロイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (0.10 g) (WO2018/119036に準じて合成) のジクロロメタン (2.5 mL) 溶液にN、N-ジメチルホルムアミド (2.4 μ L)、塩化オキサリル (33 μ L) を加え、室温にて30分攪拌した。反応液を減圧留去することで、淡黄色固体を得た。

工程2

5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン (60 mg) の1, 2-ジクロロエタン (2.5 mL) 溶液に三塩化アルミニウム (0.18 g) を加え、室温にて10分攪拌した。続いて、反応液に工程1で得られた淡黄色固体の1, 2-ジクロロエタン (2.5 mL) 溶液を滴下後、外温75度にて3時間攪拌した。反応液を氷冷後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出操作を行った。有機相を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をメタノールでスラリー洗浄することで、目的化合物を淡褐色固体として0.13 g得た。

[0108] 参考例20 [5-クロロ-6-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピロロ

[2, 3-b] ピリジン-3-イル] [(2R, 6R) -1-(5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル) -2, 6-ジメチルピペリジン-4-イル] メタノンの合成

工程 1

(2R, 6R) -1-(5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル) -2, 6-ジメチルピペリジン-4-カルボン酸 (0.18 g) のジクロロメタン (3.0 mL) 溶液に N, N-ジメチルホルムアミド (3.6 μ L)、塩化オキサリル (59 μ L) を加え、室温にて 30 分攪拌した。反応液を減圧留去することで、黄色アモルファスを得た。

工程 2

5-クロロ-6-(ピリミジン-2-イル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン (0.10 g) の 1, 2-ジクロロエタン (3.0 mL) 溶液に三塩化アルミニウム (0.29 g) を加え、室温にて 10 分攪拌した。続いて、反応液に工程 1 で得られた黄色アモルファスの 1, 2-ジクロロエタン (3.0 mL) 溶液を滴下後、外温 50 度にて 2 時間攪拌した。さらに外温 70 度にて終夜攪拌した。反応液を氷冷後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出操作を行った。有機相を飽和重曹水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し、目的化合物を白色固体として 0.10 g 得た。

[0109] 参考例 21 [1-(3-{[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} プロピル) -5-クロロ-6-(ピリミジン-2-イル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-3-イル] [(2R, 6R) -1-(5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル) -2, 6-ジメチルピペリジン-4-イル] メタノンの合成

[5-クロロ-6-(ピリミジン-2-イル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-3-イル] [(2R, 6R) -1-(5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル) -2, 6-ジメチルピペリジン-4-イル] メタノン (30 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (0.50 mL) 溶液に

炭酸カリウム（35 mg）、（3-ブロモプロポキシ）（tert-ブチル）ジメチルシラン（64 mg）を順次加え、外温50度にて3時間攪拌した。反応液を放冷後、直接カラムクロマトグラフィーにより精製し、目的化合物を無色油状物質として47 mg得た。

[0110] 参考例 22 [5-クロロ-6-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル][1-(8-フルオロイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]
メタノールの合成

工程 1

1-(8-フルオロイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（0.15 g）（WO2018/119036に準じて合成）のジクロロメタン（3.0 mL）溶液にN,N-ジメチルホルムアミド（3.6 μ L）、塩化オキサリル（49 μ L）を加え、室温にて30分攪拌した。反応液を減圧留去することで、淡黄色固体を得た。

工程 2

5-クロロ-6-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン（90 mg）の1,2-ジクロロエタン（2.0 mL）溶液に三塩化アルミニウム（0.26 g）を加え、室温にて10分攪拌した。続いて、反応液に工程1で得られた淡黄色固体の1,2-ジクロロエタン（2.0 mL）溶液を滴下後、外温75度にて4時間攪拌した。さらに外温100度にて2時間加熱還流攪拌した。反応液を氷冷後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出操作を行った。有機相を水酸化ナトリウム水溶液（2.0 M）で2回洗浄、次いで飽和重曹水で洗浄、最後に飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し、粗精製残渣を得た。得られた残渣をメタノールに懸濁させて濾取することで、目的化合物を淡黄色固体として46 mg得た。

[0111] 参考例 23 1,1-ジオキソテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル

メタンスルホネートの合成

4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-チオピラン-1, 1-ジオキシド (0.20 g) のジクロロメタン (3.3 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.37 mL)、メタンスルホニルクロリド (0.15 mL) を順次加え、室温にて4時間攪拌した。反応液を直接カラムクロマトグラフィーにより精製し、目的化合物を白色固体として0.28 g得た。

[0112] 参考例24 オキサノ-4-イル メタンスルホネートの合成

オキサノ-4-オール (0.20 g) のジクロロメタン (4.8 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.54 mL)、メタンスルホニルクロリド (0.22 mL) を順次加え、室温にて4時間攪拌した。反応液を直接カラムクロマトグラフィーにより精製し、目的化合物を白色固体として0.34 g得た。

[0113] 参考例25 (3R)-オキソラン-3-イル メタンスルホネートの合成

(3R)-オキソラン-3-オール (0.20 g) のジクロロメタン (5.6 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.63 mL)、メタンスルホニルクロリド (0.26 mL) を順次加え、室温にて2時間攪拌した。反応液を直接カラムクロマトグラフィーにより精製し、目的化合物を淡黄色油状物として0.36 g得た。

[0114] 参考例26 (3S)-オキソラン-3-イル メタンスルホネートの合成

(3S)-オキソラン-3-オール (0.30 g) のジクロロメタン (8.5 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.94 mL)、メタンスルホニルクロリド (0.39 mL) を順次加え、室温にて3時間攪拌した。反応液を直接カラムクロマトグラフィーにより精製し、目的化合物を淡黄色油状物として0.40 g得た。

[0115] 参考例27 [5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル] [1-(チエノ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル] メタノンの合成

工程 1

1-（チエノ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（65 mg）（WO 2018/119036 に準じて合成）のジクロロメタン（1.5 mL）溶液とテトラヒドロフラン（1.5 mL）溶液にN, N-ジメチルホルムアミド（1.6 μ L）、塩化オキサリル（32 μ L）を加え、室温にて30分攪拌した。反応液を減圧留去することで、淡褐色固体を得た。

工程 2

5-クロロ-6-（2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル）-1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン（40 mg）の1, 2-ジクロロエタン（2.5 mL）溶液に三塩化アルミニウム（0.12 g）を加え、室温にて10分攪拌した。続いて、反応液に工程1で得られた淡褐色固体の1, 2-ジクロロエタン（2.5 mL）溶液を滴下後、外温75度にて4時間攪拌した。反応液を氷冷後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出操作を行った。有機相を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチルとメタノールでスラリー洗浄することで、目的化合物を淡褐色固体として0.062 g得た。

[0116] 参考例 28 [5-クロロ-6-（2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル）-1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-3-イル〕[1-（ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリジン-4-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-イル]メタノンの合成

工程 1

1-（ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリジン-4-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（65 mg）（WO 2018/119036 に準じて合成）のジクロロメタン（1.5 mL）溶液とテトラヒドロフラン（1.5 mL）溶液にN, N-ジメチルホルムアミド（1.7 μ L）、塩化オキサリル（23 μ L）を加え、室温にて30分攪拌した。反応液を減圧留去することで、淡褐色油状物を得た。

工程 2

5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン(40 mg)の1, 2-ジクロロエタン(2.5 mL)溶液に三塩化アルミニウム(120 mg)を加え、室温にて10分攪拌した。続いて、反応液に工程1で得られた淡褐色油状物の1, 2-ジクロロエタン(2.5 mL)溶液を滴下後、外温75度にて5時間攪拌した。反応液を氷冷後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出操作を行った。有機相を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をメタノールでスラリー洗浄することで、目的化合物を淡褐色固体として0.081 g得た。

[0117] 参考例 29 1-(1, 2, 3-ベンゾチアジアゾール-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル 5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル メタノールの合成

工程 1

1-(1, 2, 3-ベンゾチアジアゾール-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(100 mg)(WO 2018/119036に準じて合成)のジクロロメタン(1.5 mL)溶液とテトラヒドロフラン(1.5 mL)溶液にN, N-ジメチルホルムアミド(2.6 μ L)、塩化オキサリル(36 μ L)を加え、室温にて30分攪拌した。反応液を減圧留去することで、淡褐色固体を得た。

工程 2

5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン(70 mg)の1, 2-ジクロロエタン(3.1 mL)溶液に三塩化アルミニウム(210 mg)を加え、室温にて10分攪拌した。続いて、反応液に工程1で得られた淡褐色固体の1, 2-ジクロロエタン(2.5 mL)溶液を滴下後、外温75度にて5時間攪拌した。反応液を氷冷後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出操作を行った。有機相を

飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をメタノールでスラリー洗浄することで、粗精製残渣を得た。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し、粗精製残渣を得た。得られた残渣をメタノールでスラリー洗浄することで、目的化合物を白色固体として120mg得た。

[0118] 参考例30 5-クロロ-6-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンの合成

5-クロロ-6-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンのN,N-ジメチルホルムアミド(3.0mL)溶液に炭酸カリウム(930mg)、ヨウ化メチル(420μL)を順次加え、室温にて30分攪拌した。さらに、ヨウ化メチル(250μL)を加えて、同温にて30分攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出操作を行った。有機相を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し、目的化合物を淡黄色固体として130mg得た。

[0119] 参考例31 [5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル][1-(1-メトキシイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]メタノンの合成

工程1

1-(1-メトキシイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(120mg)(WO2018/119036に準じて合成)のジクロロメタン(1.7mL)溶液とテトラヒドロフラン(1.7mL)溶液にN,N-ジメチルホルムアミド(2.7μL)、塩化オキサリル(37μL)を加え、室温にて30分攪拌した。反応液を減圧留去することで、淡褐色固体を得た。

工程2

5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-1H

ーピロロ[2, 3-*b*]ピリジン (68 mg) の1, 2-ジクロロエタン (3.0 mL) 溶液に三塩化アルミニウム (200 mg) を加え、室温にて10分攪拌した。続いて、反応液に工程1で得られた淡褐色固体の1, 2-ジクロロエタン (2.5 mL) 溶液を滴下後、外温75度にて6時間攪拌した。反応液を氷冷後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出操作を行った。有機相を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチルとメタノールでスラリー洗浄することで、粗精製残渣を得た。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し、目的化合物を淡黄色固体として68 mg 得た。

[0120] 参考例32 9-ブロモ-4*H*-キノリジン-4-オンの合成

工程1

リチウムジイソプロピルアミドのテトラヒドロフラン (2.0 M、13 mL) 溶液をドライアイス40%水メタノールバスで-60度に冷却後、3-ブロモ-2-メチル-ピリジンのテトラヒドロフラン溶液 (3.4 g、40 mL) を滴下し、同温下にて1時間攪拌した。続いて、エトキシメチレンマロン酸ジエチル (4.0 g) を滴下し、ドライアイス70%水メタノールバスで-20度に昇温して同温下3時間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加えた後で、酢酸エチルで抽出操作を行った。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色油状物を4.3 g 得た。

工程2

工程1で得られた黄色油状物にポリリン酸 (25 g) を加えて、外温140度にて6時間攪拌した。反応液を氷冷後、水で希釈し、酢酸エチルとテトラヒドロフランで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し、粗精製残渣を得た。得られた残渣を氷冷した少量の酢酸エチルでスラリー洗浄することで、目的化合物を黄色固体として1.5 g 得た。

[0121] 参考例 3 3 エチル 1- (4-オキソ-4 H-キノリジン-9-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1 H-ピラゾール-4-カルボキシレートの合成

