

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2015-508784

(P2015-508784A)

(43) 公表日 平成27年3月23日 (2015. 3. 23)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 0 1	4 C 0 5 0
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	C 0 7 D 487/04 1 3 6	4 C 0 6 5
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	4 C 0 7 1
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10 1 0 1	4 C 0 7 2
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	4 C 0 8 4
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 260 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2014-559063 (P2014-559063)	(71) 出願人	509012625
(86) (22) 出願日	平成25年3月1日 (2013. 3. 1)		ジェネンテック, インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成26年10月8日 (2014. 10. 8)		アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サウ
(86) 国際出願番号	PCT/CN2013/000213		ス サンフランシスコ ディーエヌエー
(87) 国際公開番号	W02013/127266		ウェイ 1
(87) 国際公開日	平成25年9月6日 (2013. 9. 6)	(71) 出願人	514211600
(31) 優先権主張番号	PCT/CN2012/000263		フォーマ ティーエム, エルエルシー
(32) 優先日	平成24年3月2日 (2012. 3. 2)		アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 O
(33) 優先権主張国	中国 (CN)		2 4 7 2 ウォータータウン, スイート
		(74) 代理人	100114775
			弁理士 高岡 亮一
		(74) 代理人	100121511
			弁理士 小田 直
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 アミドーベンジルスルホン及びスルホキシド誘導体

(57) 【要約】

本発明は、特定のアミドーベンジルスルホキシド及びスルホン化合物、そのような化合物を含む医薬組成物、及びそのような化合物を用いた治療方法に関する。

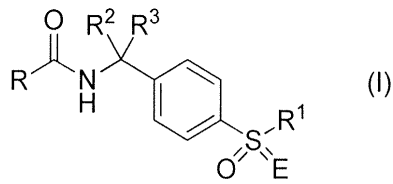
【選択図】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



10

の化合物又は薬学上許容可能なその塩：

(式中、

E は、O であり又は存在せず；

R は、

(a) N、S 及び O から選択されるヘテロ原子 1 つ、及び 1、2、若しくは 3 の追加の N 原子を含む 8 -、9 -、又は 10 - 員環の二環式ヘテロアリールであり、その際前記二環式ヘテロアリールは、非置換であり、若しくは重水素、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキル、ハロ、シアノ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びアルコキシから成る群から選択される 1 以上の置換基で置換され、及びその際、前記二環式ヘテロアリールの 1 以上の N 原子は任意で N - 酸化物であり；又は

20

(b) フェニル若しくは単環式の 6 - 員環のヘテロアリールに縮合した 5 - 又は 6 - 員環の窒素連結ヘテロシクロアルキル環であり、その際、前記フェニル若しくはヘテロアリールは、非置換であり、若しくは重水素、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキル、ハロ、シアノ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びアルコキシから成る群から選択される 1 以上の置換基で置換され；

R¹ は、

(1) 非置換であり、又は 1 以上の置換基 R^x で置換される飽和単環式ヘテロシクロアルキルであり；

その際、各 R^x 置換基は独立して重水素、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、-NR^aR^b、-アルキレニル-NR^aR^b、オキソ、アルキル、ヒドロキシアルキル、シアノアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルコキシアルキル、-S-アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルコキシ、(シクロアルキル)アルキル、ヘテロシクロアルキル、(ヘテロシクロアルキル)アルキル、(ヘテロシクロアルキル)アルコキシ、-C(O)アルキル、-CO₂アルキル、-CO₂H、-C(O)シクロアルキル、-C(O)アリール、-C(O)ヘテロシクロアルキル、-S(O)-アルキル、-SO₂-アルキル、-SO₂-アリール、-SO₂-(ハロアルキル)、-CONH₂、C(O)NH(アルキル)、-C(O)NH(ハロアルキル)、-C(O)N(アルキル)₂、-C(O)NH(シクロアルキル)、ヘテロアリール、(ヘテロアリール)アルキル、-N(R^c)-C(O)-アルキル、-N(R^c)-C(O)-アリール、-N(R^c)-CO₂-アルキル、-SO₂NH₂、-SO₂NH(アルキル)、-SO₂N(アルキル)₂、-SO₂NH(シクロアルキル)、及び-N(H)(SO₂アルキル)から成る群から選択され、又は 2 つの隣接する R^x 置換基は一緒にフェニル環を形成し、

30

40

その際、R^x 内での前記シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びフェニル置換基のそれぞれは独立して、非置換であり、又はアルキル、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、アルコキシ、アミノ、-NHCO₂アルキル、-C(O)アルキル、及び-CO₂アルキルから成る群から選択される 1 以上の置換基で置換され；

その際、R^a 及び R^b はそれぞれ独立して H、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノアルキル、又はハロアルキルであり；

50

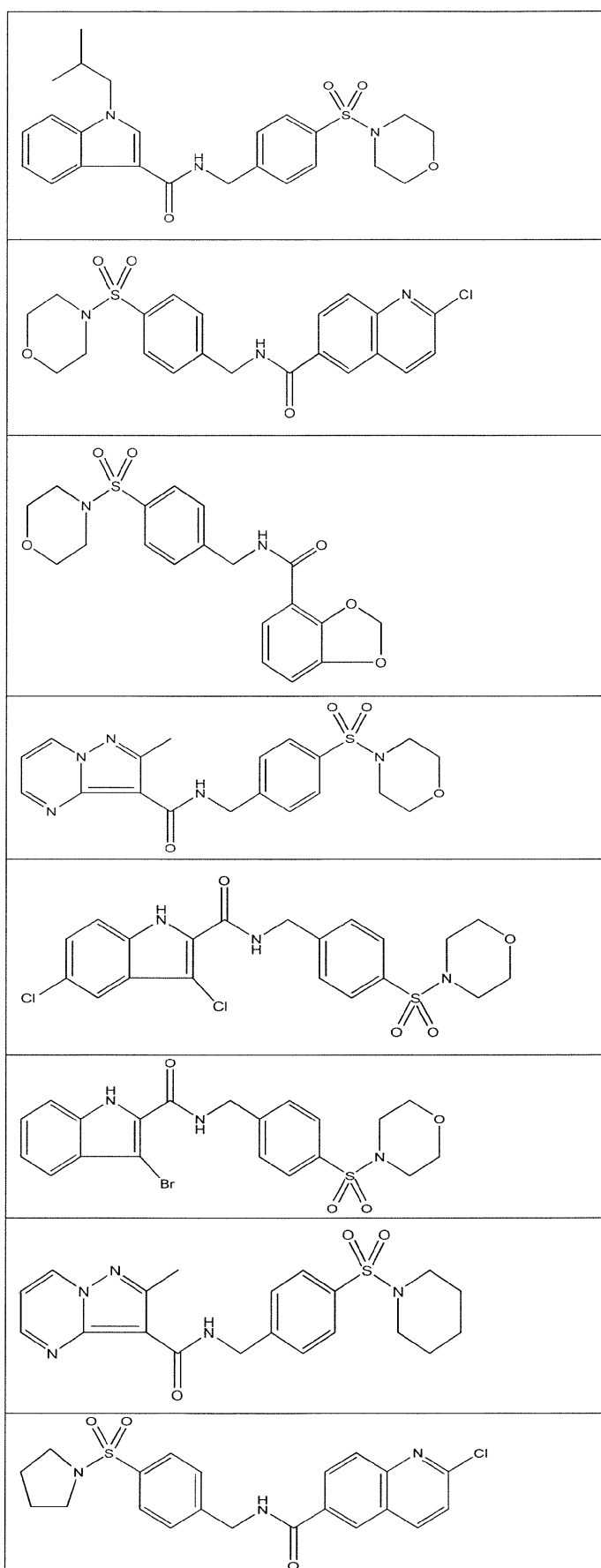
R^c はH若しくはアルキルであり；或いは

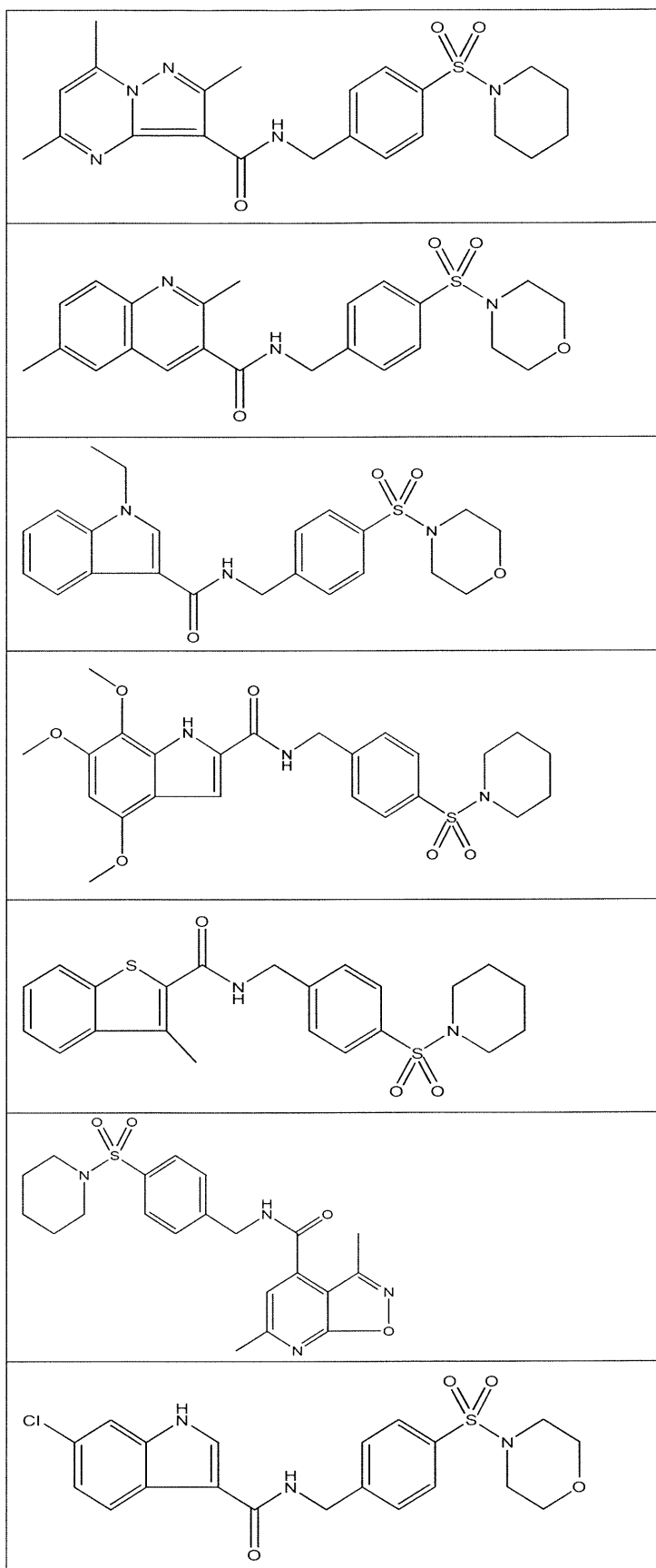
(2) 飽和した二環式又は三環式の窒素連結ヘテロシクロアルキルであり、その際、前記ヘテロシクロアルキルは、縮合された、架橋された若しくはスピロの二環式の系を含み、前記ヘテロシクロアルキルは、非置換であり、又はアルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、シアノ、シアノアルキル、オキソ、 $-NR^dR^e$ 、 $-$ アルキレニル $-NR^dR^e$ 、 $-C(O)$ アルキル、 $-CO_2$ アルキル、及び $-SO_2$ アルキルから成る群から独立して選択される1以上の置換基で置換され；その際、 R^d はH又はアルキルであり；

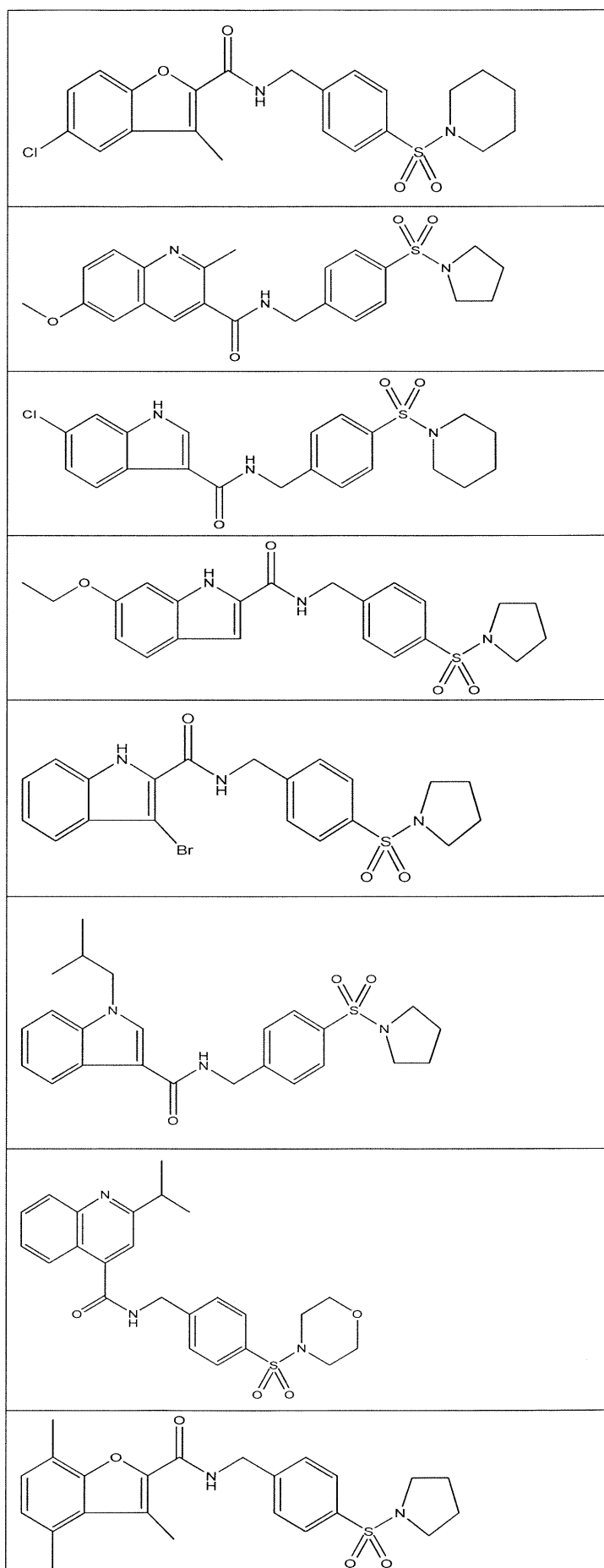
R^e は、H、アルキル、ハロアルキル、 $-C(O)$ アルキル、 $-CO_2$ アルキル、又は $-SO_2$ アルキルであり；

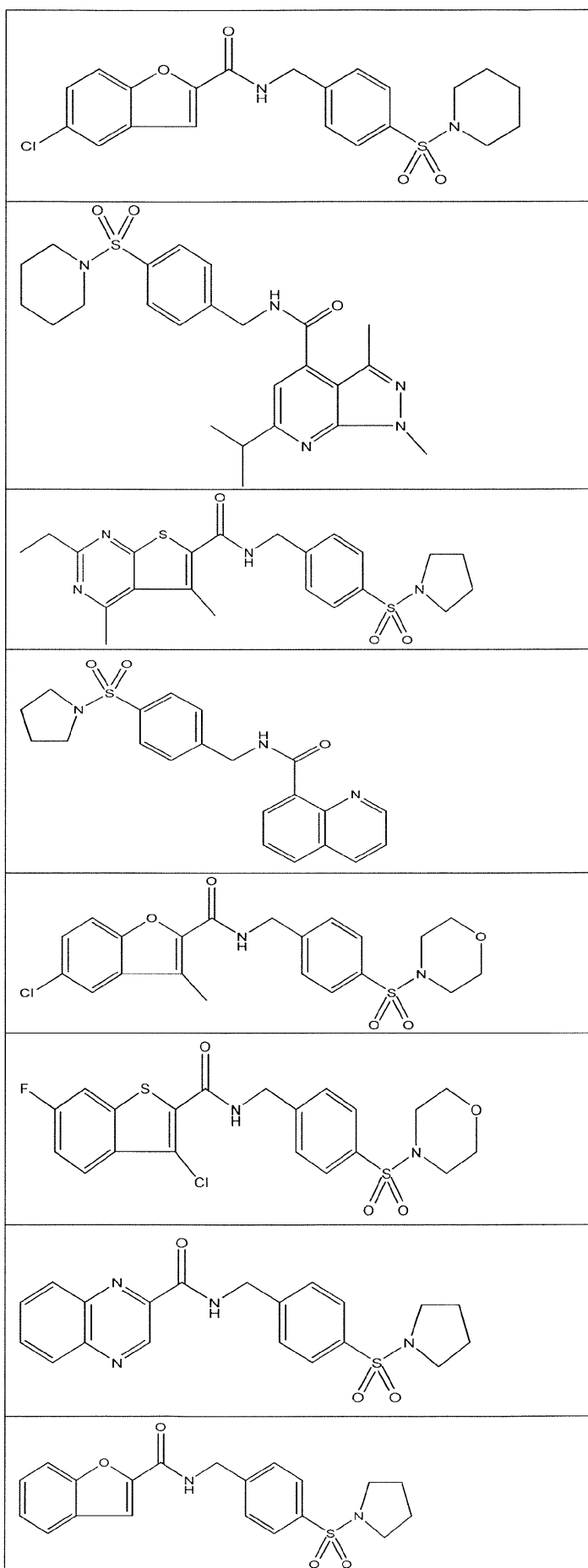
R^2 及び R^3 はそれぞれ独立してH又は重水素であるが；但し、式Iの化合物は以下の化合物の1つではないという条件を伴う）。

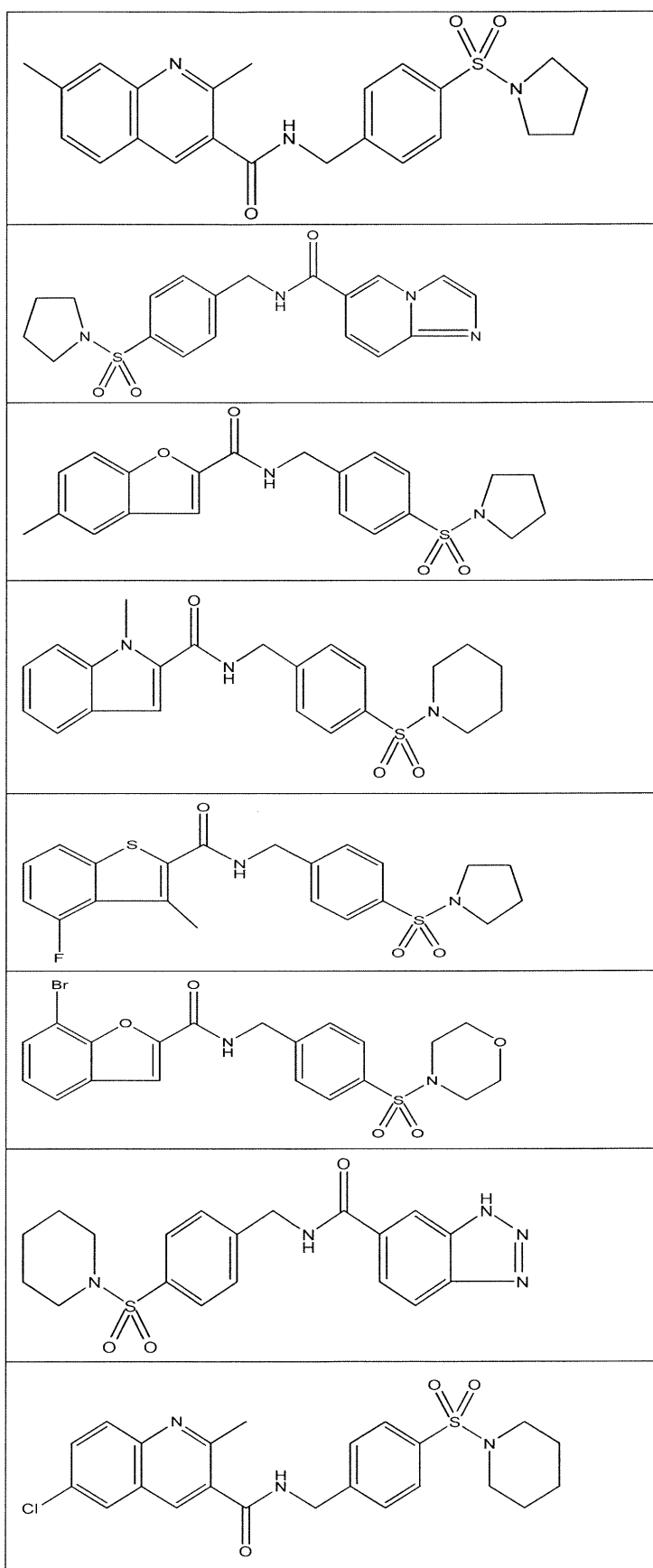
【化 1 3】

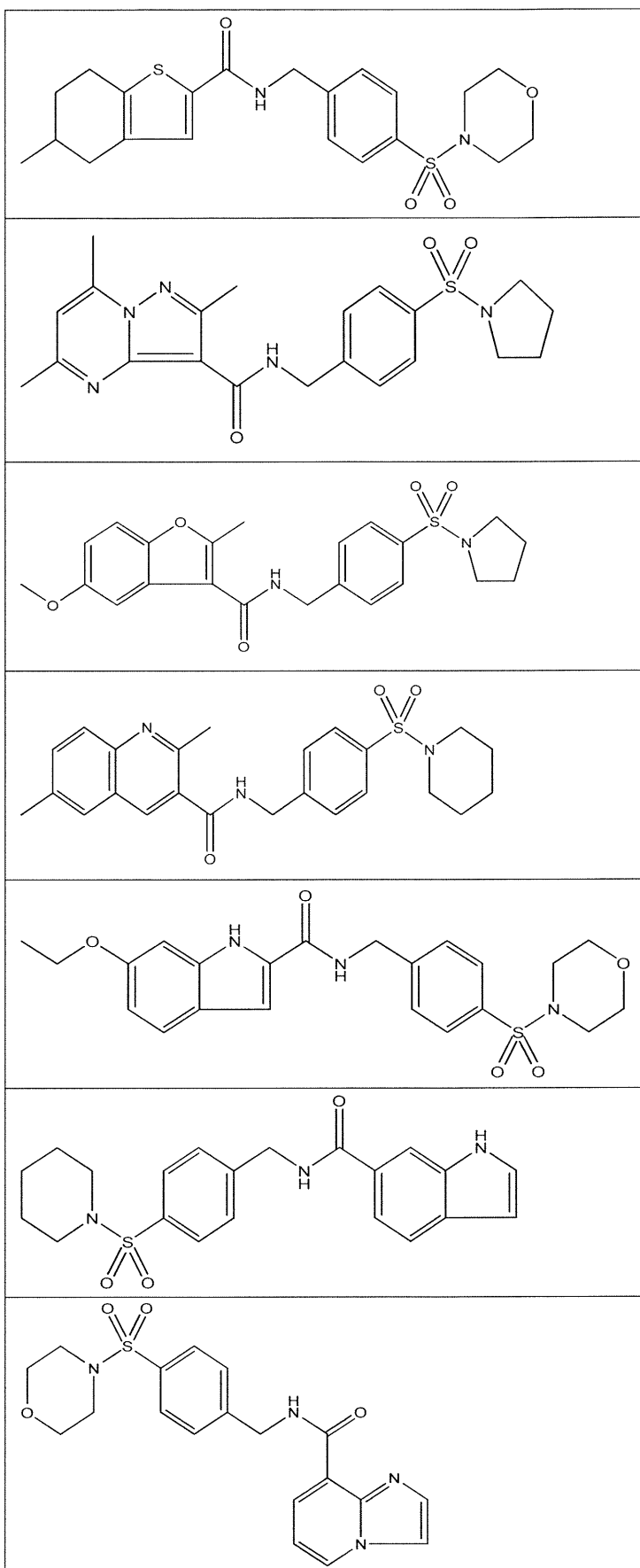


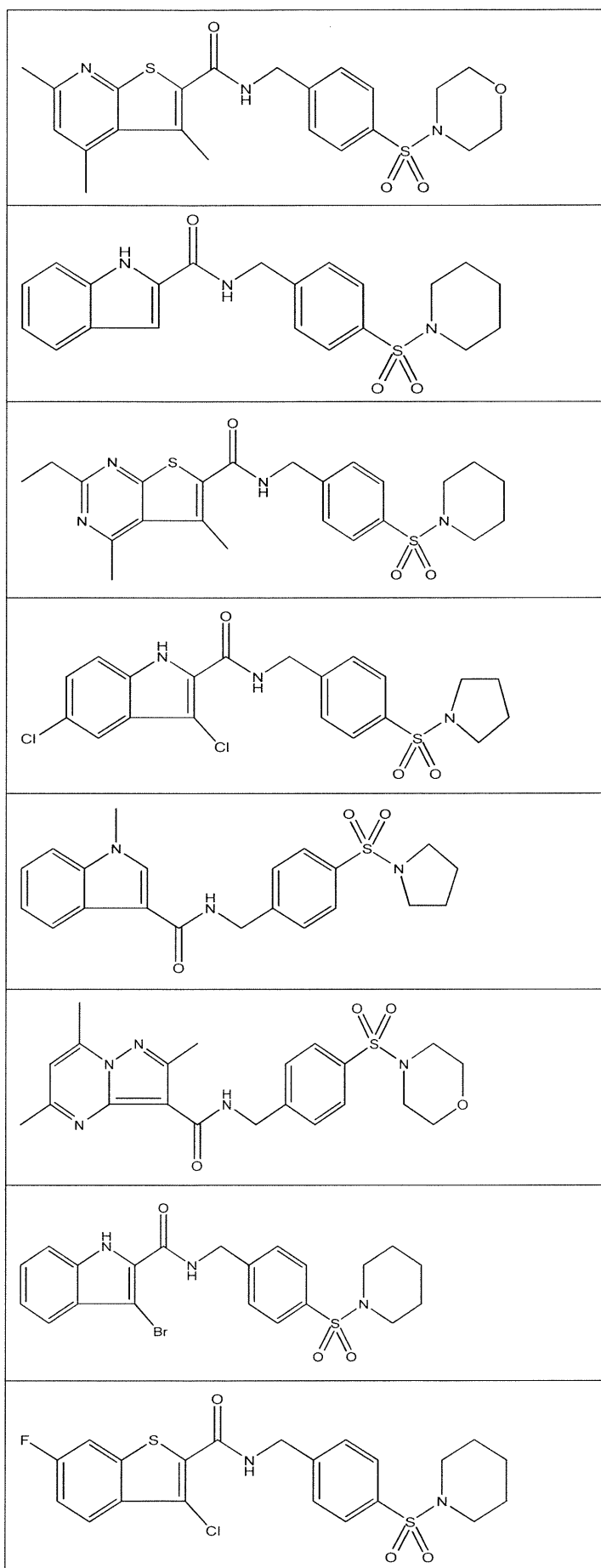


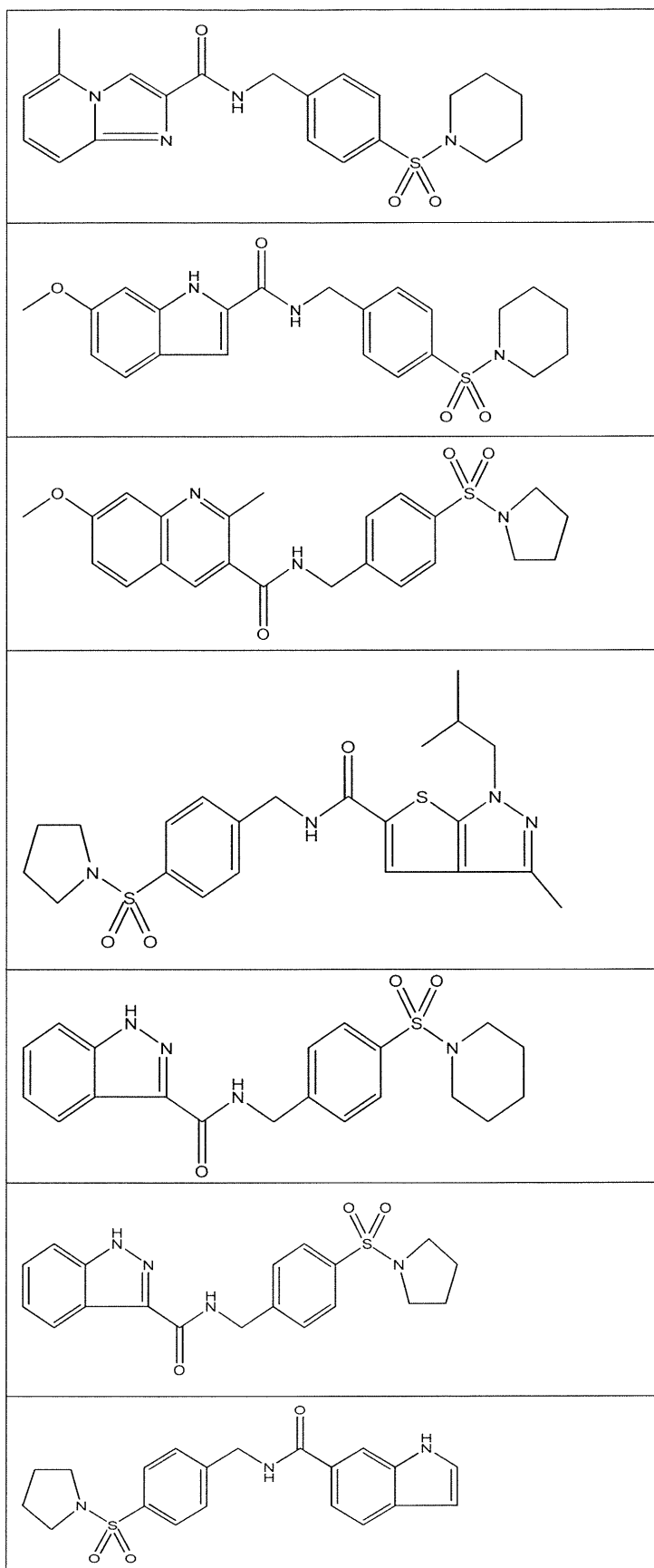


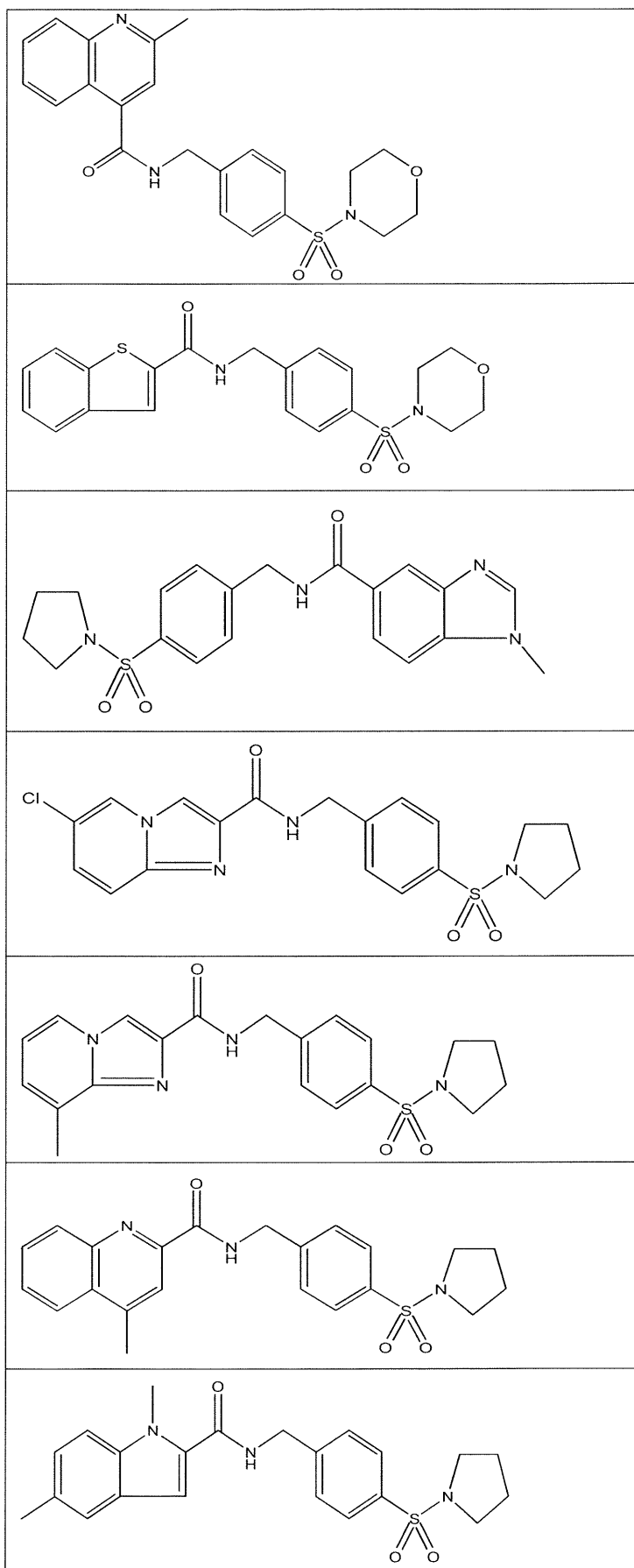


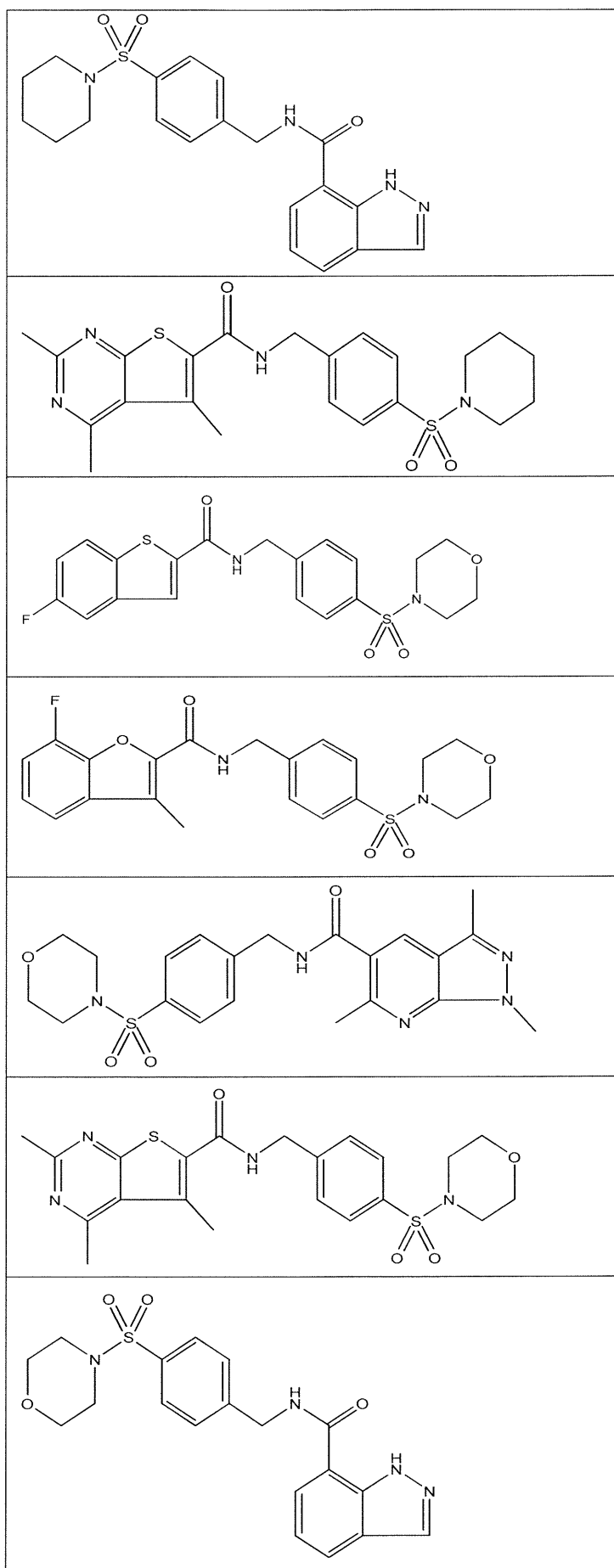


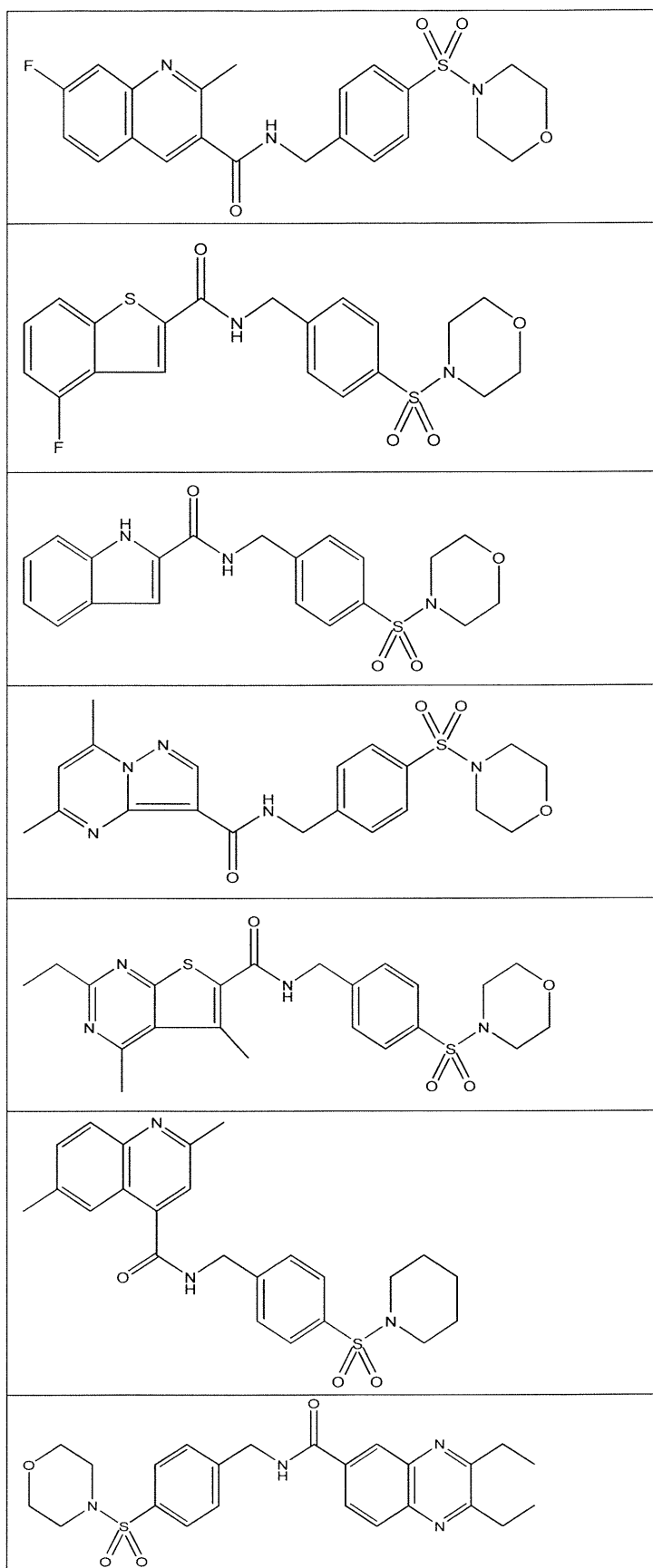


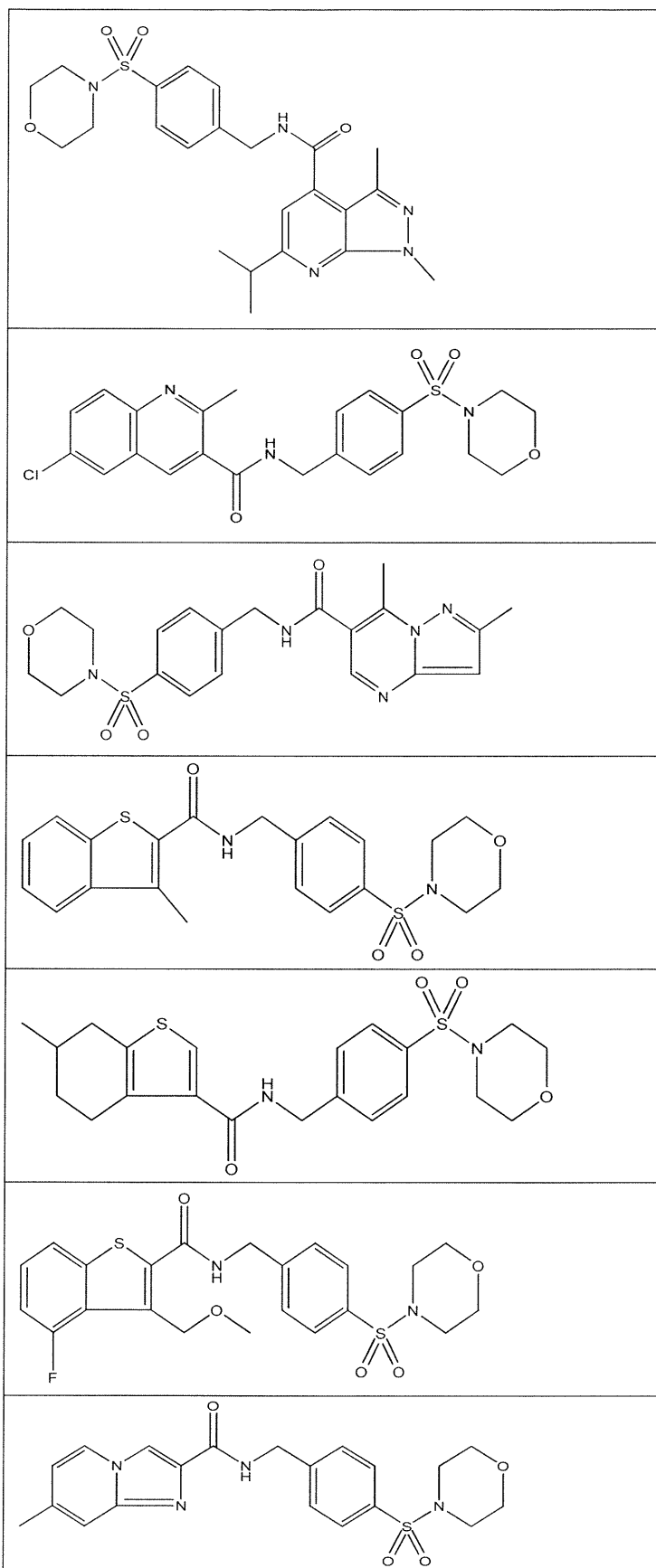


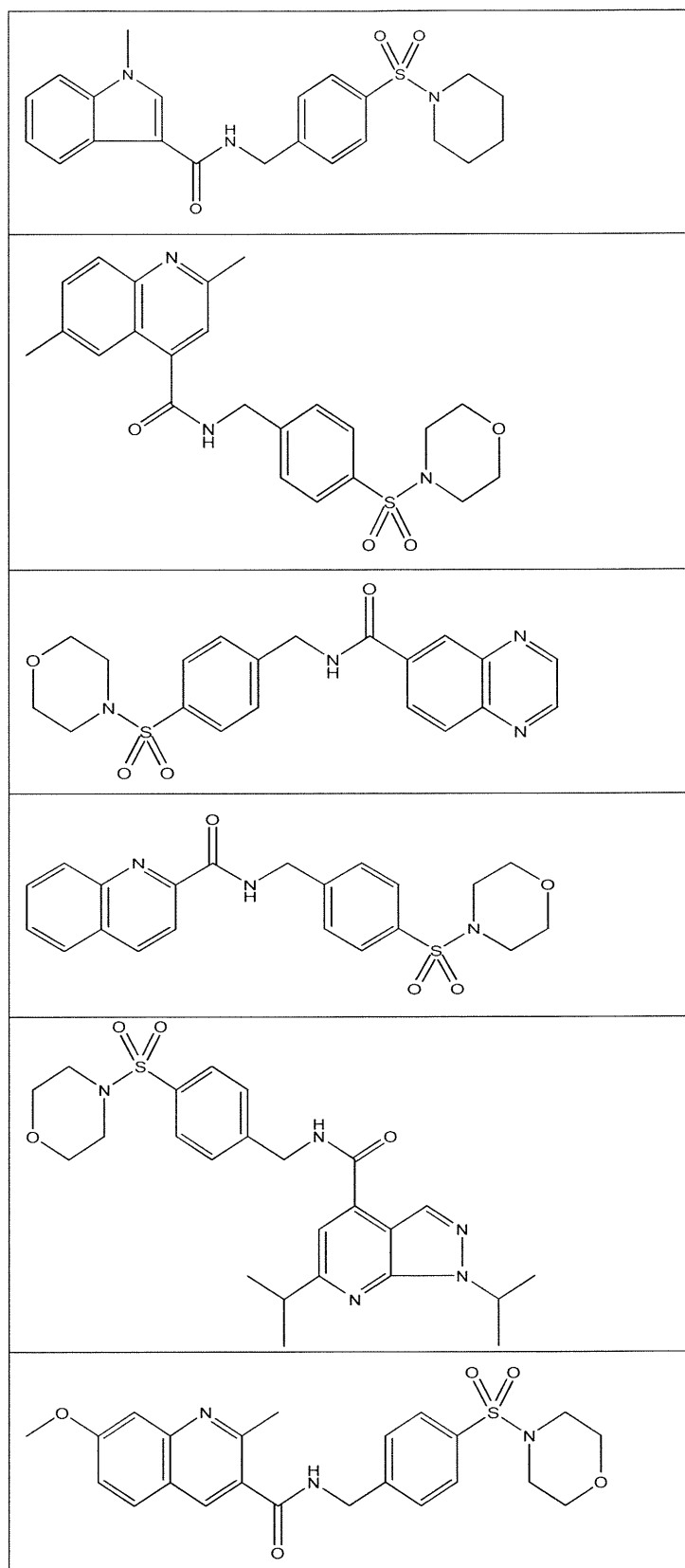


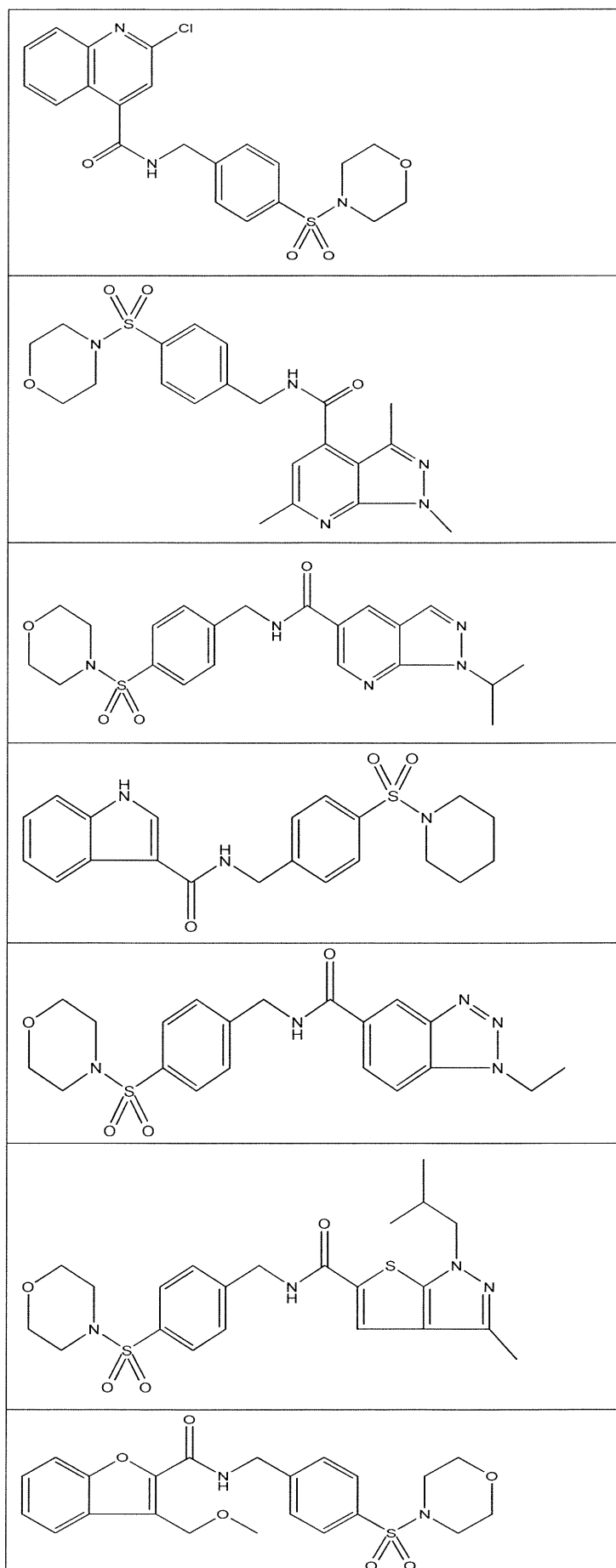


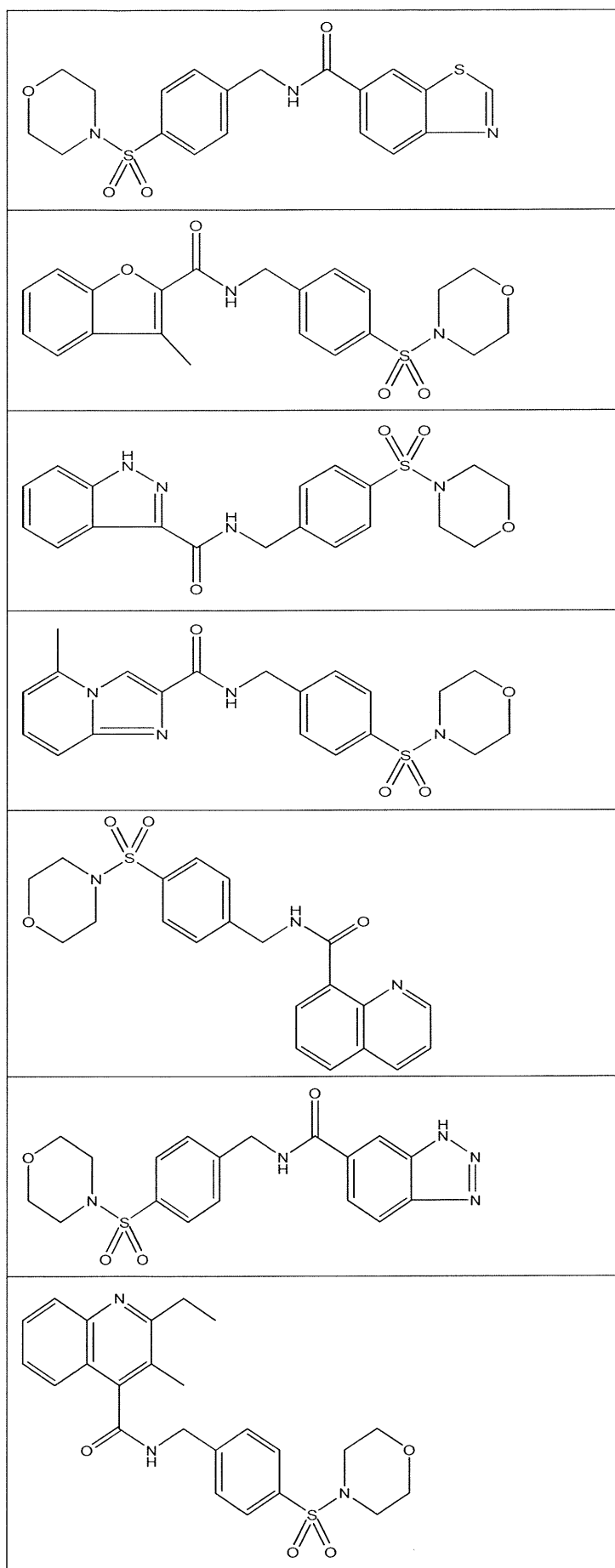


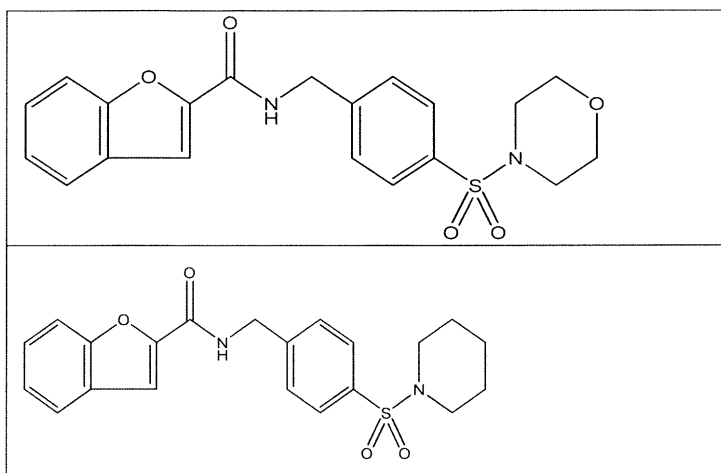




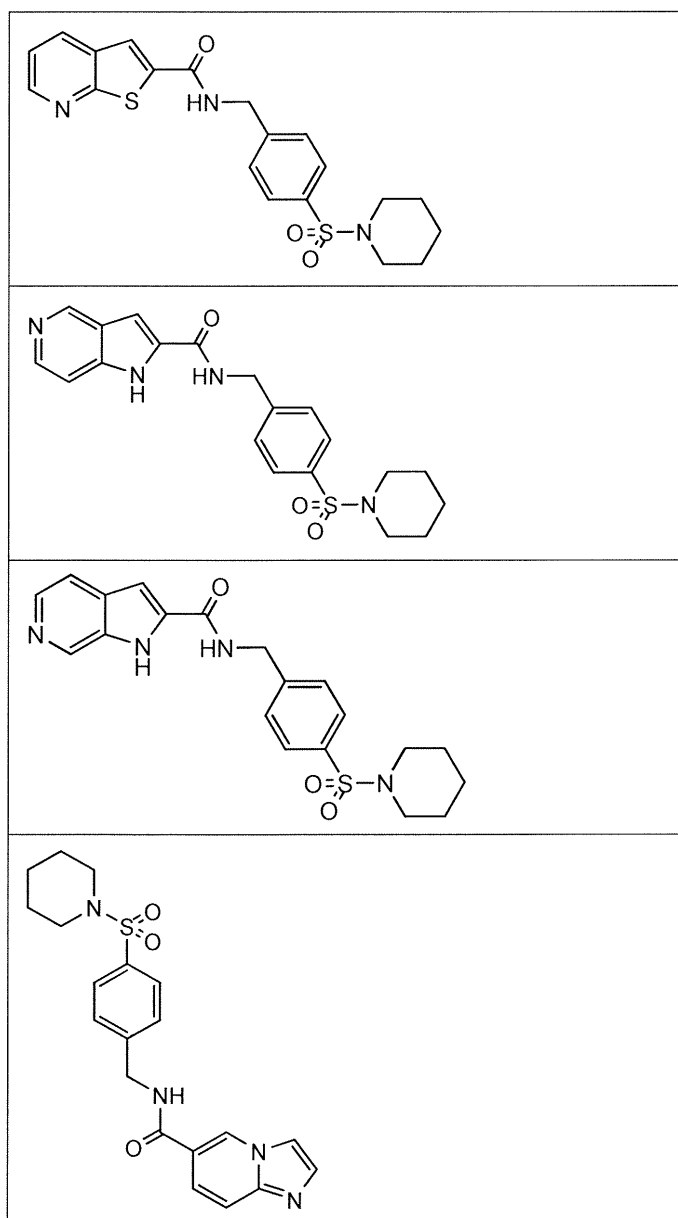








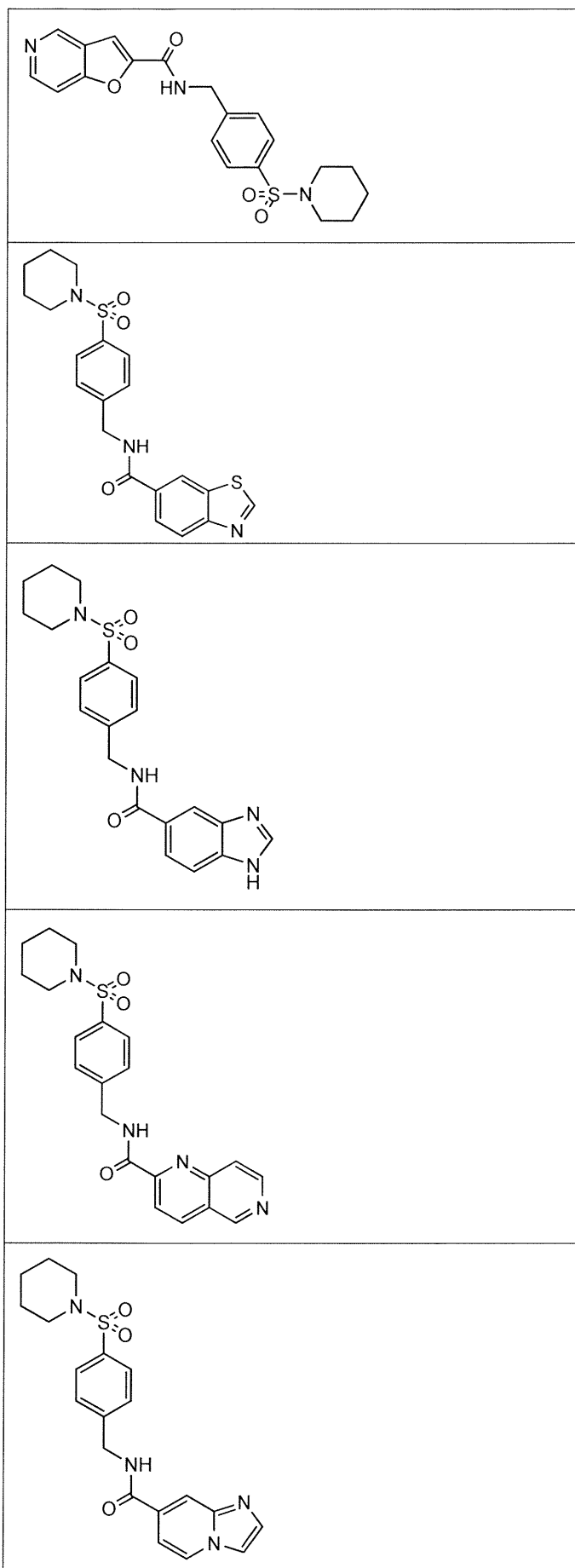
10

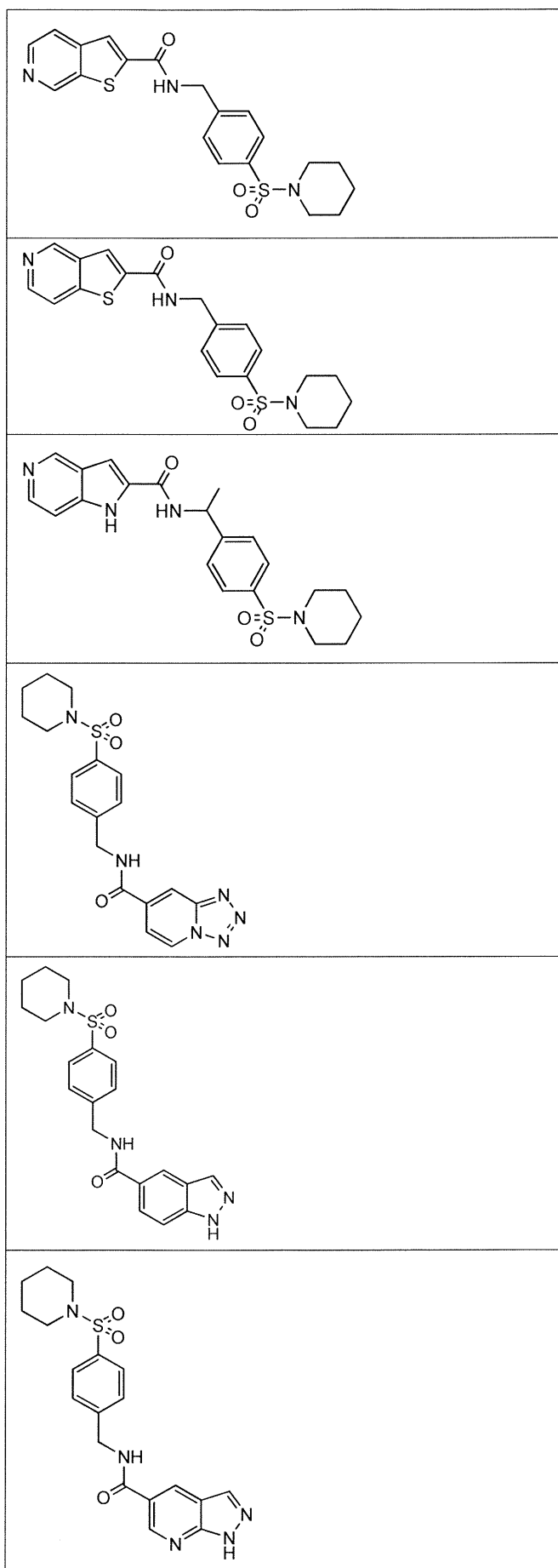


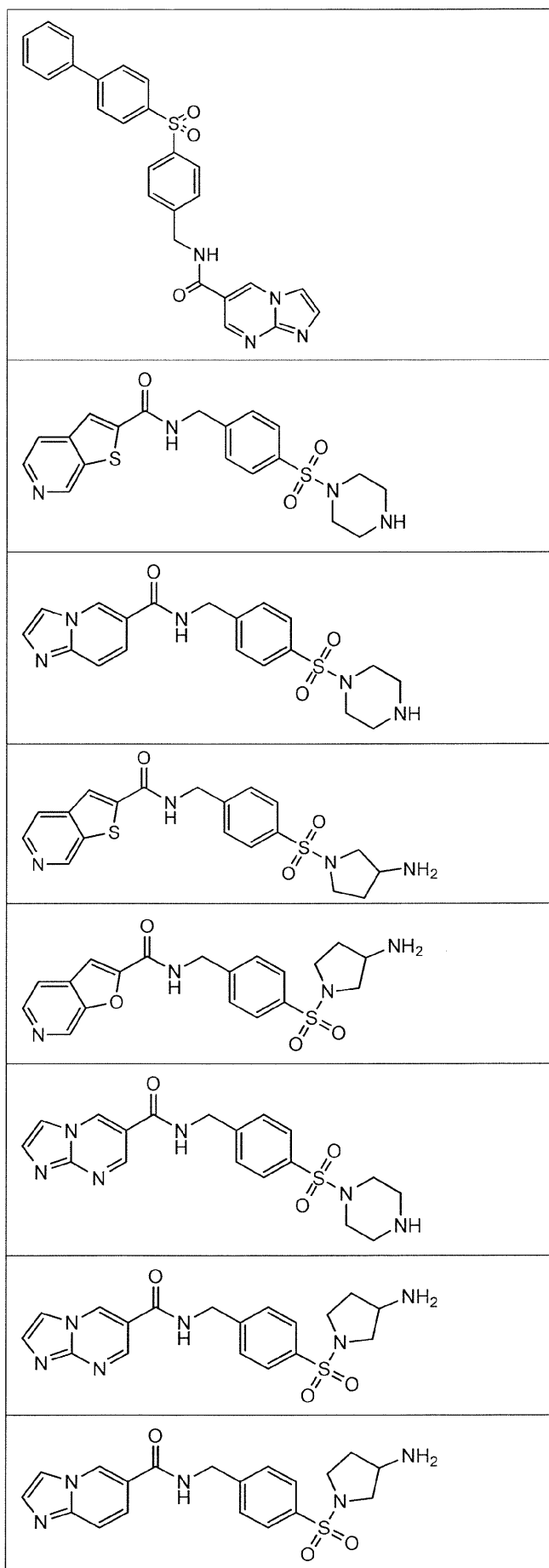
20

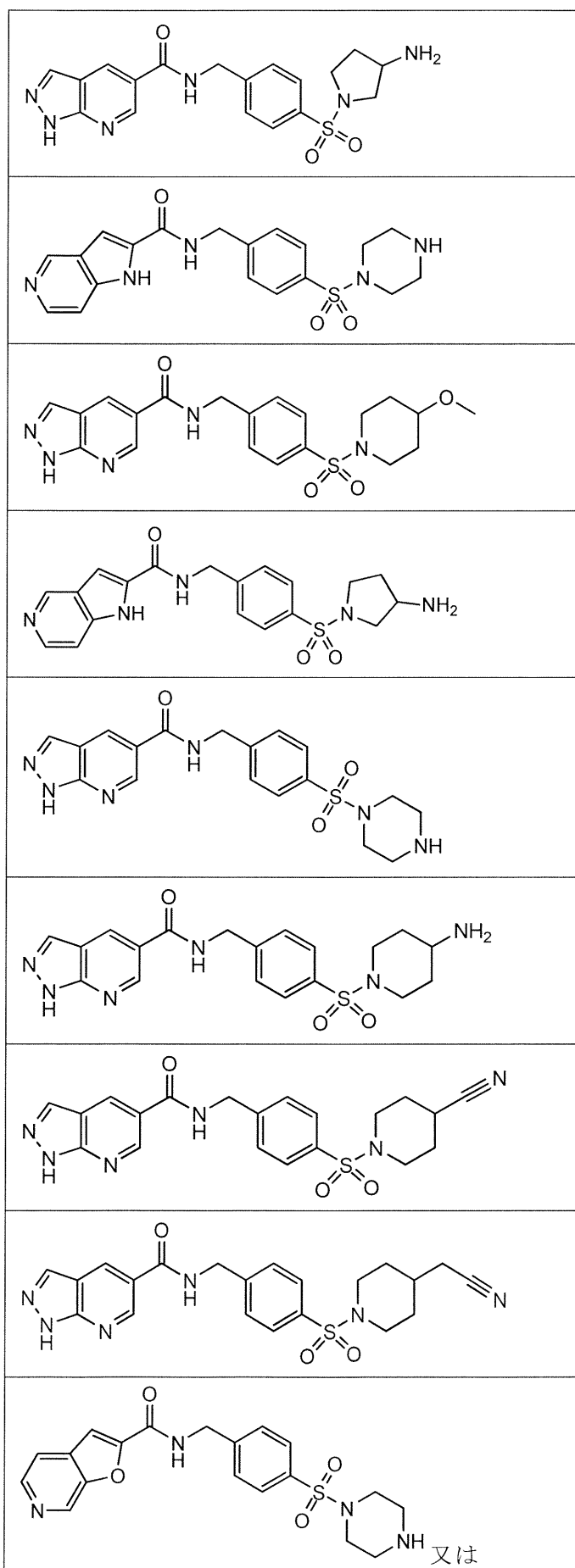
30

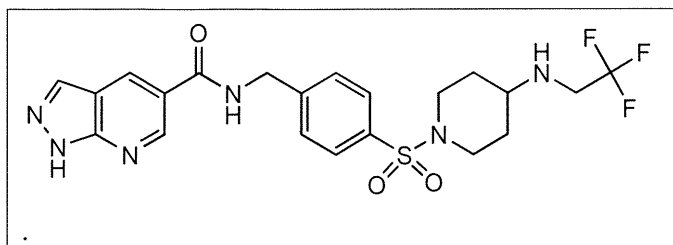
40











【請求項 2】

E が O である請求項 1 の化合物。

10

【請求項 3】

E が存在しない請求項 1 の化合物。

【請求項 4】

R が非置換である又は置換された二環式ヘテロアリールである請求項 1 の化合物。

【請求項 5】

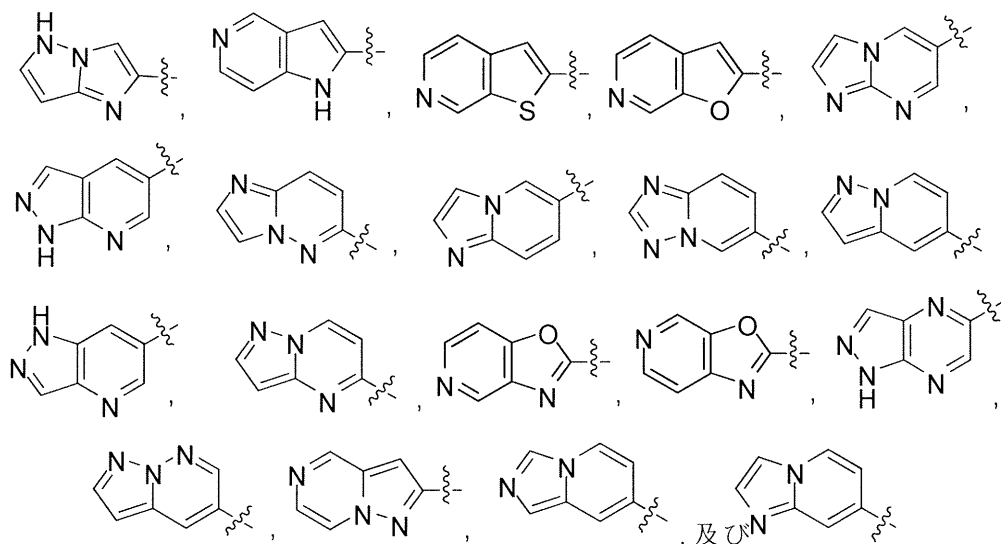
R が非置換である又は置換された 8-又は 9-員環のヘテロアリールある請求項 1 の化合物。

【請求項 6】

R が、それぞれ請求項 1 のように非置換である又は置換される

【化 3】

20



30

から成る群から選択される二環式ヘテロアリールである請求項 1 の化合物。

【請求項 7】

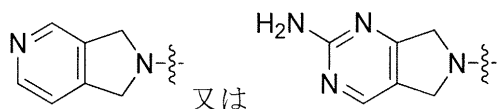
R が、非置換の又は置換されたフェニル又は単環式ヘテロアリールに縮合された 5-又は 6-員環の窒素連結ヘテロシクロアルキル環である請求項 1 の化合物。

【請求項 8】

40

R が、

【化 4】



である請求項 1 の化合物。

【請求項 9】

R¹ が、請求項 1 のように非置換である又は置換された飽和単環式窒素連結ヘテロシクロアルキルである請求項 1 の化合物。

50

【請求項 10】

飽和単環式窒素連結ヘテロシクロアルキルが、請求項 9 のように非置換である又は置換されたアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルフォリニル、ピペラジニル、アゼパニル、又はジアゼパニルである請求項 9 の化合物。

【請求項 11】

飽和単環式窒素連結ヘテロシクロアルキルが、ヒドロキシ、メトキシ、シアノ、シアノメチル、アミノ、ジフルオロエチルアミノ、メトキシエチルアミノ、シアノエチルアミノ、ヒドロキシメチル、ピロリジニル、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、トリフルオロエチル、トリフルオロメチル、シクロヘキシル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、オキセタニル、フルオロ、 $-\text{C}(\text{O})-(4\text{-メチルピペラジン-1-イル})$ 、 4-メチルピペラジニル 、 $-\text{NH}(\text{Boc})$ 、アセチル、ヒドロキシエチル、ジメチルアミノエチル、シアノエチル、メトキシエチル、 $-\text{N}(\text{Me})$ (アセチル)、ジメチルアミノ、 $-\text{C}(\text{O})$ (ジメチルアミノ) 及びオキソから成る群から独立して選択される 1 以上の R^x 基によって置換され、その際、2 つの隣接する置換基と一緒にフェニル環を形成する請求項 9 の化合物。

10

【請求項 12】

飽和単環式窒素連結ヘテロシクロアルキルが、メチル、エチル、イソプロピル、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、シアノ、フルオロ及びトリフルオロメチルから成る群から独立して選択される 1、2 又は 3 の R^x 基によって置換される請求項 9 の化合物。

【請求項 13】

R^1 が、請求項 1 のように非置換である又は置換された飽和単環式炭素連結ヘテロシクロアルキルである請求項 1 の化合物。

20

【請求項 14】

飽和単環式炭素連結ヘテロシクロアルキルが、請求項 13 にて記載されたように非置換である又は置換されたテトラヒドロピラニル、ピロリジニル、又はピペリジニルテトラヒドロフランニルである請求項 13 の化合物。

【請求項 15】

飽和単環式炭素連結ヘテロシクロアルキルが、請求項 13 にて記載されたように非置換である又は置換されたピロリジン-3-イル、テトラヒドロピラン-4-イル、テトラヒドロピラン-3-イル、ピペリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル、又はテトラヒドロフラン-3-イルである請求項 13 の化合物。

30

【請求項 16】

飽和単環式炭素連結ヘテロシクロアルキルが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、アセチル、プロピオニル、ブチル、イソブチル、ベンゾイル、メチルスルホニル、フェニルスルホニル、tert-ブトキシカルボニル、テトラヒドロピラニル、及びオキセタニルから成る群から独立して選択される 1 以上の置換基で置換される請求項 13 の化合物。

【請求項 17】

R^1 が、飽和した二環式又は三環式の窒素連結ヘテロシクロアルキルであり、前記ヘテロシクロアルキルが、縮合した、架橋した又はスピロの二環式系を含み、請求項 1 で記載されたように非置換である又は置換される請求項 1 の化合物。

40

【請求項 18】

R^1 が、請求項 17 で記載されたように非置換である又は置換される架橋した二環式窒素連結ヘテロシクロアルキルである請求項 17 の化合物。

【請求項 19】

R^1 が、一緒に C_{1-6} アルキレニル基を形成する同一の炭素又は異なる炭素上の 2 つの置換基で置換されるアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、モルフォリン、アゼパン、1,4-ジアゼパン又はアゾカンの環であり、その際、アルキレニル基の炭素原子 1 つが任意で 1 又は 2 の O、S 又は NH 基によって置き換えられ、得られる二環式ヘテロシクロアルキルが任意でさらに請求項 17 について記載されたように置換される請求項 17 の化

50

合物。

【請求項 20】

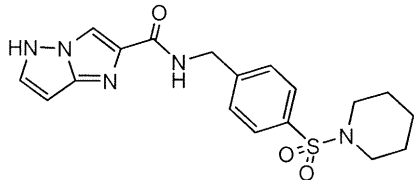
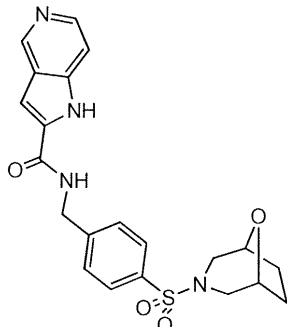
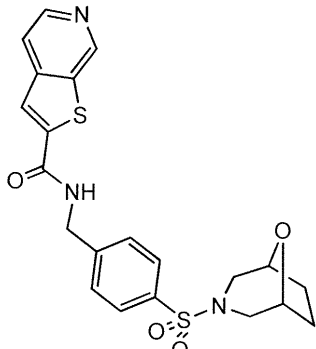
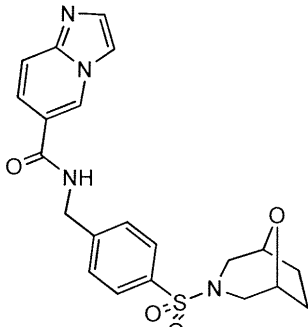
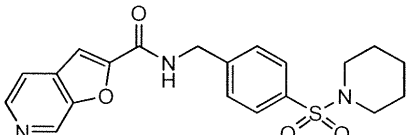
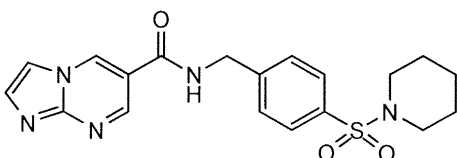
R^1 が、メチル、エチル、イソプロピル、アセチル、フルオロ、オキソ、ヒドロキシ、tert-ブトキシカルボニル、アミノ、アミノメチル、tert-ブトキシカルボニルアミノ、及びtert-ブトキシカルボニル-アミノメチルから成る群から独立して選択される1以上の置換基で置換される請求項17の化合物。

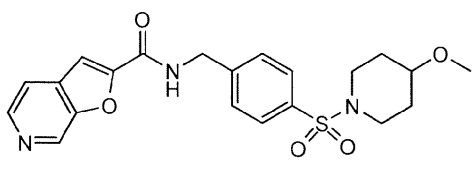
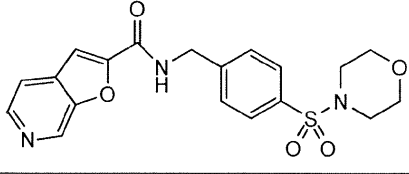
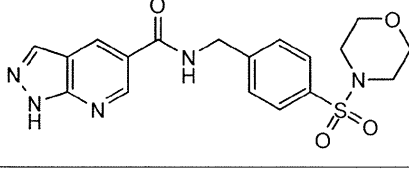
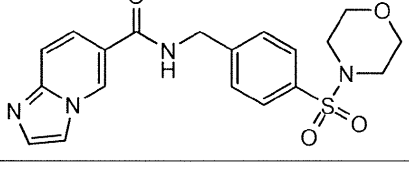
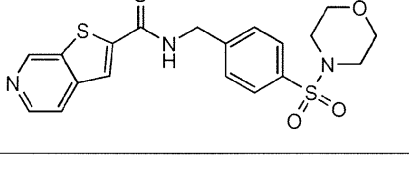
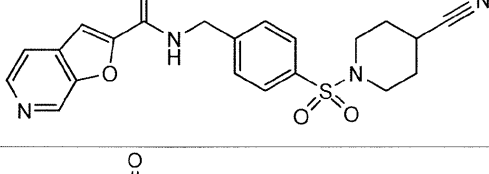
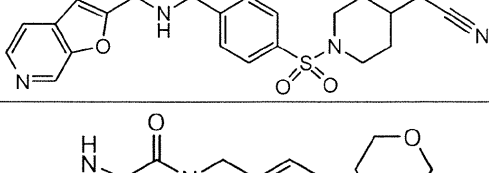
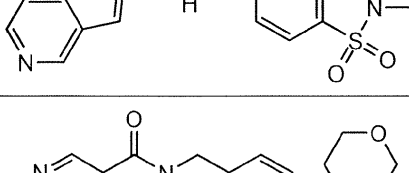
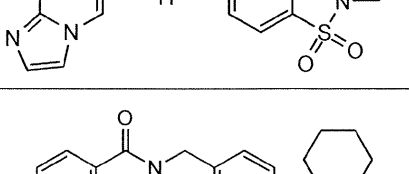
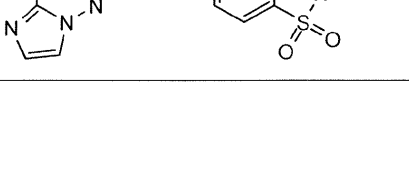
【請求項 21】

R^2 及び R^3 が双方ともHである請求項1の化合物。

【請求項 22】

【化 5】

	5H-イミダゾ[1,2-b]ピラゾール-2-カルボン酸 4-(ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド;
	1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸 4-(8-オキサ-3-アザ-ビスクロ[3.2.1]オクタン-3-スルホニル)-ベンジルアミド;
	チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸 4-(8-オキサ-3-アザ-ビスクロ[3.2.1]オクタン-3-スルホニル)-ベンジルアミド;
	イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(8-オキサ-3-アザ-ビスクロ[3.2.1]オクタン-3-スルホニル)-ベンジルアミド;
	フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸 4-(ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド;
	イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-カルボン酸 4-(ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド;

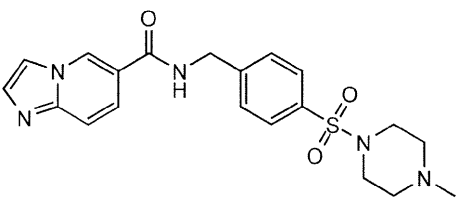
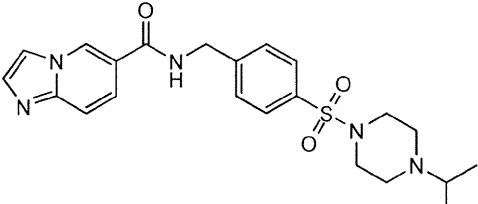
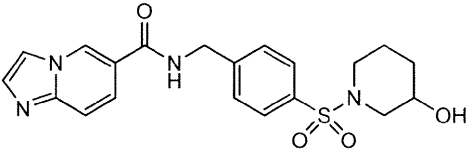
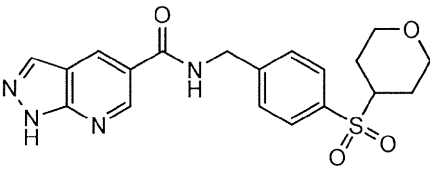
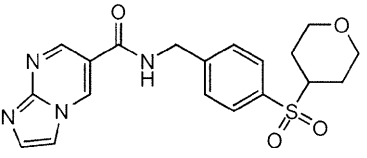
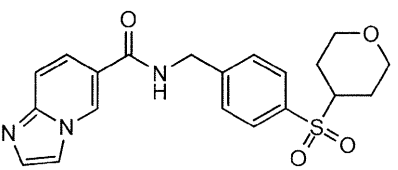
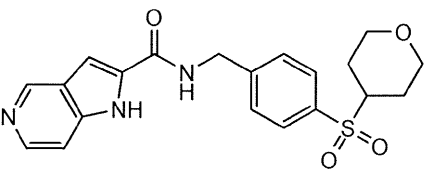
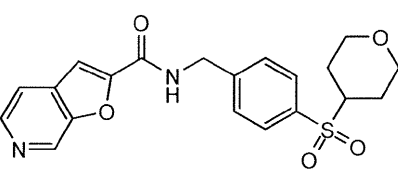
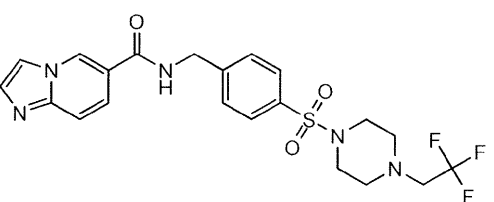
	フロ [2,3-c] ピリジン-2-カルボン酸 4-(4-メトキシ-ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド;
	フロ [2,3-c] ピリジン-2-カルボン酸 4-(モルフォリン-4-スルホニル)-ベンジルアミド;
	1H-ピラゾロ [3,4-b] ピリジン-5-カルボン酸 4-(モルフォリン-4-スルホニル)-ベンジルアミド;
	イミダゾ [1,2-a] ピリジン-6-カルボン酸 4-(モルフォリン-4-スルホニル)-ベンジルアミド;
	チエノ [2,3-c] ピリジン-2-カルボン酸 4-(モルフォリン-4-スルホニル)-ベンジルアミド;
	フロ [2,3-c] ピリジン-2-カルボン酸 4-(4-シアノ-ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド;
	フロ [2,3-c] ピリジン-2-カルボン酸 4-(4-シアノメチル-ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド;
	1H-ピロロ [3,2-c] ピリジン-2-カルボン酸 4-(モルフォリン-4-スルホニル)-ベンジルアミド;
	イミダゾ [1,2-a] プリミジン-6-カルボン酸 4-(モルフォリン-4-スルホニル)-ベンジルアミド;
	イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-6-カルボン酸 4-(ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド;

10

20

30

40

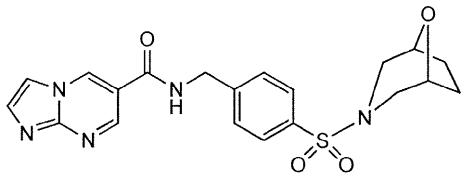
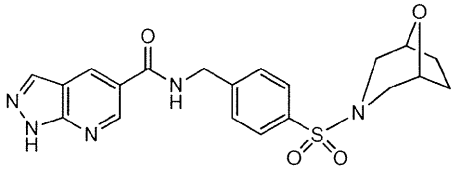
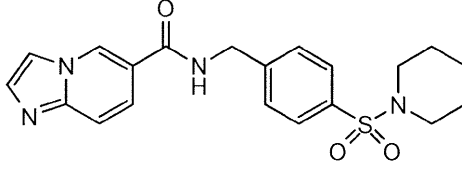
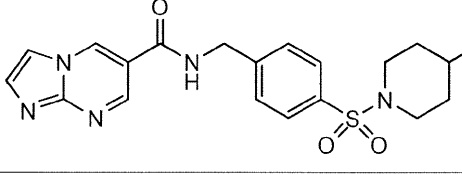
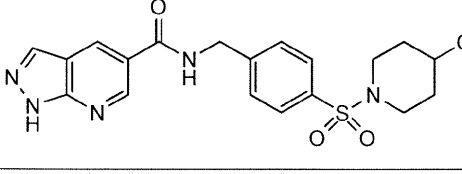
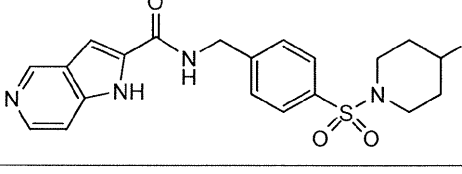
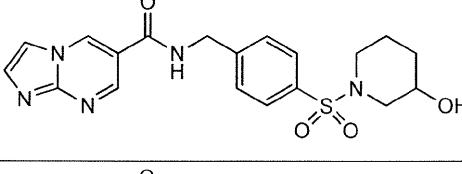
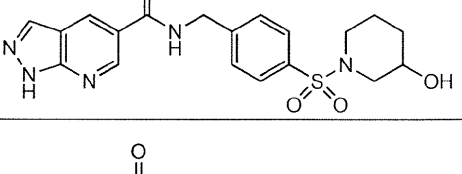
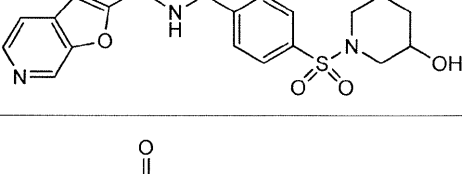
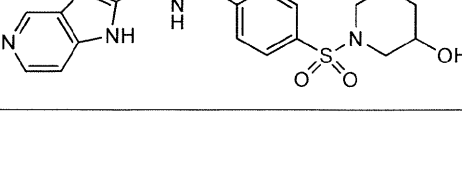
	イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(4-メチル-ピペラジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド;
	イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド;
	イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(3-ヒドロキシ-ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド (ラセミ体);
	1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸 4-(テトラヒドロ-ピラン-4-スルホニル)-ベンジルアミド;
	イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-カルボン酸 4-(テトラヒドロ-ピラン-4-スルホニル)-ベンジルアミド;
	イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(テトラヒドロ-ピラン-4-スルホニル)-ベンジルアミド;
	1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸 4-(テトラヒドロ-ピラン-4-スルホニル)-ベンジルアミド;
	フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸 4-(テトラヒドロ-ピラン-4-スルホニル)-ベンジルアミド;
	イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-[4-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-ピペラジン-1-スルホニル]-ベンジルアミド;

10

20

30

40

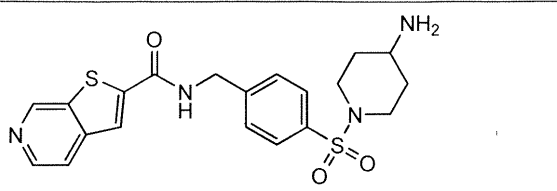
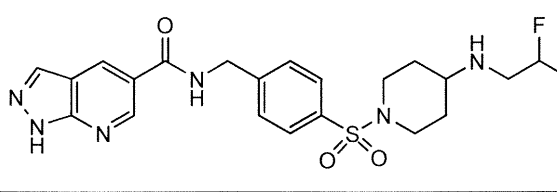
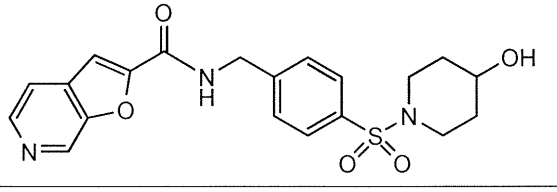
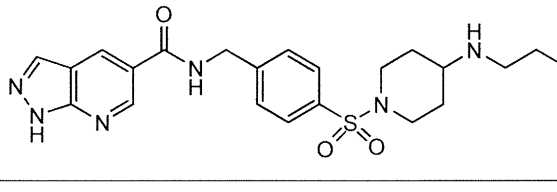
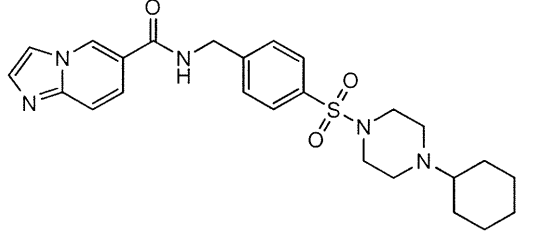
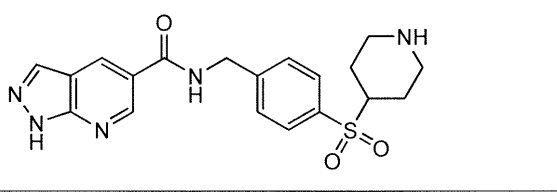
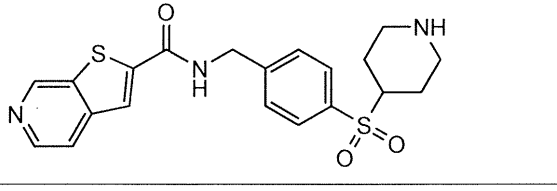
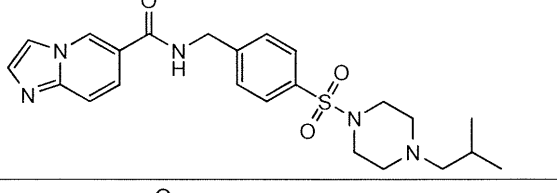
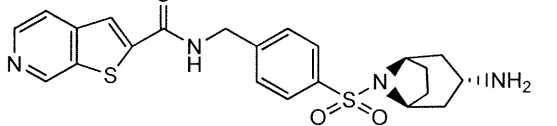
	イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-カルボン酸 4-(8-オキサ-3-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-3-スルホニル)-ベンジルアミド;
	1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸 4-(8-オキサ-3-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-3-スルホニル)-ベンジルアミド;
	イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド;
	イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-カルボン酸 4-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド;
	1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸 4-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド;
	1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸 4-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド;
	イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-カルボン酸 4-(3-ヒドロキシ-ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド (ラセミ体);
	1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸 4-(3-ヒドロキシ-ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド (ラセミ体);
	フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸 4-(3-ヒドロキシ-ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド (ラセミ体);
	1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸 4-(3-ヒドロキシ-ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド (ラセミ体);

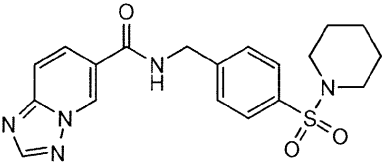
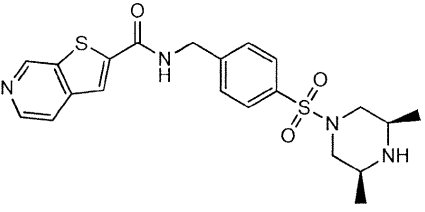
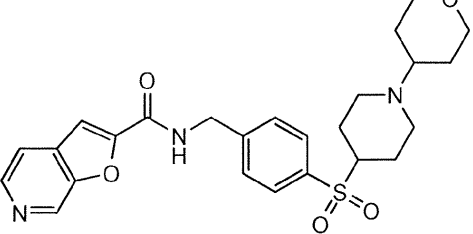
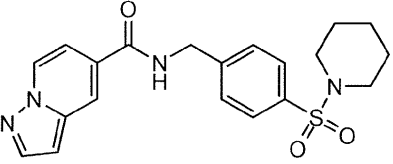
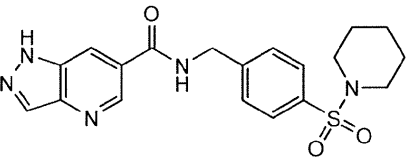
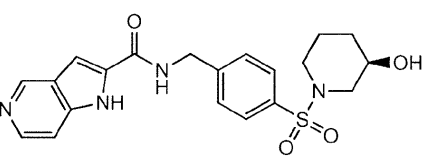
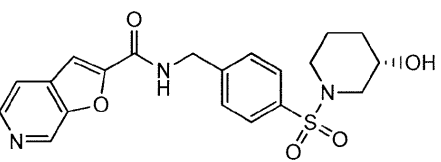
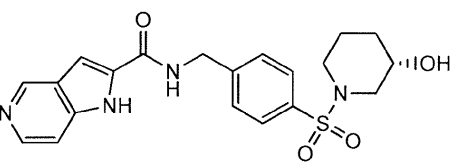
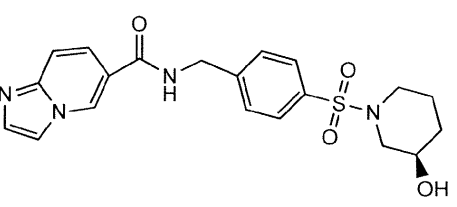
10

20

30

40

	チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボン酸 4-(4-アミノ-ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド;	
	1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボン酸 4-[4-(2, 2-ジフルオロ-エチルアミノ)-ピペリジン-1-スルホニル]-ベンジルアミド;	10
	フロ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボン酸 4-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド;	
	1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボン酸 4-[4-(2-メトキシ-エチルアミノ)-ピペリジン-1-スルホニル]-ベンジルアミド;	20
	イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-カルボン酸 4-(4-シクロヘキシル-ピペラジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド;	
	1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボン酸 4-(ピペリジン-4-スルホニル)-ベンジルアミド;	30
	チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボン酸 4-(ピペリジン-4-スルホニル)-ベンジルアミド;	
	イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-カルボン酸 4-(4-イソブチル-ピペラジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド;	40
	チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボン酸 4-((1R, 3R, 5S)-3-アミノ-8-アザ-ビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-スルホニル)-ベンジルアミド;	

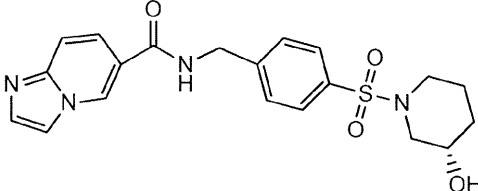
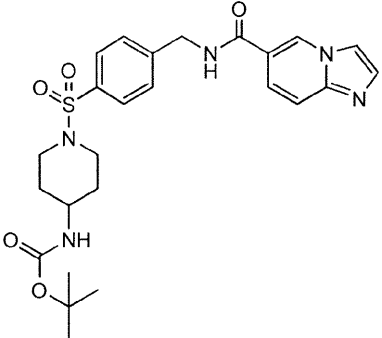
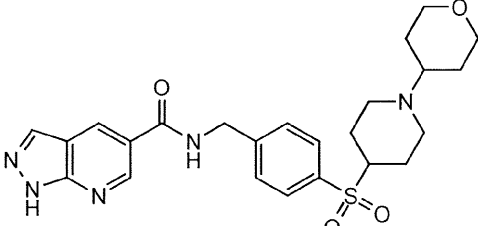
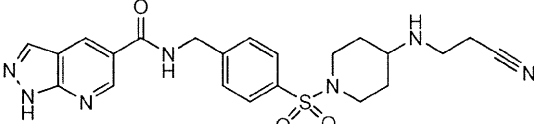
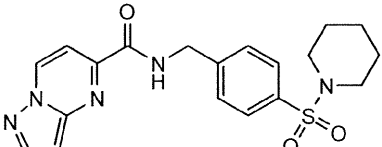
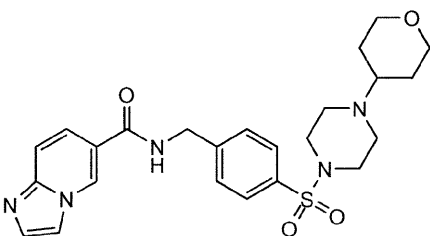
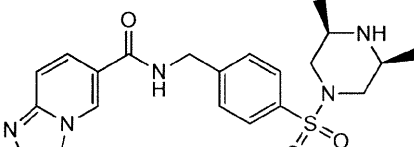
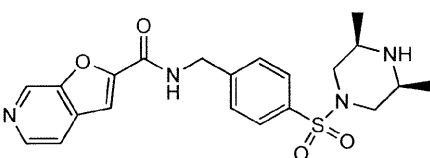
	[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド;
	チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸 4-((3R,5S)-3,5-ジメチルピペラジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド;
	フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸 4-[1-(テトラヒドロ-ピラン-4-yl)-ピペリジン-4-スルホニル]-ベンジルアミド;
	ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボン酸 4-(ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド;
	1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-6-カルボン酸 4-(ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド;
	1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸 4-((R)-3-ヒドロキシ-ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド;
	フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸 4-((S)-3-ヒドロキシ-ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド;
	1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸 4-((S)-3-ヒドロキシ-ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド;
	イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-((R)-3-ヒドロキシ-ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド;

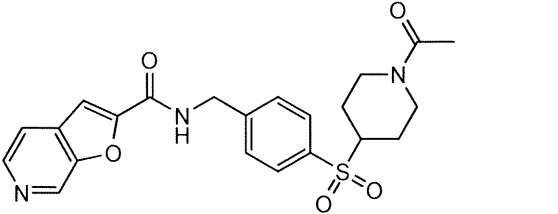
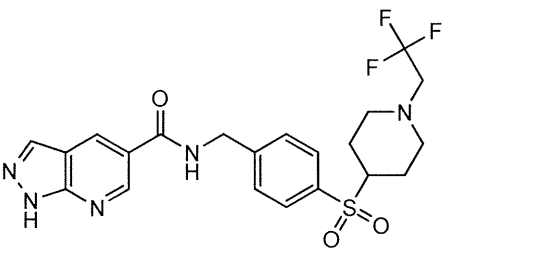
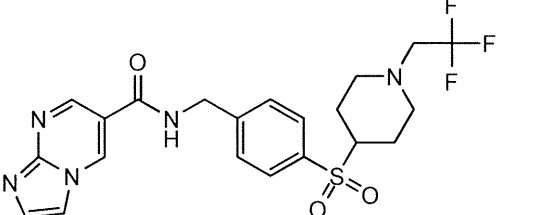
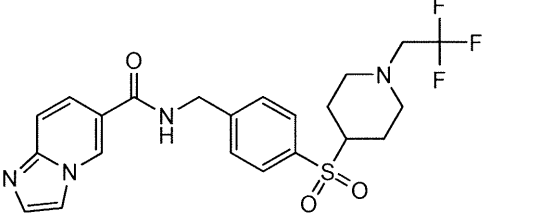
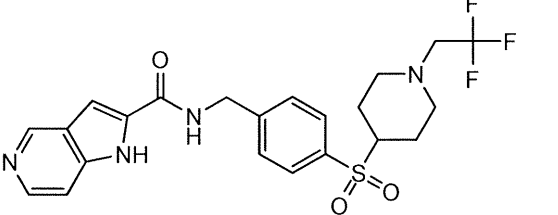
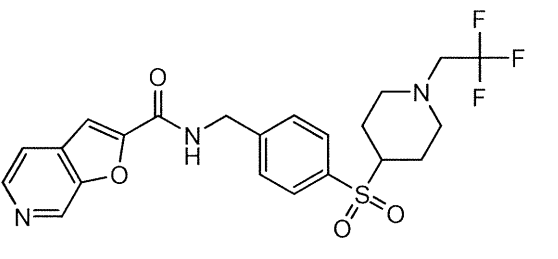
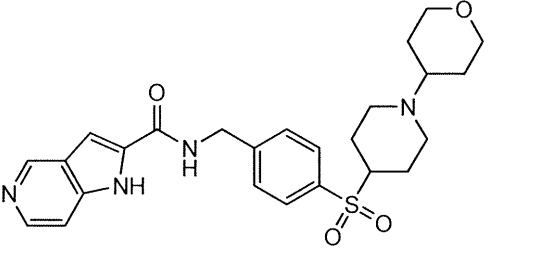
10