工程 1

パラジウム (1-フェニルアリル) クロリド二量体 (57 mg) の 1, 4-ジオキサン (10 mL) 溶液に 4- {2- [ジ (アダマンタン-1-イル) ホスファニル] フェニル} モルフォリン (100 mg) を加え、アルゴン雰囲気下で室温にて 15 分攪拌した。反応液に、9-ブロモ-4 H-キノリジン-4-オン (500 mg) とナトリウム *tert*-ブトキシド (420 mg) とヒドラジン水和物 (220 mg) を順次加えて、アルゴン雰囲気下にて外温 50℃ で 4 時間攪拌した。反応液をセライトろ過して、テトラヒドロフランで洗浄し、母液を濃縮することで褐色固体を得た。

工程 2

工程 1 で得られた褐色固体のエタノール (10 mL) 懸濁液にトリエチルアミン (0.62 mL) とエチル (2Z) -2- (エトキシメチリデン) -4, 4, 4-トリフルオロ-3-オキソブタノアートを加え、外温 80℃ にて 12 時間攪拌した。反応液を放冷後、溶媒を減圧留去して、得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し、粗精製残渣を得た。得られた残渣を少量のジエチルエーテルでスラリー洗浄することで、目的化合物を橙色固体として 130 mg 得た。

[0122] 参考例 3 4 1- (4-オキソ-4 H-キノリジン-9-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1 H-ピラゾール-4-カルボン酸の合成

エチル 1- (4-オキソ-4 H-キノリジン-9-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1 H-ピラゾール-4-カルボキシレート (130 mg) のテトラヒドロフラン (3.0 mL) 溶液に水 (1.5 mL) と水酸化リチウム-水和物 (38 mg) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液に塩酸水溶液 (1.0 M) を加え、pH = 5 とした。反応液の溶媒を減圧留去した。得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィーにより精製し、目的化合

物を白色固体として4.1 g得た放冷後、直接カラムクロマトグラフィー（ $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ ）により精製し、目的化合物を黄色固体として120 mg得た。

[0123] 参考例35 9- {4- [5-クロロ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-3-カルボニル] -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル} -4H-キノリジン-4-オンの合成

工程1

1- (4-オキソ-4H-キノリジン-9-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (120 mg) のジクロロメタン (2.5 mL) 溶液とテトラヒドロフラン (1.5 mL) 懸濁溶液にN, N-ジメチルホルムアミド (2.7 μL)、塩化オキサリル (39 μL) を加え、室温にて30分攪拌した。反応液を減圧留去することで、褐色固体を得た。

工程2

5-クロロ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン (70 mg) の1, 2-ジクロロエタン (2.5 mL) 溶液に三塩化アルミニウム (0.21 g) を加え、室温にて10分攪拌した。続いて、反応液に工程1で得られた褐色固体の1, 2-ジクロロエタン (2.5 mL) 懸濁液を滴下後、外温75度にて3時間攪拌した。反応液に三塩化アルミニウム (100 mg) を追加して、同温で2時間攪拌した。反応液を氷冷後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をメタノールでスラリー洗浄することで、目的化合物を黄褐色固体として120 mg得た。

[0124] 参考例36 5-クロロ-6-メトキシ-1-メチル-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジンの合成

工程1

5-クロロ-6-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(300 mg)(WO2021/062316に準じて合成)のテトラヒドロフラン(8.7 mL)溶液を氷冷後、水素化ナトリウム(100 mg)を加え、同温にて5分攪拌した。反応液に、ヨウ化メチル(0.18 mL)を加え、同温にて30分攪拌後、室温に昇温して2時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出操作を行った。有機相を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー(H₂O/MeOH)により精製することで、白色固体を290 mg得た。

工程2

工程1で得られた白色固体のメタノール(1.2 mL)懸濁液に炭酸カリウム(100 mg)を加え、外温50℃にて終夜攪拌した。反応液を直接カラムクロマトグラフィーにより精製し、目的化合物を白色固体として16 mg得た。

[0125] 参考例37 エチル (2RS, 4RS) - 2-メチルピペリジン-4-カルボキシレートの合成

工程1

2-クロロ-6-メチルピリジン-4-カルボン酸(10 g)の酢酸(50 mL)懸濁液にジオキソ白金 水和物(0.37 g)を加え、室温にて30分攪拌した。水素ガス雰囲気下(0.4 MPa)、外温50度にて8時間と室温で12時間攪拌した。さらに、外温60℃にて8時間攪拌した。反応液を氷冷後、メタノールで希釈してセライトろ過し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチルとメタノールの混媒でスラリー洗浄することで、白色固体として10 g得た。

工程2

工程1で得られた白色固体(3.6 g)のエタノール(100 mL)溶液に硫酸(10 mL)を滴下後、外温95℃にて42時間攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去して得られた残渣を酢酸エチルで希釈して、氷冷下、水酸化

ナトリウム水溶液（2.0 M）で中和し、酢酸エチルで抽出操作を行った。有機相を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することで目的化合物を淡黄色油状物として（3.3 g）得た。

[0126] 参考例 38 エチル (2RS, 4RS) - 1 - (5-ブロモピリミジン-4-イル) - 2-メチルピペリジン-4-カルボキシレートの合成

エチル 2-メチルピペリジン-4-カルボキシレート（シスラセミ体）（100 mg）のジメチルスルホキシド（1.0 mL）溶液にD I P E A（0.20 mL）、5-ブロモ-4-クロロピリミジン（140 mg）を順次加え、外温140度にて90分攪拌した。反応液を放冷後、直接カラムクロマトグラフィーにより精製し、目的化合物を黄色油状物として110 mg得た。

[0127] 参考例 39 (2RS, 4RS) - 1 - (5-ブロモピリミジン-4-イル) - 2-メチルピペリジン-4-カルボン酸の合成

エチル 1 - (5-ブロモピリミジン-4-イル) - 2-メチルピペリジン-4-カルボキシレート（シスラセミ体）（110 mg）のテトラヒドロフラン（2.5 mL）、水（2.5 mL）の混合溶液に水酸化リチウム水和物（36 mg）を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液に塩酸水溶液（1.0 M）を加え、pH=4とした。酢酸エチルで抽出操作を行い、有機相を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチルとジエチルエーテルの混媒でスラリー洗浄することで、目的化合物を白色固体として90 mg得た。

[0128] 参考例 40 (2RS, 4RS) - [1 - (5-ブロモピリミジン-4-イル) - 2-メチルピペリジン-4-イル] [5-クロロ-6 - (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) - 1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-3-イル] メタノンの合成

工程 1

1 - (5-ブロモピリミジン-4-イル) - 2-メチルピペリジン-4-カルボン酸（シスラセミ体）（45 mg）のジクロロメタン（2.5 mL）

溶液にN, N-ジメチルホルムアミド (1.1 μ L)、塩化オキサリル (15 μ L) を加え、室温にて30分攪拌した。反応液を減圧留去することで、白色固体を得た。

工程2

5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン (30mg) の1, 2-ジクロロエタン (2.5 mL) 溶液に三塩化アルミニウム (91mg) を加え、室温にて10分攪拌した。続いて、反応液に工程1で得られた白色固体の1, 2-ジクロロエタン (2.5 mL) 懸濁液を滴下後、外温50度にて2時間攪拌した。反応液を氷冷後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出操作を行った。有機相を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し、目的化合物を白色固体として42mg得た。

[0129] 参考例41 (2RS, 4RS)-1-(4-フルオロ-2-ニトロフェニル)-2-メチルピペリジン-4-カルボン酸の合成

エチル (2RS, 4RS)-2-メチルピペリジン-4-カルボキシレート (200mg) のジメチルスルホキシド (2.0 mL) 溶液にDIPEA (0.40 mL)、1, 4-ジフルオロ-2-ニトロベンゼン (270mg) を順次加え、アルゴン雰囲気下で外温50度にて60分攪拌した。さらに、外温120℃にて6時間攪拌した。反応液を放冷後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出操作を行った。有機相を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し、目的化合物を黄色油状物として240mg得た。得られた黄色油状物のテトラヒドロフラン (2.5 mL)、水 (2.5 mL) の混合溶液に水酸化リチウム-水和物 (82mg) を加え、室温にて3時間攪拌した。反応液に水酸化リチウム-水和物 (65mg) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液に水酸化リチウム-水和物 (82mg) を加えて、室温にて2時間攪拌した。反応液に水酸化リチウム-水和物 (98mg) を加えて、

室温にて終夜撹拌した。反応液に塩酸水溶液（1.0 M）を加え、pH = 3 とした。酢酸エチルで抽出操作を行い、有機相を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することで、目的化合物を黄色固体として210 mg 得た。

[0130] 参考例42 [5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル] [(2RS, 4RS)-1-(4-フルオロ-2-ニトロフェニル)-2-メチルピペリジン-4-イル] メタノンの合成

工程1

(2RS, 4RS)-1-(4-フルオロ-2-ニトロフェニル)-2-メチルピペリジン-4-カルボン酸（100 mg）のジクロロメタン（2.0 mL）溶液にN, N-ジメチルホルムアミド（2.7 μ L）、塩化オキサリル（37 μ L）を加え、室温にて30分撹拌した。反応液を減圧留去することで、残渣を得た。

工程2

5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン（30 mg）の1, 2-ジクロロエタン（1.0 mL）溶液に三塩化アルミニウム（180 mg）を加え、室温にて10分撹拌した。続いて、反応液に工程1で得られた残渣の1, 2-ジクロロエタン（3.0 mL）溶液を滴下後、アルゴン雰囲気下で外温50度にて2時間撹拌した。反応液を氷冷後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出操作を行った。有機相を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し、粗精製残渣を得た。得られた残渣を酢酸エチルとヘキサンの混媒でスラリー洗浄することで、目的化合物を黄色固体として71 mg 得た。

[0131] 参考例43 [5-クロロ-1-メチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル] [(2RS, 4RS)-1-(4-フルオロ-2-ニトロフェニル)-2-メチルピペリジン-4-イル] メタノンの合成

チルピペリジン-4-イル] メタノンの合成

[5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル] [(2RS, 4RS)-1-(4-フルオロ-2-ニトロフェニル)-2-メチルピペリジン-4-イル] メタノン (30 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (0.50 mL) 溶液に炭酸カリウム (25 mg)、ヨウ化メチル (11 μ L) を順次加え、アルゴン雰囲気下で外温50度にて90分攪拌した。反応液を放冷後、直接逆相カラムクロマトグラフィー (H₂O/MeOH) により精製し、目的化合物を黄色固体として27 mg得た。

[0132] 参考例44 メチル 5-クロロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-6-カルボキシレートの合成

工程1

5, 6-ジクロロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン (1.3 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (29 mL) 溶液にシアン化亜鉛 (1.3 g) を加え、アルゴン雰囲気下で外温100度にて6時間攪拌した。反応液を放冷後、直接カラムクロマトグラフィーにより精製し、粗精製残渣を得た。得られた残渣をジエチルエーテルとヘキサンの混合溶媒でスラリー洗浄することで、白色固体として950 mg得た。

工程2

工程1で得られた白色固体 (610 mg) のエタノール (30 mL) 溶液に水酸化ナトリウム水溶液 (2.0 M, 30 mL) を加え、外温100℃にて終夜加熱還流攪拌した。反応液を氷冷後、塩酸水溶液 (1.0 M) を加え、pH3として析出した固体を濾取することで白色固体として710 mg得た。

工程3

工程2で得られた白色固体 (500 mg) のメタノール (25 mL) 溶液に10%トリメチルシリルジアゾメタン (7.9 mL) のヘキサン溶液を5分かけて滴下し、室温にて4時間攪拌した。反応液に10%トリメチルシリ

ルジアゾメタン (5.3 mL) を加えて、室温にて終夜攪拌した。反応液に酢酸 (0.72 mL) を加えて、室温にて30分攪拌した。飽和重曹水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し、目的化合物を白色固体として310 mg 得た。

[0133] 参考例 45 (2RS, 4RS) - 1 - (3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル) - 2-メチルピペリジン-4-カルボン酸の合成

工程 1

エチル (2RS, 4RS) - 2-メチルピペリジン-4-カルボキシレート (3000 mg) のジメチルスルホキシド (35 mL) 溶液に D I P E A (6.0 mL)、3-クロロ-2, 5-ジフルオロピリジン (5.5 mL) を順次加え、外温 140 度にて 18 時間攪拌した。反応液を放冷後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し、エチルエステルを淡黄色油状物として 2.9 g 得た。

工程 2

工程 1 で得られた淡黄色油状物 (2.9 g) のテトラヒドロフラン (30 mL)、水 (30 mL) の混合溶液に水酸化リチウム-水和物 (1.2 g) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液に塩酸水溶液 (1.0 M) を加え、pH 3 とした。酢酸エチルで抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をジエチルエーテルとヘキサンの混媒でスラリー洗浄することで、目的化合物を白色固体として 1.6 g 得た。

[0134] 参考例 46 5-クロロ-3-[(2RS, 4RS) - 1 - (3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル) - 2-メチルピペリジン-4-カルボニル] - 1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-6-カルボン酸 (シスラセミ体) の合成

工程 1

(2RS, 4RS) - 1 - (3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル) - 2-メチルピペリジン-4-カルボン酸 (280 mg) のジクロロメタン (10 mL) 溶液に N, N-ジメチルホルムアミド (7.9 μ L)、塩化オキサリル (130 μ L) を加え、室温にて30分攪拌した。反応液を減圧留去し、淡褐色油状物を得た。

工程2

メチル 5-クロロ-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-6-カルボキシレート (180 mg) の1, 2-ジクロロエタン (10 mL) 溶液に三塩化アルミニウム (560 mg) を加え、室温にて10分攪拌した。続いて、反応液に工程1で得られた淡褐色油状物の1, 2-ジクロロエタン (10 mL) 溶液を滴下後、外温70度にて2時間攪拌した。反応液を氷冷後、水で希釈し、塩酸水溶液 (1.0 M) を加え、pH 3とした。酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し、目的化合物を白色固体として110 mg 得た。

[0135] 参考例47 tert-ブチル 4- {5-クロロ-3- [(2RS, 4RS) - 1 - (3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル) - 2-メチルピペリジン-4-カルボニル] - 1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-6-カルボニル} ピペラジン-1-カルボキシレートの合成

5-クロロ-3- [(2RS, 4RS) - 1 - (3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル) - 2-メチルピペリジン-4-カルボニル] - 1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-6-カルボン酸 (40 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (0.88 mL) 溶液に O- (7-アザベンゾトリアゾール-1-イル) - N, N, N', N' , -テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩 (HATU) (100 mg)、DIPEA (76 μ L)、tert-ブチル ピペラジン-1-カルボキシレート (21 mg) を加え、室温にて3時間攪拌した。反応液に少量のメタノールを加えて、逆相カラムクロマトグラフィー (H₂O/MeOH) により精製し、目的化合物を白

色固体として41mg得た。

[0136] 参考例48 (6-ブロモ-5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル) [(2RS, 4RS) -1-(3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)-2-メチルピペリジン-4-イル] メタノンの合成
工程1

(2RS, 4RS) -1-(3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)-2-メチルピペリジン-4-カルボン酸(シスラセミ体)(250mg)のジクロロメタン(10mL)溶液にN,N-ジメチルホルムアミド(7.1μL)、塩化オキサリル(110μL)を加え、室温にて30分攪拌した。反応液を減圧留去することで、淡褐色油状物を得た。

工程2

6-ブロモ-5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(170mg)の1,2-ジクロロエタン(10mL)溶液に三塩化アルミニウム(500mg)を加え、室温にて10分攪拌した。続いて、反応液に工程1で得られた淡褐色油状物の1,2-ジクロロエタン(10mL)溶液を滴下後、外温50度にて2時間攪拌した。反応液を氷冷後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出操作を行った。有機相を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し、目的化合物を白色固体として210mg得た。

[0137] 参考例49 [6-(ベンジルスルファニル)-5-クロロ-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル] [(2RS, 4RS) -1-(3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)-2-メチルピペリジン-4-イル] メタノンの合成

(6-ブロモ-5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル) [(2RS, 4RS) -1-(3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)-2-メチルピペリジン-4-イル] メタノン(64mg)の1,4-ジオキサン(2.6mL)溶液に4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(15mg)、DIPEA(91μL)

、ベンジルメルカプタン（31 μ L）及びトリス（ジベンジリデンアセトン）（クロロホルム）ジパラジウム（12 mg）を順次添加し、アルゴン雰囲気下、マイクロウェーブにて110℃、30分攪拌した。反応液を直接カラムクロマトグラフィーにより精製し、目的化合物を黄色固体として68 mg 得た。得られた黄色固体のN、N-ジメチルホルムアミド（1.2 mL）溶液に炭酸カリウム（53 mg）、ヨウ化メチル（23 μ L）を順次加え、室温にて40分攪拌した。反応液を直接カラムクロマトグラフィーにより精製し、目的化合物をオレンジ色油状物として71 mg 得た。

[0138] 参考例50 tert-ブチル 4- {5-クロロ-3- [(2RS, 4RS) -1- (3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル) -2-メチルピペリジン-4-カルボニル] -1-メチル-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-6-スルフォニル} ピペラジン-1-カルボキシレートの合成

[6- (ベンジルスルファニル) -5-クロロ-1-メチル-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-3-イル] [(2RS, 4RS) -1- (3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル) -2-メチルピペリジン-4-イル] メタノン（70 mg）の酢酸（1.8 mL）と水（0.2 mL）の混媒にN-クロロスクシンイミド（51 mg）を加えて、室温にて1時間攪拌した。さらに、外温40℃で2時間攪拌した。反応液を減圧留去して得られた残渣に氷冷した飽和重曹水を加えた後酢酸エチルで抽出操作を行った。有機相を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することで、茶色油状物を得た。得られた茶色油状物のテトラヒドロフラン（1.0 mL）溶液に、tert-ブチル ピペラジン-1-カルボキシレート（47 mg）を加え、室温にて30分攪拌した。反応液を直接カラムクロマトグラフィーにより精製し、目的化合物を白色固体として56 mg 得た。

[0139] 実施例1 [5-クロロ-1- (オキセタン-3-イル) -6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-3-イル] [(2R, 6R) -1- (5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル) -2, 6-ジメチルピペリジン-4-イル] メタノン

[5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル] [(2R, 6R)-1-(5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル)-2, 6-ジメチルピペリジン-4-イル] メタノン (50 mg) のN、N-ジメチルホルムアミド (0.50 mL) 溶液に炭酸カリウム (30 mg)、3-ヨードオキセタン (0.12 g) を順次加え、外温100度にて10時間攪拌した。反応液を放冷後、直接逆相カラムクロマトグラフィー (H₂O/MeOH) により精製し、目的化合物を白色固体として44 mg 得た。MS (ESI+) m/z 636.1 (M+1)

[0140] 実施例2 [5-クロロ-1-メチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル] [(2R, 6R)-1-(5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル)-2, 6-ジメチルピペリジン-4-イル] メタノン

[5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル] [(2R, 6R)-1-(5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル)-2, 6-ジメチルピペリジン-4-イル] メタノン (20 mg) のN、N-ジメチルホルムアミド (0.50 mL) 溶液に炭酸カリウム (14 mg)、ヨウ化メチル (6.4 μ L) を順次加え、外温50度にて30分攪拌した。反応液を放冷後、直接逆相カラムクロマトグラフィー (H₂O/MeOH) により精製し、目的化合物を白色固体として19 mg 得た。MS (ESI+) m/z 594.0 (M+1)

比旋光度 $[\alpha]_D^{21} = +63.80^\circ$ (c=1.0, クロロホルム)

[0141] 実施例3 {5-クロロ-3-[(2R, 6R)-1-(5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル)-2, 6-ジメチルピペリジン-4-カルボニル]-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-イル} アセトニトリル

[5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1

H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-3-イル] [(2R, 6R) -1-(5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル) -2, 6-ジメチルピペリジン-4-イル] メタノン (30 mg) のN、N-ジメチルホルムアミド (0.50 mL) 溶液に炭酸カリウム (21 mg)、2-ブロモアセトニトリル (19 mg) を順次加え、外温50度にて30分攪拌した。反応液を放冷後、直接逆相カラムクロマトグラフィー (H₂O/MeOH) により精製し、目的化合物を淡褐色固体として32 mg得た。MS (ESI+) m/z 619.1 (M+1)

[0142] 実施例4 1-(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)-5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル] [(2R, 6R) -1-(5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル) -2, 6-ジメチルピペリジン-4-イル] メタノン

[1-(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)-5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル] [(2R, 6R) -1-(5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル) -2, 6-ジメチルピペリジン-4-イル] メタノン (42 mg) のメタノール (2.5 mL)、ジクロロメタン (0.50 mL) の混合溶液に塩酸水溶液 (1.0 M、0.57 mL) を加え、室温にて12時間攪拌した。反応液を水酸化ナトリウム水溶液 (1.0 M) で中和後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出操作を行った。有機相を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し、目的化合物を白色固体として31 mg得た。MS (ESI+) m/z 624.0 (M+1)

[0143] 実施例5 1-(3-{5-クロロ-3-[(2R, 6R) -1-(5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル) -2, 6-ジメチルピペリジン-4-カルボニル] -6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-イル} アゼチジン-1-イル)

エタン-1-オン

工程1 tert-ブチル 3- {5-クロロ-3- [(2R, 6R)-1-(5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル)-2, 6-ジメチルピペリジン-4-カルボニル]-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-1-イル} アゼチジン-1-カルボキシレート (59 mg) のジクロロメタン (1.0 mL) 溶液にトリフルオロ酢酸 (0.50 mL) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水酸化ナトリウム水溶液 (2.0 M) で中和し、pH=8とした。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出操作を行った。有機相を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することで残渣 (77 mg) を淡黄色固体として得た。

工程2 工程1で得られた残渣 (77 mg) をテトラヒドロフラン (1.5 mL) に溶解させ、DIP EA (69 μ L)、アセチルクロライド (7.1 μ L) を順次加え、室温にて2時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加えた後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出操作を行った。有機相を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し、目的化合物を淡褐色固体として40 mg得た。MS (ESI+) m/z 677.2 (M+1)

[0144] 実施例6 [5-クロロ-1-メチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-3-イル] [1-(8-フルオロイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル] メタノン

[5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-3-イル] [1-(8-フルオロイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル] メタノン (40 mg) のN、N-ジメチルホルムアミド (0.50 mL) 溶液に炭酸カリウム (31 mg)、ヨウ化メチル (14 μ L) を順次加え、外温50度にて30分攪拌した。反応液を放冷後、水で希釈して析

出した固体を濾取することで淡褐色残渣を得た。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製、次いで逆相カラムクロマトグラフィー ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$) により再度精製することで目的化合物を白色固体として 21 mg 得た。MS (ESI+) m/z 541.1 ($M+1$)

[0145] 実施例 7 [5-クロロ-1-エチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル][1-(8-フルオロイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]メタノン

[5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル][1-(8-フルオロイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]メタノン (35 mg) の N、N-ジメチルホルムアミド (0.50 mL) 溶液に炭酸カリウム (28 mg)、ヨウ化エチル (16 μL) を順次加え、外温 50 度にて 30 分攪拌した。反応液を放冷後、直接逆相カラムクロマトグラフィー ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$) により精製し、粗精製残渣を得た。得られた残渣をメタノールでスラリー洗浄することで、目的化合物を白色固体として 37 mg 得た。MS 555.1 ($M+1$)