20

30

40

	イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-((S)-3-ヒドロキシ-ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド;	10
	[1-(4-{{(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ}-メチル}-ベンゼンスルホニル)-ピペリジン-4-イル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル;	
	1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸 4-[1-(テトラヒドロピラン-4-イル)-ピペリジン-4-スルホニル]-ベンジルアミド;	20
	1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸 4-[4-(2-シアノ-エチルアミノ)-ピペリジン-1-スルホニル]-ベンジルアミド;	
	ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-カルボン酸 4-(ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド;	30
	イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-[4-(テトラヒドロピラン-4-イル)-ピペラジン-1-スルホニル]-ベンジルアミド;	
	cis-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-((3R,5S)-3,5-ジメチルピペラジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド;	40
	cis-フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸 4-((3R,5S)-3,5-ジメチルピペラジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド;	

	フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸 4-[1-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-ピペリジン-4-スルホニル]-ベンジルアミド;
	1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸 4-[1-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-ピペリジン-4-スルホニル]-ベンジルアミド;
	イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-カルボン酸 4-[1-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-ピペリジン-4-スルホニル]-ベンジルアミド;
	イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-[1-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-ピペリジン-4-スルホニル]-ベンジルアミド;
	1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸 4-[1-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-ピペリジン-4-スルホニル]-ベンジルアミド;
	フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸 4-[1-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-ピペリジン-4-スルホニル]-ベンジルアミド;
	1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸 4-[1-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-ピペリジン-4-スルホニル]-ベンジルアミド;

10

20

30

40

	イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-[1-(テトラヒドロピラン-4-イル)-ピペリジン-4-スルホニル]-ベンジルアミド；
	cis-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-((3aR,6aS)-5,5-ジフルオロ-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]ピロール-2-スルホニル)-ベンジルアミド；
	cis-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-[(3aR,6aS)-(テトラヒドロフロ[3,4-c]ピロール-5-イル)スルホニル]-ベンジルアミド；
	イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(ヘキサヒドロフロ[2,3-c]ピロール-5-スルホニル)-ベンジルアミド (ジアステレオマーの混合物)；
	cis-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(4,4-ジフルオロ-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]ピロール-2-スルホニル)-ベンジルアミド (異性体 A)；
	cis-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(4,4-ジフルオロ-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]ピロール-2-スルホニル)-ベンジルアミド (異性体 B)；
	1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸 4-[(S)-(テトラヒドロフラン-3-イル)スルホニル]-ベンジルアミド；
	イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-カルボン酸 4-[(S)-(テトラヒドロフラン-3-イル)スルホニル]-ベンジルアミド；
	イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-[(S)-(テトラヒドロフラン-3-イル)スルホニル]-ベンジルアミド；

10

20

30

40

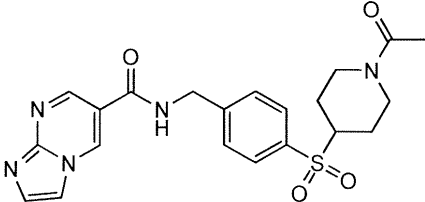
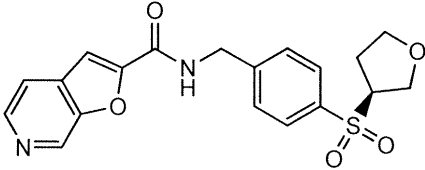
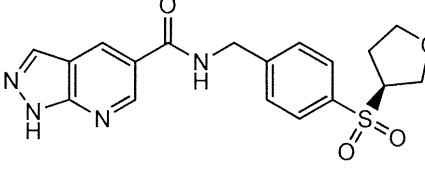
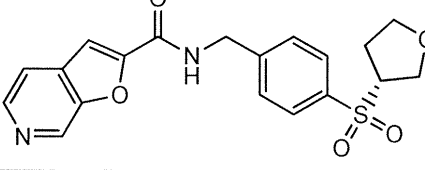
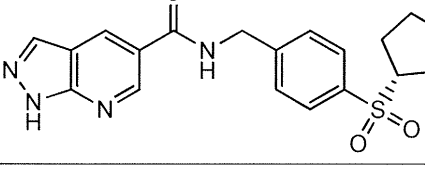
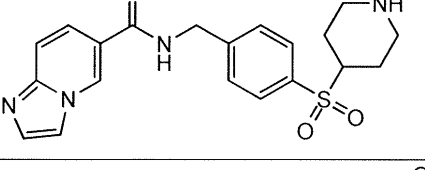
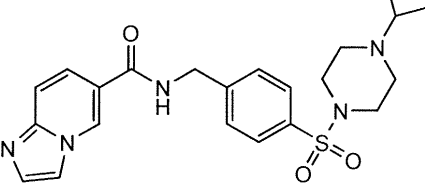
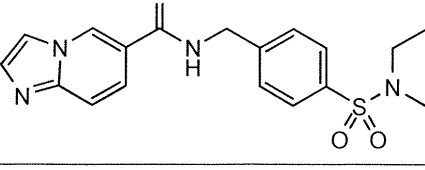
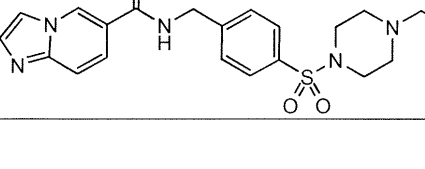
	イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-カルボン酸 4-[1-(テトラヒドロピラン-4-イル)-ピペリジン-4-スルホニル]-ベンジルアミド；
	1H-ピロロ [3,2-c] ピリジン-2-カルボン酸 4-[(R)-(テトラヒドロフラン-3-イル) スルホニル]-ベンジルアミド；
	イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-カルボン酸 4-[(R)-(テトラヒドロフラン-3-イル) スルホニル]-ベンジルアミド；
	イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-[(R)-(テトラヒドロフラン-3-イル) スルホニル]-ベンジルアミド；
	フロ [2,3-c] ピリジン-2-カルボン酸 4-((R)-3-ヒドロキシ-ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド；
	イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-[(3R,5S)-3,5-ジメチル 4-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-ピペラジン-1-スルホニル]-ベンジルアミド；
	イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-[(1S,4S)-(2-オキサ-5-アザ-ビスクロ [2.2.1] ヘプト-5-イル) スルホニル]-ベンジルアミド；
	1H-ピラゾロ [3,4-b] ピリジン-5-カルボン酸 4-(1-アセチル-ピペリジン-4-スルホニル)-ベンジルアミド；

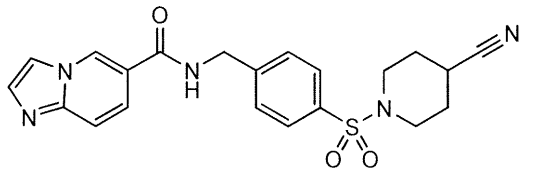
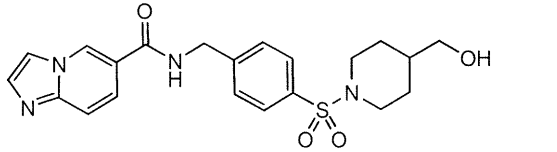
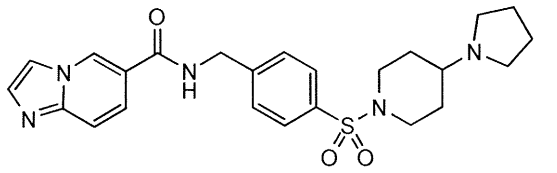
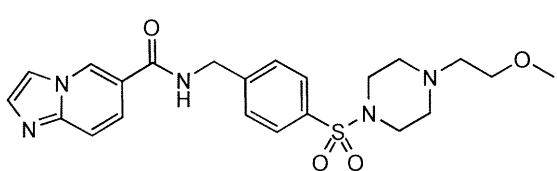
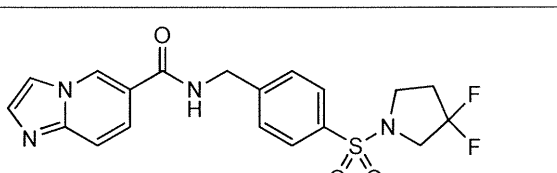
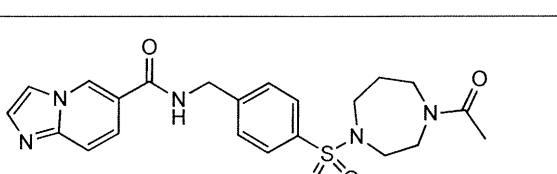
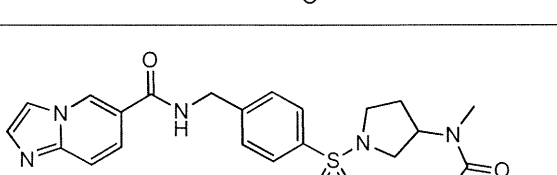
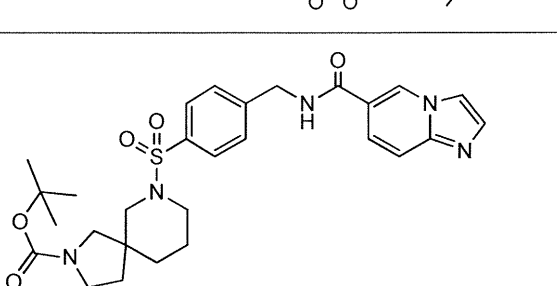
10

20

30

40

	イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(1-アセチル-ピペリジン-4-スルホニル)-ベンジルアミド;	
	フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸 4-[(S)-(テトラヒドロフラン-3-イル)スルホニル]-ベンジルアミド;	10
	1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸 4-[(S)-(テトラヒドロフラン-3-イル)スルホニル]-ベンジルアミド;	
	フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸 4-[(R)-(テトラヒドロフラン-3-イル)スルホニル]-ベンジルアミド;	20
	1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸 4-[(R)-(テトラヒドロフラン-3-イル)スルホニル]-ベンジルアミド;	
	イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(ピペリジン-4-スルホニル)-ベンジルアミド;	30
	イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド;	
	イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(4-アセチル-ピペラジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド;	40
	イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-[4-(2-ヒドロキシ-エチル)-ピペラジン-1-スルホニル]-ベンジルアミド;	

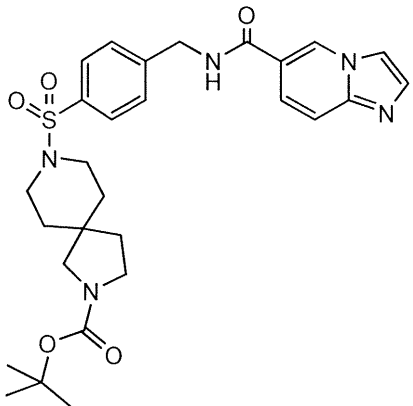
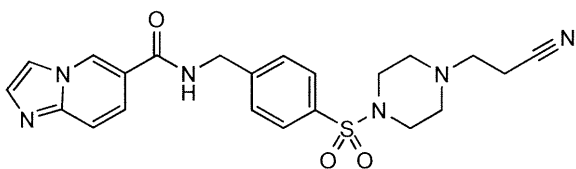
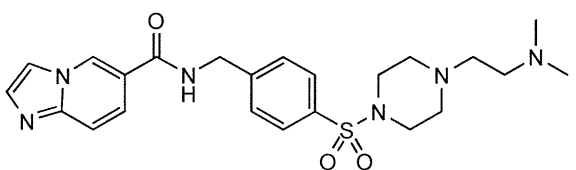
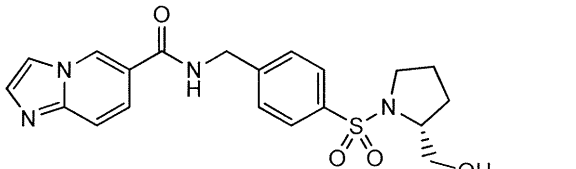
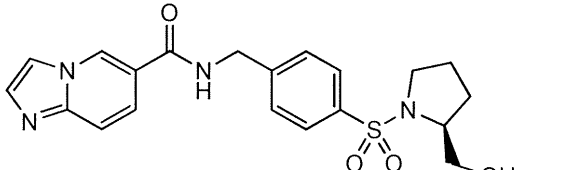
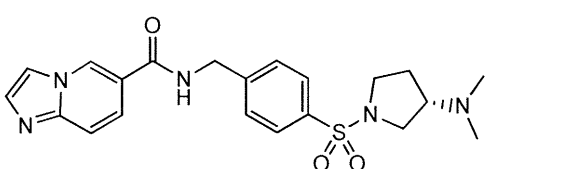
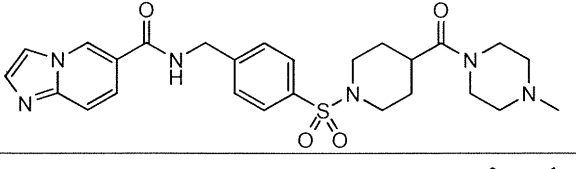
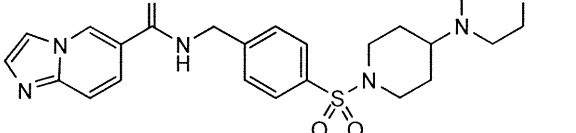
	イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(4-シアノ-ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド;
	イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(4-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド;
	イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド;
	イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-[4-(2-メトキシ-エチル)-ピペラジン-1-スルホニル]-ベンジルアミド;
	イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(3,3-ジフルオロ-ピロリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド;
	イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(4-アセチル-[1,4]ジアゼパン-1-スルホニル)-ベンジルアミド;
	イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-[3-(アセチル-メチル-アミノ)-ピロリジン-1-スルホニル]-ベンジルアミド (ラセミ体);
	7-(4-{[(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-メチル}-ベンゼンスルホニル)-2,7-ジアザ-スピロ[4.5]デカン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (ラセミ体);

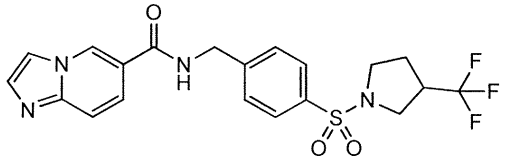
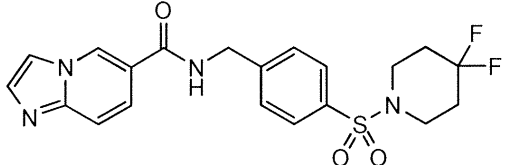
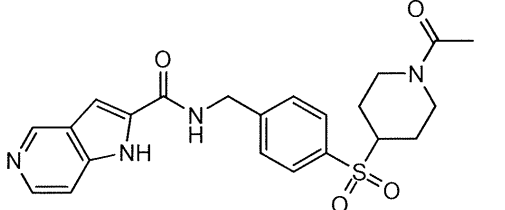
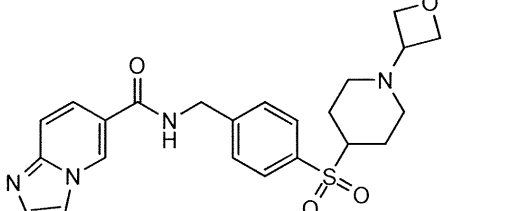
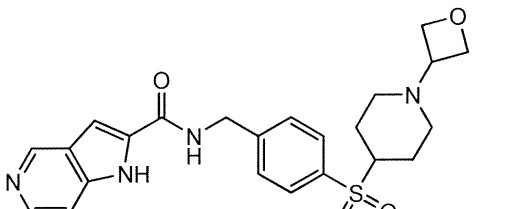
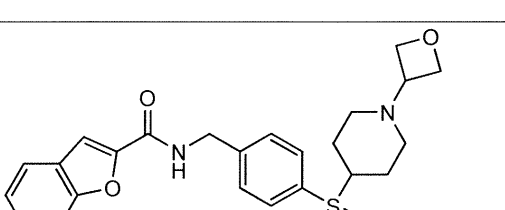
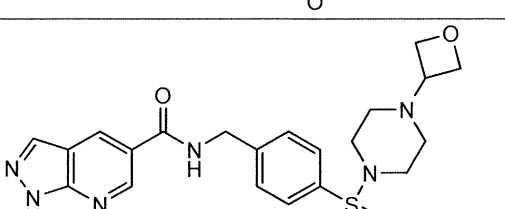
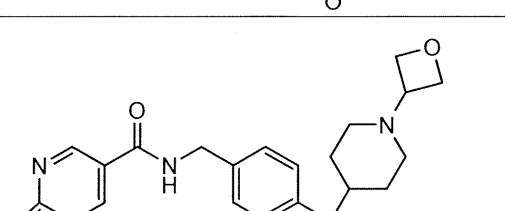
10

20

30

40

	8-(4-{[(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-メチル}-ベンゼンスルホニル)-2, 8-ジアザ-スピロ[4.5]デカン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル;
	イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-[4-(2-シアノ-エチル)-ピペラジン-1-スルホニル]-ベンジルアミド;
	イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-[4-(2-ジメチルアミノ-エチル)-ピペラジン-1-スルホニル]-ベンジルアミド;
	イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-((R)-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド;
	イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-((S)-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド;
	イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-((S)-3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド;
	イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-ピペリジン-1-スルホニル]-ベンジルアミド;
	イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-スルホニル]-ベンジルアミド;

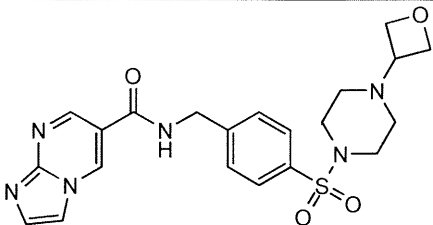
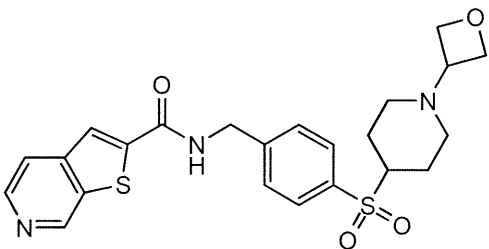
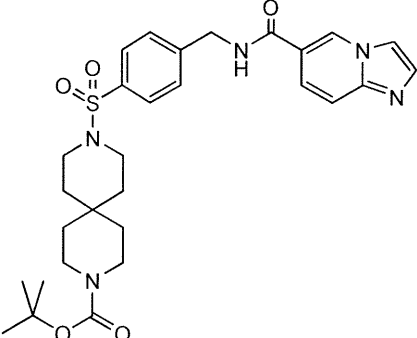
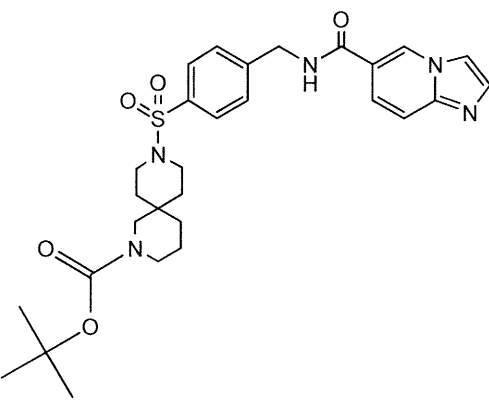
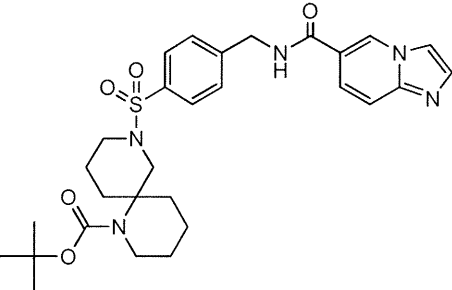
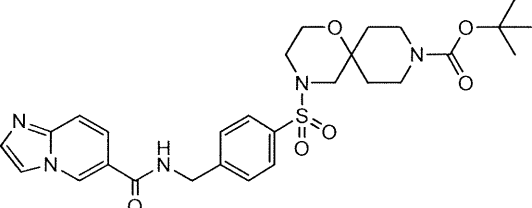
	イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(3-トリフルオロメチル-ピロリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド (ラセミ体);
	イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド;
	1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸 4-(1-アセチル-ピペリジン-4-スルホニル)-ベンジルアミド;
	イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(1-オキセタン-3-イル-ピペリジン-4-スルホニル)-ベンジルアミド;
	1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸 4-(1-オキセタン-3-イル-ピペリジン-4-スルホニル)-ベンジルアミド;
	フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸 4-(1-オキセタン-3-イル-ピペリジン-4-スルホニル)-ベンジルアミド;
	1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸 4-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド;
	イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-カルボン酸 4-(1-オキセタン-3-イル-ピペリジン-4-スルホニル)-ベンジルアミド;

10

20

30

40

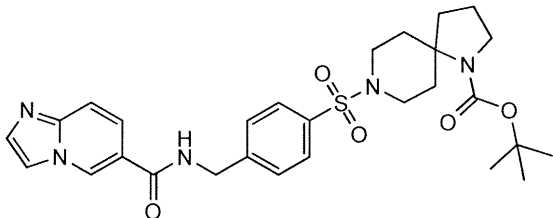
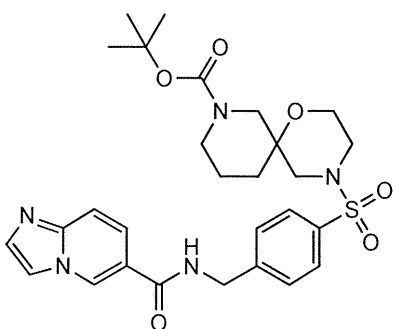
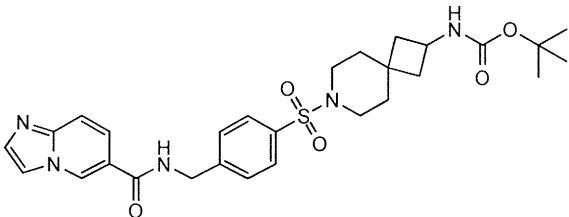
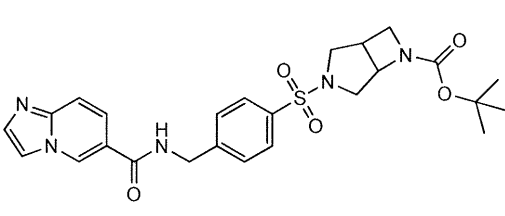
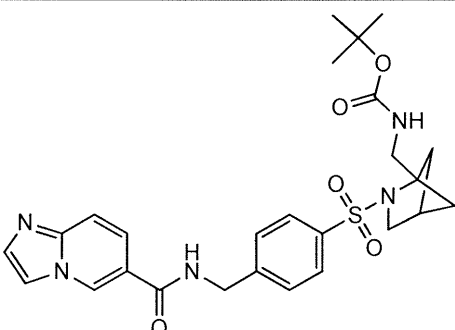
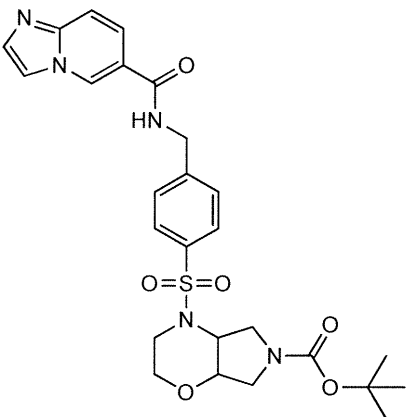
	イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-カルボン酸 4-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド;
	チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸 4-(1-オキセタン-3-イル-ピペリジン-4-スルホニル)-ベンジルアミド;
	9-(4-[[[(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-メチル]-ベンゼンスルホニル)-3,9-ジアザ-スピロ[5.5]ウンデカン 3-カルボン酸 tert-ブチルエステル;
	9-(4-[[[(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-メチル]-ベンゼンスルホニル)-2,9-ジアザ-スピロ[5.5]ウンデカン 2-カルボン酸 tert-ブチルエステル;
	8-(4-[[[(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-メチル]-ベンゼンスルホニル)-1,8-ジアザ-スピロ[5.5]ウンデカン 1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (ラセミ体);
	4-(4-[[[(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-メチル]-ベンゼンスルホニル)-1-オキサ-4,9-ジアザ-スピロ[5.5]ウンデカン 9-カルボン酸 tert-ブチルエステル;

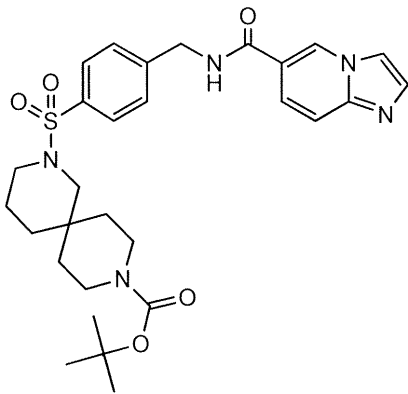
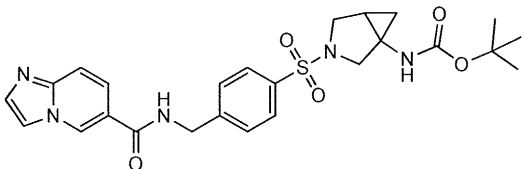
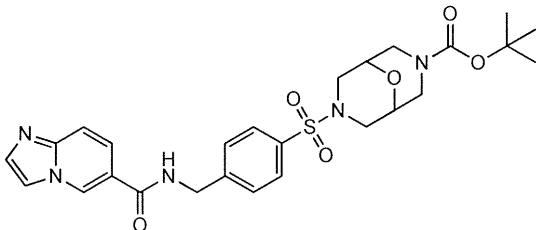
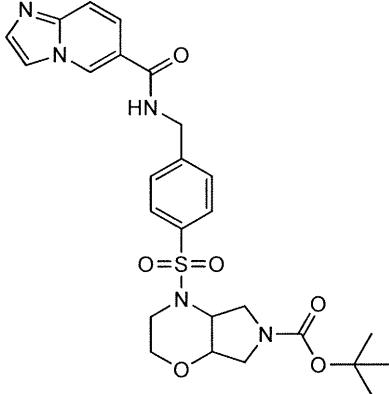
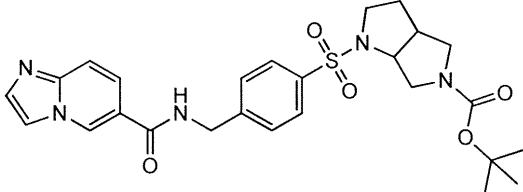
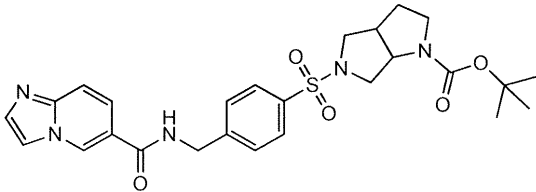
10

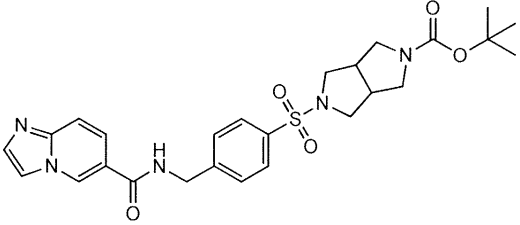
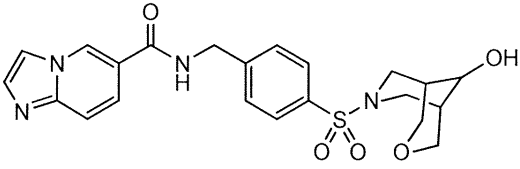
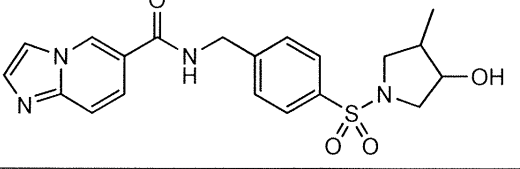
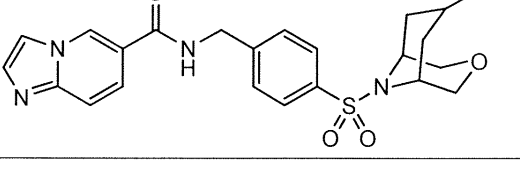
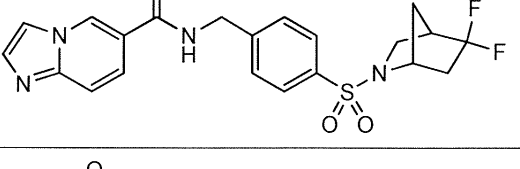
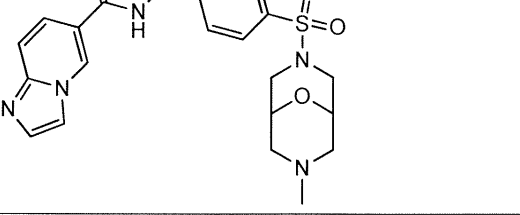
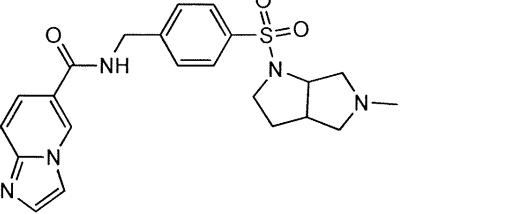
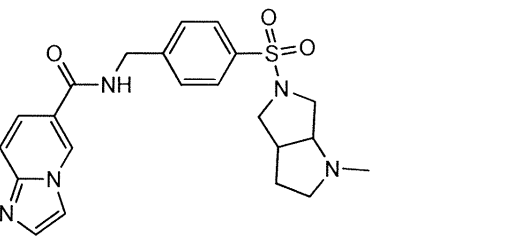
20

30

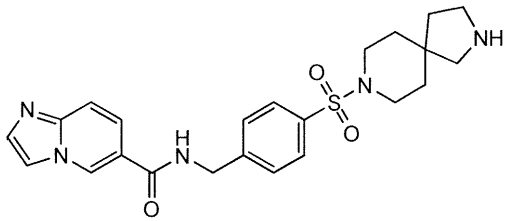
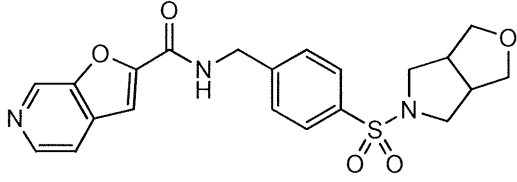
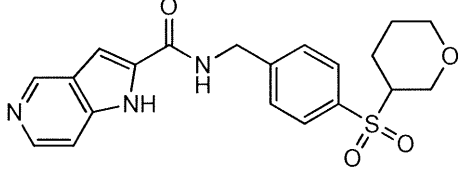
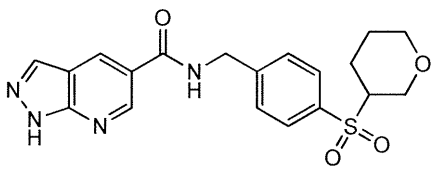
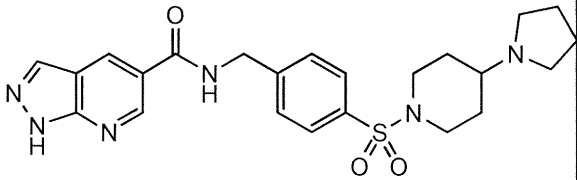
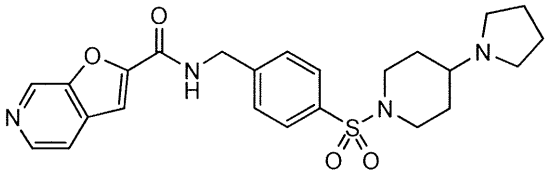
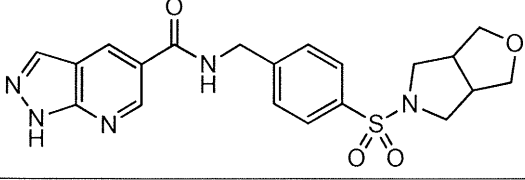
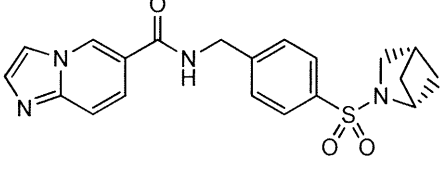
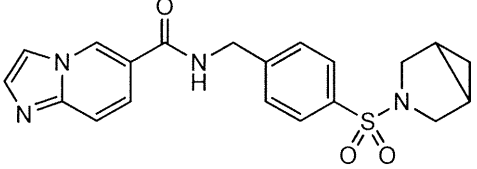
40

	8-(4-{{(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ}-メチル}-ベンゼンスルホニル)-1,8-ジアザ-スピロ[4.5]デカン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル;	
	4-(4-{{(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ}-メチル}-ベンゼンスルホニル)-1-オキサ-4,8-ジアザ-スピロ[5.5]ウンデカン-8-カルボン酸 tert-ブチルエステル (ラセミ体);	10
	[7-(4-{{(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ}-メチル}-ベンゼンスルホニル)-7-アザ-スピロ[3.5]ノン-2-イル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル;	20
	cis-3-(4-{{(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ}-メチル}-ベンゼンスルホニル)-3,6-ジアザ-ビスクロ[3.2.0]ヘプタン-6-カルボン酸 tert-ブチルエステル (ラセミ体);	
	[2-(4-{{(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ}-メチル}-ベンゼンスルホニル)-2-アザ-ビスクロ[2.1.1]ヘックス-1-イルメチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル;	30
	cis-4-(4-{{(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ}-メチル}-ベンゼンスルホニル)-ヘキサヒドロ-ピロロ[3,4-b][1,4]オキサジン-6-カルボン酸 tert-ブチルエステル (ラセミ体);	40

	2-(4-{[(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-メチル}-ベンゼンスルホニル)-2,9-ジアザ-スピロ[5.5]ウンデカン 9-カルボン酸 tert-ブチルエステル;
	cis-3-(4-{[(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-メチル}-ベンゼンスルホニル)-3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘックス-1-イル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (ラセミ体);
	cis-7-(4-{[(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-メチル}-ベンゼンスルホニル)-9-オキサ-3,7-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸 tert-ブチルエステル (ラセミ体);
	cis-4-(4-{[(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-メチル}-ベンゼンスルホニル)-ヘキサヒドロ-ピロロ[3,4-b][1,4]オキサジン-6-カルボン酸 tert-ブチルエステル (ラセミ体);
	cis-1-(4-{[(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-メチル}-ベンゼンスルホニル)-ヘキサヒドロ-ピロロ[3,4-b]ピロール-5-カルボン酸 tert-ブチルエステル (ラセミ体);
	cis-5-(4-{[(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-メチル}-ベンゼンスルホニル)-ヘキサヒドロ-ピロロ[3,4-b]ピロール-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (ラセミ体);

	cis-5-(4-[(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-メチル}-ベンゼンスルホニル)-ヘキサヒドロ-ピロロ[3,4-c]ピロール-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (ラセミ体);	
	イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(9-ヒドロキシ-3-オキサ-7-アザ-ビスクロ[3.3.1]ノナン-7-スルホニル)-ベンジルアミド (ジアステレオマーの混合物);	10
	trans-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(3-ヒドロキシ-4-メチル-ピロリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド (ラセミ体);	
	cis-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(7-ヒドロキシ-3-オキサ-9-アザ-ビスクロ[3.3.1]ノナン-9-スルホニル)-ベンジルアミド (ラセミ体);	20
	cis-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(5,5-ジフルオロ-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-スルホニル)-ベンジルアミド (ラセミ体);	
	cis-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(7-メチル-9-オキサ-3,7-ジアザ-ビスクロ[3.3.1]ノナン-3-スルホニル)-ベンジルアミド (ラセミ体);	30
	cis-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(5-メチル-ヘキサヒドロ-ピロロ[3,4-b]ピロール-1-スルホニル)-ベンジルアミド (ラセミ体);	40
	cis-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(1-メチル-ヘキサヒドロ-ピロロ[3,4-b]ピロール-5-スルホニル)-ベンジルアミド (ラセミ体);	

	イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(4-(4-ヒドロキシ-4-メチル-ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド；
	イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(ヘキサヒドロ-フロ[3,2-c]ピリジン-5-スルホニル)-ベンジルアミド (ジアステレオマーの混合物)；
	cis-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(6,6-ジフルオロ-3-アザ-ビスクロ[3.2.0]ヘプタン-3-スルホニル)-ベンジルアミド (ラセミ体)；
	ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルボン酸 4-(ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド；
	フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸 4-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド；
	フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸 4-((S)-3-ヒドロキシ-ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド；
	フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸 4-((R)-3-ヒドロキシ-ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド；

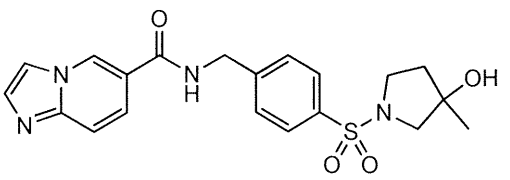
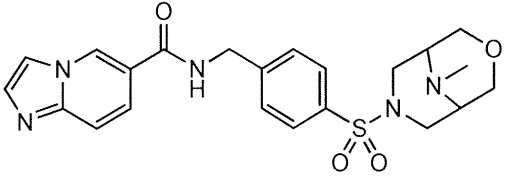
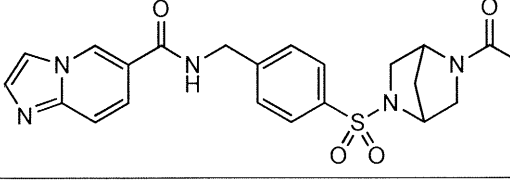
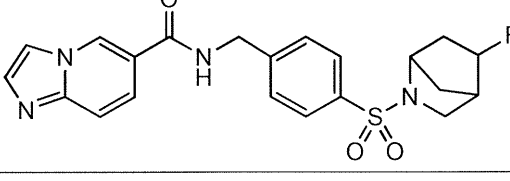
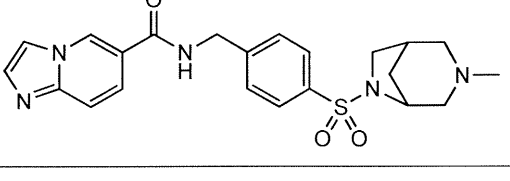
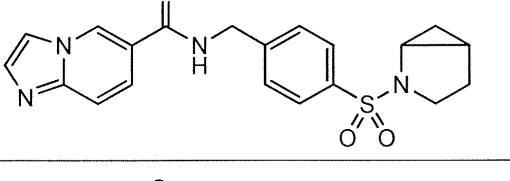
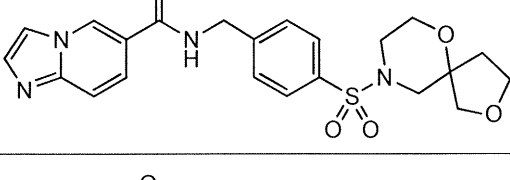
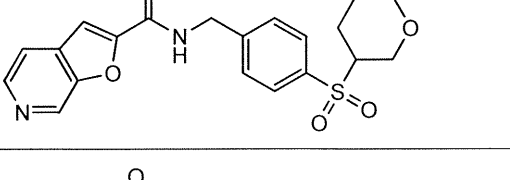
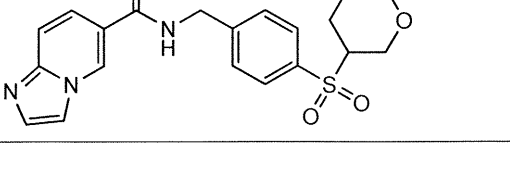
	イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(2,8-ジアザ-スピロ[4.5]デカン-8-スルホニル)-ベンジルアミド;
	フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸 4-(テトラヒドロフロ[3,4-c]ピロール-5-スルホニル)-ベンジルアミド (ジアステレオマーの混合物);
	1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸 4-(テトラヒドロピラン-3-スルホニル)-ベンジルアミド (ラセミ体);
	1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸 4-(テトラヒドロピラン-3-スルホニル)-ベンジルアミド (ラセミ体);
	1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸 4-(4-(4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド;
	フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸 4-(4-(4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド;
	1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸 4-(テトラヒドロフロ[3,4-c]ピロール-5-スルホニル)-ベンジルアミド (ジアステレオマーの混合物);
	イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(2-アザ-ビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-スルホニル)-ベンジルアミド;
	イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-スルホニル)-ベンジルアミド;

10

20

30

40

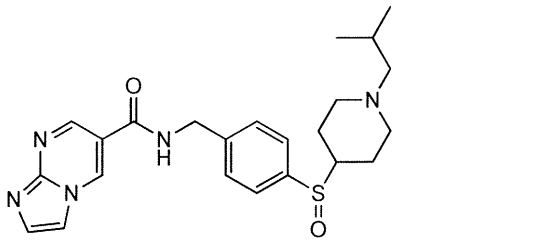
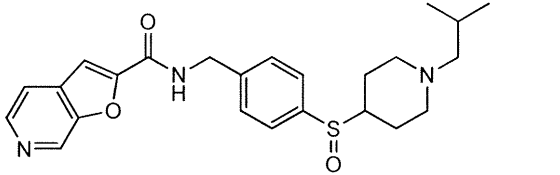
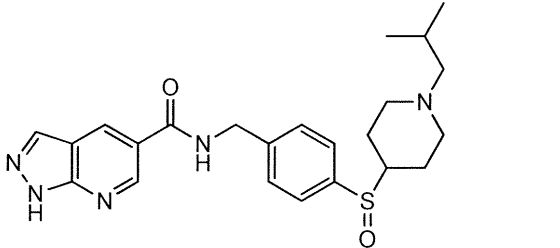
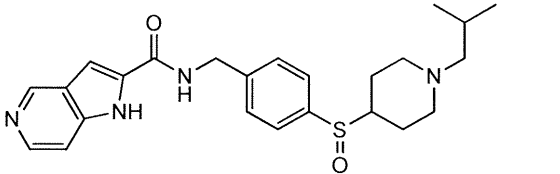
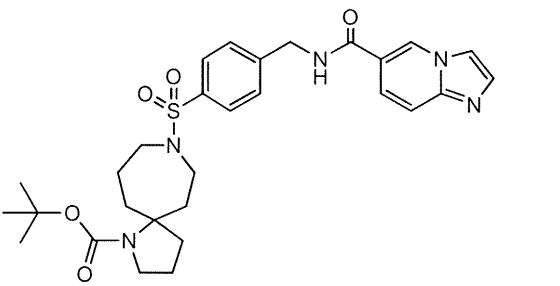
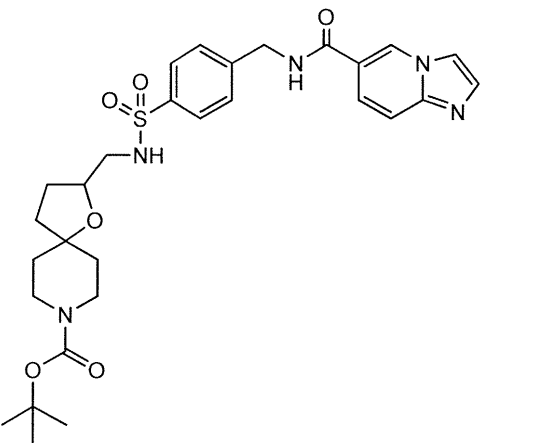
	イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(3-ヒドロキシ-3-メチル-フェニル)-ベンジルアミド (ラセミ体);
	cis-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(9-メチル-3-オキサ-7,9-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン-7-スルホニル)-ベンジルアミド (ラセミ体);
	cis-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(5-アセチル-2,5-ジアザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-スルホニル)-ベンジルアミド (ラセミ体)
	cis-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(5-フルオロ-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-スルホニル)-ベンジルアミド (ラセミ体);
	cis-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(3-メチル-3,6-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-6-スルホニル)-ベンジルアミド (ラセミ体);
	cis-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(2-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-スルホニル)-ベンジルアミド (ラセミ体);
	イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(2,6-ジオキサ-9-アザ-スピロ[4.5]デカン-9-スルホニル)-ベンジルアミド (ラセミ体);
	フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸 4-(テトラヒドロ-ピラン-3-スルホニル)-ベンジルアミド (ラセミ体);
	イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(テトラヒドロ-ピラン-3-スルホニル)-ベンジルアミド (ラセミ体);

10

20

30

40

	イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-カルボン酸 4-(1-イソブチル-ピペリジン-4-スルフィニル)-ベンジルアミド (ラセミ体);
	フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸 4-(1-イソブチル-ピペリジン-4-スルフィニル)-ベンジルアミド (ラセミ体);
	1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸 4-(1-イソブチル-ピペリジン-4-スルフィニル)-ベンジルアミド (ラセミ体);
	1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸 4-(1-イソブチル-ピペリジン-4-スルフィニル)-ベンジルアミド (ラセミ体);
	8-(4-{[(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-メチル}-ベンゼンスルホニル)-1,8-ジアザ-スピロ[4.6]ウンデカン 1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (ラセミ体);
	3-[(4-{[(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-メチル}-ベンゼンスルホニルアミノ)-メチル]-1-オキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチルエステル (ラセミ体);

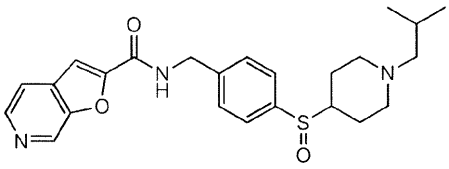
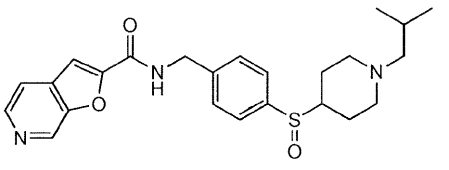
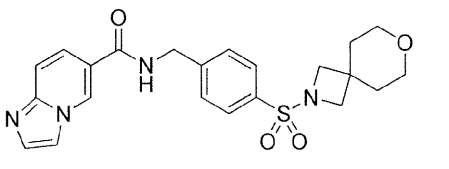
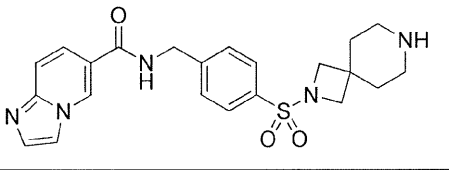
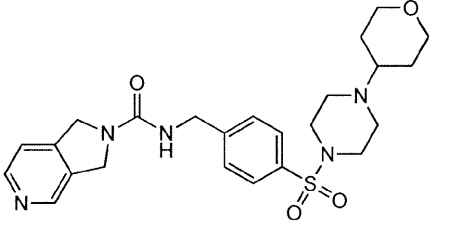
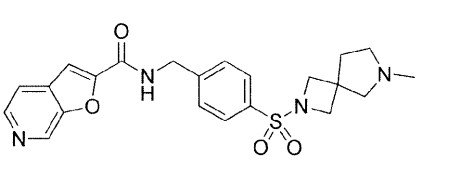
10

20

30

40

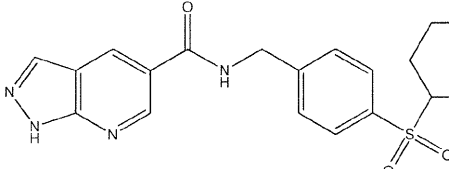
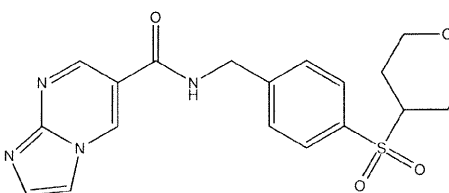
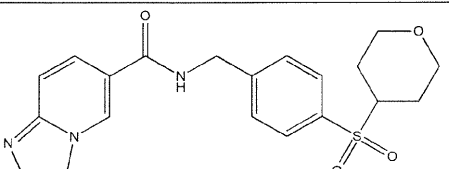
	1-(4-{{[(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-メチル}-ベンゼンスルホニル)-1,8-ジアザ-スピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチルエステル;
	3-[1-(4-{{[(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-メチル}-ベンゼンスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (ジアステレオマーの混合物);
	N-(4-(1-イソブチルピペリジン-4-イルスルフィニル)ベンジル)H-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド (ラセミ体);
	N-[[4-[(1-イソブチル-4-ピペリジル)スルフィニル]フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-カルボキサミド;
	N-[[4-[(1-イソブチル-4-ピペリジル)スルフィニル]フェニル]メチル]フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド;
	N-[[4-[(1-イソブチル-4-ピペリジル)スルフィニル]フェニル]メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド;
	N-[[4-[(1-イソブチル-4-ピペリジル)スルフィニル]フェニル]メチル]-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミド;

	N-[[4-[(1-イソブチル-4-ピペリジル)スルフィニル]フェニル]メチル]フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド (単一異性体);
	N-[[4-[(1-イソブチル-4-ピペリジル)スルフィニル]フェニル]メチル]フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド (単一異性体);
	N-[[4-(8-オキサ-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イルスルホニル)フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド;
	N-[[4-(2,8-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イルスルホニル)フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド;
	N-[[4-(4-テトラヒドロピラン-4-イルピペラジン-1-イル)スルホニル]フェニル]メチル]-1,3-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド;
	N-[[4-[(6-メチル-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)スルホニル]フェニル]メチル]フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド;

10

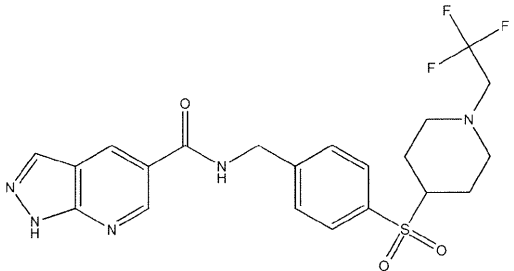
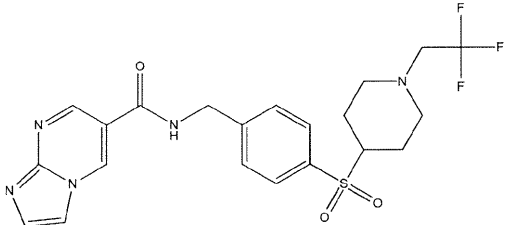
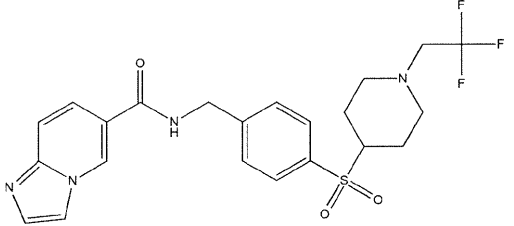
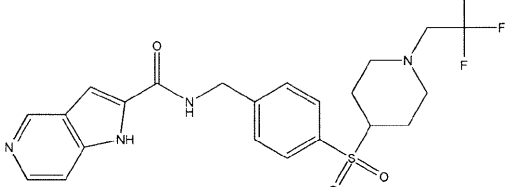
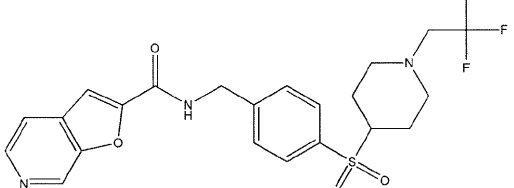
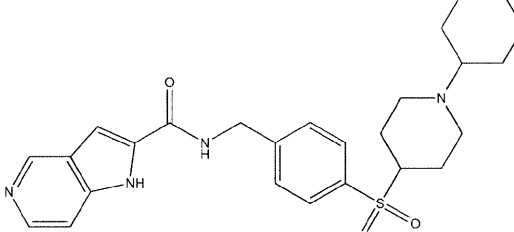
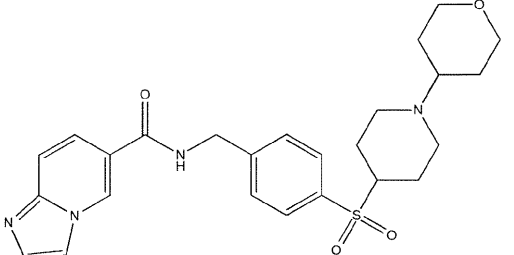
20

30

	N-[(4-テトラヒドロピラン-4-イルスルホニル)フェニル]メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド;
	N-[(4-テトラヒドロピラン-4-イルスルホニル)フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-カルボキサミド;
	N-[(4-テトラヒドロピラン-4-イルスルホニル)フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド;

40

40

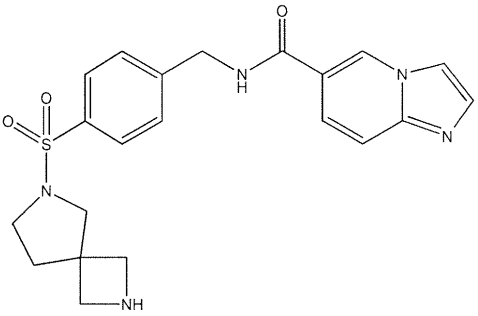
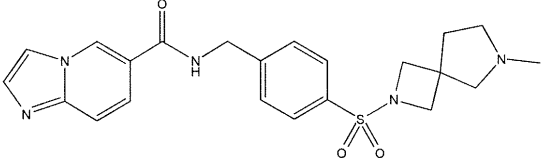
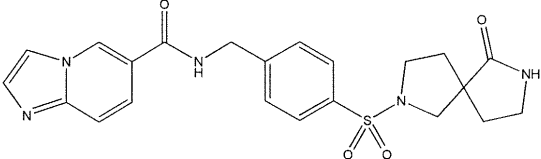
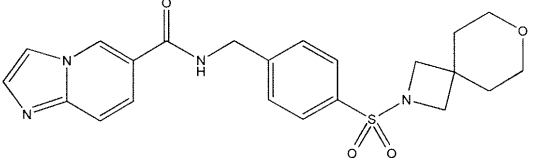
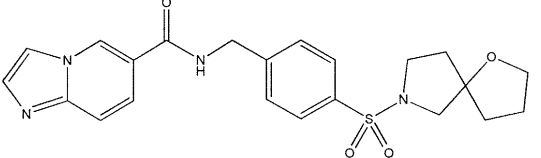
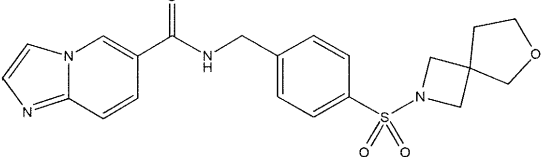
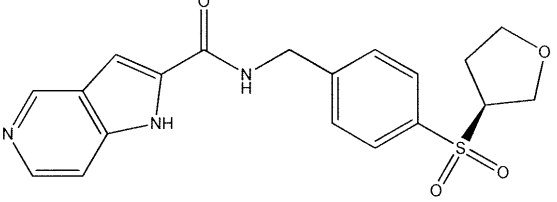
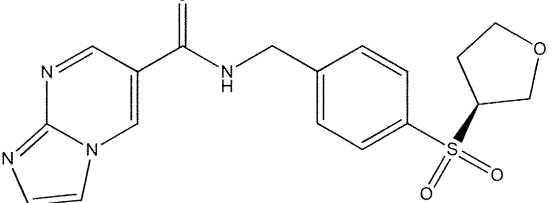
	N-[[4-[[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4-ピペリジル]スルホニル]フェニル]メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド;
	N-[[4-[[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4-ピペリジル]スルホニル]フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-カルボキサミド;
	N-[[4-[[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4-ピペリジル]スルホニル]フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド;
	N-[[4-[[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4-ピペリジル]スルホニル]フェニル]メチル]-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミド;
	N-[[4-[[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4-ピペリジル]スルホニル]フェニル]メチル]フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド;
	N-[[4-[[1-(4-テトラヒドロピラン-4-イル)-4-ピペリジル]スルホニル]フェニル]メチル]-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミド;
	N-[[4-[[1-(4-テトラヒドロピラン-4-イル)-4-ピペリジル]スルホニル]フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド;

10

20

30

40

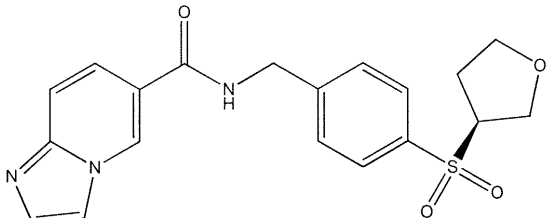
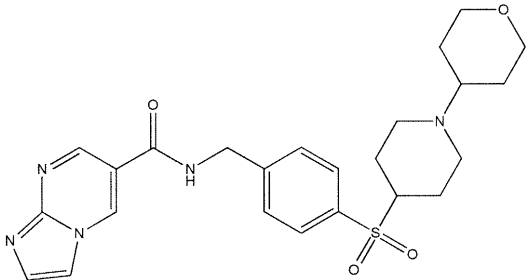
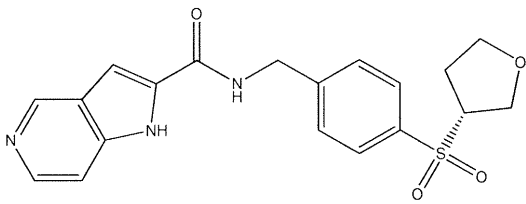
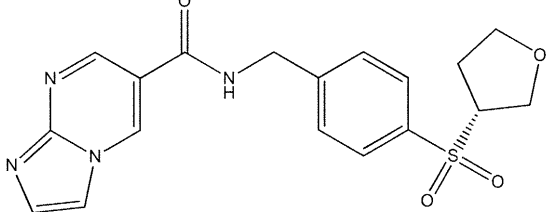
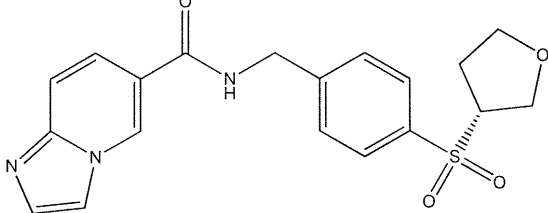
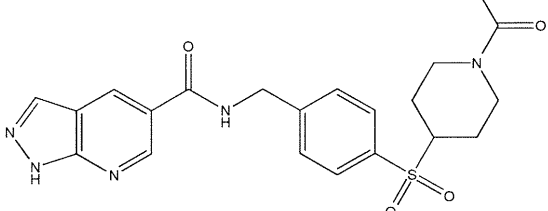
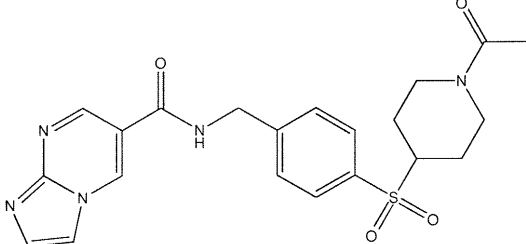
	N-[[4-(2,6 ジアザスピロ [3.4]オクタン-6-イルスルホニル)フェニル]メチル]イミダゾ [1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド;
	N-[[4-[(7-メチル-2,7-ジアザスピロ [3.4]オクタン-2-イル)スルホニル]フェニル]メチル]イミダゾ [1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド;
	N-[[4-[(1-オキソ-2,7-ジアザスピロ [4.4]ノナン-7-イル)スルホニル]フェニル]メチル]イミダゾ [1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド;
	N-[[4-(7-オキサ-2-アザスピロ [3.5]ノナン-2-イルスルホニル)フェニル]メチル]イミダゾ [1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド;
	N-[[4-(1-オキサ-7-アザスピロ [4.4]ノナン-7-イルスルホニル)フェニル]メチル]イミダゾ [1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド
	N-[[4-(6-オキサ-2-アザスピロ [3.4]オクタン-2-イルスルホニル)フェニル]メチル]イミダゾ [1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド;
	N-[[4-[(3S)-テトラヒドロフラン-3-イル]スルホニル]フェニル]メチル]-1H-ピロロ [3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミド;
	N-[[4-[(3S)-テトラヒドロフラン-3-イル]スルホニル]フェニル]メチル]イミダゾ [1,2-a]ピリミジン-6-カルボキサミド;

10

20

30

40

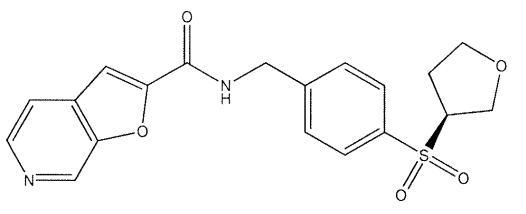
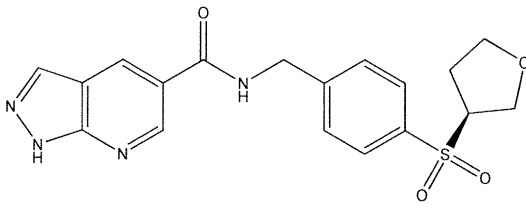
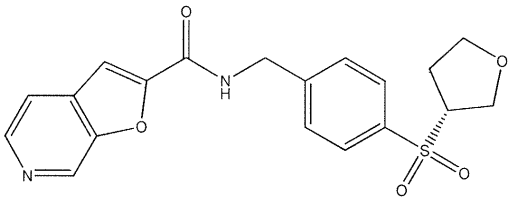
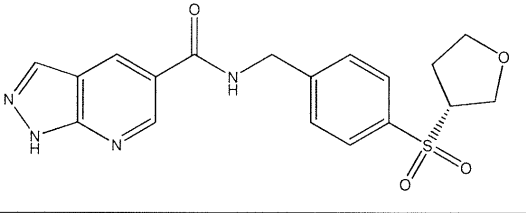
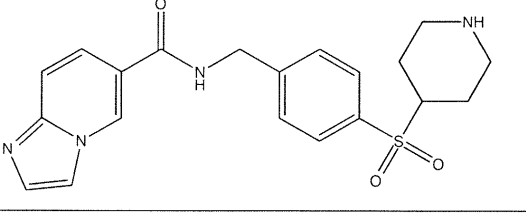
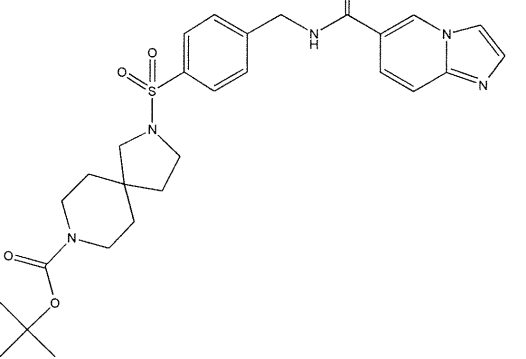
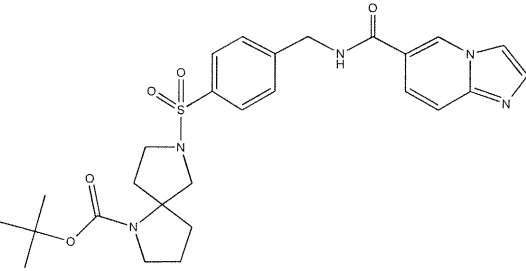
	N-[[4-[(3S)-テトラヒドロフラン-3-イル]スルホニルフェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド;
	N-[[4-[(1-テトラヒドロピラン-4-イル-4-ピペリジル)スルホニル]フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-カルボキサミド;
	N-[[4-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イル]スルホニルフェニル]メチル]-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミド;
	N-[[4-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イル]スルホニルフェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-カルボキサミド;
	N-[[4-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イル]スルホニルフェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド;
	N-[[4-[(1-アセチル-4-ピペリジル)スルホニル]フェニル]メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド;
	N-[[4-[(1-アセチル-4-ピペリジル)スルホニル]フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-カルボキサミド;

10

20

30

40

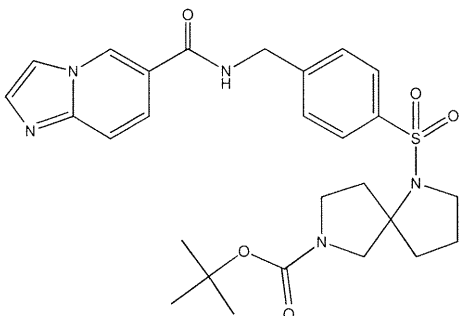
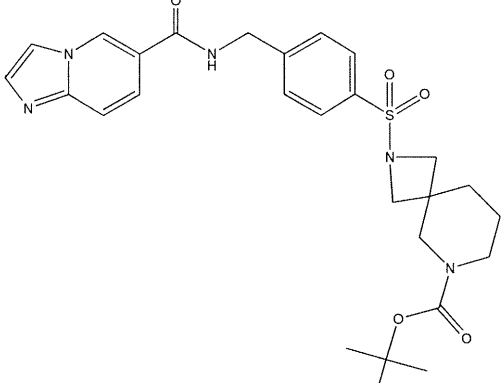
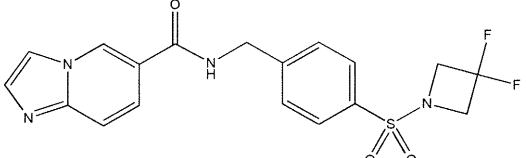
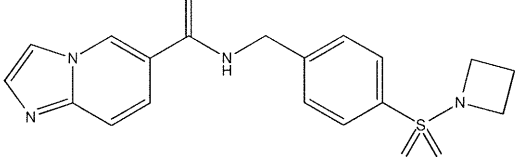
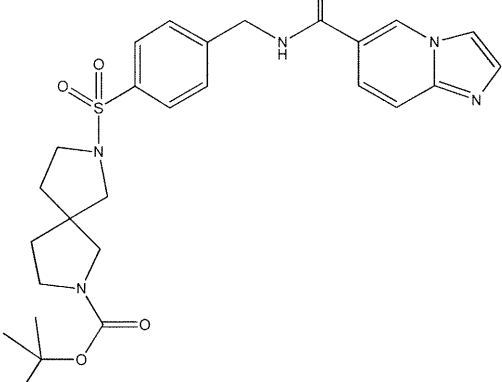
	N-[[4-[(3S)-テトラヒドロフラン-3-イル]スルホニルフェニル]メチル]フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド;
	N-[[4-[(3S)-テトラヒドロフラン-3-イル]スルホニルフェニル]メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド;
	N-[[4-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イル]スルホニルフェニル]メチル]フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド;
	N-[[4-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イル]スルホニルフェニル]メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド;
	N-[[4-(4-ピペリジルスルホニル)フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド;
	2-[4-[(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニルアミノ)メチル]フェニル]スルホニル-2,8 ジアザ-スピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル;
	7-[4-[(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニルアミノ)メチル]フェニル]スルホニル-1,7 ジアザ-スピロ[4.4]ノナン-1-カルボン酸 tert-ブチル;

10

20

30

40

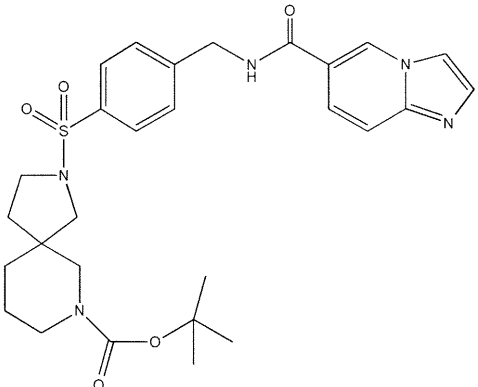
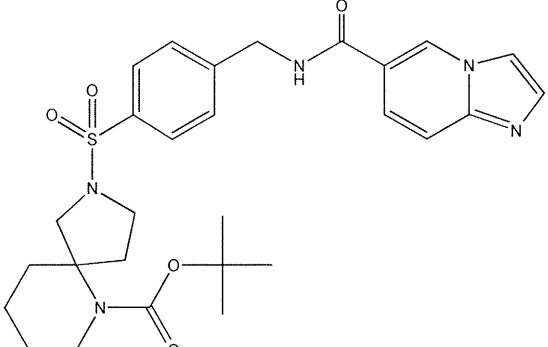
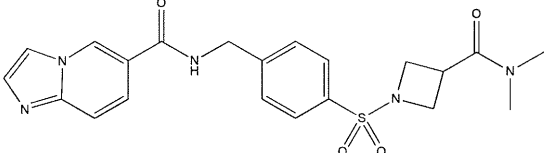
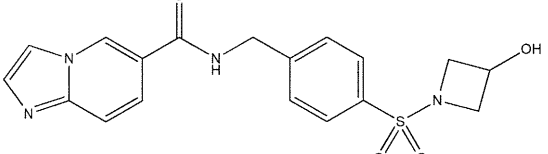
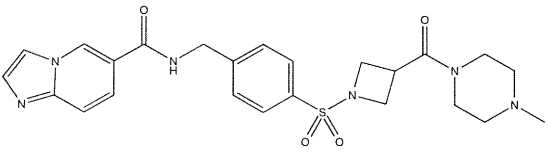
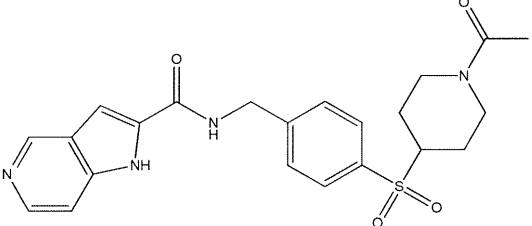
	1-[4-[(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニルアミノ)メチル]フェニル]スルホニル-1,7 ジアザ-スピロ[4.4]ノナン-7-カルボン酸 tert-ブチル;
	2-[4-[(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニルアミノ)メチル]フェニル]スルホニル-2,8 ジアザ-スピロ[3.5]ノナン-8-カルボン酸 tert-ブチル;
	N-[[4-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)スルホニルフェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド;
	N-[[4-(アゼチジン-1-イルスルホニル)フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド;
	2-[4-[(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニルアミノ)メチル]フェニル]スルホニル-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-7-カルボン酸 tert-ブチル;

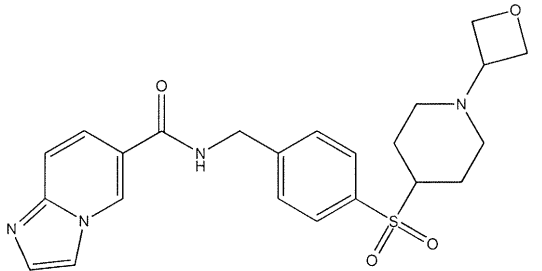
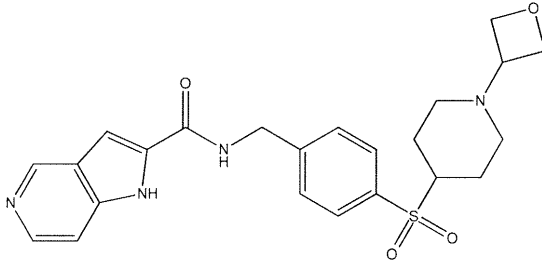
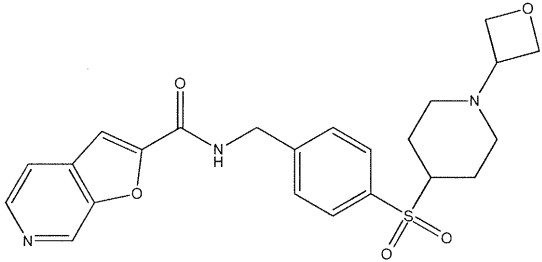
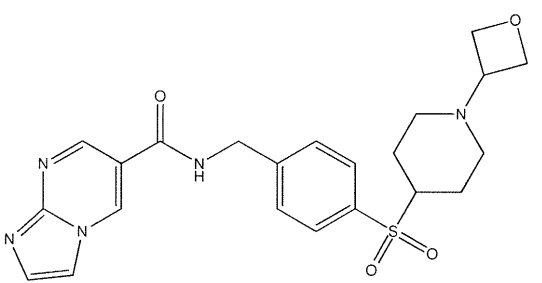
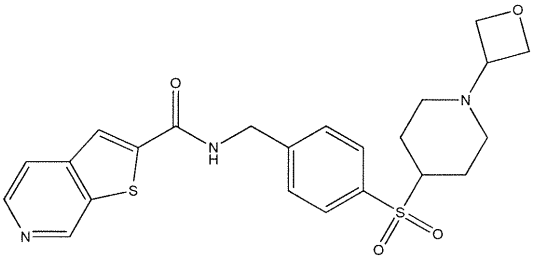
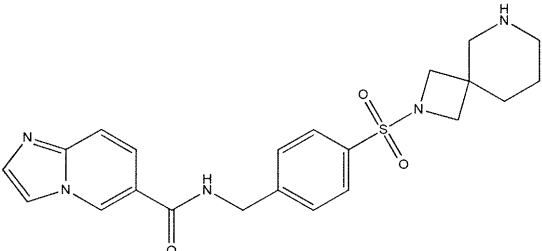
10

20

30

40

	2-[4-[(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニルアミノ)メチル]フェニル]スルホニル-2,9 ジアザ-スピロ[4.5]デカン-9-カルボン酸 tert-ブチル;	10
	2-[4-[(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニルアミノ)メチル]フェニル]スルホニル-2,6 ジアザ-スピロ[4.5]デカン-6-カルボン酸 tert-ブチル;	20
	N-[4-[3-(ジメチルカルバモイル)アゼチジン-1-イル]スルホニルフェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド;	30
	N-[4-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)スルホニルフェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド;	30
	N-[4-[3-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-イル]スルホニルフェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド;	40
	N-[4-[(1-アセチル-4-ピペリジル)スルホニル]フェニル]メチル]-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミド;	40

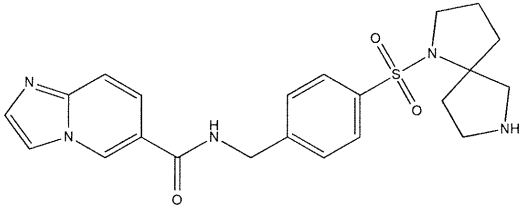
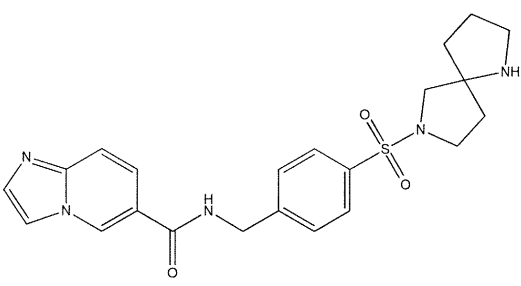
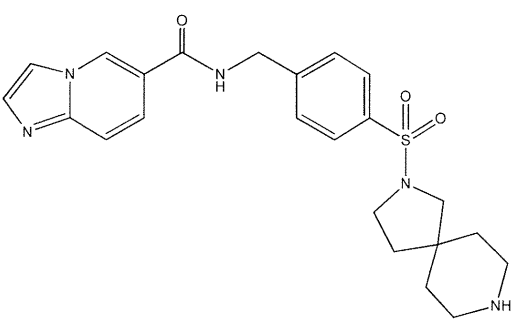
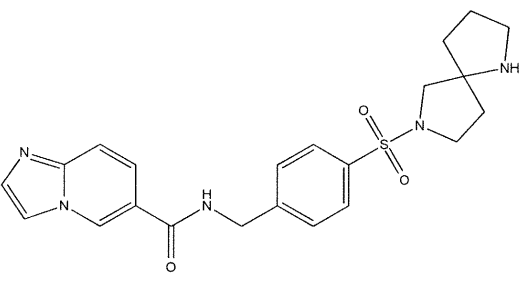
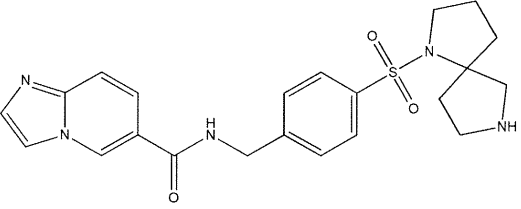
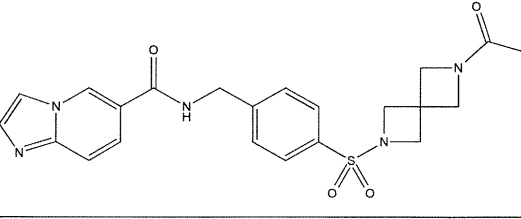
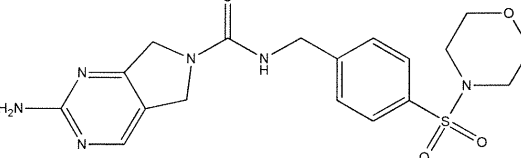
	N-[[4-[[1-(オキセタン-3-イル)-4-ピペリジル]スルホニル]フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド;
	N-[[4-[[1-(オキセタン-3-イル)-4-ピペリジル]スルホニル]フェニル]メチル]-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミド;
	N-[[4-[[1-(オキセタン-3-イル)-4-ピペリジル]スルホニル]フェニル]メチル]フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド;
	N-[[4-[[1-(オキセタン-3-イル)-4-ピペリジル]スルホニル]フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-カルボキサミド;
	N-[[4-[[1-(オキセタン-3-イル)-4-ピペリジル]スルホニル]フェニル]メチル]チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド;
	N-[[4-(2,8 ジアザ-スピロ[3.5]ノナン-2-イルスルホニル)フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド;

10

20

30

40

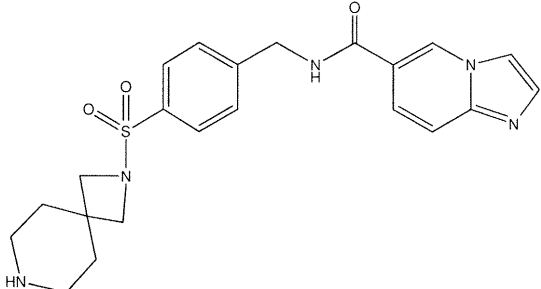
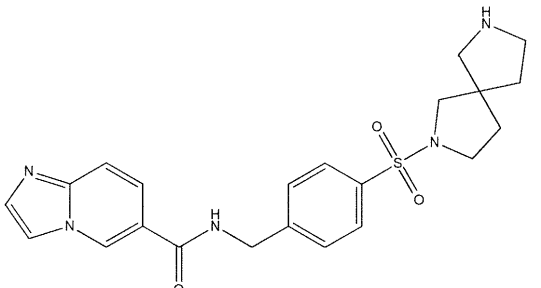
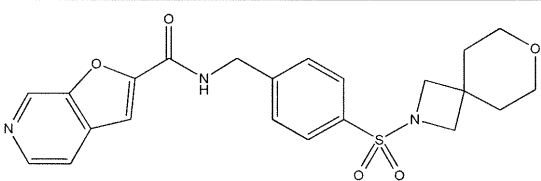
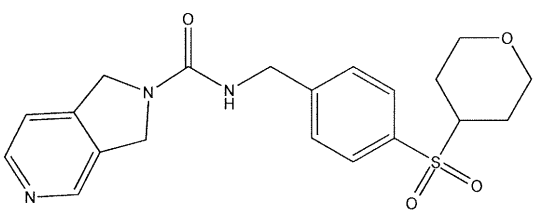
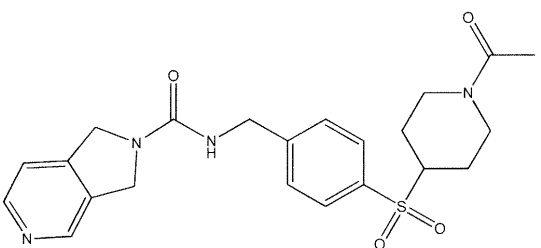
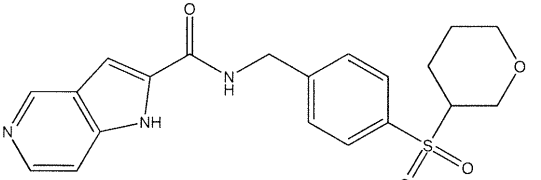
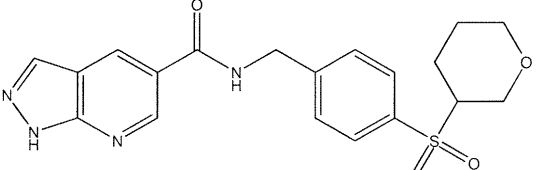
	N-[[4-(1,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-イルスルホニル)フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド;
	N-[[4-(1,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-7-イルスルホニル)フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド;
	N-[[4-(2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-イルスルホニル)フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド;
	N-[[4-(1,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-7-イルスルホニル)フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド;
	N-[[4-(1,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-イルスルホニル)フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド;
	N-[[4-[(6-アセチル-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)スルホニル]フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド;
	2-アミノ-N-[(4-モルフォリノスルホニルフェニル)メチル]-5,7-ジヒドロピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボキサミド;

10

20

30

40

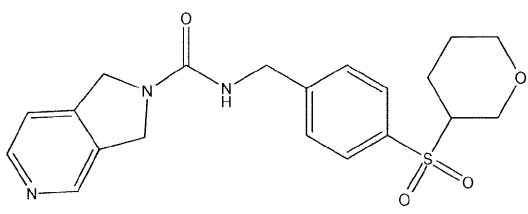
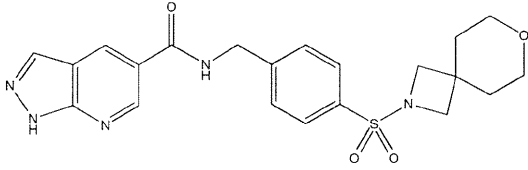
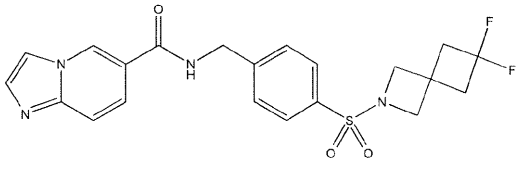
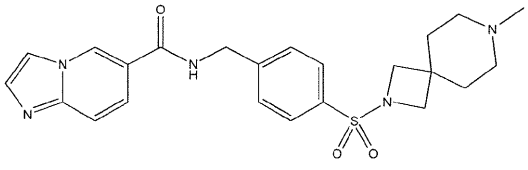
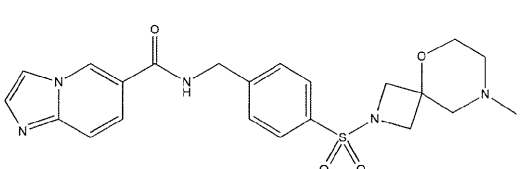
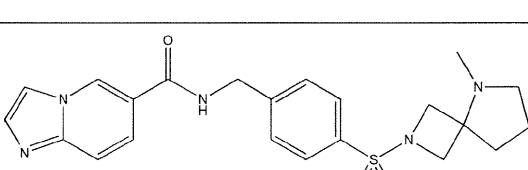
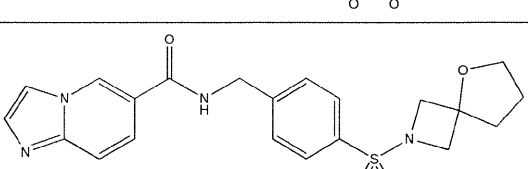
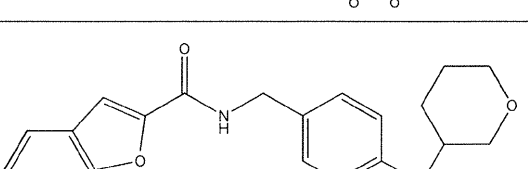
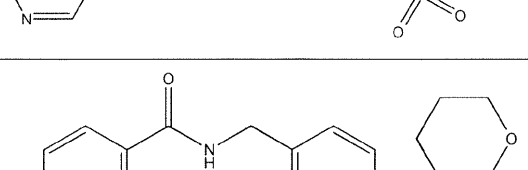
	N-[[4-(2,7 ジアザースピロ [3.5] ノナン-2-イルスルホニル) フェニル] メチル] イミダゾ [1,2-a] ピリジン-6-カルボキサミド;
	N-[[4-(2,7- ジアザースピロ [4.4] ノナン-2-イルスルホニル) フェニル] メチル] イミダゾ [1,2-a] ピリジン-6-カルボキサミド;
	N-[[4-(7-オキサ-2-アザスピロ [3.5] ノナン-2-イルスルホニル) フェニル] メチル] フロ [2,3-c] ピリジン-2-カルボキサミド;
	N-[(4-テトラヒドロピラン-4-イルスルホニルフェニル) メチル]-1,3-ジヒドロピロロ [3,4-c] ピリジン-2-カルボキサミド;
	N-[[4-[(1-アセチル-4-ピペリジル) スルホニル] フェニル] メチル]-1,3-ジヒドロピロロ [3,4-c] ピリジン-2-カルボキサミド;
	N-[(4-テトラヒドロピラン-3-イルスルホニルフェニル) メチル]-1H-ピロロ [3,2-c] ピリジン-2-カルボキサミド;
	N-[(4-テトラヒドロピラン-3-イルスルホニルフェニル) メチル]-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピリジン-5-カルボキサミド;

10

20

30

40

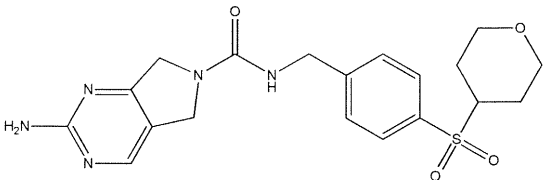
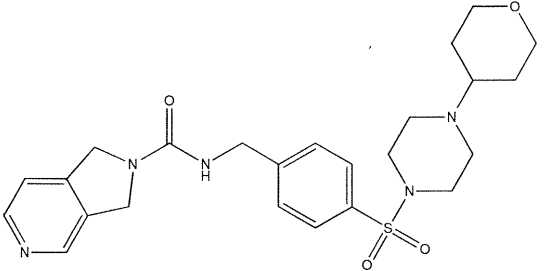
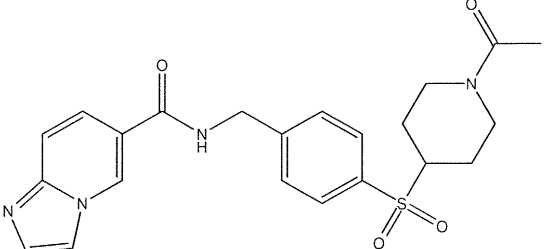
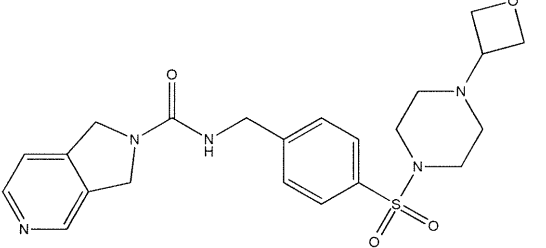
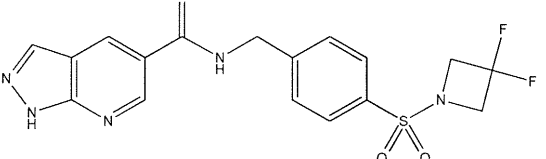
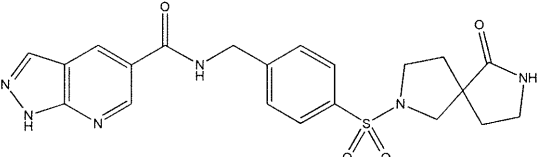
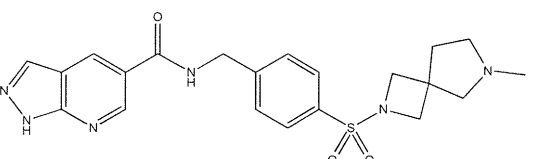
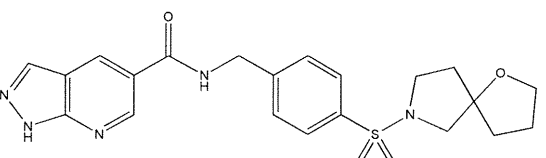
	N-[(4-(4-テトラヒドロピラン-3-イルスルホニルフェニル)メチル]-1,3-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド;
	N-[[4-(7-オキサ-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イルスルホニル)フェニル]メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド;
	N-[[4-[(6,6-ジフルオロ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)スルホニル]フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド;
	N-[[4-[(7-メチル-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)スルホニル]フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド;
	N-[[4-[(8-メチル-5-オキサ-2,8-ジアザ-スピロ[3.5]ノナン-2-イル)スルホニル]フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド;
	N-[[4-[(5-メチル-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)スルホニル]フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド;
	N-[[4-(5-オキサ-2-アザスピロ[3.4]オクタン-2-イルスルホニル)フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド;
	N-[(4-テトラヒドロピラン-3-イルスルホニルフェニル)メチル]フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド;
	N-[(4-テトラヒドロピラン-3-イルスルホニルフェニル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド;

10

20

30

40

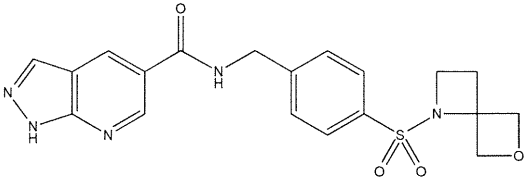
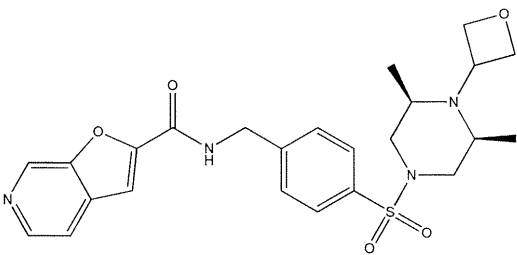
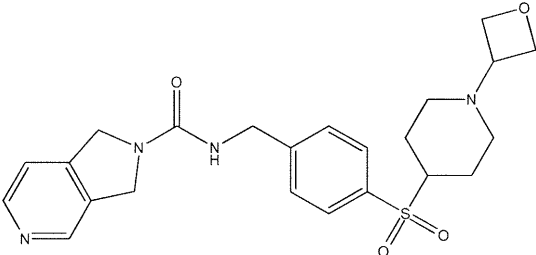
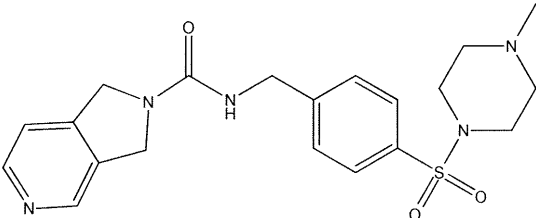
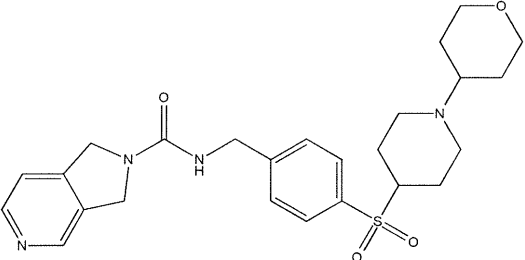
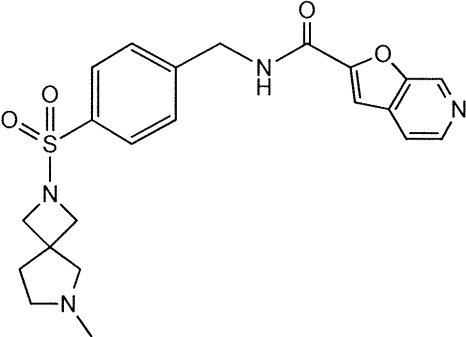
	2-アミノ-N-[(4-(4-テトラヒドロピロパン-4-イルスルホニルフェニル)メチル]-5,7-ジヒドロピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボキサミド;
	N-[[4-(4-(4-テトラヒドロピラン-4-イルピペラジン-1-イル)スルホニルフェニル]メチル]-1,3-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド;
	N-[[4-[(1-アセチル-4-ピペリジル)スルホニル]フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド;
	N-[[4-[4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]スルホニルフェニル]メチル]-1,3-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド;
	N-[[4-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)スルホニルフェニル]メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド;
	N-[[4-[(1-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)スルホニル]フェニル]メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド;
	N-[[4-[(7-メチル-2,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)スルホニル]フェニル]メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド;
	N-[[4-(1-オキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イルスルホニル)フェニル]メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド;

10

20

30

40

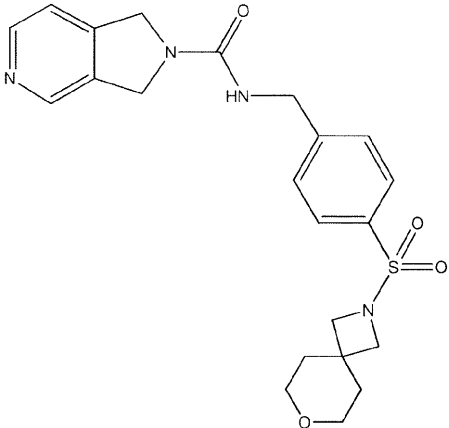
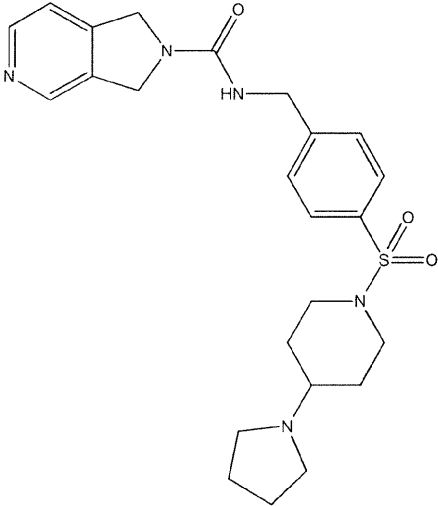
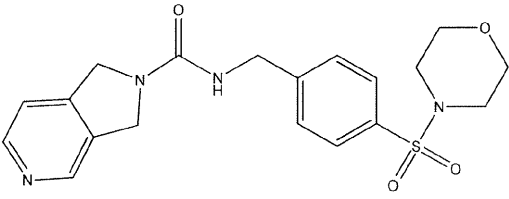
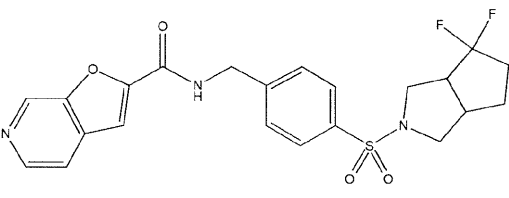
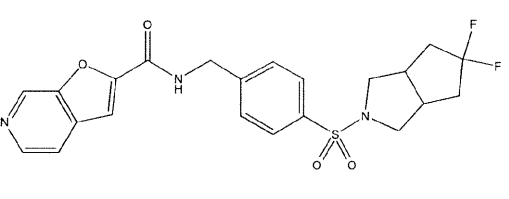
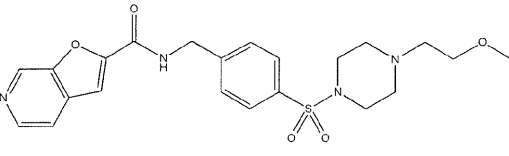
	N-[[4-(6-オキサ-1-アザスピロ [3.3]ヘプタン-1-イルスルホニル)フェニル]メチル]-1H-ピラゾロ [3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド;
	N-[[4-[(3S,5R)-3,5-ジメチル 4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]スルホニルフェニル]メチル]フロ [2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド;
	N-[[4-[[1-(オキセタン-3-イル)-4-ピペリジル]スルホニル]フェニル]メチル]-1,3-ジヒドロピロロ [3,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド;
	N-[[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)スルホニルフェニル]メチル]-1,3-ジヒドロピロロ [3,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド;
	N-[[4-[(1-テトラヒドロピラン-4-イル)-4-ピペリジル]スルホニル]フェニル]メチル]-1,3-ジヒドロピロロ [3,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド;
	N-[[4-[(7-メチル-2,7-ジアザスピロ [3.4]オクタン-2-イル)スルホニル]フェニル]メチル]フロ [2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド;

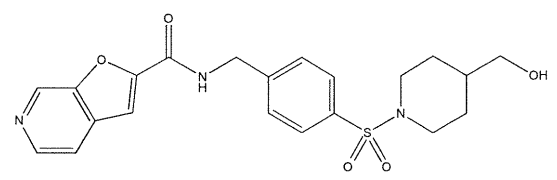
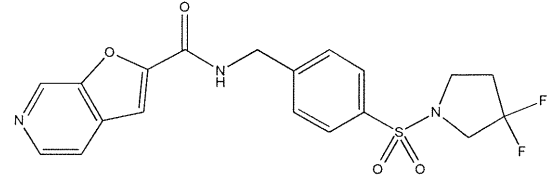
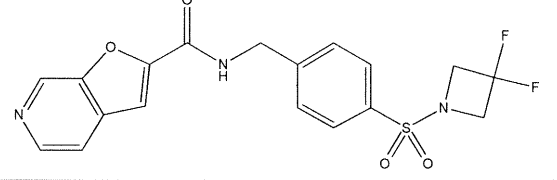
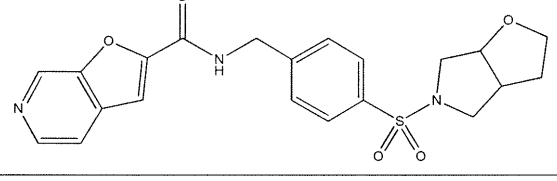
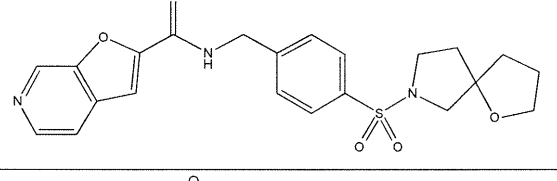
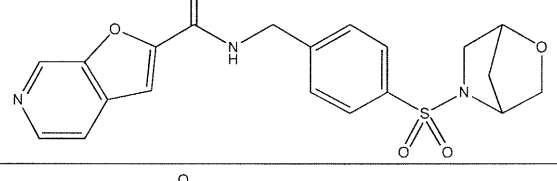
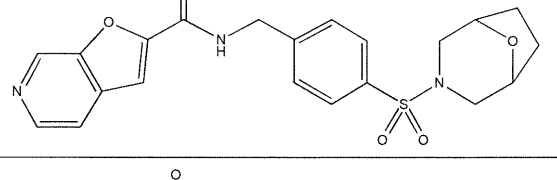
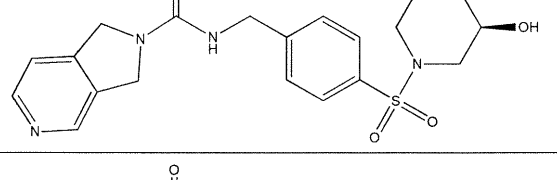
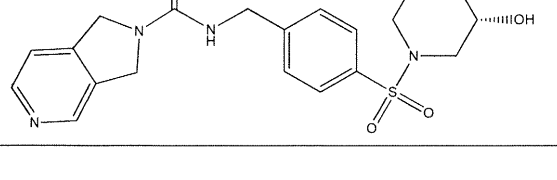
10