[0146] 実施例 8 [5-クロロ-1-プロピル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル][1-(8-フルオロイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]メタノン

[5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル][1-(8-フルオロイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]メタノン (35 mg) の N、N-ジメチルホルムアミド (0.50 mL) 溶液に炭酸カリウム (28 mg)、1-ブロモプロパン (18 μL) を順次加え、外温 50 度にて 2 時間攪拌した。反応液を放冷後、直接逆相カラムクロマトグラフィー ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$) により精製し、目的化合物を

白色固体として32mg得た。MS (ESI+) m/z 569.1 (M+1)

[0147] 実施例9 [5-クロロ-1-(3-ヒドロキシプロピル)-6-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル] [(2R,6R)-1-(5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル)-2,6-ジメチルピペリジン-4-イル] メタノン

[1-(3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}プロピル)-5-クロロ-6-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル] [(2R,6R)-1-(5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル)-2,6-ジメチルピペリジン-4-イル] メタノン (47mg) のテトラヒドロフラン (1.0mL)、メタノール (1.0mL) の混合溶液に塩酸水溶液 (1.0M、1.0mL) を加え、室温にて3日間攪拌した。反応液を飽和重曹水で中和し、酢酸エチルで抽出操作を行った。有機相を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー (H₂O/MeOH) により精製し、粗精製残渣を得た。得られた残渣を酢酸エチル/n-ヘキサンで再結晶を行うことで、目的化合物を淡黄色固体として26mg得た。MS (ESI+) m/z 649.2 (M+1)

比旋光度 $[\alpha]_D^{20} = +30.36^\circ$ (c=1.0, クロロホルム)

[0148] 実施例10 [5-クロロ-1-(オキセタン-3-イル)-6-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル] [(2R,6R)-1-(5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル)-2,6-ジメチルピペリジン-4-イル] メタノン

[5-クロロ-6-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル] [(2R,6R)-1-(5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル)-2,6-ジメチルピペリジン-4-イル] メタノン (30mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (1.0mL) 溶液に炭酸カリウム (18mg)、3-ヨードオキセタン (75mg) を順次加え、

外温 100 度にて 1 時間攪拌した。反応液を放冷後、直接逆相カラムクロマトグラフィー (H₂O/MeOH) により精製、次いでカラムクロマトグラフィーにより再度精製することで、粗精製残渣を得た。得られた残渣をメタノール/水で再結晶を行うことで、目的化合物を淡黄色固体として 18 mg 得た。MS (ESI+) m/z 647.2 (M+1)

[0149] 実施例 11 [5-クロロ-1-メチル-6-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル][(2R,6R)-1-(5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル)-2,6-ジメチルペリジン-4-イル]メタノン

[5-クロロ-6-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル][(2R,6R)-1-(5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル)-2,6-ジメチルペリジン-4-イル]メタノン (22 mg) の N、N-ジメチルホルムアミド (0.50 mL) 溶液に炭酸カリウム (26 mg)、ヨウ化メチル (7.0 μL) を順次加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を直接逆相カラムクロマトグラフィー (H₂O/MeOH) により精製、次いでカラムクロマトグラフィーにより再度精製することで、目的化合物を白色固体として 15 mg 得た。MS (ESI+) m/z 605.0 (M+1)

[0150] 実施例 12 [5-クロロ-1-メチル-6-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル][1-(8-フルオロイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]メタノン

[5-クロロ-6-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル][1-(8-フルオロイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]メタノン (40 mg) の N、N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) 溶液に炭酸カリウム (51 mg)、ヨウ化メチル (14 μL) を順次加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を直接逆相カラムクロマトグラフィー (H₂O/MeOH)

により精製し、粗精製残渣を得た。得られた残渣を酢酸エチル／*n*-ヘキサンで再結晶を行うことで、目的化合物を淡黄色固体として31mg得た。MS (ESI+) m/z 552.1 (M+1)

[0151] 実施例 13 [5-クロロ-1-エチル-6-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル][1-(8-フルオロイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]メタノン

[5-クロロ-6-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル][1-(8-フルオロイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]メタノン(40mg)のN、N-ジメチルホルムアミド(1.0mL)溶液に炭酸カリウム(51mg)、ヨウ化エチル(18 μ L)を順次加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を直接逆相カラムクロマトグラフィー(H₂O/MeOH)により精製し、粗精製残渣(25mg)を得た。得られた残渣(25mg)を酢酸エチル／*n*-ヘキサンで再結晶を行うことで、目的化合物を淡黄色固体として19mg得た。MS (ESI+) m/z 566.2 (M+1)

[0152] 実施例 14 [5-クロロ-1-エチル-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル][(2R,6R)-1-(5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル)-2,6-ジメチルピペリジン-4-イル]メタノン

[5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル][(2R,6R)-1-(5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル)-2,6-ジメチルピペリジン-4-イル]メタノン(30mg)のN、N-ジメチルホルムアミド(1.0mL)溶液に炭酸カリウム(36mg)、ヨウ化エチル(12 μ L)を順次加え、室温にて2時間攪拌した。反応液を直接逆相カラムクロマトグラフィーにより精製、次いでカラムクロマトグラフィーにより再度精製することで、目的化合物を白色固体として30mg得た。MS (ESI+) m/z

$z = 608.2 (M+1)$

[0153] 実施例 15 [5-クロロ-1-(3-ヒドロキシプロピル)-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル] [(2R, 6R)-1-(5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル)-2, 6-ジメチルピペリジン-4-イル] メタノン

工程 1 [5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル] [(2R, 6R)-1-(5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル)-2, 6-ジメチルピペリジン-4-イル] メタノン (25 mg) の N、N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) 溶液に炭酸カリウム (18 mg)、(3-ブロモプロポキシ) (tert-ブチル) ジメチルシラン (33 mg) を順次加え、外温 50 度にて終夜攪拌した。反応液を放冷後、直接逆相カラムクロマトグラフィー (H₂O/MeOH) により精製し、白色固体を 33 mg 得た。

工程 2 工程 1 で得られた白色固体 (33 mg) をテトラヒドロフラン (2.0 mL)、メタノール (2.0 mL) の混合溶液とし、塩酸水溶液 (1.0 M、1.0 mL) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を飽和重曹水で中和後、酢酸エチルで抽出操作を行った。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し、粗精製残渣を得た。得られた残渣を酢酸エチル/n-ヘキサンで再結晶を行うことで、目的化合物を白色固体として 26 mg 得た。MS (ESI+) m/z 638.2 (M+1)

[0154] 実施例 16 [5-クロロ-1-シクロプロピル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル] [(2R, 6R)-1-(5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル)-2, 6-ジメチルピペリジン-4-イル] メタノン

[5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル] [(2R, 6R)-1-(5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル)-2, 6-ジメチルピペリ

ジン-4-イル] メタノン (40 mg) の1, 2-ジクロロエタン (1.0 mL) 溶液にシクロプロピルボロン酸 (12 mg)、2, 2'-ビピリジン (16 mg)、酢酸銅 (I) (19 mg)、炭酸ナトリウム (15 mg) を加え、外温70度にて5時間攪拌した。反応液を放冷後、直接カラムクロマトグラフィーにより精製、次いで逆相カラムクロマトグラフィー (H₂O/MeOH) により再度精製することで、粗精製残渣を得た。得られた残渣を酢酸エチル/n-ヘキサンで再結晶を行うことで、目的化合物を白色固体として24 mg得た。MS (ESI+) m/z 620.0 (M+1)

[0155] 実施例17 [5-クロロ-1-イソプロピル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル] [(2R, 6R)-1-(5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル)-2, 6-ジメチルピペリジン-4-イル] メタノン

[5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル] [(2R, 6R)-1-(5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル)-2, 6-ジメチルピペリジン-4-イル] メタノン (19 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) 溶液に炭酸カリウム (22 mg)、2-ブロモプロパン (9.0 μL) を順次加え、外温100度にて1.5時間攪拌した。反応液を放冷後、直接逆相カラムクロマトグラフィー (H₂O/MeOH) により精製し、目的化合物を白色固体として18 mg得た。MS (ESI+) m/z 622.1 (M+1)

[0156] 実施例18 [5-クロロ-1-エチル-6-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル] [(2R, 6R)-1-(5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル)-2, 6-ジメチルピペリジン-4-イル] メタノン

[5-クロロ-6-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル] [(2R, 6R)-1-(5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル)-2, 6-ジメチルピペリジン-4-イル] メタ

ノン (42 mg) の N、N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) 溶液に炭酸カリウム (49 mg)、ヨウ化エチル (17 μ L) を順次加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液を直接逆相カラムクロマトグラフィー (H₂O/MeOH) により精製、次いでカラムクロマトグラフィーにより再度精製することで、目的化合物を白色固体として 39 mg 得た。MS (ESI+) m/z 619.1 (M+1)

[0157] 実施例 19 [5-クロロ-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル] [(2R,6R)-1-(5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル)-2,6-ジメチルピペリジン-4-イル] メタノン

[5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル] [(2R,6R)-1-(5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル)-2,6-ジメチルピペリジン-4-イル] メタノン (30 mg) の N、N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) 溶液に炭酸カリウム (36 mg)、1,1-ジオキソテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル メタンスルホネート (0.12 g) を順次加え、外温 100 度にて 16 時間攪拌した。反応液を放冷後、直接逆相カラムクロマトグラフィー (H₂O/MeOH) により精製し、粗精製残渣を得た。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー、次いで逆相カラムクロマトグラフィー (H₂O/MeOH) で精製することで、目的化合物を白色固体として 11 mg 得た。MS (ESI+) m/z 712.3 (M+1)

[0158] 実施例 20 [5-クロロ-1-(オキササン-4-イル)-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル] [(2R,6R)-1-(5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル)-2,6-ジメチルピペリジン-4-イル] メタノンの合成

[5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル] [(2R,6R)-1-(

5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル)-2, 6-ジメチルピペリジン-4-イル] メタノン (36 mg) のN、N-ジメチルホルムアミド (0.80 mL) 溶液に炭酸カリウム (42 mg)、オキサソ-4-イル メタンスルホネート (0.11 g) を順次加え、外温100度にて12時間攪拌した。反応液を放冷後、直接カラムクロマトグラフィーにより精製し、粗精製残渣を得た。得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー (H₂O/MeOH) で精製し、目的化合物を淡黄色固体として24 mg 得た。MS (ESI+) m/z 664.2 (M+1)

[0159] 実施例21 {5-クロロ-1-[(3S)-オキサソラン-3-イル]-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル} [(2R, 6R)-1-(5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル)-2, 6-ジメチルピペリジン-4-イル] メタノンの合成

[5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル] [(2R, 6R)-1-(5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル)-2, 6-ジメチルピペリジン-4-イル] メタノン (36 mg) のN、N-ジメチルホルムアミド (0.80 mL) 溶液に炭酸カリウム (42 mg)、(3R)-オキサソラン-3-イル メタンスルホネート (0.10 g) を順次加え、外温100度にて12時間攪拌した。反応液を放冷後、直接カラムクロマトグラフィーにより精製し、粗精製残渣を得た。得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー (H₂O/MeOH) で精製し、目的化合物を白色固体として30 mg 得た。MS (ESI+) m/z 650.2 (M+1)

[0160] 実施例22 {5-クロロ-1-[(3R)-オキサソラン-3-イル]-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル} [(2R, 6R)-1-(5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル)-2, 6-ジメチルピペリジン-4-イル] メタノンの合成

[5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル] [(2R, 6R)-1-(5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル)-2, 6-ジメチルピペリジン-4-イル] メタノン (36 mg) のN、N-ジメチルホルムアミド (0.80 mL) 溶液に炭酸カリウム (42 mg)、(3S)-オキソラン-3-イル メタンスルホネート (0.10 g) を順次加え、外温100度にて12時間攪拌した。反応液を放冷後、直接カラムクロマトグラフィーにより精製し、粗精製残渣を得た。得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー (H₂O/MeOH) で精製することで、目的化合物を白色固体として30 mg 得た。MS (ESI+) m/z 650.2 (M+1)

[0161] 実施例23 [5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル] [1-(5-フルオロナフタレン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル] メタノンの合成

工程1

1-(5-フルオロナフタレン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (0.055 g) (WO2018/119036に準じて合成) のジクロロメタン (2.5 mL) 溶液にN、N-ジメチルホルムアミド (1.3 μL)、塩化オキサリル (17 μL) を加え、室温にて30分攪拌した。反応液を減圧留去することで、褐色油状物を得た。

工程2

5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン (30 mg) の1, 2-ジクロロエタン (2.5 mL) 溶液に三塩化アルミニウム (91 mg) を加え、室温にて10分攪拌した。続いて、反応液に工程1で得られた褐色油状物の1, 2-ジクロロエタン (2.5 mL) 溶液を滴下後、外温75度にて4時間攪拌した。反応液を氷冷後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和食塩水

で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し、粗精製残渣を得た。得られた残渣を酢酸エチルでスラリー洗浄し、目的化合物を黄褐色固体として0.018 g 得た。MS (ESI+) m/z 526.1 (M+1)

[0162] 実施例 24 [5-クロロ-1-メチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル][1-(チエノ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]メタノンの合成

[5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル][1-(チエノ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]メタノン(25 mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(0.50 mL)溶液に炭酸カリウム(20 mg)、ヨウ化メチル(9.0 μ L)を順次加え、外温50度にて15分攪拌した。反応液を放冷後、水で希釈して析出した固体を濾取し、粗精製残渣を得た。得られた残渣をメタノールでスラリー洗浄し、目的化合物を白色固体として19 mg 得た。MS (ESI+) m/z 529.1 (M+1)

[0163] 実施例 25 [5-クロロ-1-(オキセタン-3-イル)-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル][1-(チエノ[2, 3-c]ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]メタノンの合成

1-(チエノ[2, 3-c]ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(30 mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)溶液に炭酸カリウム(40 mg)、3-ヨードオキセタン(80 mg)を順次加え、外温100度にて12時間、室温で週末攪拌した。反応液を放冷後、直接カラムクロマトグラフィーにより精製し、粗精製残渣を得た。得られた残渣をメタノールでスラリー洗浄することで、目的化合物を淡黄色固体として24 mg 得た。MS (ESI+) m/z

$z \quad 571.1 (M+1)$

[0164] 実施例 26 [5-クロロ-1-プロピル-6-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル][1-(8-フルオロイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]メタノンの合成

[5-クロロ-6-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル][1-(8-フルオロイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]メタノン (40 mg) のN、N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) 溶液に炭酸カリウム (51 mg)、1-ブロモプロパン (20 μ L) を順次加え、外温 60 °C にて 2 時間攪拌した。反応液を放冷後、直接逆相カラムクロマトグラフィー (H₂O/MeOH) で精製し、粗精製残渣 (35 mg) を得た。得られた残渣 (35 mg) を酢酸エチル/n-ヘキサンで再結晶し、目的化合物を淡黄色固体として 26 mg 得た。MS (ESI+) m/z 580.2 (M+1)

[0165] 実施例 27 [5-クロロ-1-メチル-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル][1-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]メタノンの合成

[5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル][1-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]メタノン (25 mg) のN、N-ジメチルホルムアミド (0.50 mL) 溶液に炭酸カリウム (20 mg)、ヨウ化メチル (9.3 μ L) を順次加え、外温 50 度にて 15 分攪拌した。反応液を放冷後、直接逆相カラムクロマトグラフィー (H₂O/MeOH) で精製し、粗精製残渣を得た。得られた残渣をジエチルエーテルでスラリー洗浄し、目的化合物を白色固体として 15 mg 得た。MS (ESI+) m/z 512.1 (M+1)

[0166] 実施例 28 [1-(1, 2, 3-ベンゾチアジアゾール-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル] [5-クロロ-1-メチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル] メタノンの合成

[1-(1, 2, 3-ベンゾチアジアゾール-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル] [5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル] メタノン (16 mg) のN、N-ジメチルホルムアミド (0.50 mL) 溶液に炭酸カリウム (12 mg)、ヨウ化メチル (5.7 μ L) を順次加え、外温50度にて30分攪拌した。反応液を放冷後、直接逆相カラムクロマトグラフィー (H₂O/MeOH) で精製し、目的化合物を淡黄色固体として16 mg得た。MS (ESI+) m/z 530.1 (M+1)

[0167] 実施例 29 [1-(1, 2, 3-ベンゾチアジアゾール-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル] [5-クロロ-1-メチル-6-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル] メタノンの合成

工程 1

1-(1, 2, 3-ベンゾチアジアゾール-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (43 mg) (WO 2018/119036 に準じて合成) のジクロロメタン (1.0 mL) 溶液にN、N-ジメチルホルムアミド (1.0 μ L)、塩化オキサリル (14 μ L) を加え、室温にて30分攪拌した。反応液を減圧留去し、淡褐色固体を得た。

工程 2

5-クロロ-1-メチル-6-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン (30 mg) の1, 2-ジクロロエタン (1.2 mL) 溶液に三塩化アルミニウム (81 mg) を加え、室温にて10分攪拌し

た。続いて、反応液に工程 1 で得られた淡褐色固体の 1, 2-ジクロロエタン (1.2 mL) 溶液を滴下後、外温 110 度にて 5 時間加熱還流撹拌した。反応液を氷冷後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出操作を行った。有機相を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し、粗精製残渣を得た。得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー (H₂O/MeOH) で精製し、粗精製残渣を得た。得られた残渣をイソプロパノールでスラリー洗浄し、目的化合物を淡黄色固体として 33 mg 得た。MS (ESI+) m/z 541.1 (M+1)

[0168] 実施例 30 5- {4- [5-クロロ-1-シクロブチル-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-3-カルボニル] -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル} イソキノリン-1 (2H) -オンの合成

工程 1

[5-クロロ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-3-イル] [1- (1-メトキシイソキノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-イル] メタノン (15 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (0.50 mL) 溶液に炭酸カリウム (11 mg)、ブロモシクロブタン (7.8 μL) を順次加え、外温 100 度にて 11 時間撹拌した。反応液に炭酸カリウム (38 mg)、ブロモシクロブタン (26 μL) を順次加え、同温で終夜撹拌した。外温を 110 °C にて 5 時間撹拌した。反応液を放冷後、直接逆相カラムクロマトグラフィー (H₂O/MeOH) で精製し、白色固体を得た。

工程 2

工程 1 で得られた白色固体のジオキサン (1.0 mL) 溶液に 4 N 塩酸ジオキサン (1.0 mL) を加えて、外温 50 °C にて 5 時間撹拌した。反応液を放冷後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー (H₂O/MeOH) で精製し、目的化合物を白色固体として 17 mg 得

た。MS (ESI+) m/z 579.2 (M+1)

[0169] 実施例31 9- {4- [5-クロロ-1-メチル-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-3-カルボニル] -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル} -4H-キノリジン-4-オンの合成

9- {4- [5-クロロ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-3-カルボニル] -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル} -4H-キノリジン-4-オン (35 mg) のN、N-ジメチルホルムアミド (0.50 mL) 溶液に炭酸カリウム (27 mg)、ヨウ化メチル (12 μ L) を順次加え、外温50度にて15分攪拌した。反応液を放冷後、直接逆相カラムクロマトグラフィー (H₂O/MeOH) で精製し、粗精製残渣を得た。得られた残渣を酢酸エチルでスラリー洗浄し、目的化合物を黄色固体として29 mg得た。MS (ESI+) m/z 539.1 (M+1)

[0170] 実施例32 (5-クロロ-6-メトキシ-1-メチル-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-3-イル) [1- (8-フルオロイソキノリン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-イル] メタノンの合成

工程1

1- (8-フルオロイソキノリン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (35 mg) (WO2018/119036に準じて合成) のジクロロメタン (1.0 mL) 溶液にN、N-ジメチルホルムアミド (0.83 μ L)、塩化オキサリル (11 μ L) を加え、室温にて30分攪拌した。反応液を減圧留去することで、淡黄色固体を得た。

工程2

5-クロロ-6-メトキシ-1-メチル-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン (16 mg) の1, 2-ジクロロエタン (0.5 mL) 溶液に三塩化

アルミニウム (54 mg) を加え、室温にて5分攪拌した。続いて、反応液に工程1で得られた淡黄色固体の1, 2-ジクロロエタン (0.5 mL) 懸濁液を滴下後、1, 2-ジクロロエタン (0.5 mL) で洗いこみ、外温75度にて1時間攪拌した。さらに、外温105℃で3時間加熱還流攪拌した。反応液を氷冷後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出操作を行った。有機相を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し、粗精製残渣を得た。得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー (H₂O/MeOH) により精製し、目的化合物を白色固体として7.8 mg 得た。MS (ESI+) m/z 503.8 (M+1)

[0171] 実施例33 [(2RS, 4RS) - 1 - (5-ブロモピリミジン-4-イル) - 2-メチルピペリジン-4-イル] [5-クロロ-1-メチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) - 1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-3-イル] メタノンの合成

参考例40で得られた (2RS, 4RS) - [1 - (5-ブロモピリミジン-4-イル) - 2-メチルピペリジン-4-イル] [5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) - 1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-3-イル] メタノン (20 mg) のN、N-ジメチルホルムアミド (0.50 mL) 溶液に炭酸カリウム (16 mg)、ヨウ化メチル (3.7 μL) を順次加え、外温50度にて30分攪拌した。反応液を放冷後、直接逆相カラムクロマトグラフィー (H₂O/MeOH) で精製し、目的化合物を白色固体として17 mg 得た。MS (ESI+) m/z 517.0 (M+1)

[0172] 実施例34 [(2RS, 4RS) - 1 - (2-アミノ-4-フルオロフェニル) - 2-メチルピペリジン-4-イル] [5-クロロ-1-メチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) - 1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-3-イル] メタノンの合成

参考例43で得られた [5-クロロ-1-メチル-6-(2H-1, 2,

3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル] [(2RS, 4RS)-1-(4-フルオロ-2-ニトロフェニル)-2-メチルピペリジン-4-イル] メタノン (25 mg) のメタノール (5.0 mL) 溶液に1% 白金-活性炭素、デグサタイプCF 105R/W (75 mg) を加え、水素ガス雰囲気下 (4.0 atm)、室温にて終夜攪拌した。反応液をセライトろ過し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー (H₂O/MeOH) で精製し、粗精製残渣を得た。得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー (H₂O/MeOH) で精製し、目的化合物を白色固体として14 mg 得た。MS (ESI+) m/z 468.2 (M+1)

[0173] 実施例35 {5-クロロ-3-[(2RS, 4RS)-1-(3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)-2-メチルピペリジン-4-カルボニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-イル} (ピペラジン-1-イル) メタノールの合成

参考例47で得られたtert-ブチル 4-{5-クロロ-3-[(2RS, 4RS)-1-(3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)-2-メチルピペリジン-4-カルボニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボニル} ピペラジン-1-カルボキシレート (41 mg) のジクロロメタン (1.0 mL) 溶液にトリフルオロ酢酸 (0.50 mL) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー (H₂O/MeOH) で精製し、目的化合物を肌色固体として25 mg 得た。MS (ESI+) m/z 519.2 (M+1)