20

30

40

	N-[[4-(7-オキサ-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イルスルホニル)フェニル]メチル]-1,3-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド;	10
	N-[[4-[(4-ピロリジン-1-イル-1-ピペリジル)スルホニル]フェニル]メチル]-1,3-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド;	20
	N-[(4-モルフォリノスルホニルフェニル)メチル]-1,3-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド;	30
	N-[[4-[(4,4-ジフルオロ-1,3,3a,5,6,6a-ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル)スルホニル]フェニル]メチル]フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド;	40
	N-[[4-[(5,5-ジフルオロ-1,3,3a,4,6,6a-ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル)スルホニル]フェニル]メチル]フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド;	40
	N-[[4-[(4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル)スルホニルフェニル]メチル]フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド;	40

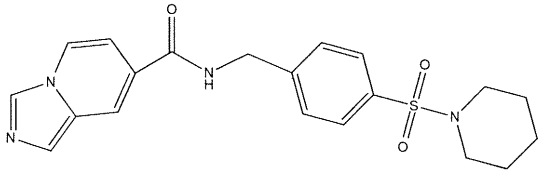
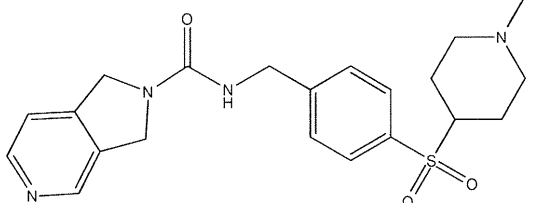
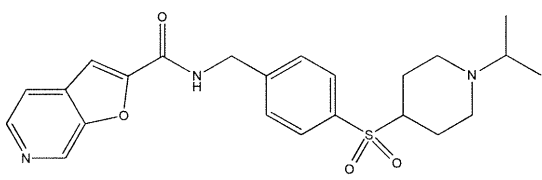
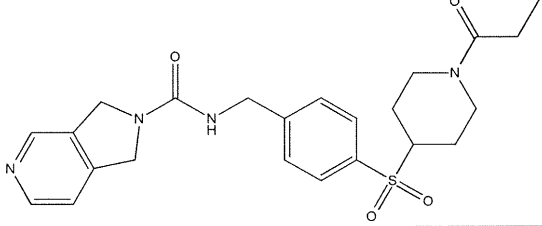
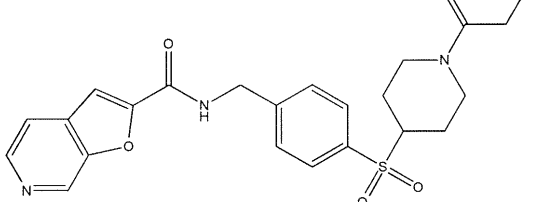
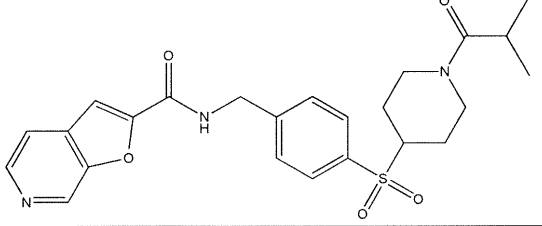
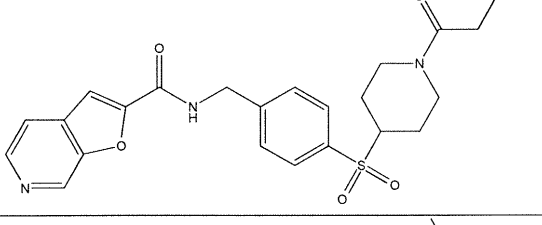
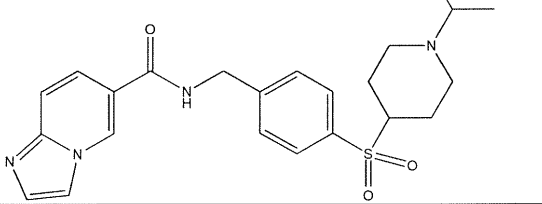
	N-[[4-[[4-(ヒドロキシメチル)-1-ピペリジル]スルホニル]フェニル]メチル]フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド;
	N-[[4-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)スルホニルフェニル]メチル]フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド;
	N-[[4-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)スルホニルフェニル]メチル]フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド;
	N-[[4-(2,3,3a,4,6,6a-ヘキサヒドロフロ[2,3-c]ピロール-5-イルスルホニル)フェニル]メチル]フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド;
	N-[[4-(1-オキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イルスルホニル)フェニル]メチル]フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド;
	N-[[4-(2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イルスルホニル)フェニル]メチル]フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド;
	N-[[4-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルスルホニル)フェニル]メチル]フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド;
	N-[[4-[[[(3R)-3-ヒドロキシ-1-ピペリジル]スルホニル]フェニル]メチル]-1,3-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド;
	N-[[4-[[[(3S)-3-ヒドロキシ-1-ピペリジル]スルホニル]フェニル]メチル]-1,3-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド;

10

20

30

40

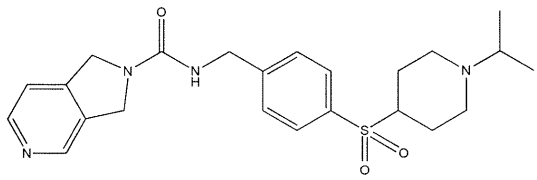
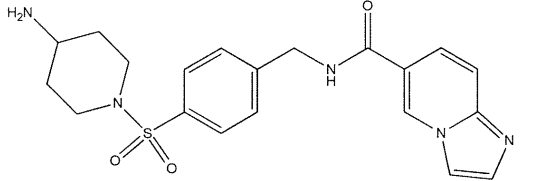
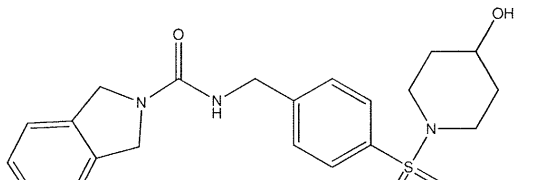
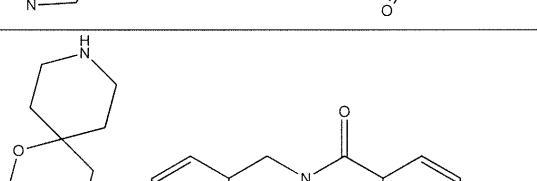
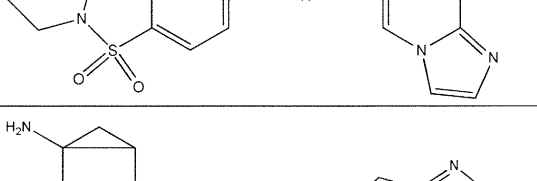
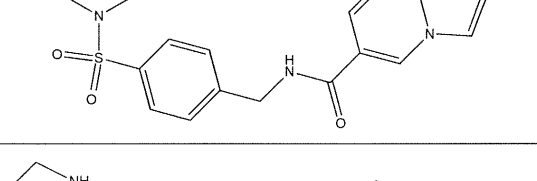
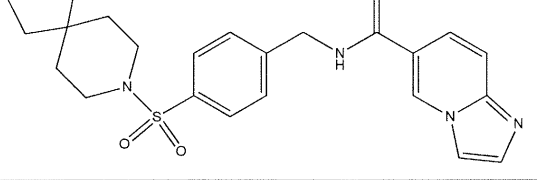
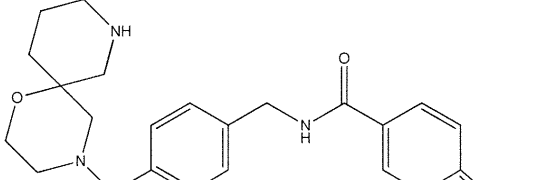
	N-[[4-(1-ピペリジルスルホニル)フェニル]メチル]イミダゾ[1,5-a]ピリジン-7-カルボキサミド;
	N-[[4-[(1-メチル-4-ピペリジル)スルホニル]フェニル]メチル]-1,3-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド;
	N-[[4-[(1-イソプロピル-4-ピペリジル)スルホニル]フェニル]メチル]フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド;
	N-[[4-[(1-プロパノイル-4-ピペリジル)スルホニル]フェニル]メチル]-1,3-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド;
	N-[[4-[(1-プロパノイル-4-ピペリジル)スルホニル]フェニル]メチル]フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド;
	N-[[4-[[1-(2-メチルプロパノイル)-4-ピペリジル]スルホニル]フェニル]メチル]フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド;
	N-[[4-[(1-ブタノイル-4-ピペリジル)スルホニル]フェニル]メチル]フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド;
	N-[[4-[(1-イソプロピル-4-ピペリジル)スルホニル]フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド;

10

20

30

40

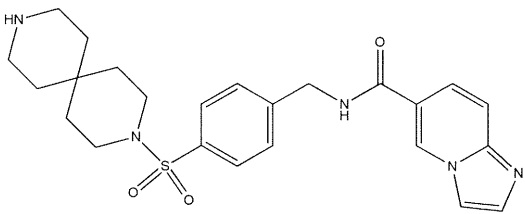
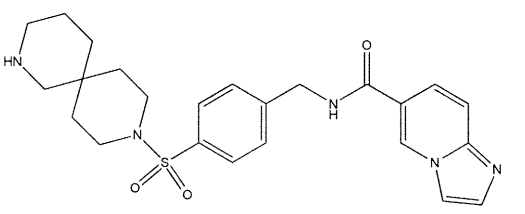
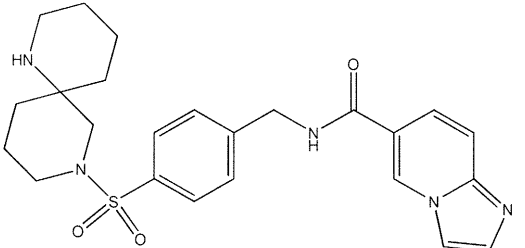
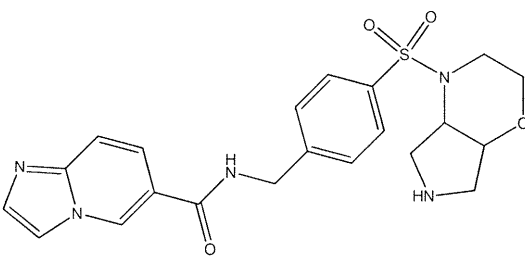
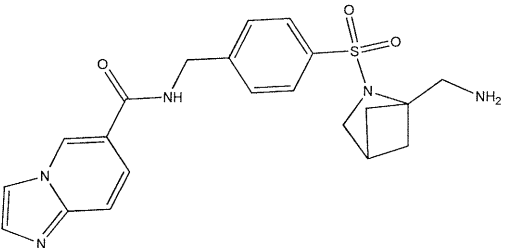
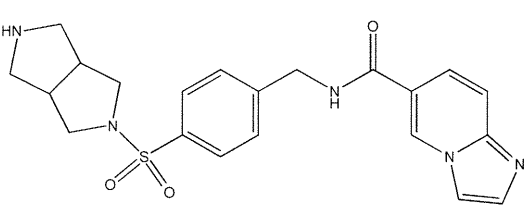
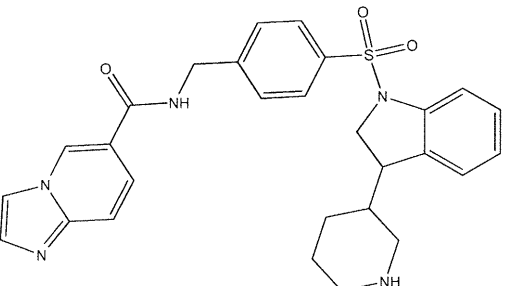
	N-[[4-[(1-イソプロピル-4-ピペリジル)スルホニル]フェニル]メチル]-1,3-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド;
	N-[[4-[(4-アミノ-1-ピペリジル)スルホニル]フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド;
	N-[[4-[(4-ヒドロキシ-1-ピペリジル)スルホニル]フェニル]メチル]-1,3-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド;
	N-[[4-(1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン 4-イルスルホニル)フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド;
	N-[[4-[(5-アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)スルホニル]フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド;
	N-[[4-(1,8 ジアザ-スピロ[4.5]デカン-8-イルスルホニル)フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド;
	N-[[4-(1-オキサ-4,8 ジアザ-スピロ[5.5]ウンデカン 4-イルスルホニル)フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド;
	N-[[4-[(2-アミノ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)スルホニル]フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド;

10

20

30

40

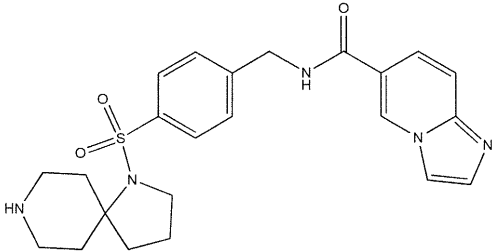
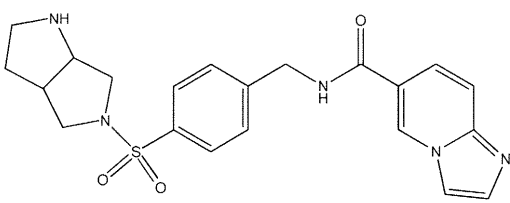
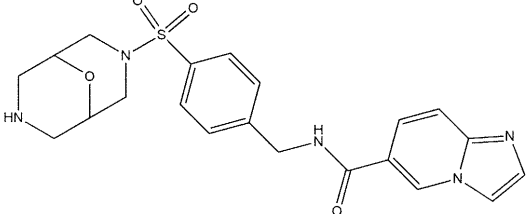
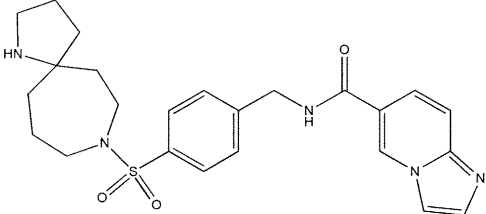
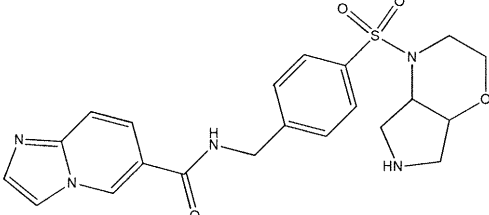
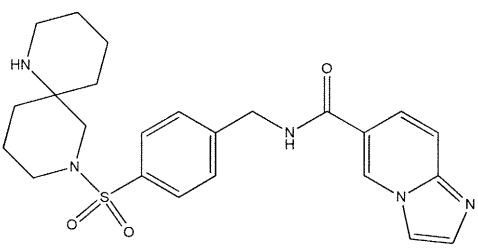
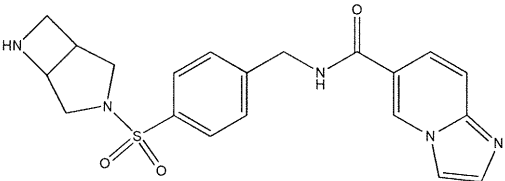
	N-[[4-(3,9 ジアザスピロ [5.5]ウンデカン 3-イルスル ホニル)フェニル]メチル]イ ミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カ ルボキサミド;
	N-[[4-(2,9- ジアザスピロ [5.5]ウンデカン 9-イルスル ホニル)フェニル]メチル]イ ミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カ ルボキサミド;
	N-[[4-(1,8- ジアザスピロ [5.5]ウンデカン 8-イルスル ホニル)フェニル]メチル]イ ミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カ ルボキサミド;
	N-[[4-(3,4a,5,6,7,7a- ヘキ サヒドロ -2H- ピロロ [3,4-b][1,4]オキサジン-4- イルスルホニル)フェニル]メ チル]イミダゾ[1,2-a]ピリジ ン-6-カルボキサミド;
	N-[[4-[[4-(アミノメチ ル)-3-アザビシクロ[2.1.1] ヘキサン-3-イル]スルホニ ル]フェニル]メチル]イミダ ゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボ キサミド;
	N-[[4-(2,3,3a,4,6,6a- ヘキ サヒドロ -1H- ピロロ[3,4-c] ピロール-5-イルスルホニル) フェニル]メチル]イミダゾ [1,2-a]ピリジン-6-カルボキ サミド;
	N-[[4-[3-(3-ピペリジル)イ ンドリン-1-イル]スルホニル フェニル]メチル]イミダゾ [1,2-a]ピリジン-6-カルボキ サミド;

10

20

30

40

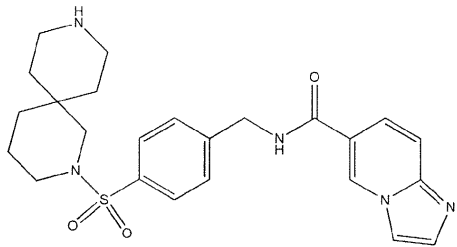
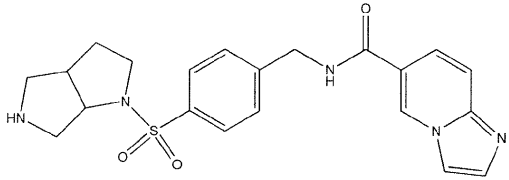
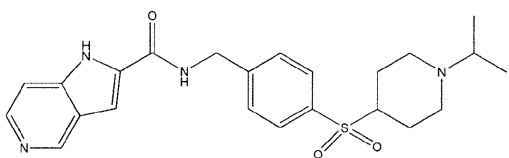
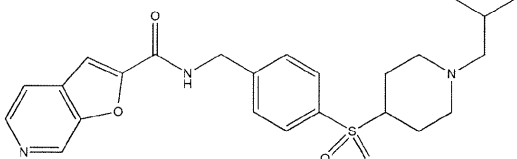
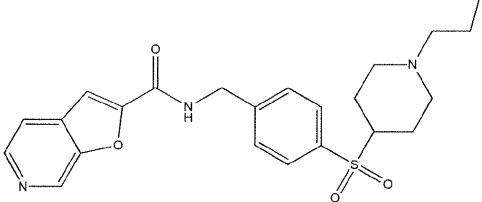
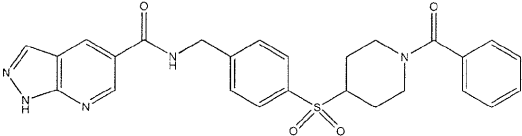
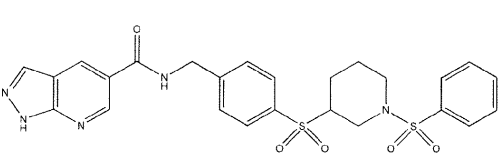
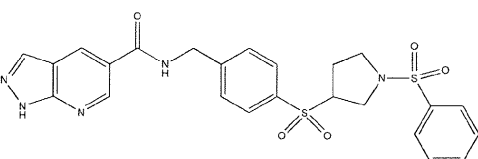
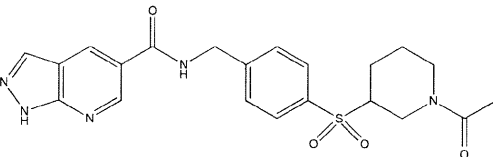
	N-[[4-(1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-イルスルホニル)フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド;
	N-[[4-(2,3,3a,4,6,6a-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピロール-5-イルスルホニル)フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド;
	N-[[4-(9-オキサ-3,7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イルスルホニル)フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド;
	N-[[4-(1,9-ジアザスピロ[4.6]ウンデカン-9-イルスルホニル)フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド;
	N-[[4-(3,4a,5,6,7,7a-ヘキサヒドロ-2H-ピロロ[3,4-b][1,4]オキサジン-4-イルスルホニル)フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド;
	N-[[4-(1,8-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-8-イルスルホニル)フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド;
	N-[[4-(3,6-ジアザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-3-イルスルホニル)フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド;

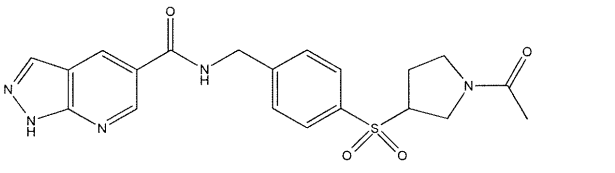
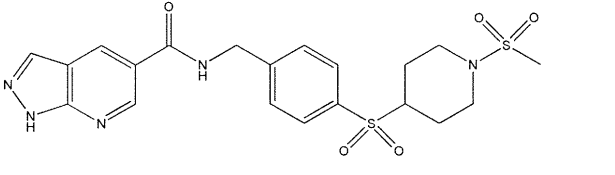
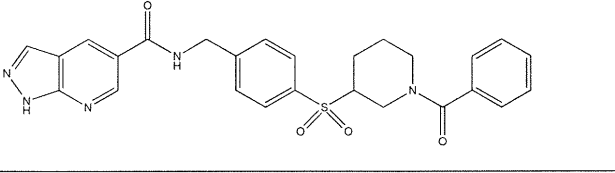
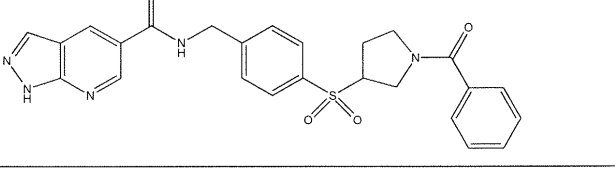
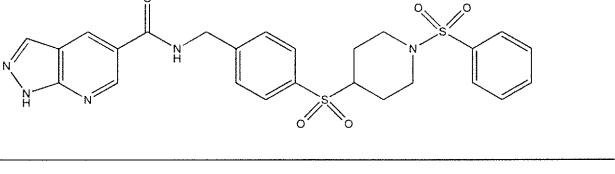
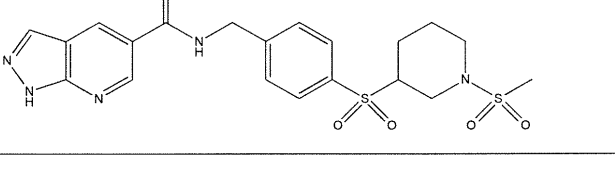
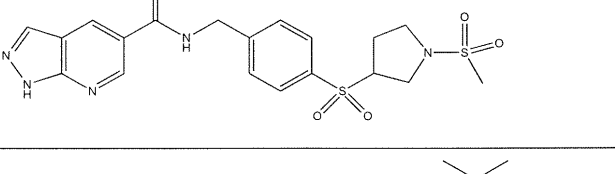
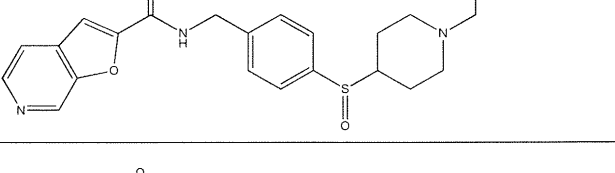
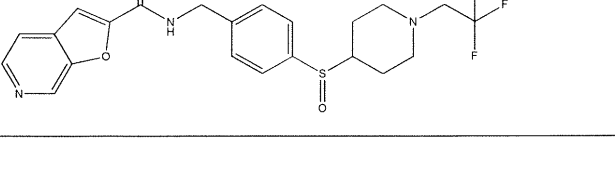
10

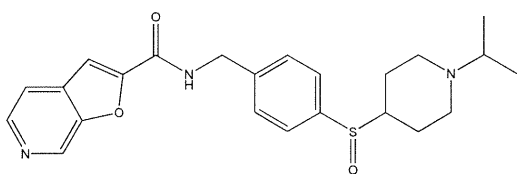
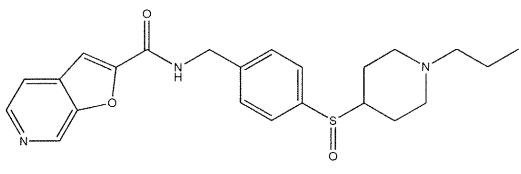
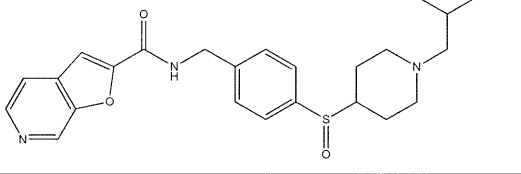
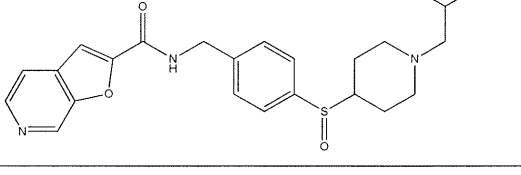
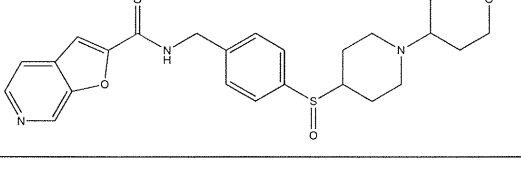
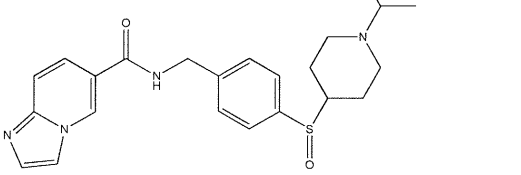
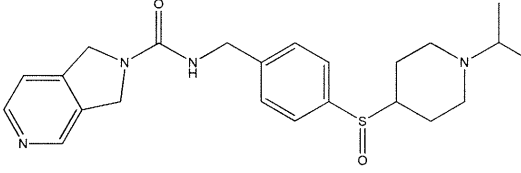
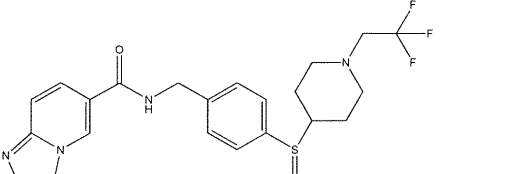
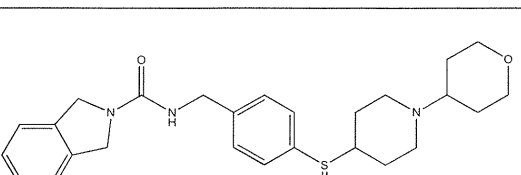
20

30

40

	N-[[4-(2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン 2-イルスルホニル)フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド;	
	N-[[4-(3,3a,4,5,6,6a-ヘキサヒドロ-2H-ピロロ[2,3-c]ピロール-1-イルスルホニル)フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド;	10
	N-[[4-[(1-イソプロピル-4-ピペリジル)スルホニル]フェニル]メチル]-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミド;	
	N-[[4-[(1-イソブチル-4-ピペリジル)スルホニル]フェニル]メチル]フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド;	20
	N-[[4-[(1-プロピル-4-ピペリジル)スルホニル]フェニル]メチル]フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド;	
	N-[[4-[(1-ベンゾイル-4-ピペリジル)スルホニル]フェニル]メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド;	30
	N-[[4-[[1-(ベンゼンスルホニル)-3-ピペリジル]スルホニル]フェニル]メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド;	
	N-[[4-[1-(ベンゼンスルホニル)ピロリジン-3-イル]スルホニルフェニル]メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド;	40
	N-[[4-[(1-アセチル-3-ピペリジル)スルホニル]フェニル]メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド;	

	N-[[4-(1-アセチルピロリジン-3-イル)スルホニルフェニル]メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド;	
	N-[[4-[(1-メチルスルホニル)-4-ピペリジル]スルホニル]フェニル]メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド;	10
	N-[[4-[(1-ベンゾイル-3-ピペリジル)スルホニル]フェニル]メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド;	
	N-[[4-(1-ベンゾイルピロリジン-3-イル)スルホニルフェニル]メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド;	20
	N-[[4-[[1-(ベンゼンスルホニル)-4-ピペリジル]スルホニル]フェニル]メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド;	
	N-[[4-[(1-メチルスルホニル)-3-ピペリジル]スルホニル]フェニル]メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド;	30
	N-[[4-(1-メチルスルホニルピロリジン-3-イル)スルホニルフェニル]メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド;	
	N-[[4-[(1-イソブチル-4-ピペリジル)スルフィニル]フェニル]メチル]フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド;	40
	N-[[4-[[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4-ピペリジル]スルフィニル]フェニル]メチル]フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド;	

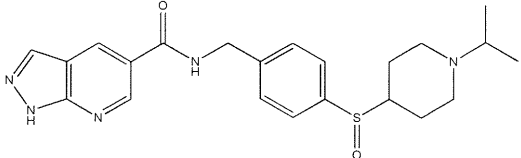
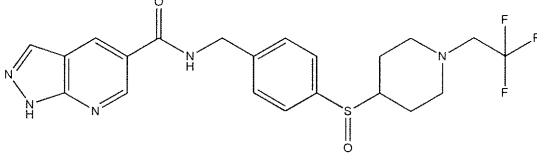
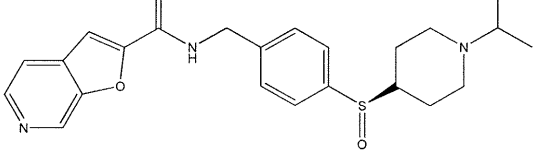
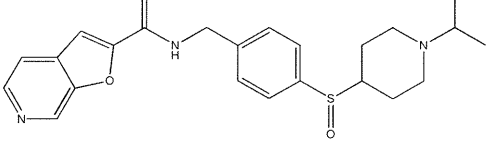
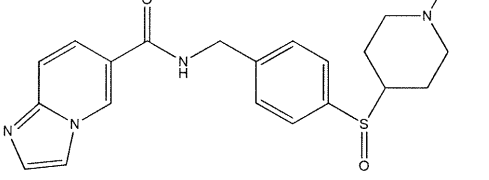
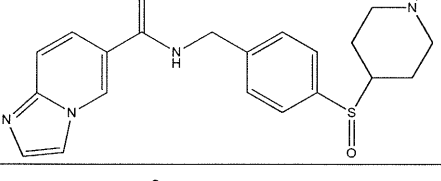
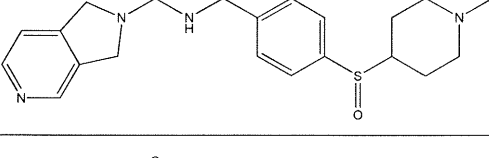
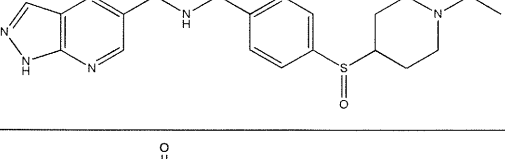
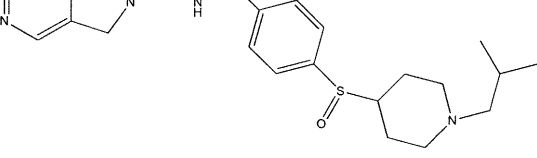
	N-[[4-[(1-イソプロピル-4-ピペリジル)スルフィニル]フェニル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド;
	N-[[4-[(1-プロピル-4-ピペリジル)スルフィニル]フェニル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド;
	N-[[4-[(1-イソブチル-4-ピペリジル)スルフィニル]フェニル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド;
	N-[[4-[(1-イソブチル-4-ピペリジル)スルフィニル]フェニル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド;
	N-[[4-[(1-テトラヒドロピラン-4-イル-4-ピペリジル)スルフィニル]フェニル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド;
	N-[[4-[(1-イソプロピル-4-ピペリジル)スルフィニル]フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド;
	N-[[4-[(1-イソプロピル-4-ピペリジル)スルフィニル]フェニル]メチル]-1,3-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド;
	N-[[4-[[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4-ピペリジル]スルフィニル]フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド;
	N-[[4-[(1-テトラヒドロピラン-4-イル-4-ピペリジル)スルフィニル]フェニル]メチル]-1,3-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド;

10

20

30

40

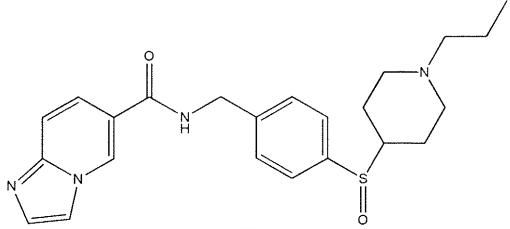
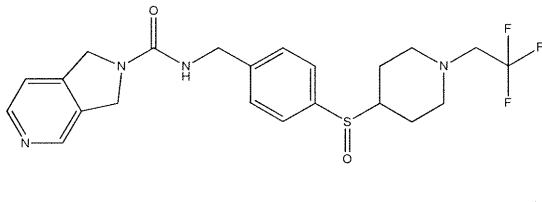
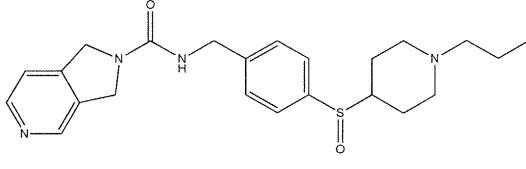
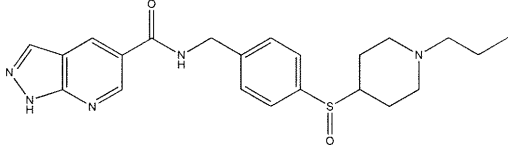
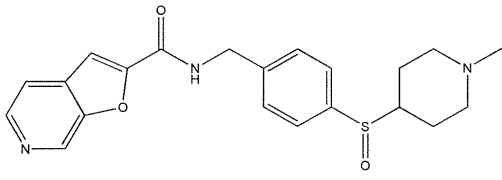
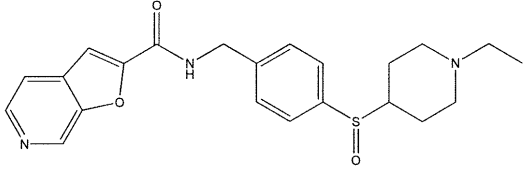
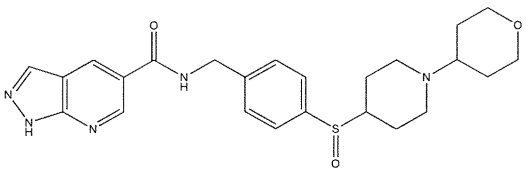
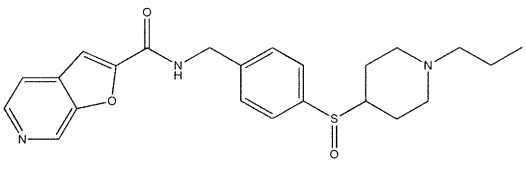
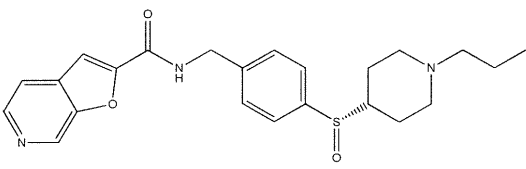
	N-[4-[(1-イソプロピル-4-ピペリジル)スルフィニル]フェニル]メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド;
	N-[4-[[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4-ピペリジル]スルフィニル]フェニル]メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド;
	N-[4-[(R)-(1-イソプロピル-4-ピペリジル)スルフィニル]フェニル]メチル]フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド;
	N-[4-[(1-イソプロピル-4-ピペリジル)スルフィニル]フェニル]メチル]フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド;
	N-[4-[(1-エチル-4-ピペリジル)スルフィニル]フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド;
	N-[4-[(1-メチル-4-ピペリジル)スルフィニル]フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド;
	N-[4-[(1-メチル-4-ピペリジル)スルフィニル]フェニル]メチル]-1,3-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド;
	N-[4-[(1-エチル-4-ピペリジル)スルフィニル]フェニル]メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド;
	N-[4-[(1-イソブチル-4-ピペリジル)スルフィニル]フェニル]メチル]-1,3-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド;

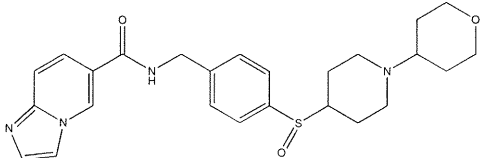
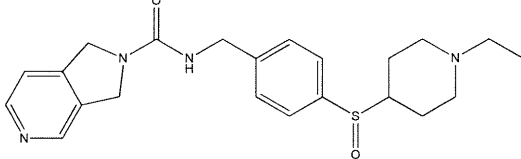
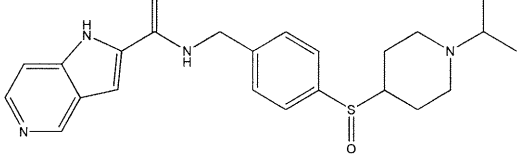
10

20

30

40

	N-[[4-[(1-プロピル-4-ピペリジル)スルフィニル]フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド;	
	N-[[4-[[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4-ピペリジル]スルフィニル]フェニル]メチル]-1,3-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド;	10
	N-[[4-[(1-プロピル-4-ピペリジル)スルフィニル]フェニル]メチル]-1,3-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド;	
	N-[[4-[(1-プロピル-4-ピペリジル)スルフィニル]フェニル]メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド;	20
	N-[[4-[(1-メチル-4-ピペリジル)スルフィニル]フェニル]メチル]フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド;	
	N-[[4-[(1-エチル-4-ピペリジル)スルフィニル]フェニル]メチル]フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド;	30
	N-[[4-[(1-テトラヒドロピラン-4-イル-4-ピペリジル)スルフィニル]フェニル]メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド;	
	N-[[4-[(1-プロピル-4-ピペリジル)スルフィニル]フェニル]メチル]フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド;	40
	N-[[4-[(S)-(1-プロピル-4-ピペリジル)スルフィニル]フェニル]メチル]フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド;	

	N-[[4-[(1-テトラヒドロピラン-4-イル-4-ピペリジル)スルフィニル]フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド;
	N-[[4-[(1-エチル-4-ピペリジル)スルフィニル]フェニル]メチル]-1,3-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド; 及び
	N-[[4-[(1-イソプロピル-4-ピペリジル)スルフィニル]フェニル]メチル]-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミド;

10

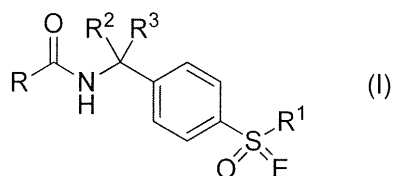
から成る群から選択される化合物及び薬学上許容可能なその塩、その立体異性体、及び薬学上許容可能なその立体異性体の塩。

【請求項 23】

20

- (a) 有効量の式 I の少なくとも 1 つの化合物又は薬学上許容可能なその塩と
(b) 薬学上許容可能なキャリアを含む医薬組成物:

【化 6】



30

(式中、

E は、O であり又は存在せず;

R は、

(a) N、S 及び O から選択されるヘテロ原子 1 つ、及び 1、2、若しくは 3 の追加の N 原子を含む 8-、9-、又は 10-員環の二環式ヘテロアリールであり、その際前記二環式ヘテロアリールは、非置換であり、若しくは重水素、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキル、ハロ、シアノ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びアルコキシから成る群から選択される 1 以上の置換基で置換され、及びその際、前記二環式ヘテロアリールの 1 以上の N 原子は任意で N-酸化物であり; 又は

(b) フェニル若しくは単環式の 6-員環のヘテロアリールに縮合した 5-又は 6-員環の窒素連結ヘテロシクロアルキル環であり、その際、前記フェニル若しくはヘテロアリールは、非置換であり、若しくは重水素、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキル、ハロ、シアノ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びアルコキシから成る群から選択される 1 以上の置換基で置換され;

40

R¹ は、

(1) 非置換であり、又は 1 以上の置換基 R^x で置換される飽和単環式ヘテロシクロアルキルであり;

その際、各 R^x 置換基は独立して重水素、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、-NR^aR^b、-アルキレニル-NR^aR^b、オキソ、アルキル、ヒドロキシアルキル、シアノアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルコキシアルキル、-S-アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリー

50

ルアルコキシ-、シクロアルキル、シクロアルコキシ、(シクロアルキル)アルキル-、ヘテロシクロアルキル、(ヘテロシクロアルキル)アルキル-、(ヘテロシクロアルキル)アルコキシ-、 $-C(O)$ アルキル、 $-CO_2$ アルキル、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)$ シクロアルキル、 $-C(O)$ アリール、 $-C(O)$ ヘテロシクロアルキル、 $-S(O)-$ アルキル、 $-SO_2-$ アルキル、 $-SO_2-$ アリール、 $-SO_2-$ (ハロアルキル)、 $-CONH_2$ 、 $C(O)NH$ (アルキル)、 $-C(O)NH$ (ハロアルキル)、 $-C(O)N$ (アルキル)₂、 $-C(O)NH$ (シクロアルキル)、ヘテロアリール、(ヘテロアリール)アルキル-、 $-N(R^c)-C(O)-$ アルキル、 $-N(R^c)-C(O)-$ アリール、 $-N(R^c)-CO_2-$ アルキル、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH$ (アルキル)、 $-SO_2N$ (アルキル)₂、 $-SO_2NH$ (シクロアルキル)、及び $-N(H)(SO_2$ アルキル)から成る群から選択され、又は2つの隣接する R^x 置換基は一緒にフェニル環を形成し、

10

その際、 R^x 内での前記シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びフェニル置換基のそれぞれは独立して、非置換であり、又はアルキル、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、アルコキシ、アミノ、 $-C(O)$ アルキル、及び $-CO_2$ アルキルから成る群から選択される1以上の置換基で置換され；

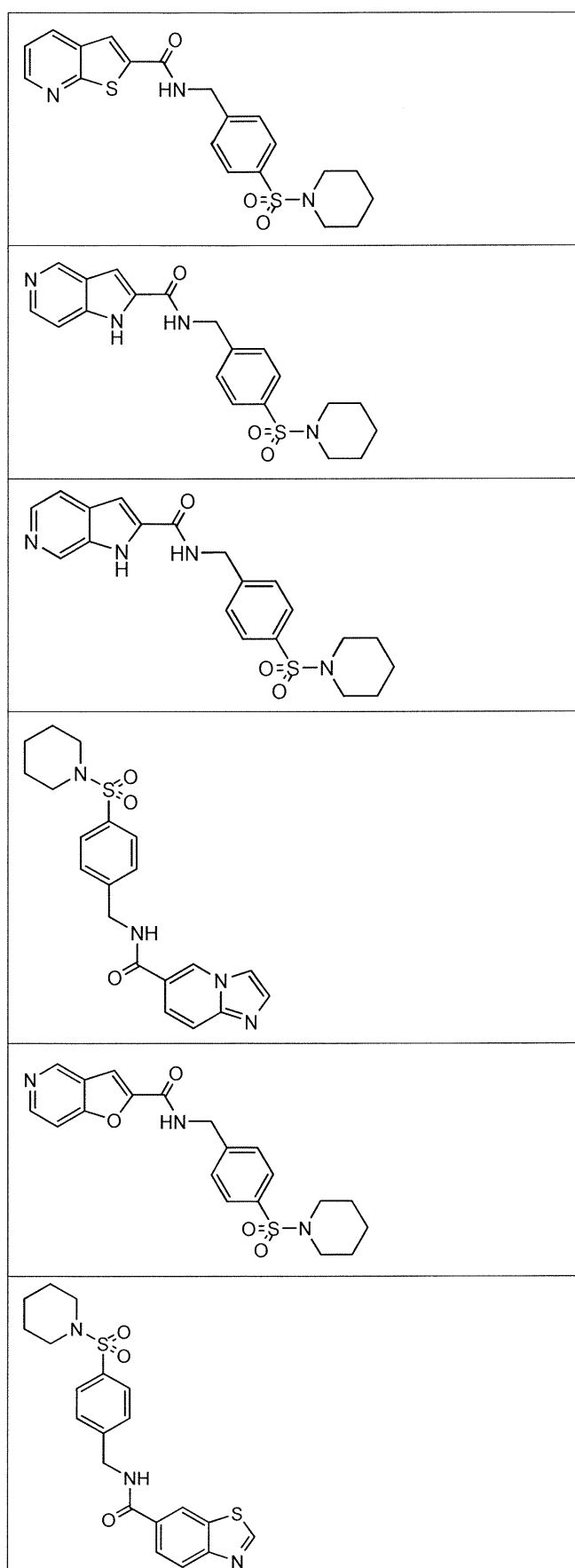
その際、 R^a 及び R^b はそれぞれ独立してH、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノアルキル、又はハロアルキルであり；

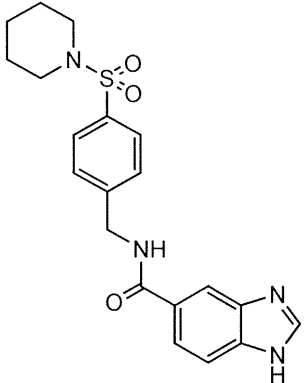
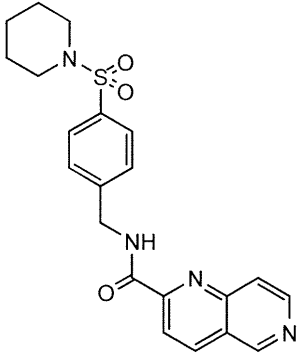
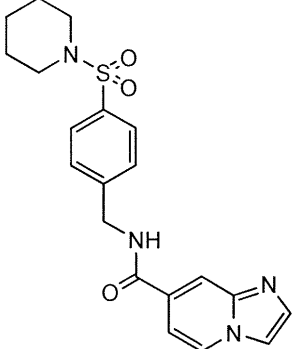
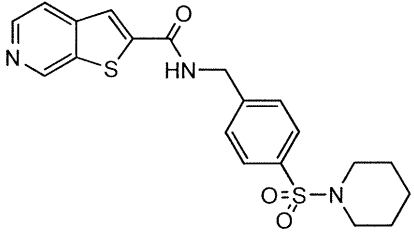
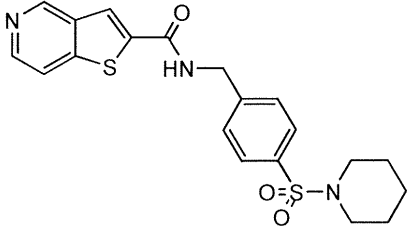
R^c はH若しくはアルキルであり；或いは

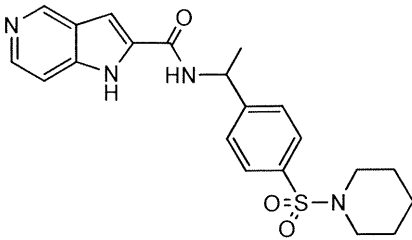
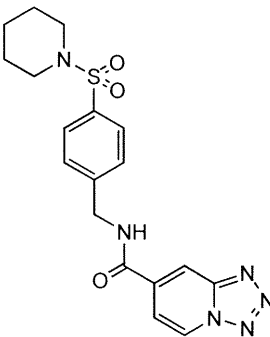
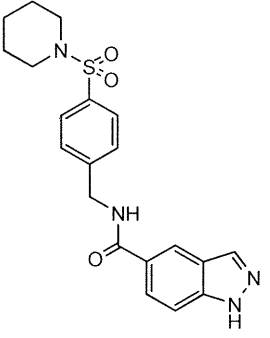
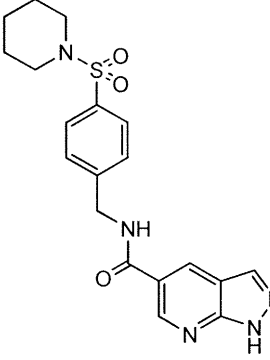
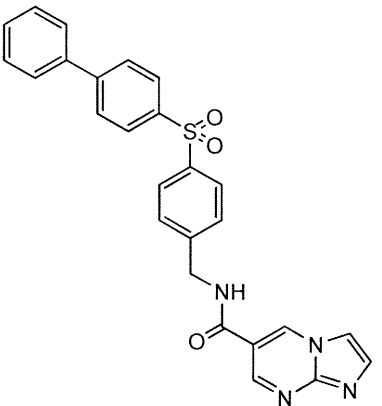
(2) 飽和した二環式又は三環式の窒素連結ヘテロシクロアルキルであり、その際、前記ヘテロシクロアルキルは、縮合された、架橋された若しくはスピロの二環式の系を含み、前記ヘテロシクロアルキルは、非置換であり、又はアルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、シアノ、シアノアルキル、オキソ、 $-NR^dR^e$ 、 $-$ アルキレニル $-NR^dR^e$ 、 $-C(O)$ アルキル、 $-CO_2$ アルキル、及び $-SO_2$ アルキルから成る群から独立して選択される1以上の置換基で置換され；その際、 R^d はH又はアルキルであり； R^e は、H、アルキル、ハロアルキル、 $-C(O)$ アルキル、 $-CO_2$ アルキル、又は $-SO_2$ アルキルであり； R^2 及び R^3 はそれぞれ独立してH又は重水素であるが；但し、式Iの化合物は以下の化合物の1つではないという条件を伴う）。