[0174] 実施例36 [(2RS, 4RS)-1-(3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)-2-メチルピペリジン-4-イル] [5-クロロ-1-メチル-6-(ピペラジン-1-スルフォニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル] メタノールの合成

参考例50で得られたtert-ブチル 4- {5-クロロ-3- [(2RS, 4RS) -1-(3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)-2-メチルピペリジン-4-カルボニル] -1-メチル-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-6-スルフォニル} ピペラジン-1-カルボキシレート
の合成 (56 mg) のジクロロメタン (2.0 mL) 溶液にトリフルオロ酢酸 (1.0 mL) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加えた後、酢酸エチルで抽出操作を行った。有機相を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー (H₂O/MeOH) により精製し、粗精製残渣を得た。得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、目的化合物を白色固体として30 mg得た。MS (ESI+) m/z 569.2 (M+1)

[0175] 実施例37 [5-クロロ-1-メチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-3-イル] [1-(8-フルオロイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル] メタノン 硫酸塩の合成

[5-クロロ-1-メチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-3-イル] [1-(8-フルオロイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル] メタノン (5.0 g) のアセトン (50 mL) 溶液に種晶を数mg加えた後に硫酸 (0.74 mL) を滴下して、室温にて終夜攪拌した。析出した固体を濾取することで、目的化合物をベージュ色固体として5.6 g得た。

元素分析値 C₂₄H₁₃ClF₄N₈O · H₂SO₄ + 0.2 H₂O

計算値 (%) C: 44.86 H: 2.41 N: 17.43

実測値 (%) C: 45.15 H: 2.23 N: 17.10

[0176] 実施例38 [5-クロロ-1-メチル-6-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-3-イル] [(2R, 6R) -1-

(5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル)-2, 6-ジメチルピペ
リジン-4-イル] メタノン 1リン酸塩の合成

[5-クロロ-1-メチル-6-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピロ
ロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル] [(2R, 6R)-1-(5-フル
オロ-3-ヨードピリジン-2-イル)-2, 6-ジメチルピペリジン-4
-イル] メタノン (180 g) のアセトニトリル (3.0 L) 溶液に、85%
リン酸水溶液 (40 mL) を滴下して室温にて終夜攪拌した。析出した固体
を濾取することで、目的化合物を黄色固体として210 g得た。

融点 186~188℃

比旋光度 $[\alpha]_D^{20} = +57.99^\circ$ (c=0.6, クロロホルム)

元素分析値 $C_{25}H_{23}ClFIN_6O \cdot H_3PO_4$

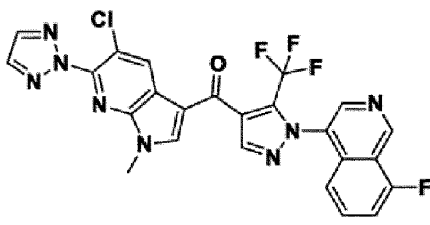
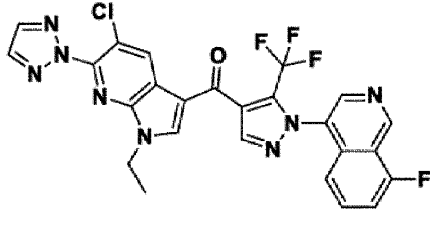
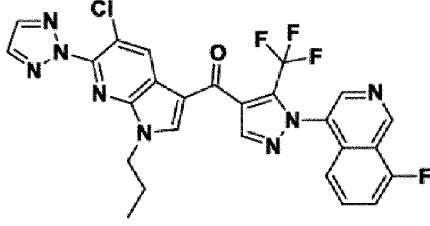
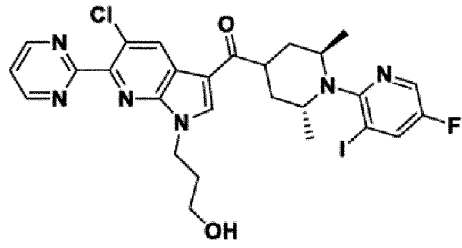
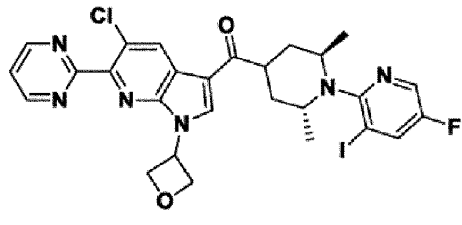
計算値 (%) C: 42.72 H: 3.73 N: 11.96

実測値 (%) C: 42.49 H: 3.51 N: 11.98

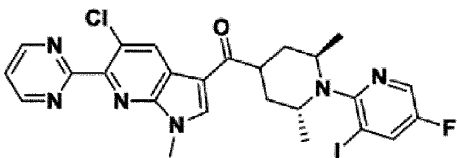
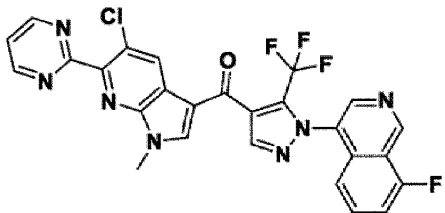
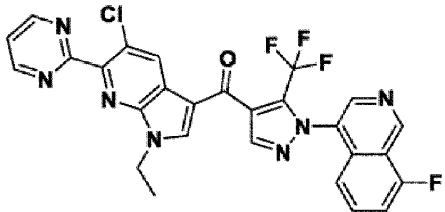
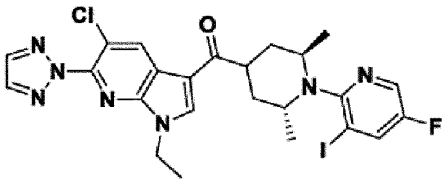
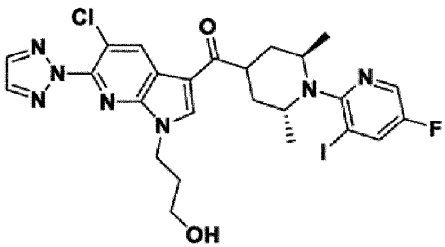
[0177] 実施例1～実施例38の構造式を表1～表8に表す。

[0178]

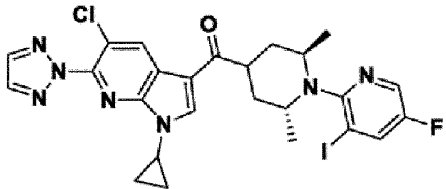
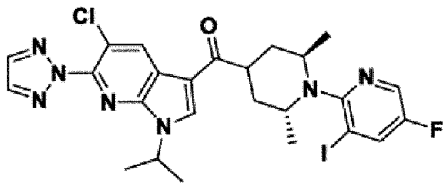
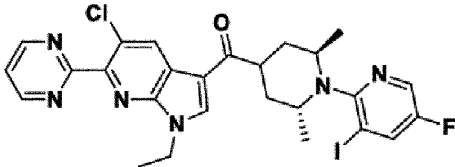
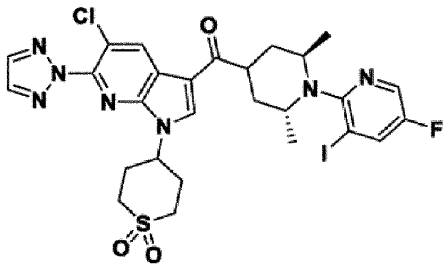
[0179] [表2]

実施例	構造式
6	
7	
8	
9	
10	

[0180] [表3]

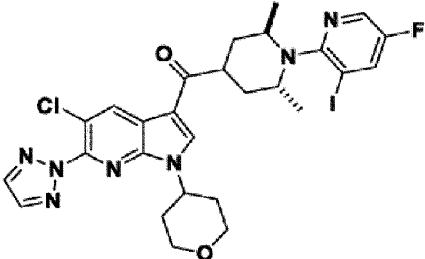
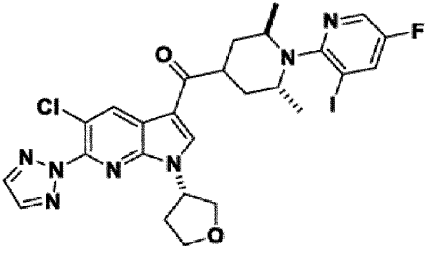
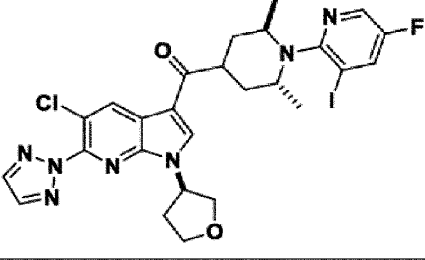
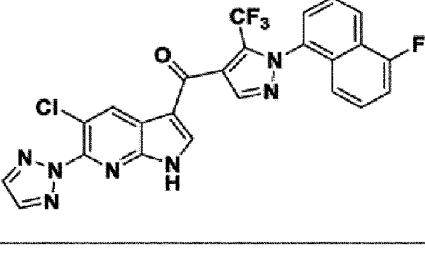
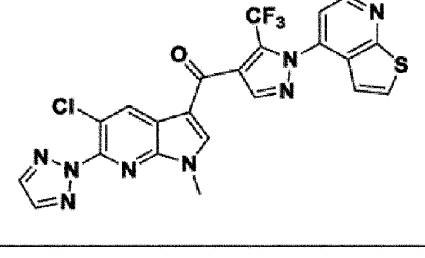
実施例	構造式
11	
12	
13	
14	
15	

[0181] [表4]

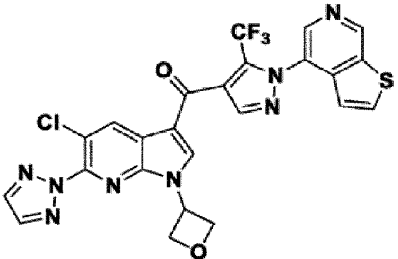
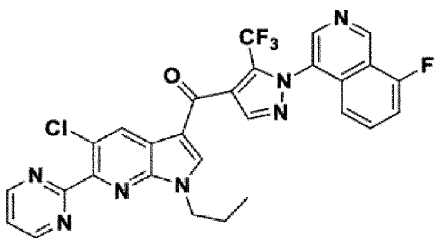
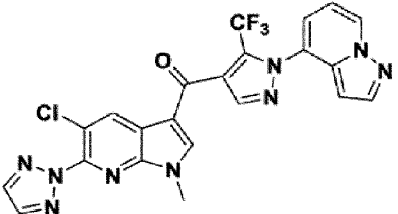
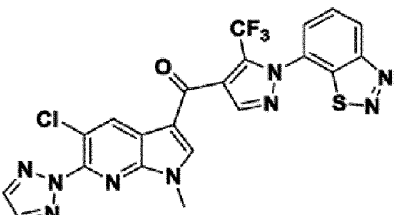
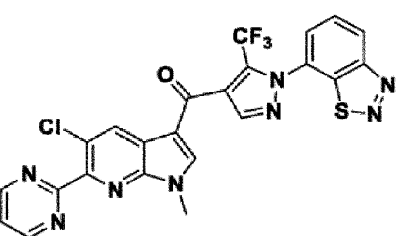
実施例	構造式
16	
17	
18	
19	

[0182]

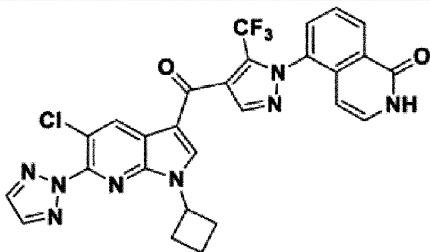
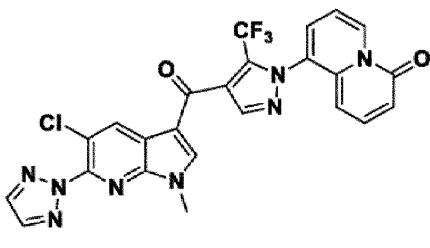
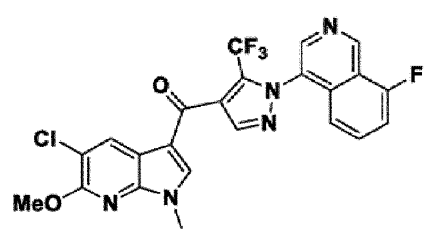
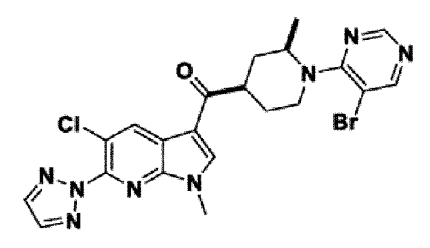
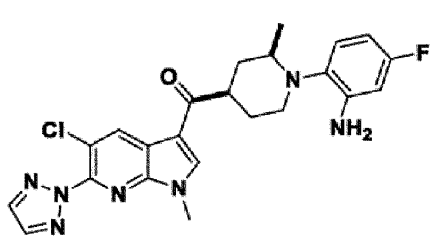
[表5]

実施例	構造式
20	
21	
22	
23	
24	

[0183] [表6]

実施例	構造式
25	
26	
27	
28	
29	

[0184] [表7]

実施例	構造式
30	
31	
32	
33	
34	

[0185] [表8]

実施例	構造式
35	
36	
37	
38	

[0186] 以下に、本発明に用いられる化合物の生物試験例を示す。

[0187] <試験例1 MALT1プロテアーゼ阻害作用>

被験物質のMALT1に対する酵素阻害作用を確認するため、MALT1のC末側酵素（アミノ酸残基329－824）を用いて酵素活性阻害試験を実施した。

1. 被検物質の調製

被検物質をジメチルスルホキシド (DMSO) で 10 mM に調製し、さらに 1000、100、10、1、0.1 μ M の濃度になるように DMSO でそれぞれ希釈した。さらにアッセイバッファーで 25 倍に希釈して被検物質溶液を調製した。アッセイバッファーの組成は 200 mM Tris/HCl、HEPES (pH 7.5)、0.8 M Na Citrate、100 μ M DTT、0.05% CHAPS である。

2. MALT1 プロテアーゼ阻害作用の測定

被検物質溶液を 384 well Black plate (#6007270, PerkinElmer) に 5 μ L ずつ添加し (n=2、終濃度 10000、1000、100、10、1、0.1、nM)、次に MALT1 酵素を 10 μ L、最後に基質溶液 (Ac-Leu-Arg-Ser-Arg-AMC、株式会社ペプチド研究所、反応液中の終濃度 50 μ M) を 5 μ L 添加し、攪拌後に 30°C で 2 時間反応させた。マイクロプレートリーダー (Envision, PerkinElmer) にて蛍光 (励起: 380 nm、蛍光: 460 nm) を検出した。

3. 測定結果の解析

測定データを用いて、Spotfire (PerkinElmer) により 2 パラメーターロジスティックモデルによる非線形回帰分析を行い、 IC_{50} を算出した。その結果を以下の表 9 に示す。

[0188]

[表9]

実施例番号	MAL T 1プロテアーゼ I C ₅₀ (nM)	実施例番号	MAL T 1プロテアーゼ I C ₅₀ (nM)
実施例 1	4 5	実施例 1 9	9 2
実施例 2	1 8	実施例 2 0	1 1 0
実施例 3	4 3	実施例 2 1	4 4
実施例 4	4 4	実施例 2 2	7 0
実施例 5	3 5	実施例 2 3	1 9
実施例 6	1 3	実施例 2 4	1 2
実施例 7	2 5	実施例 2 5	1 9
実施例 8	3 9	実施例 2 6	5 1
実施例 9	6 9	実施例 2 7	5 . 8
実施例 1 0	6 7	実施例 2 8	2 4
実施例 1 1	5 4	実施例 2 9	1 7
実施例 1 2	1 1	実施例 3 0	4 4
実施例 1 3	1 5	実施例 3 1	2 5
実施例 1 4	5 8	実施例 3 2	5 4
実施例 1 5	3 5	実施例 3 3	1 0
実施例 1 6	3 1 0	実施例 3 4	1 3
実施例 1 7	1 6 0	実施例 3 5	3 7
実施例 1 8	6 5	実施例 3 6	2 0

[0189] <試験例2 HEK293/AP12-MAL T 1/NF- κ B r e p o r t e r細胞に対するレポーター活性阻害作用>

MAL Tリンパ腫で発現するAP12-MAL T 1融合タンパクは恒常的にNF- κ B経路を活性化することが知られている。被験物質が細胞内でNF- κ B経路を抑制することを確認するため、HEK293/AP12-MAL T 1/NF- κ B r e p o r t e r細胞を用いてレポーター活性抑制試験を行った。

1. 被検物質の調製

被検物質はジメチルスルホキシド(DMSO)で10mMに調製し、1000、300、100、10 μ Mの濃度になるようにDMSOでそれぞれ希

釈した。さらに10%FBSを含むDMEM培地で100倍に希釈して被検物質溶液を調製した。

2. レポーター細胞増殖阻害作用の測定

HEK293/AP12-MALT1/NF- κ B reporter細胞および293T/CMV reporter細胞（陰性対照として使用）は10%FBSを含むDMEM培地で培養した。それぞれ6000個の細胞を384ウェルプレート（#781080、Greiner）に30 μ L播種し、24時間培養後、調整した被検物質溶液を3.3 μ L添加した（終濃度10000、1000、100、10nM）。37℃、5%CO₂インキュベーター内で24時間培養後にOne-glo（Promega）を33 μ L添加した。室温で5分間インキュベーション後にマイクロプレートリーダー（Envision、PerkinElmer）にて発光を検出した。

3. 測定結果の解析

測定データを用いて、SASシステム（SAS Institute Inc.）により非線形回帰分析を行い、IC₅₀値を推定した。その結果を以下の表10に示す。

[0190]

[表10]

実施例番号	NF- κ Bレポーター IC ₅₀ (nM)	実施例番号	NF- κ Bレポーター IC ₅₀ (nM)
実施例 1	170	実施例 19	130
実施例 2	60	実施例 20	240
実施例 3	200	実施例 21	310
実施例 4	230	実施例 22	280
実施例 5	160	実施例 23	190
実施例 6	75	実施例 24	130
実施例 7	150	実施例 25	180
実施例 8	280	実施例 26	110
実施例 9	140	実施例 27	280
実施例 10	140	実施例 28	440
実施例 11	230	実施例 29	220
実施例 12	85	実施例 30	500
実施例 13	62	実施例 31	73
実施例 14	70	実施例 32	280
実施例 15	170	実施例 33	640
実施例 16	300	実施例 34	200
実施例 17		実施例 35	390
実施例 18	100	実施例 36	280

[0191] <試験例3 ABC-DLBCL細胞株に対する増殖抑制作用>

ABC-DLBCL細胞株では、B細胞受容体経路の変異によってNF- κ B経路が恒常的に活性化している。被験物質のMAL T1阻害作用に伴う増殖抑制作用を確認するため、ABC-DLBCL細胞株を用いて増殖抑制試験を実施した。

1. 被検物質の調製

被検物質はジメチルスルホキシド (DMSO) で10 mMに調製し、3000、1000、300、100、30、10 μ Mの濃度になるようにDMSOでそれぞれ希釈した。さらに10% FBSを含むIMDM培地で100倍に希釈して被検物質溶液を調製した。

2. ABC-DLBCL細胞増殖阻害作用の測定

OCI-Ly3細胞株(ABC-DLBCL、NF- κ B経路依存性)は10%FBSを含むIMDMで培養し、SU-DHL-4細胞株(GCB-DLBCL、NF- κ B経路非依存性、陰性対照として使用)は10%FBSを含むRPMI-1640で培養した。OCI-Ly3細胞株を2000個、SU-DHL-4細胞株を4000個の細胞数で96ウェルプレートに100 μ L播種し、調整した被検物質溶液を11 μ L添加した(終濃度1000、3000、1000、300、100、30、10nM)。37 $^{\circ}$ C、5%CO₂インキュベーター内で96時間培養後にCell counting Kit-8(同人化学)を10 μ L添加した。37 $^{\circ}$ Cで4時間インキュベーション後にマイクロプレートリーダー(Envision、PerkinElmer)にて450nmの吸光度を検出した。

3. 測定結果の解析

測定データを用いて、Spotfire(PerkinElmer)により2パラメーターロジスティックモデルによる非線形回帰分析を行い、IC₅₀値を推定した。その結果を以下の表11、表12に示す。

[0192]

[表11]

実施例番号	OCI-Ly3に対する 増殖抑制作用 IC ₅₀ (nM)	実施例番号	OCI-Ly3に対する 増殖抑制作用 IC ₅₀ (nM)
実施例 1	620	実施例 19	240
実施例 2	300	実施例 20	480
実施例 3	580	実施例 21	540
実施例 4	450	実施例 22	530
実施例 5	310	実施例 23	870
実施例 6	150	実施例 24	180
実施例 7	130	実施例 25	440
実施例 8	110	実施例 26	140
実施例 9	480	実施例 27	380
実施例 10	440	実施例 28	610
実施例 11	290	実施例 29	1000
実施例 12	210	実施例 30	870
実施例 13	110	実施例 31	150
実施例 14	470	実施例 32	140
実施例 15	720	実施例 33	790
実施例 16	720	実施例 34	520
実施例 17	690	実施例 35	630
実施例 18	480	実施例 36	410

[0193]

[表12]

実施例番号	SU-DHL-4に対する 増殖抑制作用 IC ₅₀ (nM)	実施例番号	SU-DHL-4に対する 増殖抑制作用 IC ₅₀ (nM)
実施例 1	5 4 0 0	実施例 1 9	2 5 0 0
実施例 2	7 2 0 0	実施例 2 0	6 4 0 0
実施例 3	6 3 0 0	実施例 2 1	9 0 0 0
実施例 4	7 2 0 0	実施例 2 2	8 9 0 0
実施例 5	3 6 0 0	実施例 2 3	9 5 0 0
実施例 6	2 3 0 0	実施例 2 4	9 1 0 0
実施例 7	3 2 0 0	実施例 2 5	9 0 0 0
実施例 8	2 4 0 0	実施例 2 6	1 4 0 0
実施例 9	5 1 0 0	実施例 2 7	7 2 0 0
実施例 1 0	6 0 0 0	実施例 2 8	> 1 0 0 0 0
実施例 1 1	8 9 0 0	実施例 2 9	> 1 0 0 0 0
実施例 1 2	1 9 0 0	実施例 3 0	> 1 0 0 0 0
実施例 1 3	2 0 0 0	実施例 3 1	> 1 0 0 0 0
実施例 1 4	8 5 0 0	実施例 3 2	> 1 0 0 0 0
実施例 1 5	8 4 0 0	実施例 3 3	> 1 0 0 0 0
実施例 1 6	9 7 0 0	実施例 3 4	> 1 0 0 0 0
実施例 1 7	6 7 0 0	実施例 3 5	9 5 0 0
実施例 1 8	6 7 0 0	実施例 3 6	2 5 0 0

[0194] <試験例 5 マウスにおける中枢移行性試験>

被験物質の中枢移行性を確認する目的で、マウスを用いた中枢移行性試験を実施した。

1. 被験物質の投与および採材

6週齢、雌のBALB/cCrSlc（日本SLC）を使用した。0.5%メチルセルローズに懸濁した被験物質を30mg/kgの用量でマウスの腹腔内に投与した。3時間後にイソフルラン麻酔下で腹部大静脈から採血し、遠心操作により血漿とした。腹部大静脈から放血後に大脳を採取した。