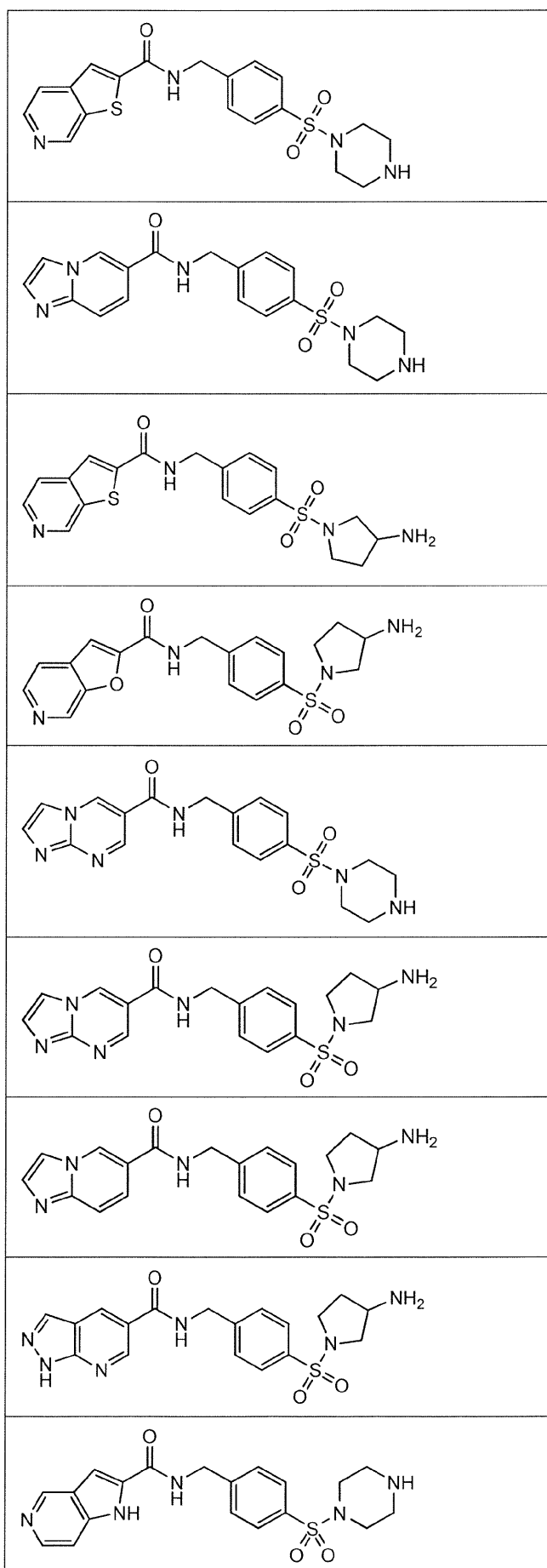
20

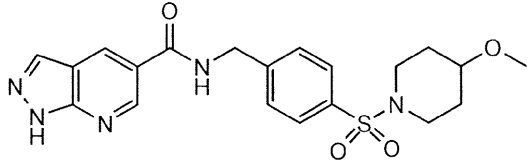
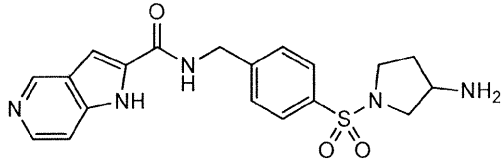
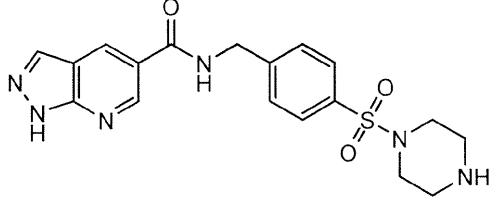
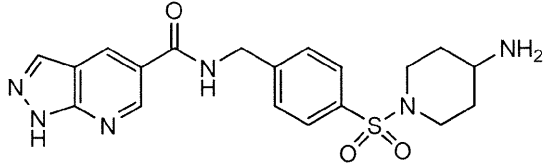
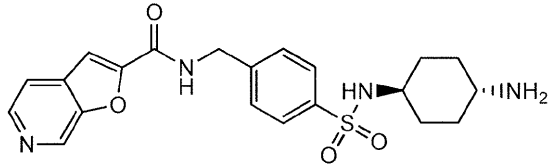
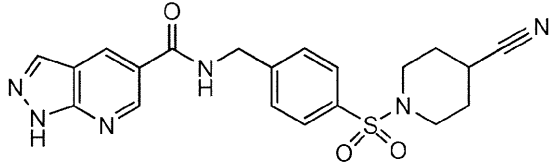
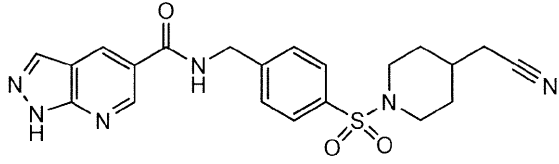
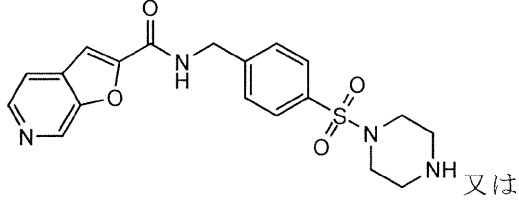
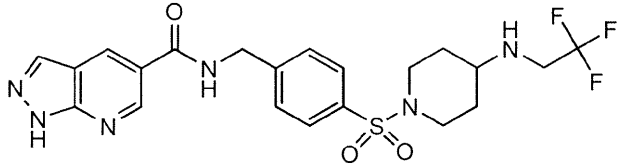
【化 7】



	10
	20
	30
	40
	

 <chem>CC(NC(=O)c1c[nH]c2ccncc12)C1=CC=C(S(=O)(=O)N2CCCCC2)C=C1</chem>	
 <chem>O=C1C=CC2=NN=NN=C2N1CNC3=CC=C(S(=O)(=O)N4CCCCC4)C=C3</chem>	10
 <chem>O=C1C=CC2=NN=NN=C2N1CNC3=CC=C(S(=O)(=O)N4CCCCC4)C=C3</chem>	20
 <chem>O=C1C=CC2=NN=NN=C2N1CNC3=CC=C(S(=O)(=O)N4CCCCC4)C=C3</chem>	30
 <chem>O=C1C=CC2=NN=NN=C2N1CNC3=CC=C(S(=O)(=O)C4=CC=C(C5=CC=CC=C5)C=C4)C=C3</chem>	40



	
	10
	
	20
	
	30
	
 又は	40
	

;

さらに治療上有効な量の 1 以上の追加の補助的な活性剤を含む請求項 2 3 の医薬組成物

。

【請求項 2 5】

前記 1 以上の追加の補助的な活性剤が、細胞傷害剤、シスプラチン、ドキソルビシン、タキソテレ、タキソール、エトポシド、イリノテカン、カンプトスター、トポテカン、パクリタキセル、ドセタキセル、エポチロン、タモキシフェン、5-フルオロウラシル、メソトレキセート、テモゾロミド、サイクロホスファミド、SCH 66336、チピファルニブ (Zarnestra (登録商標))、R115777、L778、123、BMS 214662、イレッサ (登録商標)、タルセバ (登録商標)、C225、グリベック (登録商標)、イントロン (登録商標)、ペグーイントロン (登録商標)、アロマターゼ併用、ara-C、アドリアマイシン、シトキサン、ゲムシタビン、ウラシルマスタード、クロルメチン、イフォスファミド、メルファラン、クロラムブシル、ピボプロマン、トリエチレンメラミン、トリエチレンチオホスホルアミン、ブスルファン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ダカルバジン、フロクスウリジン、シタラビン、6-メルカプトプリン、6-チオグアニン、フルダラビンリン酸塩、オキサリプラチン、ロイコボリン、オキサリプラチン (フロキサチン (登録商標))、ペントスタチン、ビンブラスチン、ピンクリスチン、ビンデシン、ブレオマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、ミトラマイシン (商標)、ドキシコホルマイシン、

マイトマイシン-C、L-アスパラギナーゼ、テニポシド、17 α -エチニルエストラジオール、ジエチルスチルベストロール、テストステロン、プレドニゾロン、フルオキシメステロン、ドロモスタノロンプロピオン酸塩、テストラクトン、メゲストロール酢酸塩、メチルプレドニゾロン、メチルテストステロン、プレドニゾロン、トリアムシノロン、クロロトリアニセン、ヒドロキシプロゲステロン、アミノグルテチミド、エストラムスチンメドロキシプロゲステロン酢酸塩、リユープライド、フルタミド、トレミフェン、ゴセレリン、カルボプラチン、ヒドロキシ尿素、アムサクリン、プロカルバジン、ミトタン、ミトキサントロン、レバミソール、ナベルベン、アナストラゾール、レトラゾール、カペシタビン、レロキサフィン、ドロロキサフィン、ヘキサメチルメラミン、アバスチン、ヘルセプチン、ベキサール、ベルケード、ゼバリン、トリセノックス、キセロダ、ビノレルビン、ポルフィマー、アービタックス、リボソマール、チオテパ、アルトレタミン、メルファラン、トラスツズマブ、レロゾール、フルベストラント、エキセメスタン、イフォスファミド、リツキシマブ、C225、キャンパス、ロイコボリン、及びデキサメタゾン、ピカルタミド、カルボプラチン、クロラムブシル、シスプラチン、レトロゾール、メゲストロール、バルルビシン、ビンブラスチン、及び NIASPAN (登録商標) から成る群から選択される請求項 2 4 の医薬組成物。

【請求項 2 6】

さらに救援剤を含む請求項 2 5 の医薬組成物。

【請求項 2 7】

救援剤が、ニコチンアミド、ニコチン酸及びニコチンアミドモノヌクレオチド (NMN) から成る群から選択される請求項 2 6 の医薬組成物。

【請求項 2 8】

NAMPT 活性が介在する疾患又は医学的状态を患う又はそうであると診断された対象を治療する方法であって、そのような治療を必要とする対象に有効量の式 I の化合物又は薬学上許容可能なその塩を投与することを含む方法：

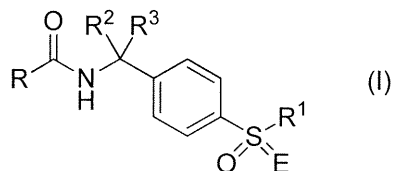
10

20

30

40

【化 8】



(式中、

E は、O であり又は存在せず；

10

R は、

(a) N、S 及び O から選択されるヘテロ原子 1 つ、及び 1、2、若しくは 3 の追加の N 原子を含む 8 -、9 -、又は 10 - 員環の二環式ヘテロアリールであり、その際前記二環式ヘテロアリールは、非置換であり、若しくは重水素、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキル、ハロ、シアノ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びアルコキシから成る群から選択される 1 以上の置換基で置換され、及びその際、前記二環式ヘテロアリールの 1 以上の N 原子は任意で N - 酸化物であり；又は

(b) フェニル若しくは単環式の 6 - 員環のヘテロアリールに縮合した 5 - 又は 6 - 員環の窒素連結ヘテロシクロアルキル環であり、その際、前記フェニル若しくはヘテロアリールは、非置換であり、若しくは重水素、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキル、ハロ、シアノ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びアルコキシから成る群から選択される 1 以上の置換基で置換され；

20

R¹ は、

(1) 非置換であり、又は 1 以上の置換基 R^x で置換される飽和単環式ヘテロシクロアルキルであり；

その際、各 R^x 置換基は独立して重水素、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、-NR^aR^b、-アルキレニル-NR^aR^b、オキソ、アルキル、ヒドロキシアルキル、シアノアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルコキシアルキル、-S-アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルコキシ、(シクロアルキル)アルキル、ヘテロシクロアルキル、(ヘテロシクロアルキル)アルキル、(ヘテロシクロアルキル)アルコキシ、-C(O)アルキル、-CO₂アルキル、-CO₂H、-C(O)シクロアルキル、-C(O)アリール、-C(O)ヘテロシクロアルキル、-S(O)-アルキル、-SO₂-アルキル、-SO₂-アリール、-SO₂-(ハロアルキル)、-CONH₂、C(O)NH(アルキル)、-C(O)NH(ハロアルキル)、-C(O)N(アルキル)₂、-C(O)NH(シクロアルキル)、ヘテロアリール、(ヘテロアリール)アルキル、-N(R^c)-C(O)-アルキル、-N(R^c)-C(O)-アリール、-N(R^c)-CO₂-アルキル、-SO₂NH₂、-SO₂NH(アルキル)、-SO₂N(アルキル)₂、-SO₂NH(シクロアルキル)、及び-N(H)(SO₂アルキル)から成る群から選択され、又は 2 つの隣接する R^x 置換基は一緒にフェニル環を形成し、

30

その際、R^x 内での前記シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びフェニル置換基のそれぞれは独立して、非置換であり、又はアルキル、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、アルコキシ、アミノ、-C(O)アルキル、及び-CO₂アルキルから成る群から選択される 1 以上の置換基で置換され；

その際、R^a 及び R^b はそれぞれ独立して H、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノアルキル、又はハロアルキルであり；

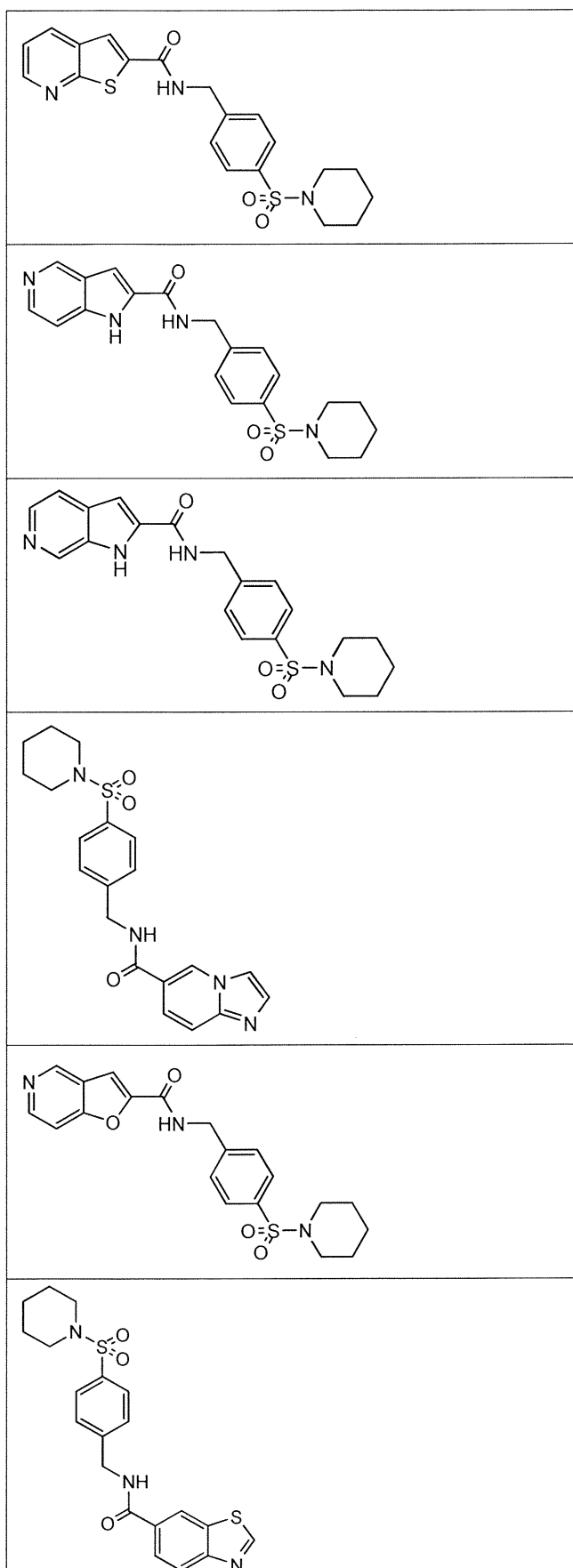
R^c は H 若しくはアルキルであり；或いは

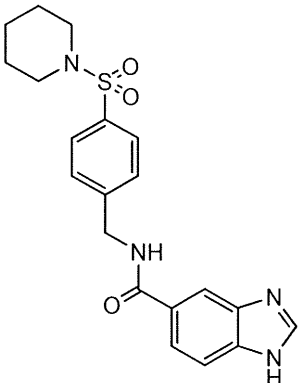
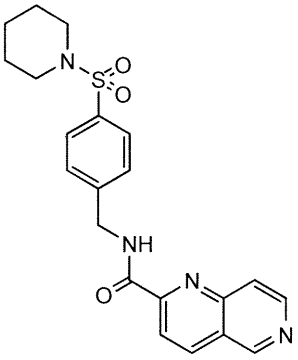
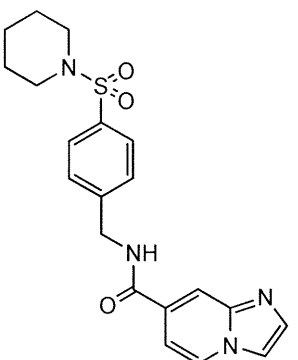
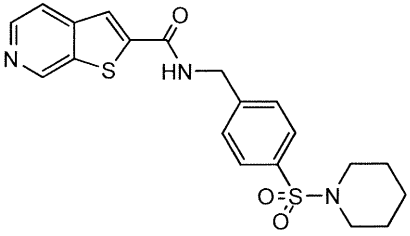
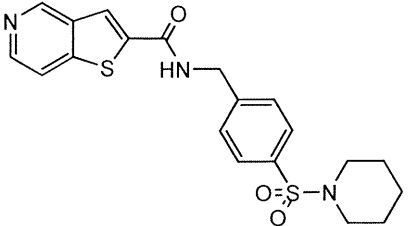
(2) 飽和した二環式又は三環式の窒素連結ヘテロシクロアルキルであり、その際、前記ヘテロシクロアルキルは、縮合された、架橋された若しくはスピロの二環式の系を含み、

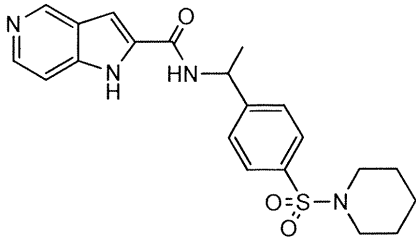
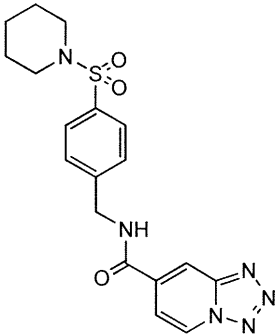
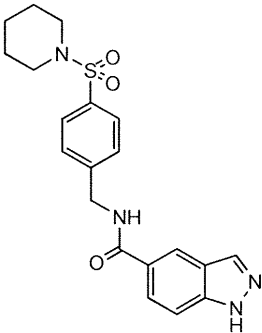
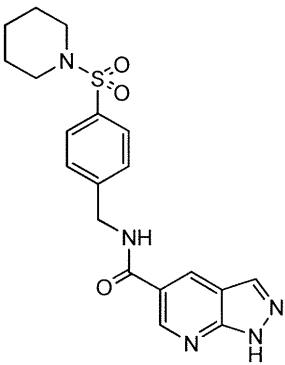
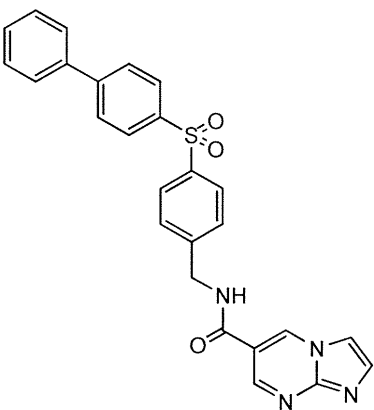
50

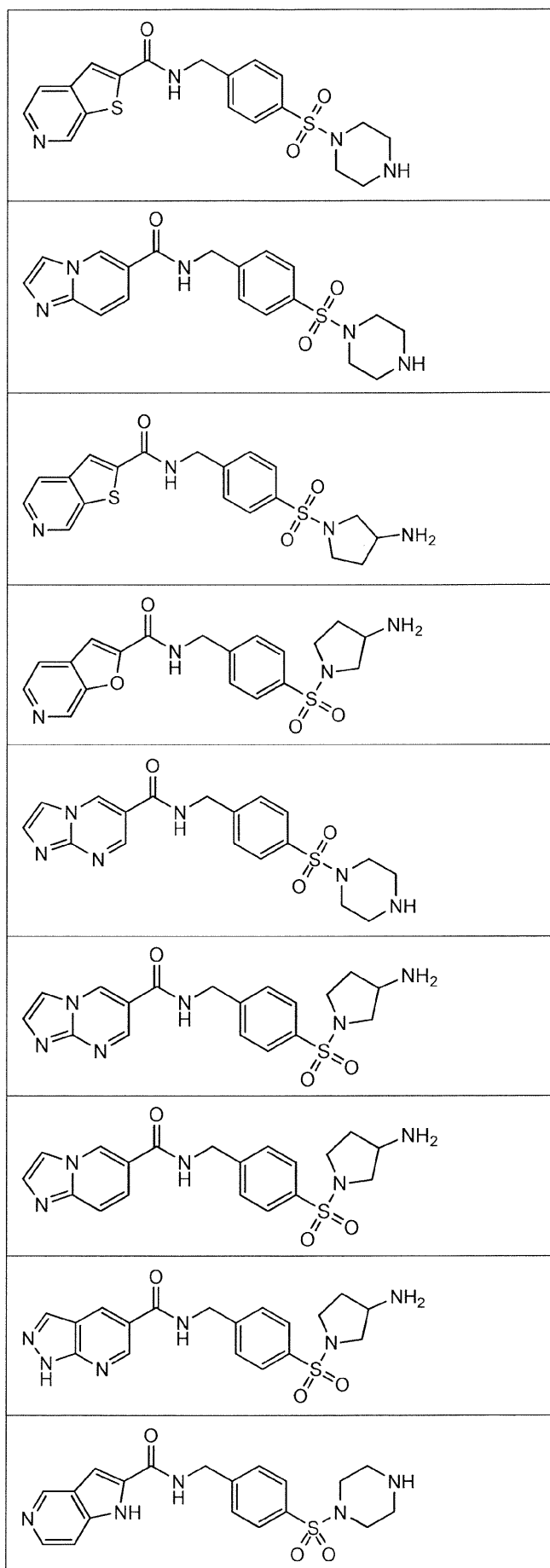
前記ヘテロシクロアルキルは、非置換であり、又はアルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、シアノ、シアノアルキル、オキソ、
—NR^dR^e、—アルキレニル—NR^dR^e、—C(O)アルキル、—CO₂アルキル、
及び—SO₂アルキルから成る群から独立して選択される1以上の置換基で置換され；
その際、R^dはH又はアルキルであり； R^eは、H、アルキル、ハロアルキル、—C(O)
アルキル、—CO₂アルキル、又は—SO₂アルキルであり；
R²及びR³はそれぞれ独立してH又は重水素であるが；但し、
式Iの化合物は以下の化合物の1つではないという条件を伴う）。

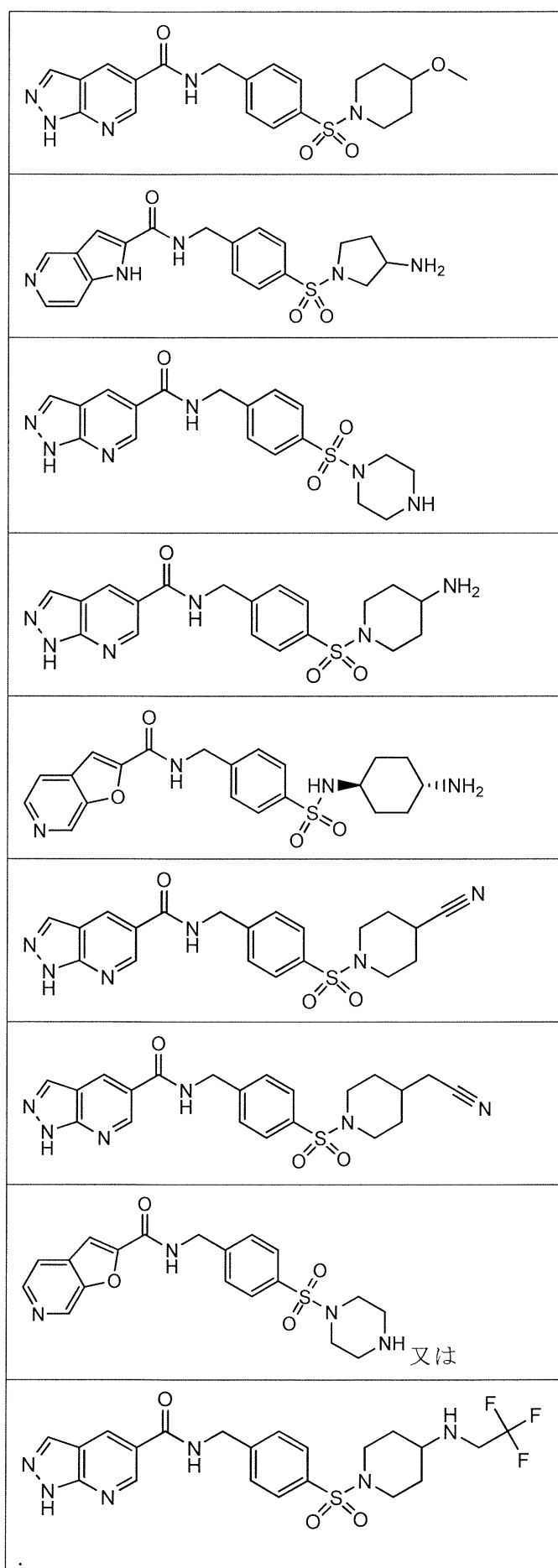
【化 9】



	10
	20
	30
	40
	

	
	10
	20
	30
	40





【請求項 29】

疾患又は医学的状態が、固形及び液状の腫瘍、非小細胞肺癌、白血病、リンパ腫、卵巣癌、神経膠腫、乳癌、子宮癌、結腸癌、子宮頸癌、肺癌、前立腺癌、皮膚癌、鼻－胃腫瘍、結腸直腸癌、CNSの癌、膀胱癌、膵臓癌、ホジキン病、関節リウマチ、糖尿病、アテローム性硬化症、敗血症、加齢、炎症である請求項 28 の方法。

【請求項 30】

さらに、細胞傷害剤、シスプラチン、ドキソルビシン、タキソテレ、タキソール、エトポシド、イリノテカン、カンプトスター、トポテカン、パクリタキセル、ドセタキセル、エポチロン、タモキシフェン、5-フルオロウラシル、メソトレキセート、テモゾロミド、サイクロホスファミド、SCH 66336、チピファルニブ (Zarnestra (登録商標))、R115777、L778、123、BMS 214662、イレッサ (登録商標)、タルセバ (登録商標)、C225、グリベック (登録商標)、イントロン (登録商標)、ペグーイントロン (登録商標)、アロマターゼ併用、ara-C、アドリアマイシン、シトキサン、ゲムシタビン、ウラシルマスタード、クロルメチン、イフォスファミド、メルファラン、クロラムブシル、ピボプロマン、トリエチレンメラミン、トリエチレンチオホスホルアミン、ブスルファン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ダカルバジン、フロクスウリジン、シタラビン、6-メルカプトプリン、6-チオグアニン、フルダラビンリン酸塩、ロイコボリン、オキサリプラチン (フロキサチン (登録商標))、ペントスタチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ブレオマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、ミトラマイシン (商標)、ドキシコホルマイシン、マイトマイシン-C、L-アスパラギナーゼ、テニポシド、17 α -エチニルエストラジオール、ジエチルスチルベストロール、テストステロン、プレドニゾロン、フルオキシメステロン、ドロモスタノロンプロピオン酸塩、テストラクトン、メゲストロール酢酸塩、メチルプレドニゾロン、メチルテストステロン、プレドニゾロン、トリアムシノロン、クロロトリアニセン、ヒドロキシプロゲステロン、アミノグルテチミド、エストラムスチン、メドロキシプロゲステロン酢酸塩、リユーブライド、フルタミド、トレミフェン、ゴセレリン、カルボプラチン、ヒドロキシ尿素、アムサクリン、プロカルバジン、ミトタン、ミトキサントロン、レバミソール、ナベルベン、アナストラゾール、レトラゾール、カペシタビン、レロキサフィン、ドロロキサフィン、ヘキサメチルメラミン、アバスチン、ヘルセプチン、ベキサール、ベルケード、ゼバリン、トリセノックス、キセロダ、ビノレルビン、ボルフィマー、アービタックス、リボソマール、チオテパ、アルトレタミン、メルファラン、トラスツズマブ、レロゾール、フルベストラント、エキセメスタン、イフォスファミド、リツキシマブ、C225、キャンパス、ロイコボリン、デキサメタゾン、ビカルタミド、クロラムブシル、レトロゾール、メゲストロール、バルルビシン、ビンブラスチン、及び NIASPAN (登録商標) から成る群から選択される有効量の少なくとも 1 つの化合物を対象に投与することを含む請求項 28 の方法。

【請求項 31】

さらに、有効量の救援剤を投与することを含む請求項 28 の方法。

【請求項 32】

救援剤が、ニコチンアミド、ニコチン酸及びニコチンアミドモノヌクレオチド (NMN) から成る群から選択される請求項 31 の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、特定のアミド－ベンジルスルホン及びスルホキシド化合物、そのような化合物を含む医薬組成物、及び白血病及び固形腫瘍を含む癌、炎症性疾患、及び他の疾患及び医学的状態を、そのような化合物及び医薬組成物で治療する方法に関する。本発明はまた、ニコチンアミドホスホリボシルトランスフェラーゼ (「NAMPT」) を阻害するのに

使用するための特定のアミドーベンジルスルホン及びスルホキシド化合物にも関する。

【背景技術】

【0002】

ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド（NAD）は細胞のエネルギー代謝及び細胞のシグナル伝達の双方で基本的な役割を担う。NAD分子のピリジン環が多数の脱水素酵素によって触媒される水素移動反応にて電子を容易に受容し、供与するので、NADはエネルギー代謝にて重要な役割を担う。酵素、ニコチンアミドホスホリボシルトランスフェラーゼ（NAMPT、NMPRT、NMPRTアーゼ、又はNAmPRTアーゼ、国際命名法：E. C. 2. 4. 2. 12）は、5-ホスホリボシル-1-ピロホスフェートによるニコチンアミドの縮合を促進してニコチンアミドモノヌクレオチドを生成し、それはNADの生合成における前駆体である。

10

【0003】

NAMPTは、血管平滑筋の成熟の促進、好中球のアポトーシスの阻害、インスリン受容体の活性化、T及びBリンパ球の発生、及び血糖の低下を含む種々の機能に関与する。従って、小分子NAMPT阻害剤は、固形及び液状の腫瘍、非小細胞肺癌、白血病、リンパ腫、卵巣癌、神経膠腫、乳癌、子宮癌、結腸癌、子宮頸癌、肺癌、前立腺癌、皮膚癌、鼻-胃腫瘍、結腸直腸癌、中枢神経系（CNS）の癌、膀胱癌、膵臓癌、及びホジキン病を含む癌を含む種々の疾患又は状態における治療剤としての見込みのある使用を有する。NAMPT阻害剤はまた、たとえば、癌、関節リウマチ、糖尿病、アテローム性硬化症、敗血症又は加齢のような疾患又は状態における治療剤としての見込みのある使用も有する。

20

【0004】

Rongvauxらは、NAMPTが遺伝毒性ストレス又は酸化的ストレスの間での細胞の生存能力の調節に関与するので、NAMPT阻害剤が炎症の治療として有効であり得ることを明らかにしている。Rongvaux, Aら、J. Immunol. 2008, 181, 4685-4695。NAMPTはまた高グルコースレベル、酸化的ストレス及び加齢の対する内皮細胞の反応に効果を有し得る。従って、NAMPT阻害剤は、増殖している内皮細胞が加齢及び高グルコースの酸化的ストレスに抵抗するのを可能にし得るし、過剰なグルコースを生産的に用いて複製寿命及び血管形成活性を支えるのを可能にし得る。

30

【0005】

特に、NAMPT阻害剤は、DNAを損傷する効果又は細胞のエネルギー代謝に対する主要な効果を生じずにNADの生合成を妨害し、アポトーシス性の細胞死を誘導するので、重要な抗腫瘍効果を有することが示されている。たとえば、NAMPT阻害剤FK866は、これらの生化学効果を有し、NADのレベルを低下させ、腫瘍増殖の遅延を誘導し、マウスの乳癌モデルにおける腫瘍の放射線感受性を高めることが示されている。たとえば、Hasmann M. 及びI. Schemainda、「FK866、ニコチンアミドホスホリボシルトランスフェラーゼの特定の非競合性阻害剤は腫瘍細胞のアポトーシスの誘導についての新規のメカニズムを説明する」Cancer Res. 2003, 63, 7436-7442; Drevs, Jら、「FK866/K22. 175の抗血管形成能力、マウス腎細胞癌における細胞内NAD生合成の新しい阻害剤」、Anticancer Res. 2003, 23, 4853-4858を参照のこと。

40

【0006】

さらに最近、別のNAMPT阻害剤、CHS-828は広い範囲の腫瘍細胞株にて細胞増殖を強く阻害することが示されている。Olesen, U. H. ら、「抗癌剤CHS-828はNADの細胞性の合成を阻害する」、Biochem. Biophys. Res. Commun. 2008, 367, 799-804; Ravaud, Aら、「固形腫瘍にて3週間ごとに単回用量として経口投与されたCHS-828、グアニジン含有の化合物のフェーズI試験及びグアニジン動態：EC5G/EORTC試験」、Eur. J. Cancer, 2005, 41, 702-707を参照のこと。FK866及びCHS-8

50

28は双方とも癌の治療として現在臨床試験中である。

【0007】

望ましい薬学特性を持つ強力なNAMP T阻害剤へのニーズが残っている。特定のアミドベンジルスルホン及びスルホキシド誘導体がNAMP T調節活性を有することが本発明の背景で見いだされている。

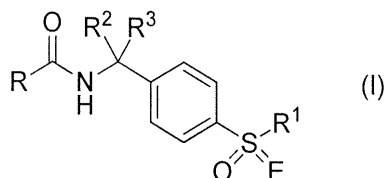
【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

態様の1つでは、本発明は式I：

【化1】



10

の化合物及び薬学上許容可能なその塩を指向し；

式中、

Eは、Oであり又は存在せず；

Rは、

20

(a) N、S及びOから選択されるヘテロ原子1つ、及び1、2、若しくは3の追加のN原子を含む8-、9-、又は10-員環の二環式ヘテロアリールであり、その際前記二環式ヘテロアリールは、非置換であり、若しくは重水素、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキル、ハロ、シアノ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びアルコキシから成る群から選択される1以上の置換基で置換され、及びその際、前記二環式ヘテロアリールの1以上のN原子は任意でN-酸化物であり；又は

(b) フェニル若しくは単環式の6-員環のヘテロアリールに縮合した5-又は6-員環の窒素連結ヘテロシクロアルキル環であり、その際、前記フェニル若しくはヘテロアリールは、非置換であり、若しくは重水素、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキル、ハロ、シアノ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びアルコキシから成る群から選択される1以上の置換基で置換され；

30

R¹は、

(1) 非置換であり、又は1以上の置換基R^xで置換される飽和単環式ヘテロシクロアルキルであり；

その際、各R^x置換基は独立して重水素、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、-NR^aR^b、-アルキレニル-NR^aR^b、オキソ、アルキル、ヒドロキシアルキル、シアノアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルコキシアルキル、-S-アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルコキシ、(シクロアルキル)アルキル、ヘテロシクロアルキル、(ヘテロシクロアルキル)アルキル、(ヘテロシクロアルキル)アルコキシ、-C(O)アルキル、-CO₂アルキル、-CO₂H、-C(O)シクロアルキル、-C(O)アリール、-C(O)ヘテロシクロアルキル、-S(O)-アルキル、-SO₂-アルキル、-SO₂-アリール、-SO₂-(ハロアルキル)、-CONH₂、C(O)NH(アルキル)、-C(O)NH(ハロアルキル)、-C(O)N(アルキル)₂、-C(O)NH(シクロアルキル)、ヘテロアリール、(ヘテロアリール)アルキル、-N(R^c)-C(O)-アルキル、-N(R^c)-C(O)-アリール、-N(R^c)-CO₂-アルキル、-SO₂NH₂、-SO₂NH(アルキル)、-SO₂N(アルキル)₂、-SO₂NH(シクロアルキル)、及び-N(H)(SO₂アルキル)から成る群から選択され、又は2つの隣接するR^x置換基は一緒にフェニル環を形成し、

40

50

その際、 R^x 内での前記シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びフェニル置換基のそれぞれは独立して、非置換であり、又はアルキル、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、アルコキシ、アミノ、 $-NHCO_2$ アルキル、 $-C(O)$ アルキル、及び $-CO_2$ アルキルから成る群から選択される 1 以上の置換基で置換され；

その際、 R^a 及び R^b はそれぞれ独立して H、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノアルキル、又はハロアルキルであり；

R^c は H 若しくはアルキルであり；或いは

(2) 飽和した二環式又は三環式の窒素連結ヘテロシクロアルキルであり、その際、前記ヘテロシクロアルキルは、縮合された、架橋された若しくはスピロの二環式の系を含み、前記ヘテロシクロアルキルは、非置換であり、又はアルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒド

ロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、シアノ、シアノアルキル、オキソ、
 $-NR^d R^e$ 、 $-$ アルキレニル $-NR^d R^e$ 、 $-C(O)$ アルキル、 $-CO_2$ アルキル、
及び $-SO_2$ アルキルから成る群から独立して選択される 1 以上の置換基で置換され；

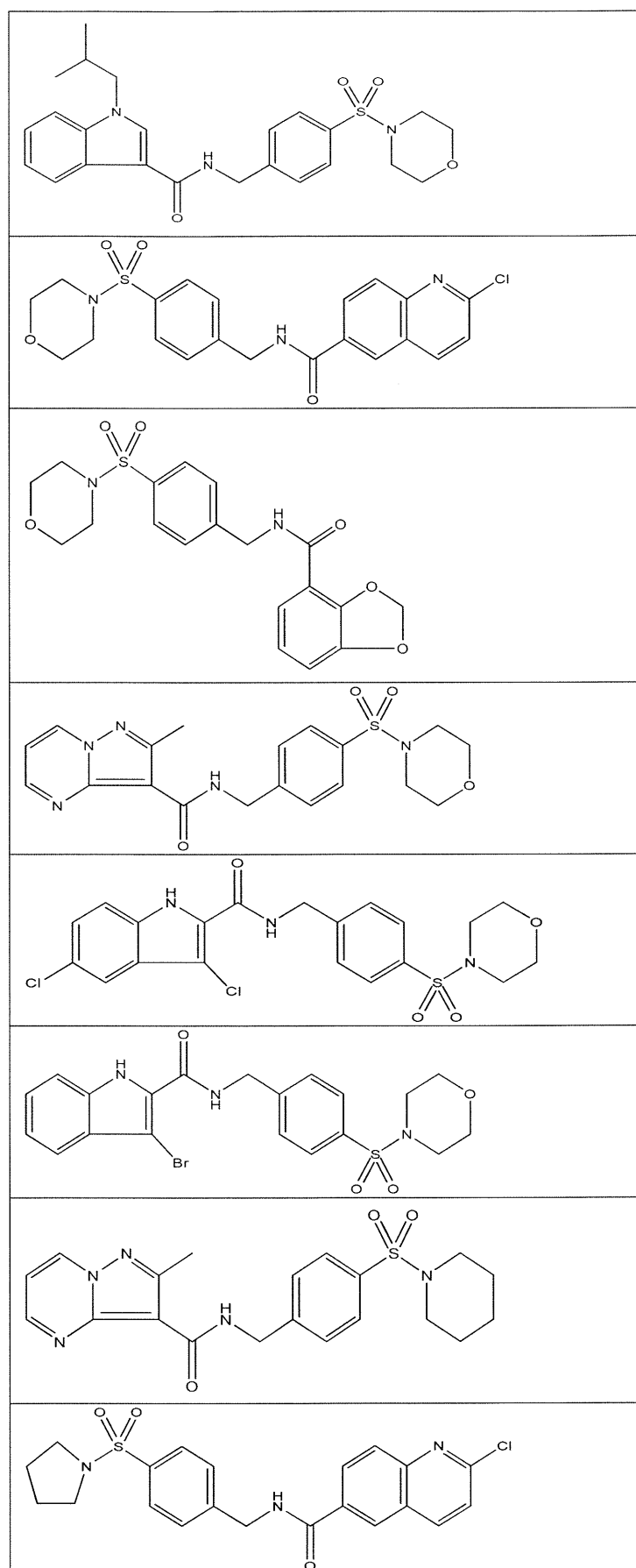
その際、 R^d は H 又はアルキルであり；

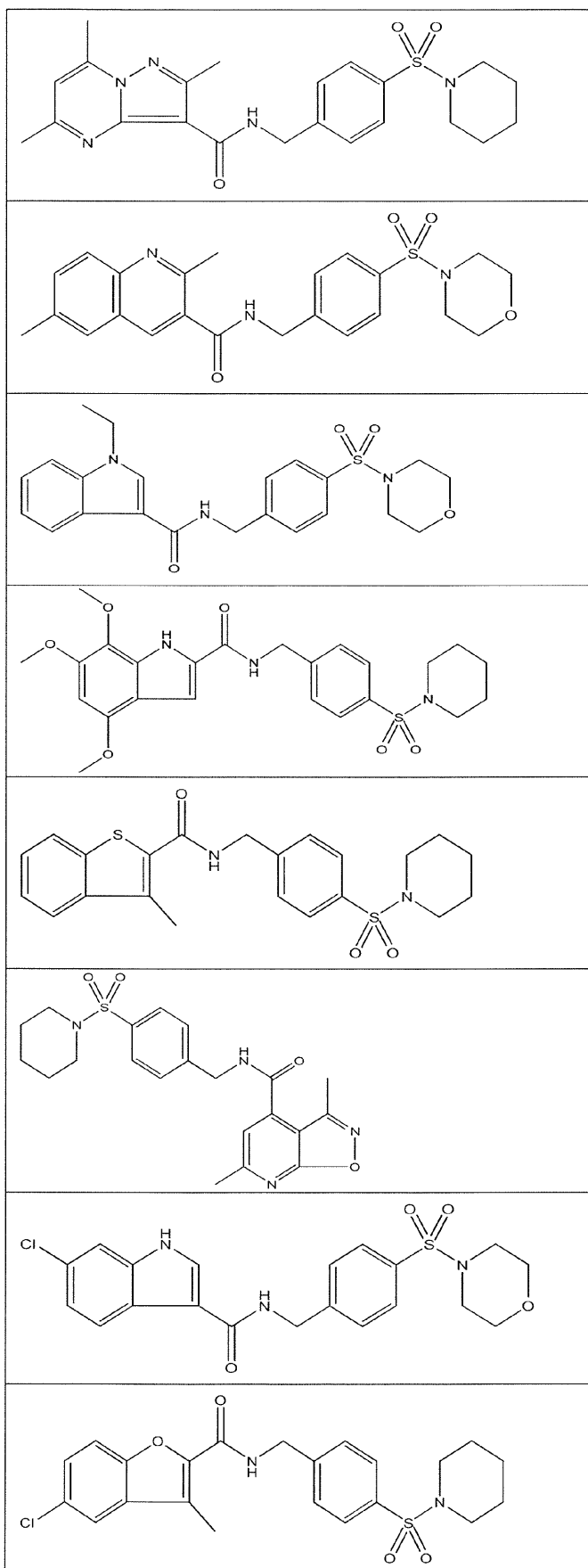
R^e は、H、アルキル、ハロアルキル、 $-C(O)$ アルキル、 $-CO_2$ アルキル、又は $-SO_2$ アルキルであり；