2. 血漿中濃度および脳内濃度の測定および解析

採取した血漿および大脳の薬物濃度をLC-MS/MSにて測定した。薬物の脳移行性を評価する為に、脳組織中濃度と血漿中濃度比（K_p値）を算出した。その結果を以下の表13に示す。

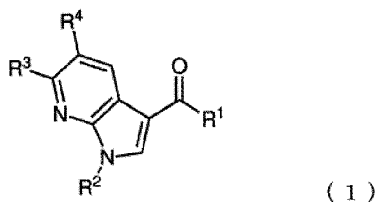
[0195] [表13]

実施例番号	脳組織中濃度／血漿中濃度比 (K _p 値)	実施例番号	脳組織中濃度／血漿中濃度比 (K _p 値)
実施例1	1.6	実施例11	3.0
実施例2	1.2	実施例12	0.66
実施例3	0.73	実施例14	0.74
実施例4	0.71	実施例15	0.81
実施例5	0.12	実施例16	0.28
実施例6	0.83	実施例17	0.26
実施例7	0.52	実施例18	0.63
実施例8	0.52	実施例26	0.27
実施例9	1.4	実施例28	1.75
実施例10	1.7	実施例29	0.98

請求の範囲

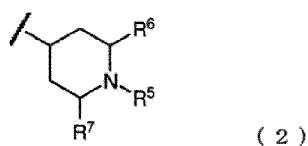
[請求項1] 一般式（１）で表される化合物、又はその医薬上許容される塩：

[化1]

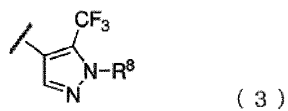


[一般式（１）中、R¹は、一般式（２）又は一般式（３）で表される基を示し、

[化2]



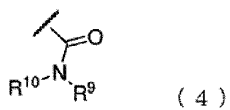
[化3]



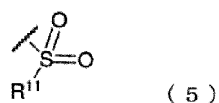
R²は、水素原子、置換若しくは無置換のアルキル基、置換若しくは無置換のシクロアルキル基、又は置換若しくは無置換の複素環基を示し、

R³は、置換若しくは無置換のアリール基、置換若しくは無置換のヘテロアリール基、置換若しくは無置換のアルコキシ基、置換若しくは無置換のアリールオキシ基、置換若しくは無置換のヘテロアリールオキシ基、一般式（４）で表される基、又は一般式（５）で表される基を示し、

[化4]



[化5]



R⁴は、ハロゲンを示し、

R⁵は、置換若しくは無置換のアリール基、又は置換若しくは無置換のヘテロアリール基を示し、

R⁶及びR⁷は、それぞれ独立に、水素原子、又は置換若しくは無置換のアルキル基を示し、

R⁸は、置換若しくは無置換のアリール基、置換若しくは無置換のヘテロアリール基、又は置換若しくは無置換の複素環基を示し、

R⁹及びR¹⁰は、それぞれ独立に、置換若しくは無置換のアルキル基、置換若しくは無置換のアリール基、又は置換若しくは無置換のヘテロアリール基を示し、R⁹及びR¹⁰は、互いに連結し、環を形成していてもよく、

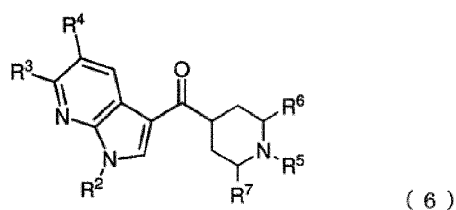
R¹¹は、置換若しくは無置換のアリール基、置換若しくは無置換のヘテロアリール基、又は置換若しくは無置換の複素環基を示し、

一般式(2)、一般式(3)、一般式(4)及び一般式(5)中、波線は結合手を示す]。

[請求項2]

前記化合物が、一般式(6)で表される化合物であり、

[化6]

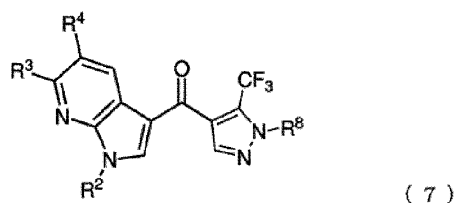


前記R³が、置換若しくは無置換のアリール基、置換若しくは無置換のヘテロアリール基、一般式(4)で表される基、又は一般式(5)で表される基を示す、請求項1に記載の化合物、又はその医薬上許

容される塩。

[請求項3] 前記化合物が、一般式（7）で表される化合物であり、

[化7]



前記 R^3 が、置換若しくは無置換のアリール基、置換若しくは無置換のヘテロアリール基、置換若しくは無置換のアルコキシ基、置換若しくは無置換のアリールオキシ基、又は置換若しくは無置換のヘテロアリールオキシ基を示す、請求項1に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

[請求項4] 次の（1）～（36）の化合物からなる群から選択される化合物、又はその医薬上許容される塩。

（1）[5-クロロ-1-(オキセタン-3-イル)-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル] [(2R, 6R)-1-(5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル)-2, 6-ジメチルピペリジン-4-イル] メタノン、

（2）[5-クロロ-1-メチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル] [(2R, 6R)-1-(5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル)-2, 6-ジメチルピペリジン-4-イル] メタノン、

（3）{5-クロロ-3-[(2R, 6R)-1-(5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル)-2, 6-ジメチルピペリジン-4-カルボニル]-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-イル} アセトニトリル、

(4) [5-クロロ-1-(2-ヒドロキシエチル)-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル] [(2R, 6R)-1-(5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル)-2, 6-ジメチルピペリジン-4-イル] メタノン、

(5) 1-(3-{5-クロロ-3-[(2R, 6R)-1-(5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル)-2, 6-ジメチルピペリジン-4-カルボニル]-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-イル}アゼチジン-1-イル)エタン-1-オン、

(6) [5-クロロ-1-メチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル] [1-(8-フルオロイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル] メタノン、

(7) [5-クロロ-1-エチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル] [1-(8-フルオロイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル] メタノン、

(8) [5-クロロ-1-プロピル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル] [1-(8-フルオロイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル] メタノン、

(9) [5-クロロ-1-(3-ヒドロキシプロピル)-6-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル] [(2R, 6R)-1-(5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル)-2, 6-ジメチルピペリジン-4-イル] メタノン、

(10) [5-クロロ-1-(オキセタン-3-イル)-6-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イ

ル] [(2R, 6R) - 1 - (5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル) - 2, 6-ジメチルピペリジン-4-イル] メタノン、

(11) [5-クロロ-1-メチル-6-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル] [(2R, 6R) - 1 - (5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル) - 2, 6-ジメチルピペリジン-4-イル] メタノン、

(12) [5-クロロ-1-メチル-6-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル] [1-(8-フルオロイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル] メタノン、

(13) [5-クロロ-1-エチル-6-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル] [1-(8-フルオロイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル] メタノン、

(14) [5-クロロ-1-エチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル] [(2R, 6R) - 1 - (5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル) - 2, 6-ジメチルピペリジン-4-イル] メタノン、

(15) [5-クロロ-1-(3-ヒドロキシプロピル)-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル] [(2R, 6R) - 1 - (5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル) - 2, 6-ジメチルピペリジン-4-イル] メタノン、

(16) [5-クロロ-1-シクロプロピル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル] [(2R, 6R) - 1 - (5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル) - 2, 6-ジメチルピペリジン-4-イル] メタノン、

(17) [5-クロロ-1-イソプロピル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル] [(2R, 6R)-1-(5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル)-2, 6-ジメチルピペリジン-4-イル] メタノン、

(18) [5-クロロ-1-エチル-6-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル] [(2R, 6R)-1-(5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル)-2, 6-ジメチルピペリジン-4-イル] メタノン、

(19) [5-クロロ-1-(1, 1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル] [(2R, 6R)-1-(5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル)-2, 6-ジメチルピペリジン-4-イル] メタノン、

(20) [5-クロロ-1-(オキサン-4-イル)-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル] [(2R, 6R)-1-(5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル)-2, 6-ジメチルピペリジン-4-イル] メタノン、

(21) {5-クロロ-1-[(3S)-オキソラン-3-イル]-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル} [(2R, 6R)-1-(5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル)-2, 6-ジメチルピペリジン-4-イル] メタノン、

(22) {5-クロロ-1-[(3R)-オキソラン-3-イル]-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル} [(2R, 6R)-1-(5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イル)-2, 6-ジメチルピペ

リジン-4-イル] メタノン、

(23) [5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル] [1-(5-フルオロナフタレン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル] メタノン、

(24) [5-クロロ-1-メチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル] [1-(チエノ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル] メタノン、

(25) [5-クロロ-1-(オキセタン-3-イル)-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル] [1-(チエノ[2, 3-c]ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル] メタノン、

(26) [5-クロロ-1-プロピル-6-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル] [1-(8-フルオロイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル] メタノン、

(27) [5-クロロ-1-メチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル] [1-(ピラゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル] メタノン、

(28) [1-(1, 2, 3-ベンゾチアジアゾール-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル] [5-クロロ-1-メチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル] メタノン、

(29) [1-(1, 2, 3-ベンゾチアジアゾール-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル] [5-クロロ-1-メチル-6-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル] メタノン、

(30) 5-{4-[5-クロロ-1-シクロブチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-カルボニル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル} イソキノリン-1(2H)-オン、

(31) 9-{4-[5-クロロ-1-メチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-カルボニル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル}-4H-キノリジン-4-オン、

(32) (5-クロロ-6-メトキシ-1-メチル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル) [1-(8-フルオロイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル] メタノン、

(33) [(2RS, 4RS)-1-(5-ブromoピリミジン-4-イル)-2-メチルピペリジン-4-イル] [5-クロロ-1-メチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル] メタノン、

(34) [(2RS, 4RS)-1-(2-アミノ-4-フルオロフェニル)-2-メチルピペリジン-4-イル] [5-クロロ-1-メチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル] メタノン、

(35) {5-クロロ-3-[(2RS, 4RS)-1-(3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)-2-メチルピペリジン-4-カルボニル]-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-6-イル} (ピペラジン-1-イル) メタノン、

(36) [(2RS, 4RS) - 1 - (3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル) - 2-メチルピペリジン-4-イル] [5-クロロ-1-メチル-6-(ピペラジン-1-スルフォニル) - 1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル] メタノン。

[請求項5] 請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

[請求項6] 請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有するMAL T 1阻害剤。

[請求項7] 請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有する、MAL T 1が関与する疾患の予防剤又は治療剤。

[請求項8] 請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有する、多発性硬化症、関節リウマチ、乾癬、免疫性血小板減少症、脊髄損傷、骨髄移植に伴う移植片対宿主病、臓器移植に伴う拒絶反応、再生不良性貧血、ベーチェット病、ネフローゼ症候群、全身型重症筋無力症、アトピー性皮膚炎、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、MAL Tリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、辺縁帯B細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、多発性骨髄腫、BENT A syndrome、成人T細胞白血病・リンパ腫、末梢性T細胞リンパ腫、セザリー症候群、原発性滲出性リンパ腫、慢性リンパ性白血病・小リンパ球性白血病、中枢神経系原発悪性リンパ腫、眼内悪性リンパ腫、原発性マクログロブリン血症、リンパ形質細胞性リンパ腫、脳腫瘍、悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞がん、頭頸部がん、胃がん、悪性胸膜中脾腫、結腸・直腸がん、または食道がんの治療剤。