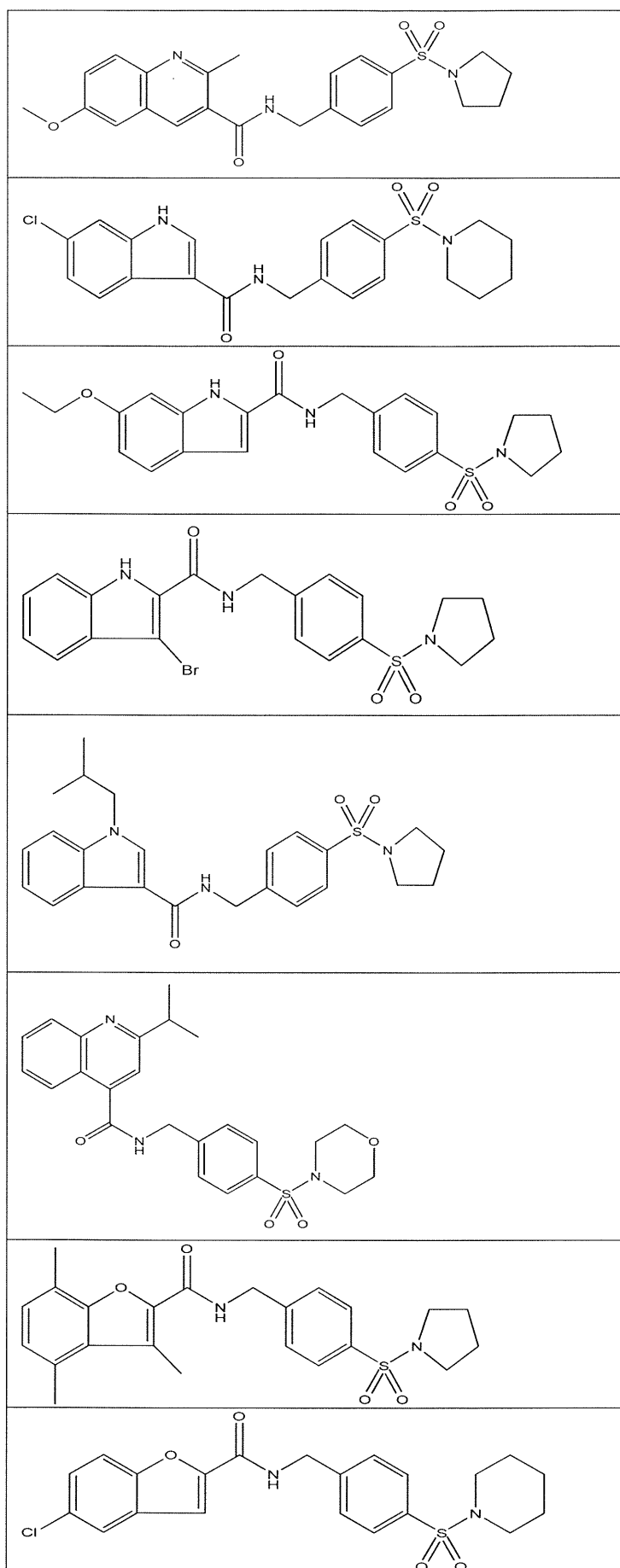
R^2 及び R^3 はそれぞれ独立して H 又は重水素であるが；

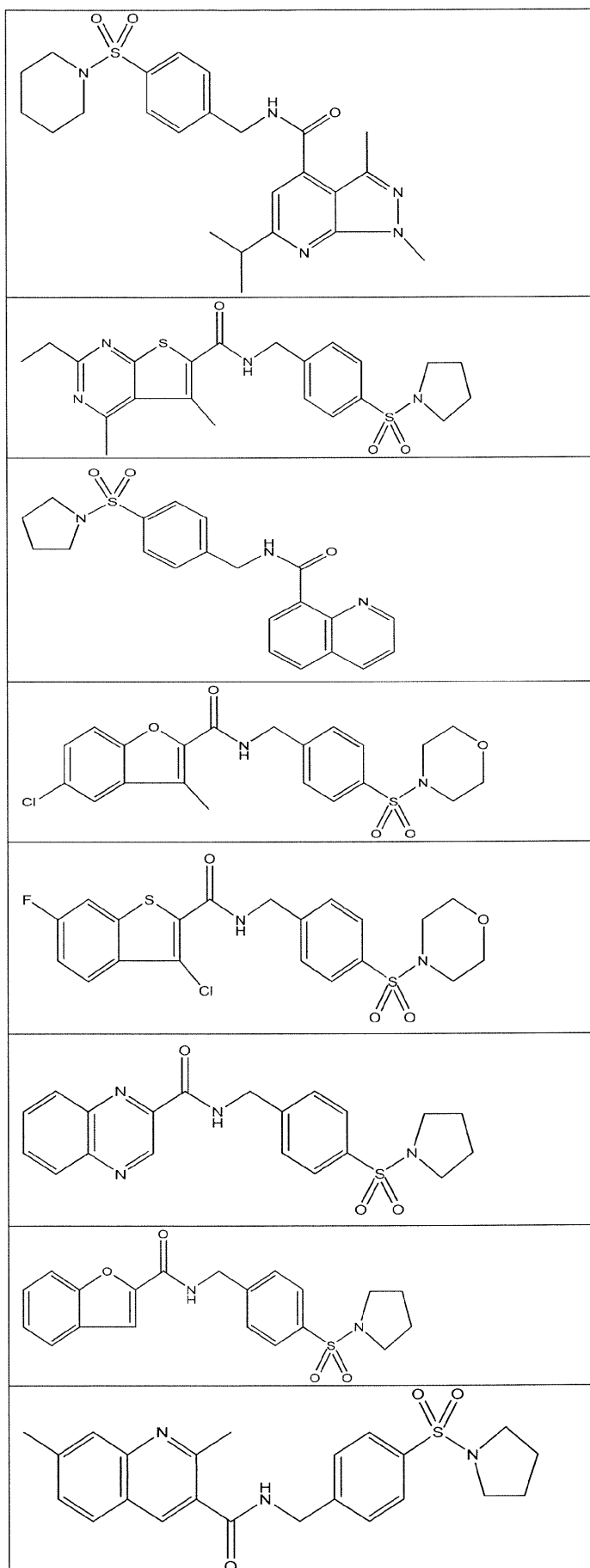
式 I の化合物は以下の化合物の 1 つではないという条件をとまう）。

【化 2】







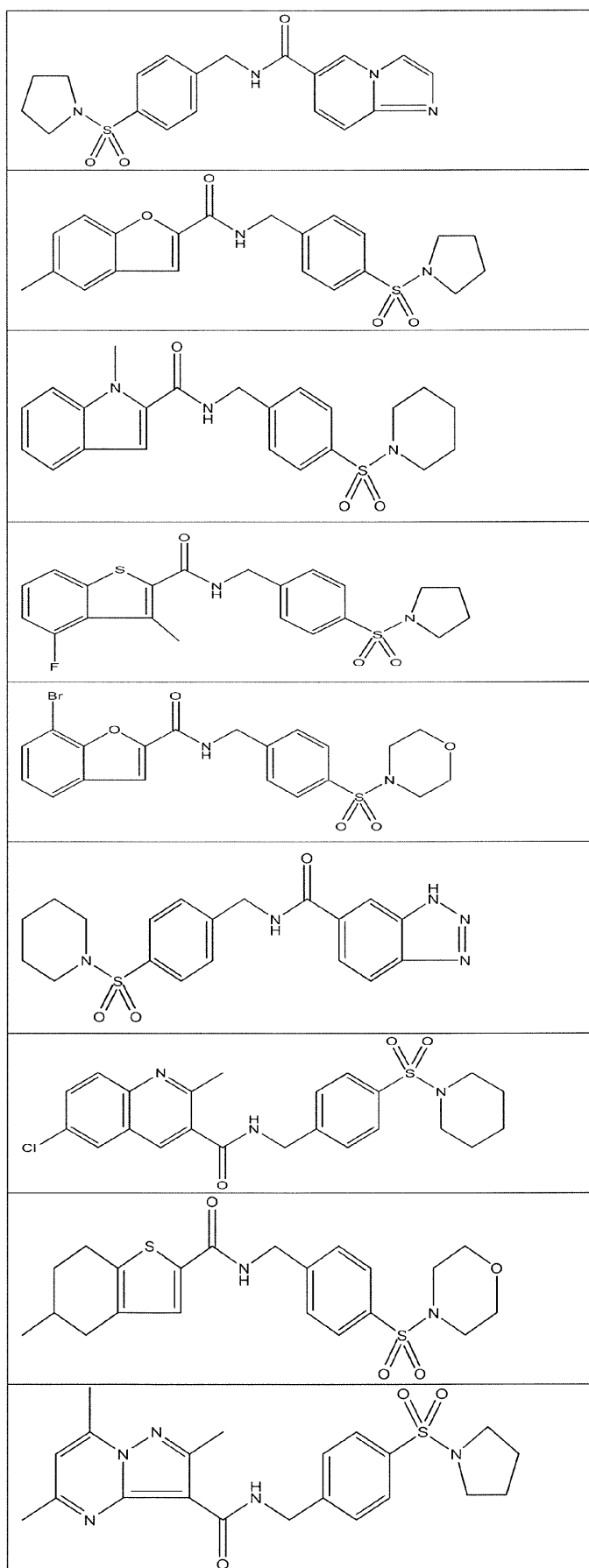


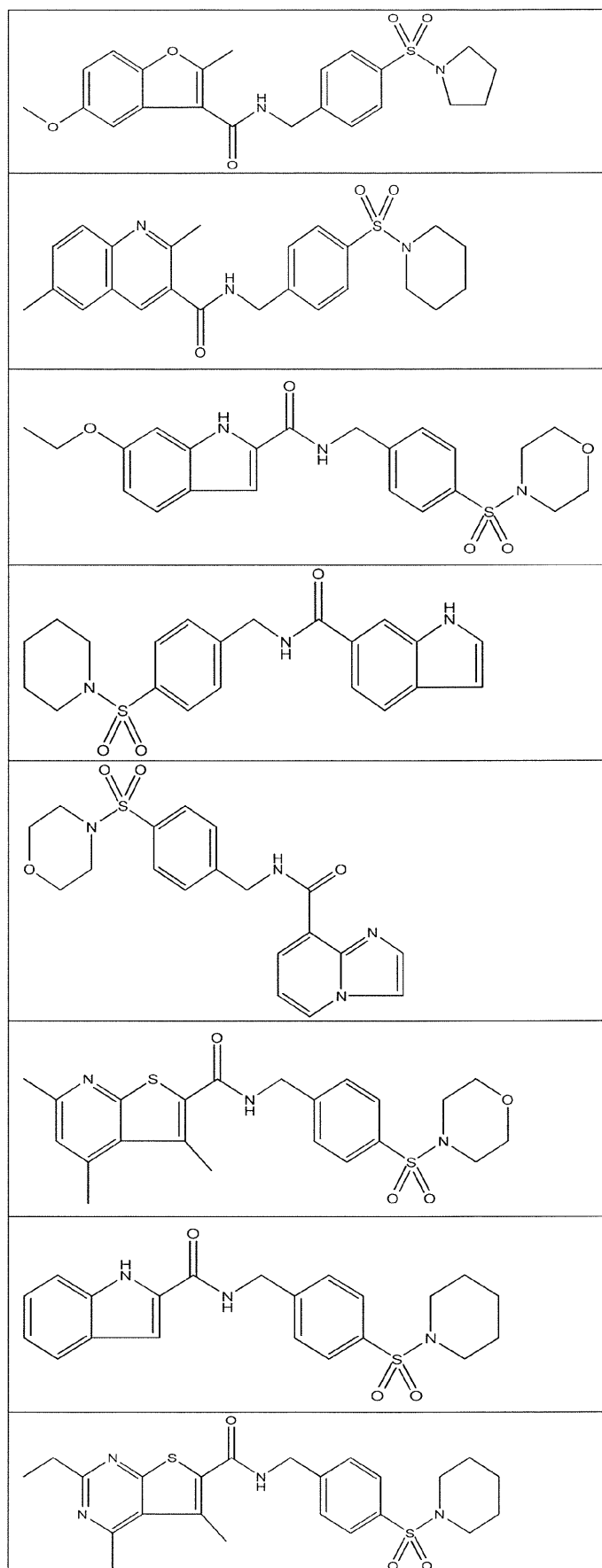
10

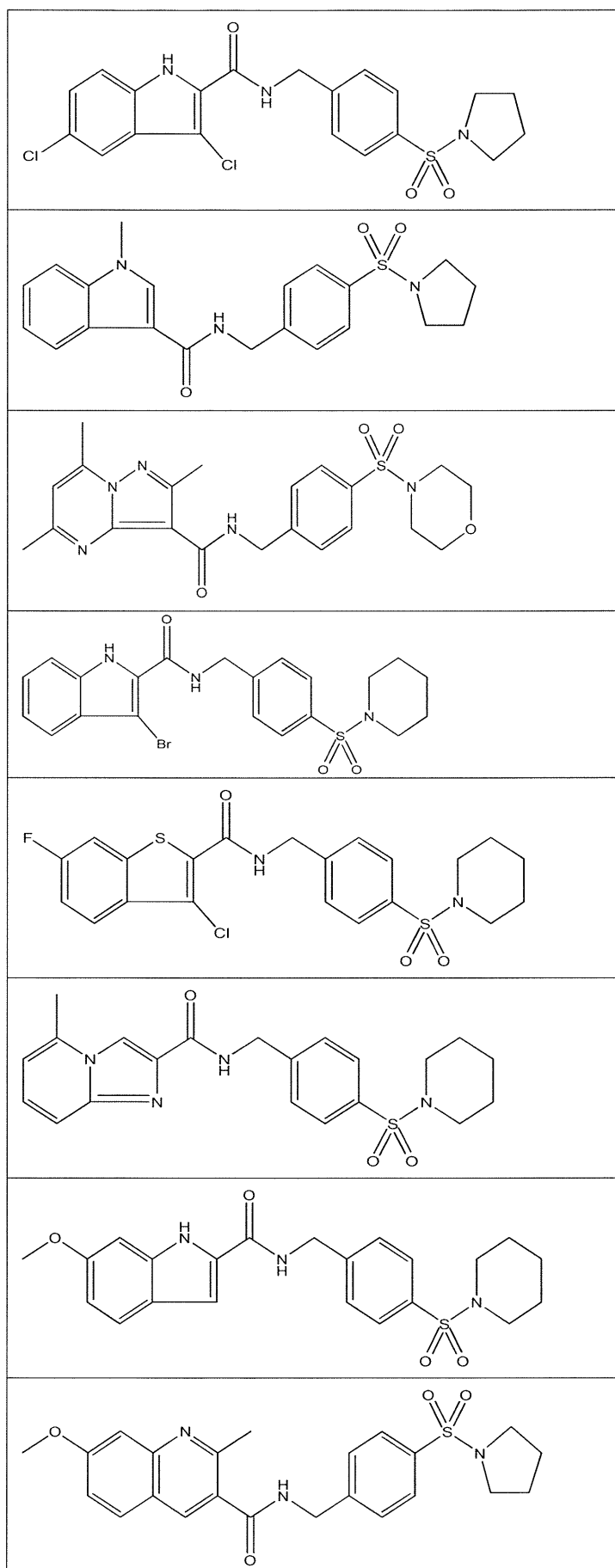
20

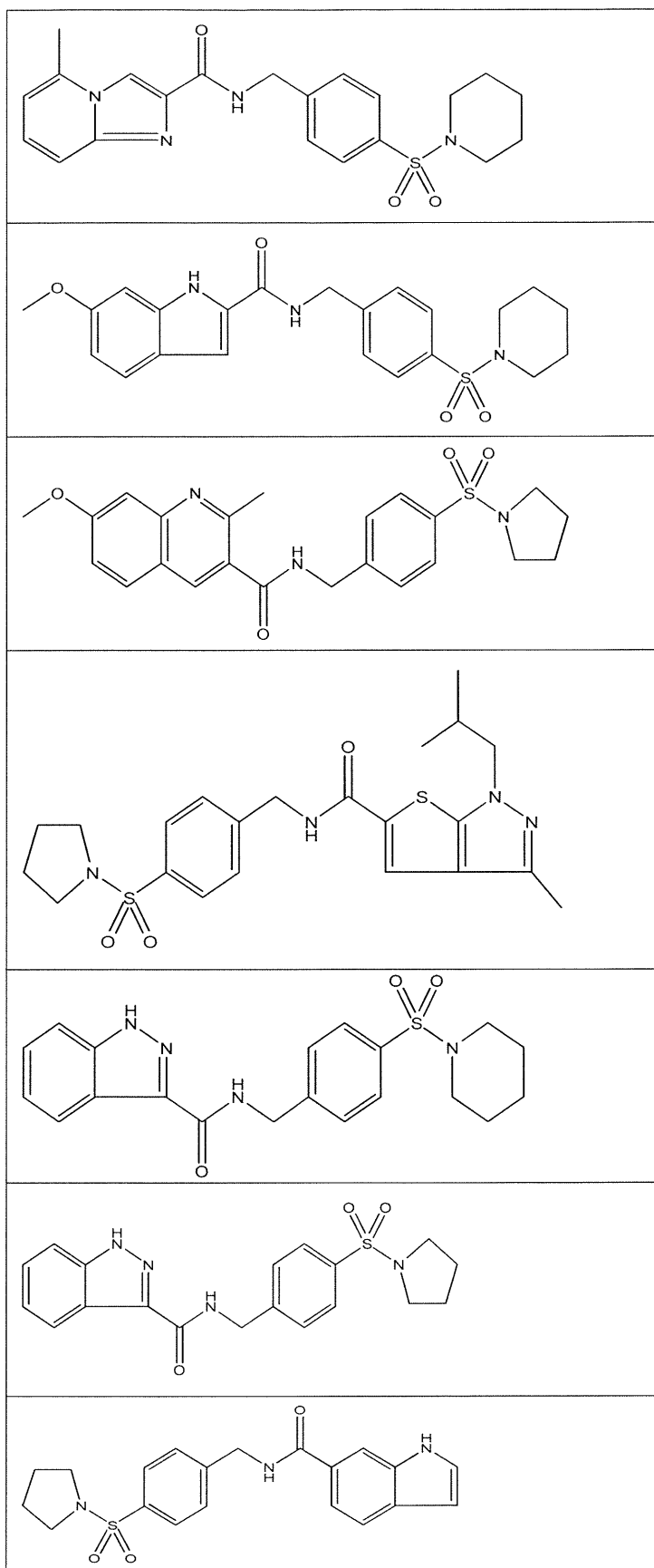
30

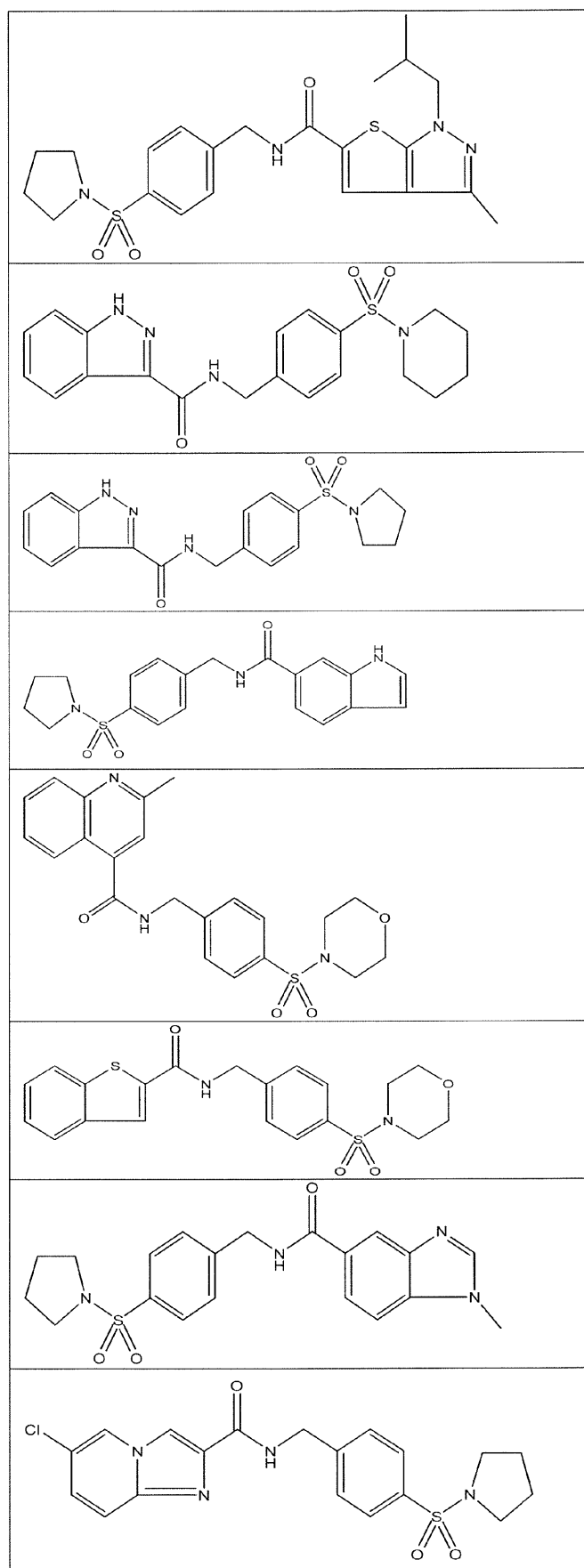
40

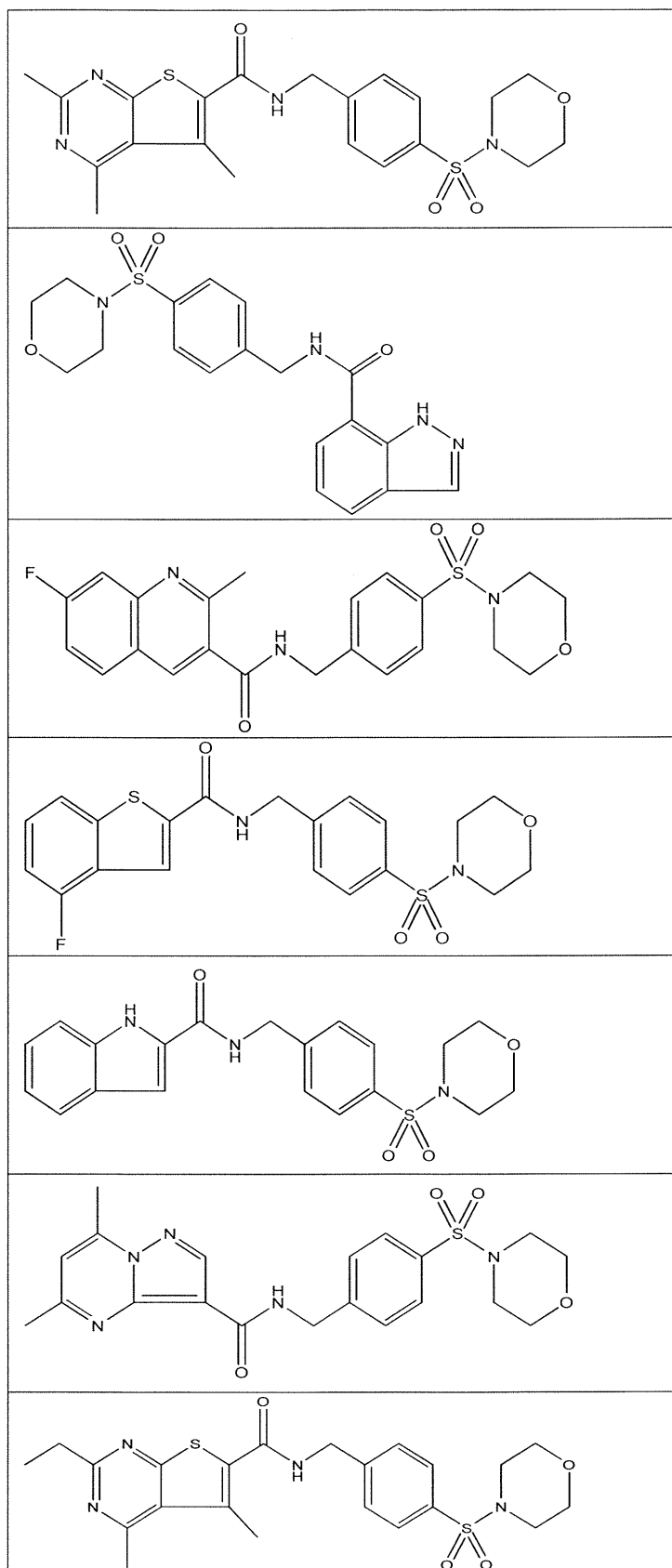


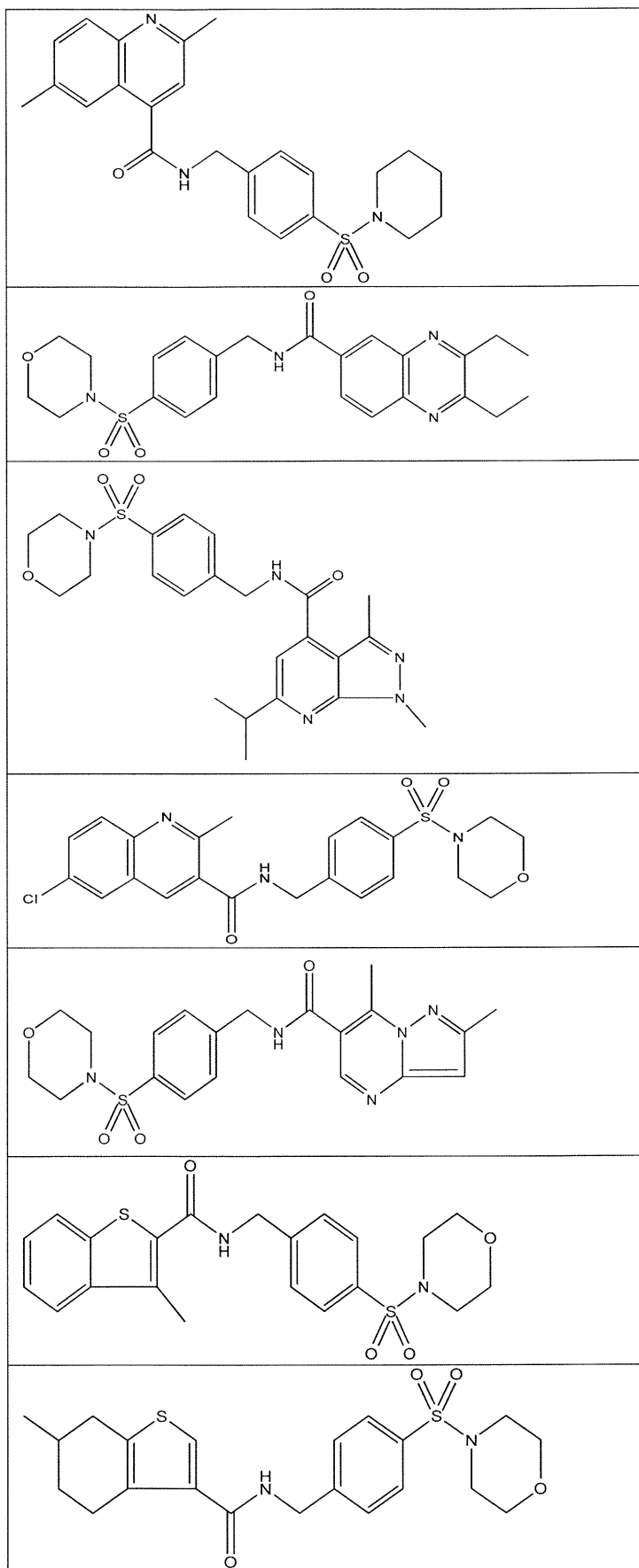


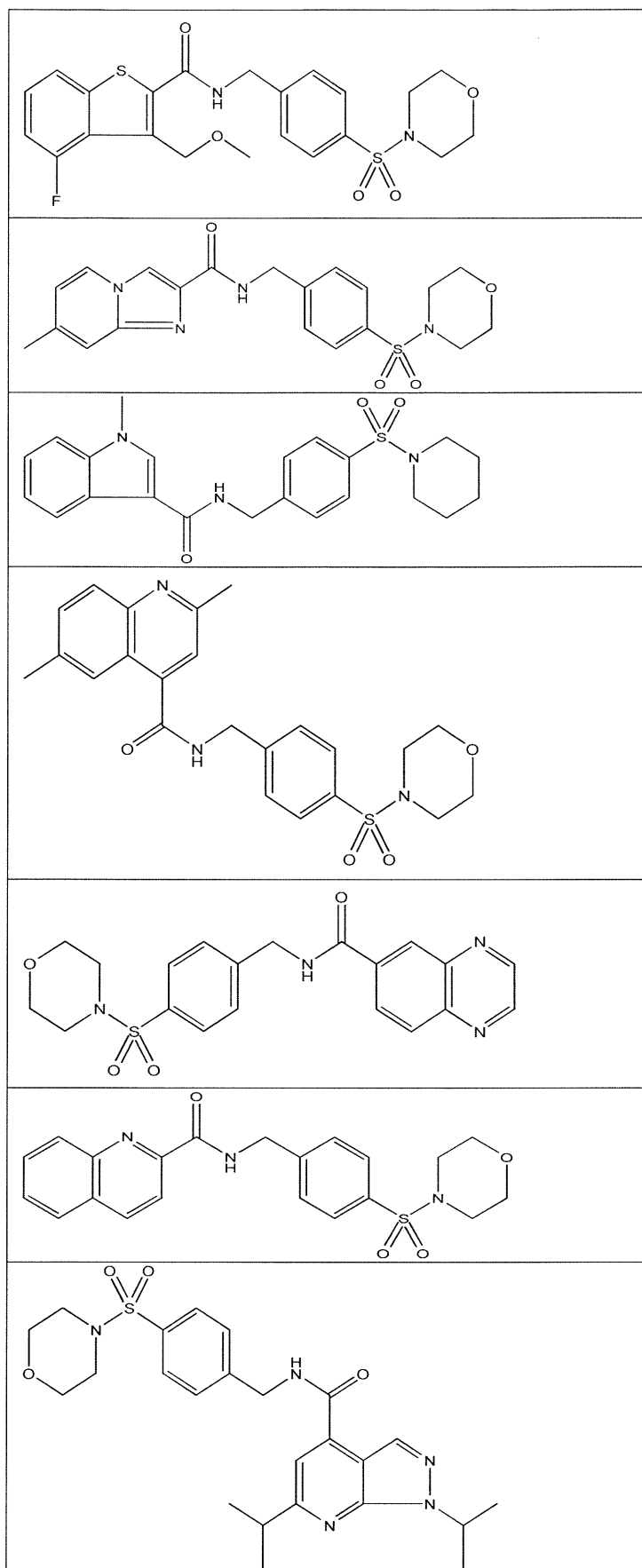


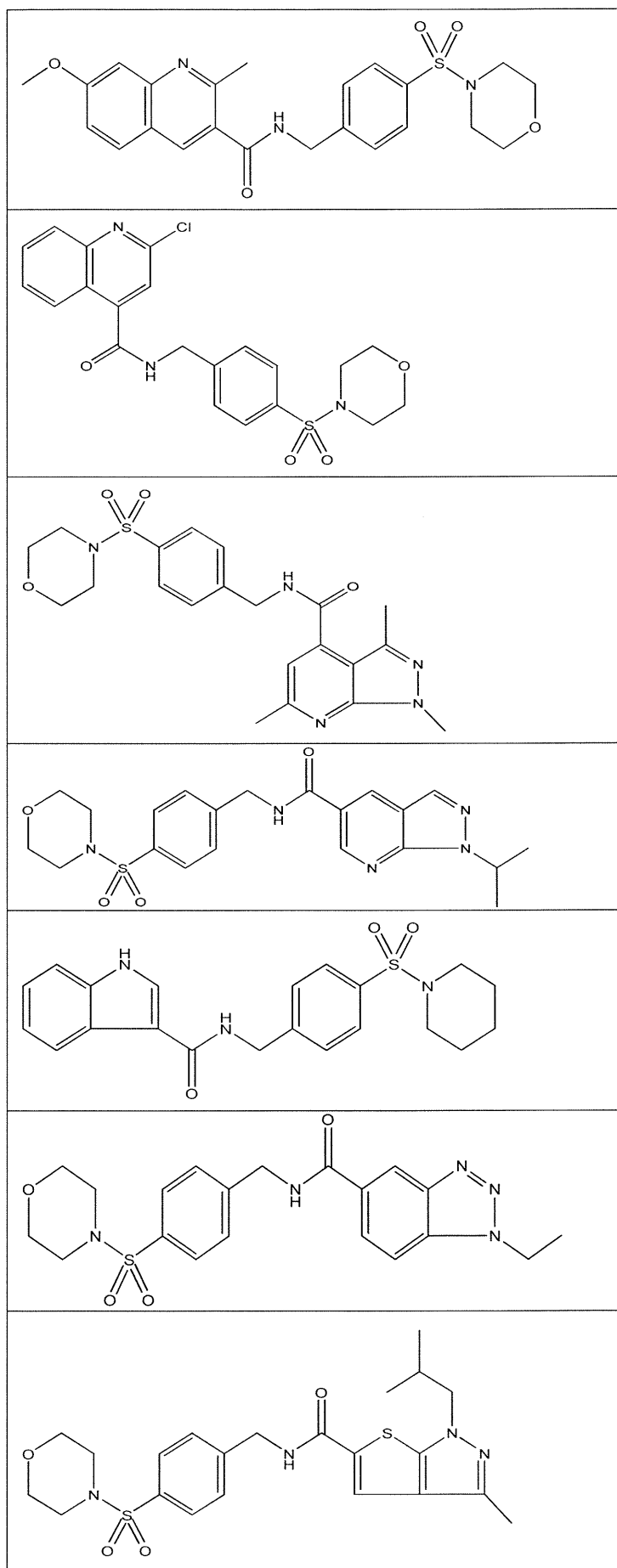


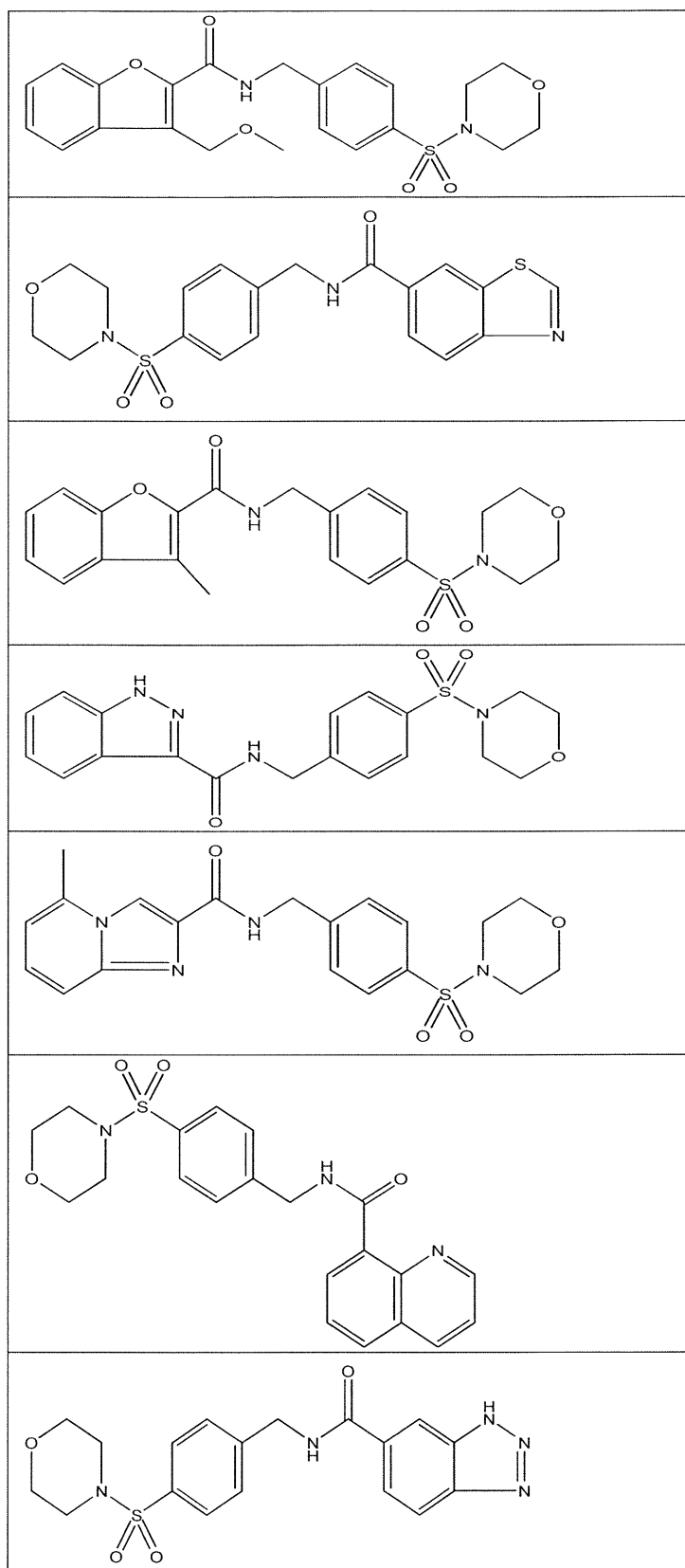


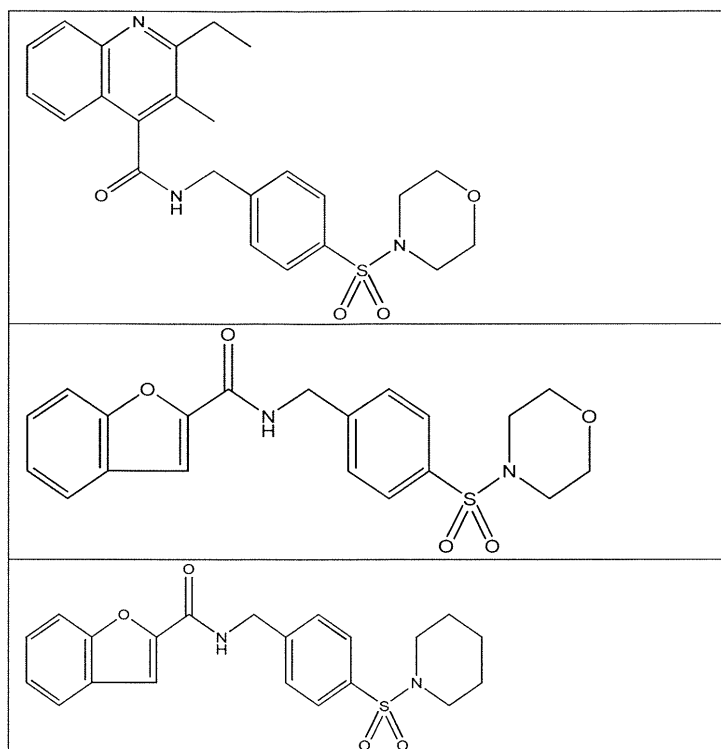






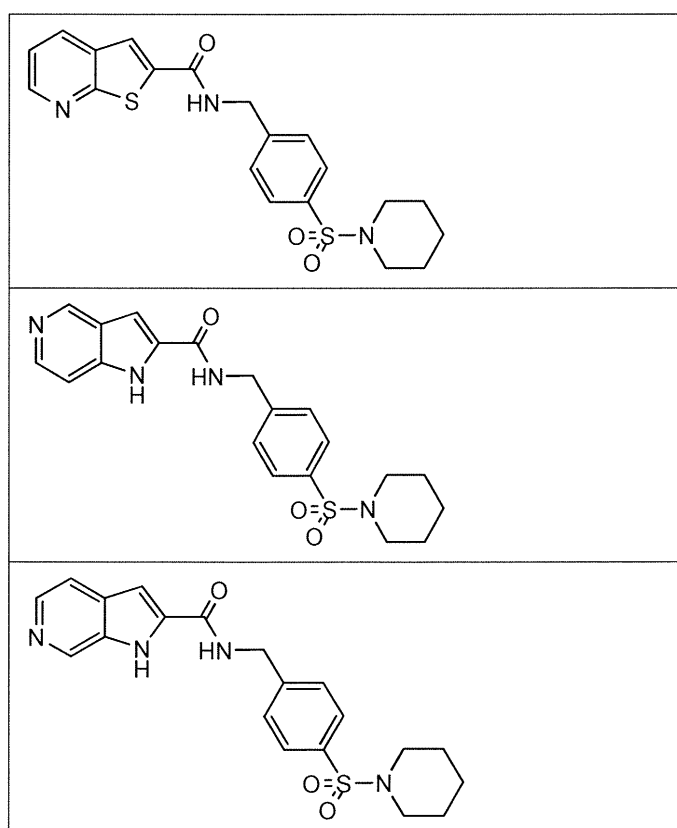






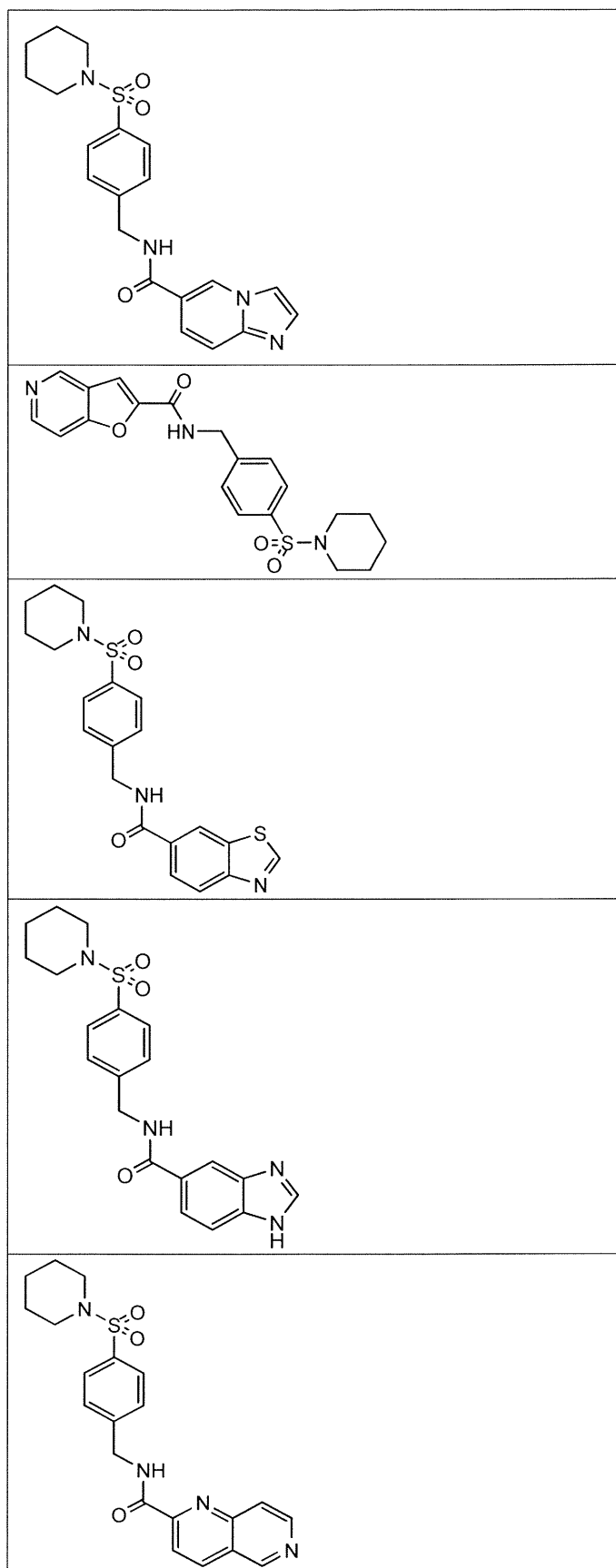
10

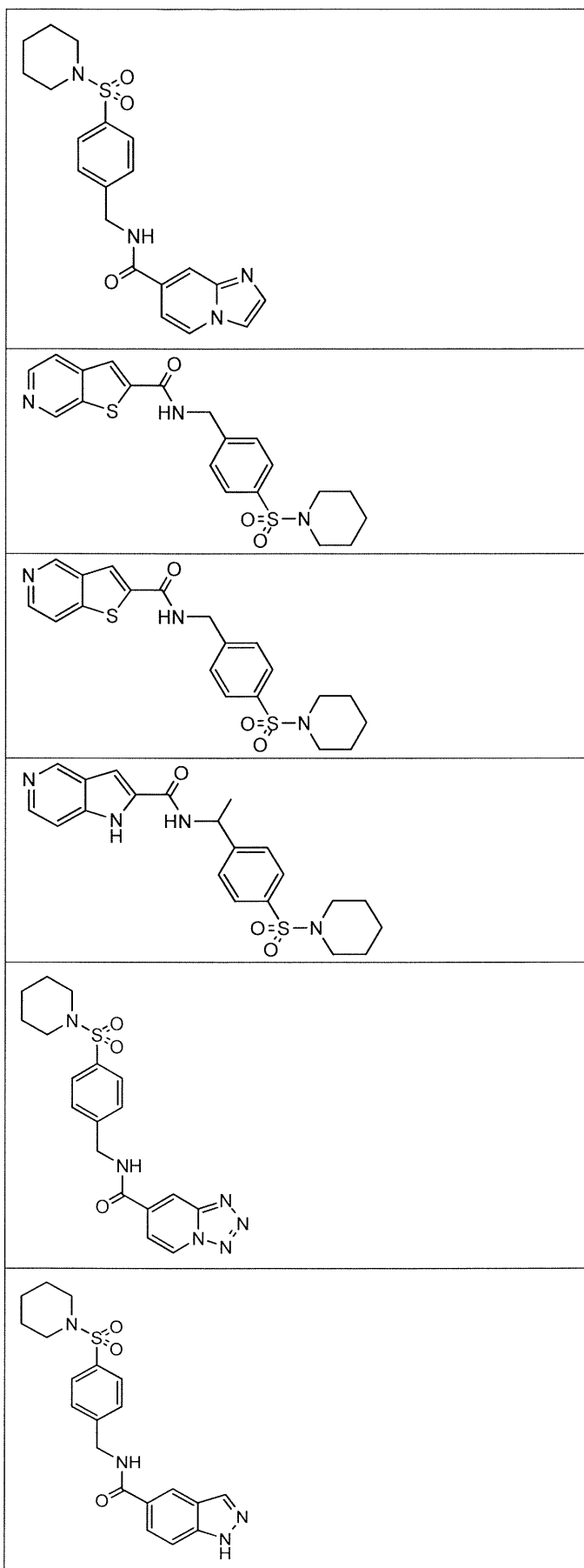
20

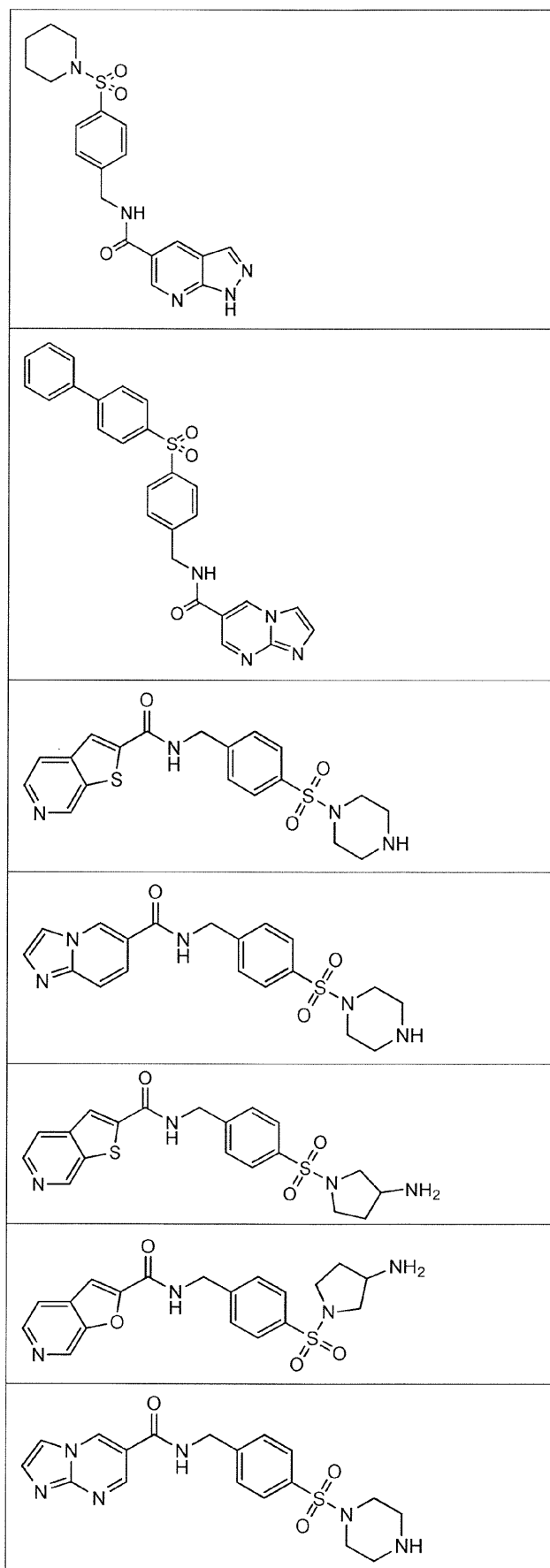


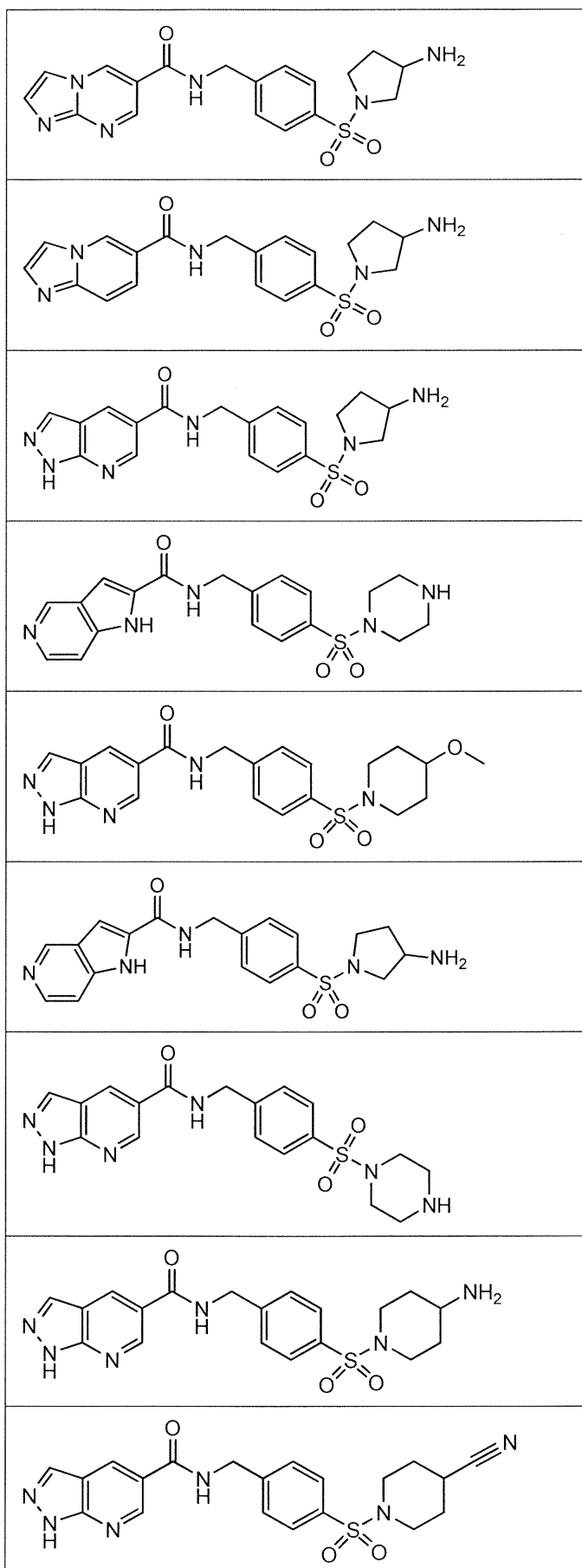
30

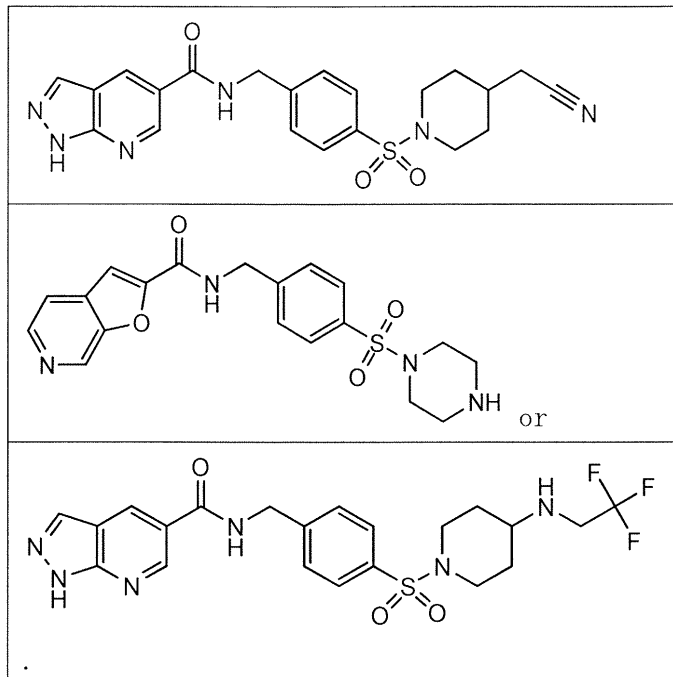
40



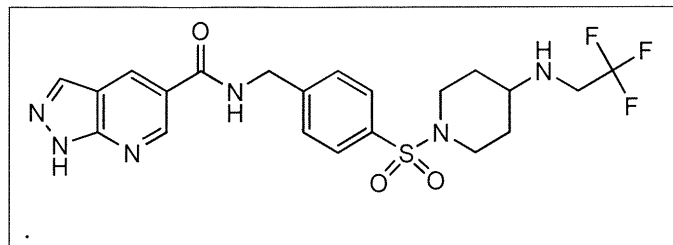








10



20

【課題を解決するための手段】

30

【0009】

さらなる態様では、本発明は、それぞれ有効量の式 I の少なくとも 1 つの化合物又は式 I の化合物の薬学上許容可能な塩を含む医薬組成物に関する。本発明に係る医薬組成物はさらに少なくとも 1 つの薬学上許容可能な賦形剤を含み得る。

【0010】

別の態様では、本発明は、そのような治療を必要とする対象に有効量の式 I の少なくとも 1 つの化合物若しくは式 I の化合物の薬学上許容可能な塩を投与することを含む、又はそのような治療を必要とする対象に有効量の式 I の少なくとも 1 つの化合物若しくは式 I の化合物の薬学上許容可能な塩を含む有効量の医薬組成物を投与することを含む、NAMPT 活性が介在する疾患又は医学的状态を患う対象を治療する方法に指向する。

40

【0011】

本発明の態様は、癌の治療、予防、抑制又は排除で使用する薬物の調製での式 I の化合物の使用に関係する。

【0012】

本発明の態様は、癌が白血病、リンパ腫、卵巣癌、乳癌、子宮癌、結腸癌、子宮頸癌、肺癌、前立腺癌、皮膚癌、CNS の癌、膀胱癌、膵臓癌、及びホジキン病から選択することができる癌の治療、予防、抑制又は排除で使用する薬物の調製での式 I の化合物の使用に関係する。

【0013】

本発明の態様は、癌が固形及び液状の腫瘍を伴う癌、非小細胞肺癌、白血病、リンパ腫

50

、卵巣癌、神経膠腫、乳癌、子宮癌、結腸癌、子宮頸癌、肺癌、前立腺癌、皮膚癌、鼻－胃腫瘍、結腸直腸癌、C N Sの癌、膀胱癌、膵臓癌、及びホジキン病から選択することができる、癌の治療、予防、抑制又は排除で使用する薬物の調製での式 I の化合物の使用に係する。

【0014】

別の態様では、式 I の化合物及び薬学上許容可能なその塩はN A M P Tの調節剤として有用である。従って、本発明は、N A M P Tが対象で存在する場合を含む、有効量の式 I の少なくとも1つの化合物又は式 I の化合物の薬学上許容可能な塩にN A M P Tを暴露することを含む、N A M P T活性を調節する方法を指向する。

【0015】

さらに別の態様では、本発明は式 I の化合物及び薬学上許容可能なその塩を作製する方法を指向する。

【0016】

本発明の化合物、医薬組成物及び方法の特定の実施形態では、式 I の化合物は、以下の詳細な説明で記載される又は例示されるそれらの種から選択される化合物であり、又はそのような化合物の薬学上許容可能な塩である。

【0017】

本発明の追加の実施形態、特徴及び利点は以下の詳細な説明から及び本発明の実践を介して明らかであろう。

【発明を実施するための形態】

【0018】

簡潔さの目的で、特許及び特許出願を含む、本明細書で引用される出版物の開示は、その全体が参照によって本明細書に組み入れられる。

【0019】

ほとんどの化学名は本明細書で I U P A C 命名法を用いて生成した。一部の化学名は異なる命名法又は当該技術で既知の代わりの若しくは商業的な名称を用いて生成した。名称と構造の間で不一致がある場合、構造が優先する。

一般的な定義

【0020】

上記で及び本開示の全体を通して使用されるとき、以下の用語は、特に指示されない限り、以下の意味を有するように理解されるべきである。定義が欠けているのであれば、当業者に知られるような従来の定義が統御する。本明細書で提供される定義が引用された出版物で提供される定義と矛盾する又は異なるのであれば、本明細書で提供される定義が統御する。

【0021】

本明細書で使用されるとき、用語「i n c l u d i n g」、「c o n t a i n i n g」及び「c o m p r i s i n g」はそれらの開放的で非限定の意味で使われる。

【0022】

本明細書で使われるとき、単数形態、「a」、「an」及び「t h e」は、文脈が明瞭に指示しない限り、複数の指示対象を含む。

【0023】

さらに簡潔な記載を提供するために、本明細書で与えられる定量的な表現の一部は、用語「約」と共に定量化されない。用語「約」が明白に使用されていようとされてなかろうと、本明細書で与えられるあらゆる量は、実際の所与の値を指すことにし、それはまた、そのような所与の値の実験条件及び／又は測定条件による同等値及び近似値を含む、当該技術の普通の技量に基づいて理に適って推測されるそのような所与の値に対する近似値を指すことにすることが理解される。収量が比率で与えられる場合はいつでも、そのような収量は、特定の化学量論的条件下で得ることができた同じ実体の最大量に関して収量が与えられる実体の質量を指す。比率で与えられる濃度は別に指示されない限り、質量比を指す。

10

20

30

40

50

化学的な定義

【0024】

本明細書で使用されるとき、「アルキル」は、1～10の炭素原子を有する飽和の直鎖又は分枝鎖の炭化水素基を指す。代表的なアルキル基には、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、2-メチル-1-プロピル、2-メチル-2-プロピル、2-メチル-1-ブチル、3-メチル-1-ブチル、2-メチル-3-ブチル、2,2-ジメチル-1-プロピル、2-メチル-1-ペンチル、3-メチル-1-ペンチル、4-メチル-1-ペンチル、2-メチル-2-ペンチル、3-メチル-2-ペンチル、4-メチル-2-ペンチル、2,2-ジメチル-1-ブチル、3,3-ジメチル-1-ブチル、2-エチル-1-ブチル、ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、*n*-ヘキシル等、及びたとえば、ヘプチル、オクチル等のようなさらに長いアルキル基が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書で使用されるとき、「低級アルキル」は1～6の炭素原子を有するアルキルを意味する。

10

【0025】

用語「アルキルアミノ」は本明細書で使用されるとき、アミノ基の水素原子1つが本明細書で定義されるようなアルキル基で置き換えられる、本明細書で定義されるようなアミノ基を示す。アミノアルキル基は以下の一般式-NH-アルキルによって定義することができる。この一般式には、以下の一般式-NH-C₁-C₁₀-アルキル及び-NH-C₁-C₆-アルキル基が含まれる。アミノアルキル基の例には、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチルが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0026】

用語「ジアルキルアミノ」は本明細書で使用されるとき、アミノ基の水素原子2つが本明細書で定義されるようなアルキル基で置き換えられる、本明細書で定義されるようなアミノ基を示す。ジアルキルアミノ基は以下の式-N(alkyl)₂によって定義することができ、その際、アルキル基は同じであっても異なってもよく、本明細書で定義されるようなアルキル、たとえば、C₁-C₁₀-アルキル又はC₁-C₆-アルキルから選択することができる。

【0027】

用語「アルキレニル」は二価のアルキル基を指す。

【0028】

用語「アルコキシ」は本明細書で使用されるとき、-O-(アルキル)を含み、アルキルは上記で定義されている。

30

【0029】

本明細書で使用されるとき、「アルコシアルキル」は-(アルキレニル)-O-(アルキル)を意味し、各「アルキル」は独立して上記で定義されたアルキル基である。

【0030】

本明細書で使用されるとき、「アルケニル」は、その中に1以上の二重結合を有し、2～10の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖の炭化水素基を指す。説明に役立つアルケニル基には、エチレニル、ビニル、アリル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニル、2-エチルヘキセニル、2-プロピル-2-ブテニル、4-(2-メチル-3-ブテン)-ペンテニル等が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書で使用されるとき、「低級アルケニル」は2～6の炭素原子を有するアルケニルを意味する。

40

【0031】

本明細書で使用されるとき、「アルキニル」は、その中に1以上の三重結合を有し、2～10の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖の炭化水素基を指す。例となるアルキニル基には、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、メチルプロピニル、4-メチル-1-ブチニル、4-プロピル-2-ペンチニル、4-ブチル-2-ヘキシニル等が挙げられるが、これらに限定されない。

【0032】

50

用語「アミノ」は本明細書で使用されるとき、 $-NH_2$ 基を指す。

【0033】

「アリール」は、単環式、二環式又は三環式の芳香族基を意味し、基の環はすべて芳香族である。二環式又は三環式の系については、個々の芳香族環が互いに縮合される。例となるアリール基には、フェニル、ナフタレン及びアントラセンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0034】

「アリールオキシ」は本明細書で使用されるとき、 $-O-$ （アリール）基を指し、アリールは上記のように定義される。

【0035】

「アリールアルキル」は本明細書で使用されるとき、 $-(アルキレニル)-(アリール)$ 基を指し、アルキレニル及びアリールは上記のように定義される。アリールアルキルの非限定例は低級アルキル基を含む。好適なアリールアルキル基の非限定例にはベンジル、2-フェネチル及びナフタレニルメチルが挙げられる。

【0036】

「アリールアルコキシ」は本明細書で使用されるとき、 $-O-(アルキレニル)-(アリール)$ 基を指し、アルキレニル及びアリールは上記で定義されたとおりである。

【0037】

用語「シアノ」は本明細書で使用されるとき、三重結合によって窒素原子に連結される炭素原子を有する置換基を意味する。

【0038】

用語「シアノアルキル」は、アルキル基の水素原子がシアノ($-CN$)基で置き換えられている上記で定義されたようなアルキル基を示す。シアノアルキル基のアルキル部分は分子の残りに対して接続点を提供する。

【0039】

用語「重水素」は本明細書で使用されるとき、陽子1つと中性子1つを有する水素の安定な同位元素を意味する。

【0040】

用語「ハロゲン」は本明細書で使用されるとき、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素を指す。用語「ハロ」は、クロロ、フルオロ、ブロモ又はヨードを表す。ハロはまたクロロ、フルオロ又はブロモを示すこともできる。

【0041】

用語「ハロアルキル」は、アルキル基の1以上の、たとえば、1、2、又は3の水素原子がハロゲン原子、たとえば、フルオロ、ブロモ又はクロロで、特にフルオロで置き換えられている上記で定義されたようなアルキル基を示す。ハロアルキルの例には、モノフルオロー、ジフルオロー又はトリフルオローメチル、 $-エチル$ 、又は $-プロピル$ 、たとえば、3,3,3-トリフルオロプロピル、2-フルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、又はトリフルオロメチル、又はブロモエチル、又はクロロエチルが挙げられるが、これらに限定されない。同様に、用語「フルオロアルキル」は、1以上の、たとえば、1、2、又は3のフッ素原子で置換された上記で定義されたようなアルキル基を指す。

【0042】

用語「ハロアルコキシ」は本明細書で使用されるとき、ハロアルキルが上記のように定義されている $-O-$ （ハロアルキル）基を指す。例となるハロアルコキシ基はブロモエトキシ、クロロエトキシ、トリフルオロメトキシ及び2,2,2-トリフルオロエトキシである。

【0043】

用語「ヒドロキシ」は $-OH$ 基を意味する。

【0044】

用語「ヒドロキシアルキル」は、少なくとも1つのヒドロキシ基、たとえば、1、2又

10

20

30

40

50

は3のヒドロキシ基によって置換されているアルキル基を示す。ヒドロシアルキル基のアルキル部分は、分子の残りに対する接続点を提供する。ヒドロシアルキル基の例には、ヒドロシメチル、ヒドロシエチル、1-ヒドロシプロピル、2-ヒドロシプロピル、1,4-ジヒドロシブチル等が挙げられるが、これらに限定されない。

【0045】

用語「メチレンジオキシ」は本明細書で使用されるとき、酸素を介した2つの化学結合によって分子に接続される構造式 $-O-CH_2-O-$ 持つ官能基を意味する。

【0046】

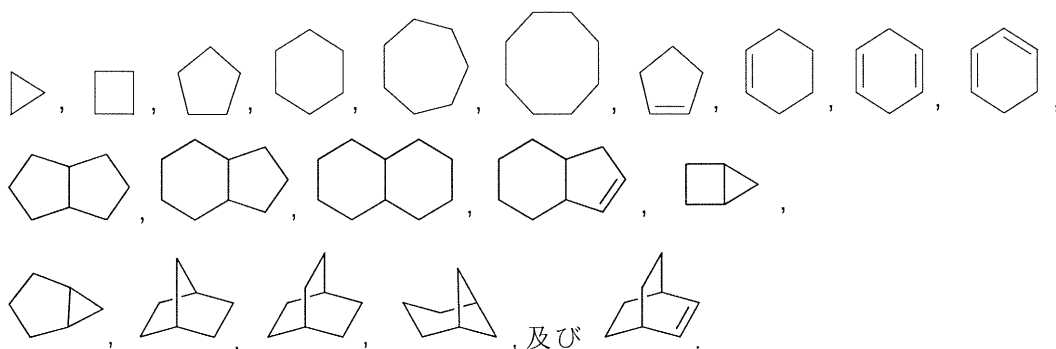
用語「オキシ」は、 $=O$ 基を意味し、炭素原子又はイオウ原子に連結され得る。用語「N-オキシド」は窒素原子の酸化された形態を指す。

10

【0047】

本明細書で使用されるとき、用語「シクロアルキル」は、3～15の環原子を有する飽和の又は部分飽和の単環式、縮合多環式、架橋多環式、又はスピロ多環式の炭素環を指す。シクロアルキル基の非限定の部類は、3～6の炭素原子を有する飽和の又は部分飽和の単環式炭素環である。シクロアルキル基の説明に役立つ例には、以下の部分：

【化3】



20

が挙げられるが、これらに限定されない。

【0048】

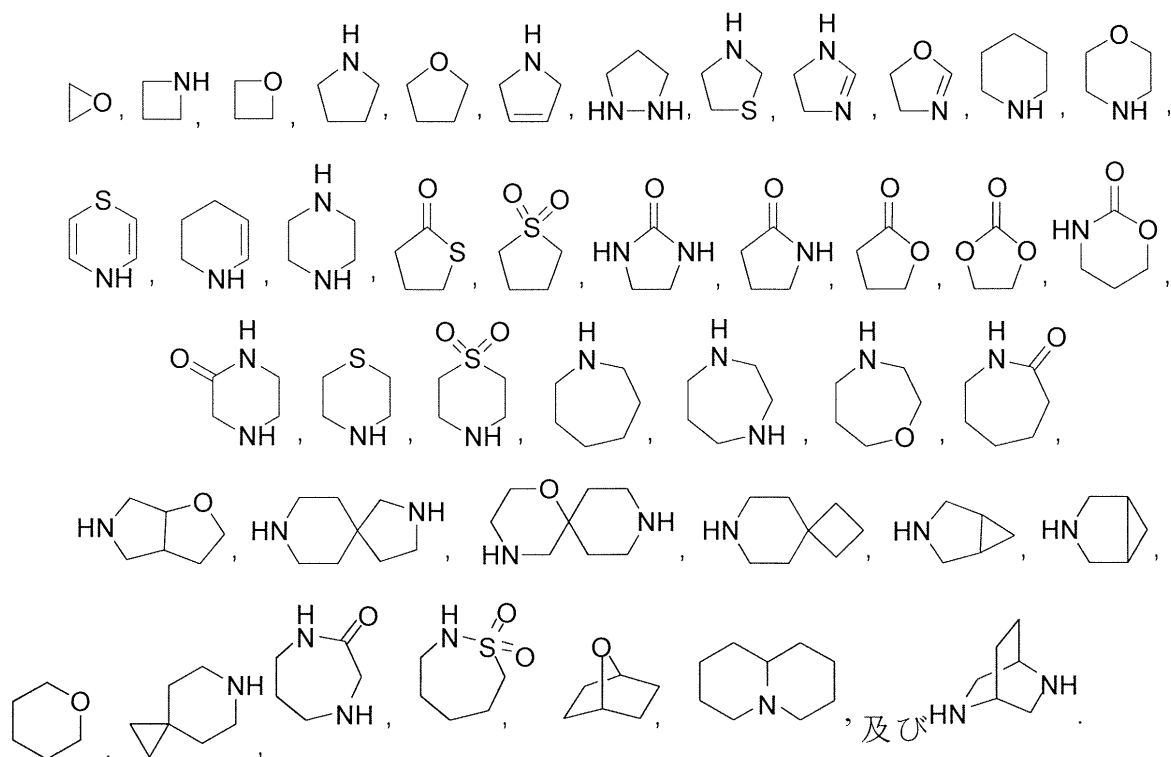
用語「シクロアルコキシ」は $-O-$ (シクロアルキル) 基を指す。

【0049】

「ヘテロシクロアルキル」は本明細書で使用されるとき、飽和又は部分飽和され、炭素原子から選択される3～12の環原子を有し、窒素、酸素及びイオウから選択される3までのヘテロ原子を有する単環式、又は縮合、架橋、又はスピロ多環式の構造を指す。環構造は任意で炭素又はイオウの環員上で2までのオキシ基を含有し得る。ヘテロシクロアルキル基には、5～6の原子を環員として有し、そのうち1、2又は3の環員がN、S又はOから選択され、残りが炭素原子である単環式の環も含まれる。「窒素連結の」ヘテロシクロアルキルは窒素環原子を介して親部分に連結される。「炭素連結の」ヘテロシクロアルキルは炭素環原子を介して親部分に連結される。説明に役立つヘテロシクロアルキル実体には、

30

【化 4】



10

20

が挙げられるが、これらに限定されない。

【0050】

「(ヘテロシクロアルキル) アルキルー」は、上記で定義されたようなアルキレニル基で置換された上記で定義されたようなヘテロシクロアルキル基を指し、アルキレニル基は親部分への連結を提供する。

【0051】

用語「(ヘテロシクロアルキル) アルコキシー」は、(ヘテロシクロアルキル) - (アルキレニル) - O - 基を指し、ヘテロシクロアルキル及びアルキレニルは上記で定義されたとおりである。

30

【0052】

本明細書で使用されるとき、用語「ヘテロアリール」は、炭素、酸素、窒素及びイオウから選択される3～15の環原子を有する単環式、又は縮合多環式の芳香族複素環を指す。好適なヘテロアリール基は、たとえば、ピリリウムのような芳香族であるように任を負わねばならない環系を含まない。一部の好適な5員環のヘテロアリール環（単環式ヘテロアリールとして又は多環式ヘテロアリールの一部として）は酸素、イオウ又は窒素の原子1つ、又は酸素若しくはイオウ1つに窒素1つ、又は2、3若しくは4の窒素原子を有する。一部の好適な6員環のヘテロアリール環（単環式ヘテロアリールとして又は多環式ヘテロアリールの一部として）は1、2又は3の窒素原子を有する。ヘテロアリール基の例

には、ピリジニル、イミダゾリル、イミダゾピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、シンノリニル、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、イソインドリル、プテリジニル、プリニル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾチアゾリル、ベンズオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、及びフロピリジニルが挙げられるが、これらに限定されない。

40

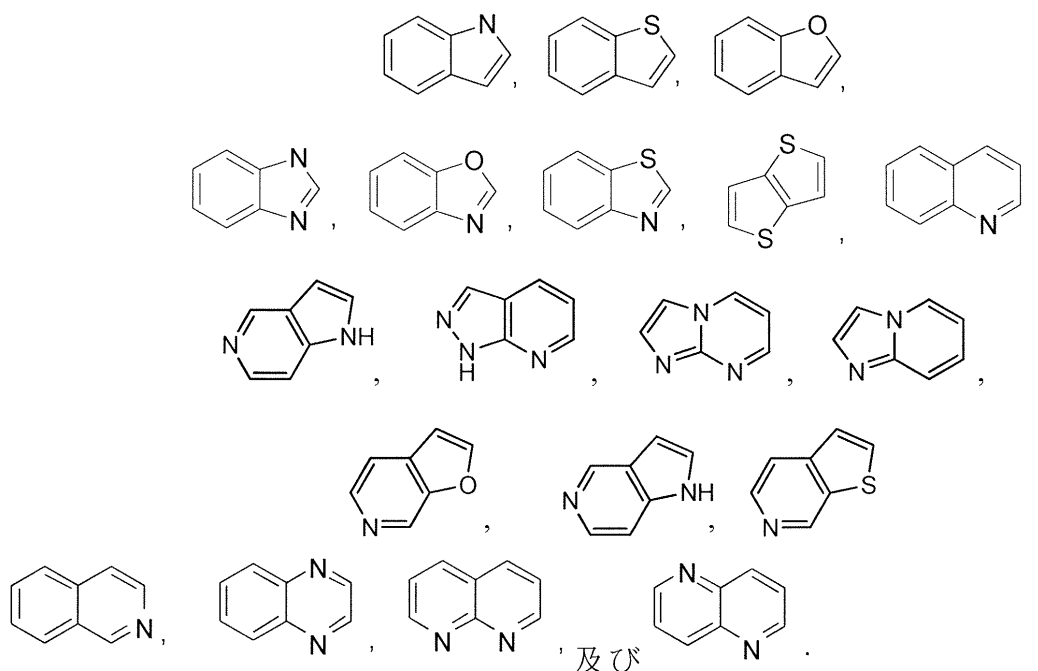
【0053】

50

用語「二環式ヘテロアリール」は、2つの構成的な芳香族環を有する上記で定義されたようなヘテロアリールを指し、2つの環は互いに縮合され、環の少なくとも一方は上記で定義されたようなヘテロアリールである。二環式ヘテロアリールは、1、2、3又は4のヘテロ原子環員を含む二環式ヘテロアリール基を含み、非置換であるか、又はアミノ及びハロから成る群から選択される1以上の置換基で置換され、前記ヘテロアリールの1以上のN環員は任意でN-オキシドである。二環式ヘテロアリールはまた、8-、9-又は10-員環の二環式ヘテロアリール基も含む。二環式ヘテロアリールはまた、1、2、3又は4のヘテロ原子環員を有し、非置換であるか、又はアミノ及びハロから成る群から選択される1以上の置換基で置換される8-、9-又は10-員環の二環式ヘテロアリール基も含み、前記ヘテロアリールの1以上のN環員は任意でN-オキシドである。二環式ヘテロアリールの説明に役立つ例には、

10

【化5】



20

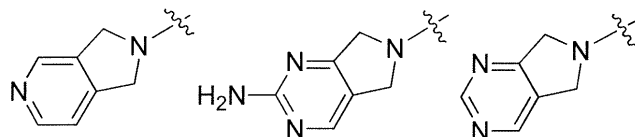
30

が挙げられるが、これらに限定されない。

【0054】

用語「フェニル又はヘテロアリールが非置換である又はアミノで置換される、前記フェニル又は単環式のヘテロアリールに縮合された5又は6員環の窒素連結のヘテロシクロアルキル環」には、

【化6】



40

が挙げられるが、これらに限定されない。

【0055】

当業者は、上記で列記し、説明したヘテロアリール基、シクロアルキル基及びヘテロシクロアルキル基の種が網羅的なものではなく、これらの定義された用語の範囲内で追加の種も選択され得ることを認識するであろう。

【0056】

本明細書で使用されるとき、用語「置換される」は、特定された基又は部分が1以上の好適な置換基を持つことを意味する。本明細書で使用されるとき、用語「非置換の」は、

50

特定された基が置換基を持たないことを意味する。本明細書で使用されるとき、用語「任意で置換される」は、特定の基が非置換である又は特定の数の置換基で置換されることを意味する。用語「置換される」が構造系を記載するのに使用される場合、置換は系での任意の価数が許される位置にて生じることとする。

【0057】

本明細書で使用されるとき、表現「1以上の置換基」は系での任意の価数が許される位置にて生じることができる1～可能な最大数の置換を示す。特定の実施形態では、1以上の置換基は1、2、3、4又は5の置換基を意味する。別の実施形態では、1以上の置換基は1、2、又は3の置換基を意味する。

【0058】

満たされない価数と共に本明細書で表される原子は、十分な数の水素原子を有して原子の価数を満たすことが想定される。

【0059】

本明細書で提供される式又は記載にて1を超える箇所にて変数（たとえば、アルキル、アルキレニル、ヘテロアリール、 R^1 、 R^2 又は R^3 ）が出現する場合、各発生におけるその変数の定義は他のすべての発生における定義とは無関係である。

【0060】

数的範囲は、本明細書で使用されるとき、続いて起きる全体の数を含むように意図される。たとえば、「0から4まで」又は「0～4」のように表現される範囲は0、1、2、3及び4を含む。

【0061】

多官能性の部分が示される場合、コアへの結合の点はライン又はハイフンで示される。たとえば、アリーロキシは、アリールが酸素原子に連結される一方で、酸素原子がコア分子への結合の点である部分を指す。

追加の定義

【0062】

本明細書で使用されるとき、用語「対象」は哺乳類及び非哺乳類を包含する。哺乳類の例には、哺乳類綱の任意のメンバー：ヒト；たとえば、チンパンジー及び他の猿類及びサルのような非ヒト霊長類；たとえば、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタのような家畜；たとえばウサギ、イヌ及びネコのような愛玩動物；並びに、たとえば、ラット、マウス及びモルモットのような齧歯類を含む実験動物、等が挙げられるが、これらに限定されない。非哺乳類の例には鳥類、魚類等が挙げられるが、これらに限定されない。本発明の一実施形態では、哺乳類はヒトである。

【0063】

「患者」にはヒト及び動物の双方が含まれる。

【0064】

用語「阻害剤」は、特定の生物活性を阻止する又はさもなければ妨害する化合物、薬剤、酵素活性化剤又はホルモンのような分子を指す。

【0065】

用語「調節剤」は所与の酵素又はタンパク質の活性を増減する又はさもなければそれに影響を及ぼす本発明の化合物のような分子を指す。

【0066】

用語「有効量」又は「治療上有効な量」は所望の生物学的な成績を提供する剤の十分な量を指す。その成績は、疾患又は医学的状态の兆候、症状又は原因の減少及び／又は緩和、又は生物系の他の所望の変化であり得る。たとえば、治療で使用するための「有効量」は、疾患の状態、症状又は医学的状态にて臨床的に関連する変化を提供するのに必要とされる化合物の又は化合物を含む組成物の量である。個々の症例における適当な「有効」量は、日常の実験を用いて当業者によって決定され得る。従って、表現「有効量」は一般に活性物質が治療上所望の効果を有する量を指す。

【0067】

本明細書で使用されるとき、用語「治療する」又は「治療」は「予防的な」及び「治癒的な」治療の双方を包含する。「予防的な」治療は、疾患、疾患の症状又は医学的状态の発症を先送りすること、出現し得る症状を抑えること、又は疾患若しくは症状の発症若しくは再発のリスクを減らすことを示すことにする。「治癒的な」治療は、存在する疾患、症状又は状態の重症度を低下させること又はその悪化を抑制することを含む。従って、治療には、存在する疾患の症状の悪化を改善すること若しくは防ぐこと、追加の症状が発生するのを防ぐこと、症状の根底にある代謝上の原因を改善すること若しくは防ぐこと、障害若しくは疾患を抑制すること、たとえば、障害若しくは疾患の発生を停止すること、障害若しくは疾患を和らげること、障害若しくは疾患の退行を起こすこと、障害若しくは疾患が原因で生じる状態を和らげること、又は障害若しくは疾患の症状を止めることが含まれる。

10

追加の化学的記載

【0068】

本明細書で与えられる式は、特定の変異又は形態と同様に構造式によって描かれる構造を有する化合物を表すように意図される。たとえば、本明細書で与えられる式の化合物は不斉中心又はキラル中心を有し得るので、異なる立体異性体形態で存在する。一般式の化合物の光学異性体、エナンチオマー及びジアステレオマー含む立体異性体、及びその混合物はすべて式の範囲内に入ると見なされる。さらに、特定の構造は、幾何異性体（すなわち、シス及びトランスの異性体）として、互変異性体として、又はアトロブ異性体として存在し得る。そのような異性体形態すべて及びその混合物は本発明の一部として本明細書で熟考される。従って、本明細書で与えられる式は、ラセミ体、1以上のエナンチオマー形態、1以上のジアステレオマー形態、1以上の互変異性体又はアトロブ異性体の形態、及びその混合物を表すように意図される。

20

【0069】

ジアステレオマー混合物は、当業者に周知の方法、たとえば、クロマトグラフィ及び／又は分別結晶化によってその物理化学的差異に基づいて個々のジアステレオマーに分離され得る。適当な光学的に活性のある化合物（たとえば、キラルアルコール若しくはMoshierの酸塩化物のようなキラル補助剤、又はジアステレオマー塩の混合物の形成）との反応によってエナンチオマー混合物をジアステレオマー混合物に変換し、ジアステレオマーを分離し、個々のジアステレオマーを相当する純粋なエナンチオマーに変換する（たとえば、加水分解又は脱塩）ことによってエナンチオマーが分離され得る。キラルHPLCカラムの使用によってもエナンチオマーが分離され得る。本発明の化合物のキラル中心は、IUPAC 1974の推奨によって定義されたように「R」又は「S」と名付けられ得る。

30

【0070】

本発明の化合物は薬学上許容可能な塩を形成することができ、それも本発明の範囲内である。「薬学上許容可能な塩」は、非毒性であり、生理学的に認容性であり、それが製剤化される医薬組成物と相溶性であり、さもなければ製剤化及び／又は対象への投与に好適である式Iの化合物の遊離の酸又は塩基の塩を指す。本明細書の化合物への参照は、指示されない限り、前記化合物の薬学上許容可能な塩への参照を含むように理解される。

40

【0071】

化合物の塩には、無機酸及び／又は有機酸とともに形成される酸性塩、並びに無機塩基及び／又は有機塩基とともに形成される塩基性塩が含まれる。加えて、所与の化合物が、たとえば、ピリジン又はイミダゾールのような、しかし、これらに限定されない塩基性部分及び、たとえば、カルボン酸のような、しかし、これらに限定されない酸性部分の双方を含有する場合、当業者は、化合物が両性イオン（「内部塩」）として存在し得ることを認識するであろうし；そのような塩は本明細書で使用されるような用語「塩」の範囲内に含まれる。本発明の化合物の塩は、たとえば、塩が析出するもののような媒体又は水媒体にてある量の、たとえば、等量の好適な酸又は塩基と化合物を反応させ、その後、凍結乾燥させることによって調製され得る。

50

【0072】

例となる塩には、硫酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硝酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸リン酸塩、イソニコチン酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、酸クエン酸塩、酒石酸塩、オレイン酸塩、タンニン酸塩、パントテン酸塩、重酒石酸塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチシン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、糖酸塩、フマル酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メチレンスルホン酸塩（メシレート）、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩及びパモ酸（すなわち、1,1'-メチレンビス（2-ヒドロキシ-3-ナフトエート）塩が挙げられるが、これらに限定されない。薬学上許容可能な塩は、たとえば、酢酸イオン、コハク酸イオン、又は他の対イオンのような別の分子の包含を含み得る。対イオンは親化合物における電荷を安定化する有機部分又は無機部分であり得る。さらに薬学上許容可能な塩はその構造に1を超える荷電原子を有し得る。複数の荷電原子が薬学上許容可能な塩の一部である例は複数の対イオンを有することができる。従って薬学上許容可能な塩は1以上の荷電原子及び／又は1以上の対イオンを有することができる。

10

【0073】

例となる酸付加塩には、酢酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、カンファー酸塩、カンフェースルホン酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、ナフタレンスルホン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、リン酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トルエンスルホン酸塩（トシレートとしても知られる）等が挙げられる。

20

【0074】

例となる塩基性塩には、アンモニウム塩、たとえば、ナトリウム塩、リチウム塩及びカリウム塩のようなアルカリ金属塩、たとえば、カルシウム塩及びマグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、有機塩基（たとえば、有機アミン）、たとえば、ジシクロヘキシルアミン、*t*-ブチルアミンとの塩、並びにアルギニン、リジン等のようなアミノ酸との塩が挙げられる。たとえば、低級アルキルハロゲン化合物（たとえば、塩化、臭化及びヨウ化）メチル、エチル、及びブチル）硫酸ジアルキル（たとえば、硫酸ジメチル、ジエチル及びジブチル）、長鎖ハロゲン化合物（たとえば、塩化、臭化及びヨウ化デシル、ラウリル及びステアリル）、アラルキルハロゲン化合物（たとえば、臭化ベンジル及びフェネチル）等のような剤によって、塩基性の窒素含有基を四級化し得る。

30

【0075】

さらに、医薬化合物からの薬学上有用な塩の形成に好適であると一般に見なされる酸及び塩基は、たとえば、P. Stahlら、Camille, G.（編）Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.（2002）Zurich: Wiley-VCH; S. Bergerら、Journal of Pharmaceutical Sciences（1977）66（1）1-19; P. Gould, International J. of Pharmaceutics（1986）33: 201-217; Anderso
nら、The Practice of Medicinal Chemistry（1996）, Academic Press, New York; 及びin The Orange Book（FDAから入手可能なFood & Drug Administration, MD）にて議論されている。これらの開示はそれへの参照によって本明細書に組み入れられる。

40

【0076】

さらに、本明細書に記載される化合物は、そのような形態が明白に列記されていなくても、そのような化合物の非溶媒和形態、又は水和物、溶媒和物、又は多形体、及びそれらの混合物も指すように意図される。「溶媒和物」は本発明の化合物の1以上の溶媒分子との物理的な会合を意味する。この物理的な会合には、水素結合を含む様々な程度のイオン

50

結合及び共有結合が関与する。特定の例では、溶媒和物は、たとえば、1以上の溶媒分子が結晶性固形物の結晶格子に組み入れられる場合、単離が可能であろう。「溶媒和物」は溶液相と単離可能な溶媒和物双方を包含する。好適な溶媒和物には、たとえば、水、エタノール等のような薬学上許容可能な溶媒と共に形成されるものが挙げられる。一部の実施形態では、溶媒は水であり、溶媒和物は水和物である。

【0077】

本発明の1以上の化合物が任意で溶媒和物に変換され得る。溶媒和物の調製方法は一般に知られている。従って、たとえば、M. Cairar、J. Pharmaceutical Sci., 93(3), 601-611(2004)は、水からと同様に酢酸エチル中での抗真菌剤フルコナゾールの溶媒和物の調製を記載している。溶媒和物、半溶媒和物、水和物等の同様の調製は、E. C. van Tonderら、AAPS Pharm Sci Tech., 5(1), article 12(2004);及びA. L. Binghamら、Chem. Commun., 603-604(2001)によって記載されている。典型的な非限定の工程には、常温より高い温度で好適な量の溶媒（有機溶媒又は水又はそれらの混合物）に本発明の化合物を溶解することと、結晶を形成するのに十分な速度で溶液を冷却することと、その後、定法によって単離することとが関与する。たとえば、赤外線分光分析法のような分析法は溶媒和物（又は水和物）としての結晶における溶媒（又は水）の存在を示す。

【0078】

本発明はまた、式Iの化合物の薬学上許容可能なプロドラッグ、及びそのような薬学上許容可能なプロドラッグを用いた治療方法にも関する。用語「プロドラッグ」は、対象への投与に続いて、たとえば、加溶媒分解若しくは酵素切断のような化学的な若しくは生理的な過程を介して、又は生理的条件下（たとえば、生理的pHにもたらされたプロドラッグが式Iの化合物に変換される）にて化合物を生じる指定された化合物の前駆体を意味する。「薬学上許容可能なプロドラッグ」は、非毒性であり、生物学的に認容性であり、さもなければ製剤化及び／又は対象への投与に好適であるプロドラッグである。好適なプロドラッグ誘導体の選択及び調製について説明に役立つ手順は、たとえば、“Design of Prodrugs”, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985に記載されている。

【0079】

プロドラッグの例には本発明の化合物の薬学上許容可能なエステルが挙げられ、それも本発明の一部であると見なされる。本化合物の薬学上許容可能なエステルには、以下の群：（1）エステルの群分けのカルボン酸部分の非カルボニル部分が、直鎖及び分枝鎖のアルキル（たとえば、アセチル、n-プロピル、t-ブチル、又はn-ブチル）、アルコキシアルキル（たとえば、メトキシメチル）、アラルキル（たとえば、ベンジル）、アリーロキシアルキル（たとえば、フェノキシメチル）、アリール（たとえば、任意でハロゲン、C₁-4アルキル又はC₁-4アルコキシ又はアミノによって置換されたフェニル）から選択される、ヒドロキシ基のエステル化によって得られるカルボン酸エステル；（2）たとえば、アルキルスルホニル又はアラルキルスルホニル（たとえば、メタンスルホニル）のようなスルホン酸エステル；（3）アミノ酸エステル（たとえば、L-バリル又はL-イソロイシル）；（4）ホスホン酸エステル、並びに（5）モノ-、ジ-又はトリリン酸エステルが挙げられる。ホスホン酸エステルは、たとえば、C₁-20アルコール若しくはその反応性誘導体によって、又は2,3-ジ（C₆-24）アシルグリセロールによってさらにエステル化され得る。プロドラッグの追加の議論は、T. Higuchi及びV. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems (1987) 14 of the A. C. S. Symposium Series,並びにin Bioreversible Carriers in Drug Design, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Pressにて提供されている。

10

20

30

40

50

【0080】

たとえば、式 I の化合物がカルボン酸官能基を含有するのであれば、プロドラッグは、たとえば、 $(C_1 - 8)$ アルキル、 $(C_2 - 12)$ アルカノイルオキシメチル、4～9の炭素原子を有する1-（アルカノイルオキシ）エチル、5～10の炭素原子を有する1-メチル-1-（アルカノイルオキシ）-エチル、3～6の炭素原子を有するアルコキシカルボニルオキシメチル、4～7の炭素原子を有する1-（アルコキシカルボニルオキシ）エチル、5～8の炭素原子を有する1-メチル-1-（アルコキシカルボニルオキシ）エチル、3～9の炭素原子を有するN-（アルコキシカルボニル）アミノメチル、4～10の炭素原子を有する1-（N-（アルコキシカルボニル）アミノ）エチル、3-フタリジル、4-クロトノラクトニル、 γ -ブチロラクトン-4-イル、ジ-N、N- $(C_1 - C_2)$ アルキルアミノ $(C_2 - C_3)$ アルキル（たとえば、 β -diメチルアミノエチル）、カルバモイル- $(C_1 - C_2)$ アルキル、N、N-ジ $(C_1 - C_2)$ アルキルカルバモイル- $(C_1 - C_2)$ アルキル及びピペリジノー、ピロリジノー又はモルフォリン $(C_2 - C_3)$ アルキル等のような基による酸基の水素原子の置換によって形成されるエステルを含むことができる。

10

【0081】

同様に、式 I の化合物がアルコール官能基を含有するのであれば、プロドラッグは、たとえば、 $(C_1 - C_6)$ アルカノイルオキシメチル、1- $(C_1 - C_6)$ アルカノイルオキシ）エチル、1-メチル-1- $(C_1 - C_6)$ アルカノイルオキシ）エチル、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシカルボニルオキシメチル、N- $(C_1 - C_6)$ アルコキシカルボニルアミノメチル、スクシノイル、 $(C_1 - C_6)$ アルカノイル、 α -アミノ $(C_1 - C_4)$ アルカニル、アリールアシル及び α -アミノアシル、又は α -アミノアシル- α -アミノアシルのような基によるアルコール基の水素原子の置換によって形成することができ、その際、各 α -アミノアシル基は独立して天然に存在するL-アミノ酸、 $P(O)(OH)_2$ 、 $-P(O)(O(C_1 - C_6) \text{ アルキル})_2$ 又はグリコシル（炭水化物のヘミアセタール形態のヒドロキシル基除去から生じるラジカル）等から選択される。

20

【0082】

式 I の化合物がアミン官能基を組み入れるのであれば、プロドラッグは、たとえば、 R'' 及び R' がそれぞれ独立して $(C_1 - C_{10})$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、ベンジルであり、又は R'' -カルボニルが天然の α -アミノアシルである又は天然の α -アミノアシル、 $-C(OH)C(O)OY^1$ である R'' -カルボニル、 R'' -カルボニル、 $NR''R'$ -カルボニルのような基によるアミン基の水素原子の置換によって形成することができ、その際、 Y^1 はH、 $(C_1 - C_6)$ アルキル又はベンジル、 $-C(OY^2)Y^3$ であり、その際、 Y^2 は $(C_1 - C_4)$ アルキルであり、 Y^3 は $(C_1 - C_6)$ アルキル、カルボキシ $(C_1 - C_6)$ アルキル、アミノ $(C_1 - C_4)$ アルキル又はモノ-N-又はジ-N、N- $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノアルキル、 $-C(Y^4)Y^5$ であり、その際 Y^4 はH又はメチルであり、 Y^5 はモノ-N-又はジ-N、N- $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノモルフォリノ、ピペリジン-1-イル又はピロリジン-1-イル、等である。

30

【0083】

本発明はまた、式 I の化合物の薬学上活性のある代謝体、及び本発明の方法におけるそのような代謝体の使用にも関する。「薬学上活性のある代謝体」は、式 I の化合物又はその塩の体内での代謝の薬学上活性のある産物を意味する。化合物のプロドラッグ及び活性のある代謝体は、当該技術で既知の又は利用可能な日常的な技法を用いて決定することができる。たとえば、Bertoliniら, J. Med. Chem. 1997, 40, 2011-2016; Shanら, J. Pharm. Sci. 1997, 86 (7), 765-767; Bagshawe, Drug Dev. Res. 1995, 34, 220-230; Bodor, Adv. Drug Res. 1984, 13, 255-331; Bundgaard, Design of Prodrugs (Elsevier Press, 1985); 及び Larsen, Design and Application of Prodrugs

40

50

gs, Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsen et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991)を参照のこと。

【0084】

本明細書で与えられる式は、化合物の同位元素で標識された形態と同様に標識されない形態も表すようにも意図される。同位元素で標識された化合物は、1以上の原子が選択された原子量又は質量番号を有する原子で置き換えられることを除いて本明細書で与えられる式によって描かれる構造を有する。本発明の化合物に組み入れることができる同位元素の例には、それぞれ、たとえば、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、及び ^{125}I のような水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、塩素及びヨウ素の同位元素が挙げられる。そのように同位元素で標識された化合物は、代謝試験（たとえば、 ^{14}C による）、反応動態試験（たとえば、 ^2H 又は ^3H による）、薬剤又は基質の組織分布アッセイを含む又は患者の放射性治療における検出又は画像化の技法〔陽電子放出断層撮影（PET）又は単光子放出コンピュータ断層撮影（SPECT）〕にて有用である。特に、 ^{18}F 又は ^{11}C で標識した化合物はPET又はSPECTの試験に特に好適であり得る。さらに、重水素（すなわち、 ^2H ）のような重いほうの同位元素による置換は、さらに大きな代謝安定性、たとえば、生体内での長い半減期又は投与量要件の低下から生じる特定の治療上の利点が得られ得る。同位元素で標識された本発明の化合物及びそのプロドラッグは、同位元素で標識されていない試薬について利用しやすい同位元素で標識された試薬を代わりに使用することによる以下に記載されるスキーム又は実施例及び調製にて開示される手順を実施することによって一般に調製することができる。

10

20

【0085】

本明細書で記載される化合物に関する、用語「塩」、「溶媒和物」、「多形体」、「プロドラッグ」等の使用は、本発明の化合物のエナンチオマー、立体異性体、回転異性体、互変異性体、アトロプ異性体、及びラセミ体の塩、溶媒和物、多形体及びプロドラッグの形態に等しく適用されるように意図される。

本発明の化合物

【0086】

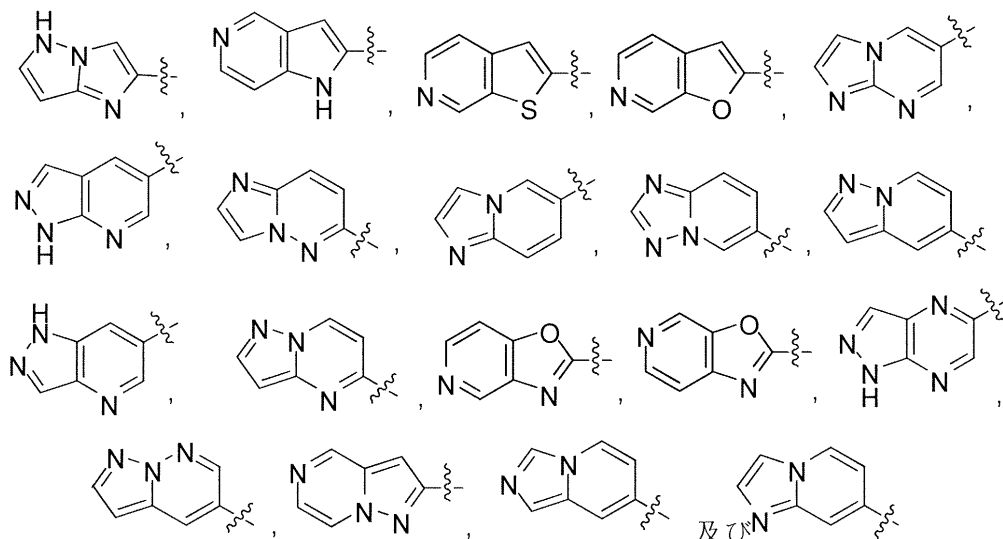
式Iの一部の実施形態では、EはOである。他の実施形態では、Eは存在しない。

【0087】

一部の実施形態では、Rは、式Iについて定義されたように非置換の又は置換された二環式ヘテロアリアルである。一部の実施形態では、二環式ヘテロアリアルは1、2又は3の窒素環原子を有する。他の実施形態では、二環式ヘテロアリアルは式Iについて記載されたように非置換の又は置換された9員環又は10員環の二環式ヘテロアリアルである。他の実施形態では、二環式ヘテロアリアルは式Iについて記載されたように非置換の又は置換された8員環又は9員環のヘテロアリアルである。他の実施形態では、Rはそれぞれ式Iについて記載されたように非置換の又は置換された

30

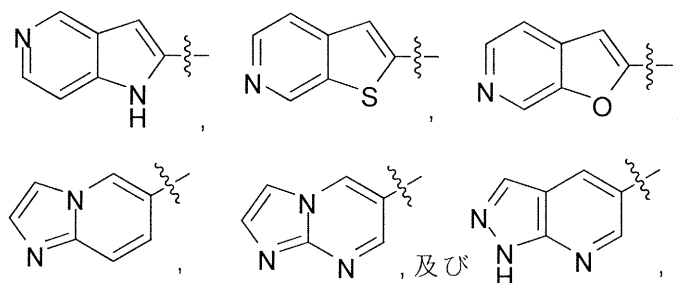
【化 7】



10

から成る群から選択される二環式ヘテロアリールである。さらなる実施形態では、Rは、それぞれ式 I について記載されたように非置換の又は置換された

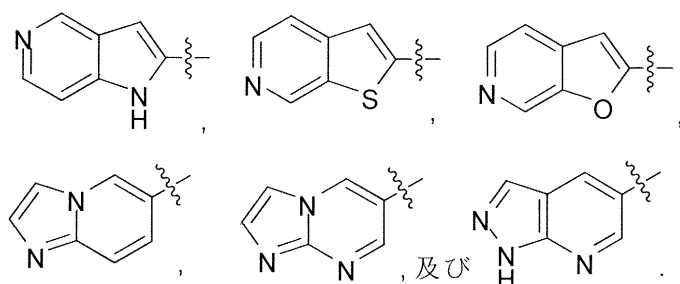
【化 8】



20

から成る群から選択される。さらなる実施形態では、Rは

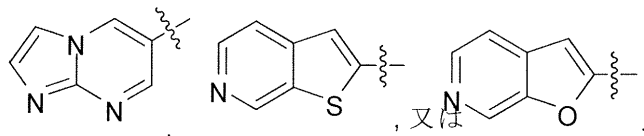
【化 9】



30

から成る群から選択される。さらなる実施形態では、Rは

【化 10】



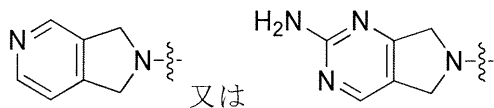
40

である。

【0088】

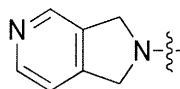
他の実施形態では、Rは、式 I で定義されたように、非置換の又は置換されたフェニル又は単環式のヘテロアリール、たとえば、6 員環のヘテロアリールに縮合された 5 員環又は 6 員環の窒素連結のヘテロシクロアルキル環である。さらなる実施形態では、Rは

【化 1 1】



である。その上さらなる実施形態では、Rは、

【化 1 2】



である。

【0089】

他の実施形態では、Rはアミノ及びハロから成る群から選択される1以上の置換基で置換される。一部の実施形態では、R¹は式Iについて記載されたように非置換の又は置換された飽和単環式の窒素連結のヘテロシクロアルキルである。一部の実施形態では、飽和単環式の窒素連結のヘテロシクロアルキルは、式Iについて記載されたように非置換の又は置換されたアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルフォリニル、ピペラジニル、アゼパニル、又はジアゼパニルである。特定の実施形態では、飽和単環式の窒素連結のヘテロシクロアルキルは非置換である。他の実施形態では、飽和単環式の窒素連結のヘテロシクロアルキルは、上記で定義されたような1以上のR^x基で置換される。他の実施形態では、1以上のR^x基はヒドロキシ、メトキシ、シアノ、シアノメチル、アミノ、ジフルオロエチルアミノ、メトキシエチルアミノ、シアノエチルアミノ、ヒドロキシメチル、ピロリジニル、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、トリフルオロエチル、トリフルオロメチル、シクロヘキシル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、オキセタニル、フルオロ、-C(O)(4-メチルピペラジン-1-イル)、4-メチルピペラジニル、-NH(Boc)、アセチル、ヒドロキシエチル、ジメチルアミノエチル、シアノエチル、メトキシエチル、-N(Me)(アセチル)、ジメチルアミノ、-C(O)(ジメチルアミノ)及びオキソから成る群から独立して選択され、2つの隣接する置換基は一緒にフェニル環を形成する。他の実施形態では、飽和単環式の窒素連結のヘテロシクロアルキルは、メチル、エチル、イソプロピル、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、シアノ、フルオロ及びトリフルオロメチルから成る群から独立して選択される1、2又は3のR^x基で置換される。

【0090】

他の実施形態では、R¹は、式Iについて記載されたように非置換の又は置換された飽和単環式の炭素連結のヘテロシクロアルキルである。他の実施形態では、飽和単環式の炭素連結のヘテロシクロアルキルは、式Iについて記載されたように非置換の又は置換されたテトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピロリジニル又はテトラヒドロフラニルである。さらに他の実施形態では、飽和単環式の炭素連結のヘテロシクロアルキルは、式Iについて記載されたように非置換の又は置換されたピロリジン-3-イル、テトラヒドロピラン-4-イル、テトラヒドロピラン-3-イル、ピペリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル、又はテトラヒドロフラン-3-イルである。特定の実施形態では、飽和単環式の炭素連結のヘテロシクロアルキルは非置換である。一部の実施形態では、飽和単環式の炭素連結のヘテロシクロアルキル上の置換基R^xは上記で定義されたとおりである。他の実施形態では、飽和単環式の炭素連結のヘテロシクロアルキルは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ベンゾイル、メチルスルホニル、フェニルスルホニル、tert-ブトキシカルボニル、テトラヒドロピラニル、及びオキセタニルから成る群から独立して選択される1以上の置換基で置換される。

【0091】

一部の実施形態では、R¹は飽和した二環式又は三環式の窒素連結のヘテロシクロアル

10

20

30

40

50

キルであり、前記ヘテロシクロアルキルは縮合した、架橋した、又はスピロの二環系を含み、式 I について記載されたように非置換である又は置換される。一部の実施形態では、ヘテロシクロアルキルは式 I について記載されたように非置換の又は置換された架橋した二環式の窒素連結のヘテロシクロアルキルである。特定の実施形態では、飽和した二環式の窒素連結のヘテロシクロアルキルは、一緒に C_{1-6} アルキレニル基を形成する同一の又は異なる炭素上での 2 つの置換基で置換されたアゼチジン、ピロリジン、ペペリジン、モルフォリン、アゼパン、1,4-ジアゼパン又はアゾカンの環であり、その際、アルキレニル基の炭素原子 1 つが任意で 1 又は 2 の O、S 又は NH 基によって置き換えられ、得られる二環式ヘテロシクロアルキルは式 I について記載されたように任意でさらに置換される。一部の実施形態では、飽和した二環式又は三環式の窒素連結のヘテロシクロアルキルは非置換である。他の実施形態では、飽和した二環式又は三環式の窒素連結のヘテロシクロアルキルは、メチル、エチル、イソプロピル、アセチル、フルオロ、オキソ、ヒドロキシ、tert-ブトキシカルボニル、アミノ、アミノメチル、tert-ブトキシカルボニルアミノ、及び tert-ブトキシカルボニルアミノメチルから成る群から独立して選択される 1 以上の置換基で置換される。他の実施形態では、飽和した二環式又は三環式の窒素連結のヘテロシクロアルキルは、メチル、フルオロ、ヒドロキシ、tert-ブトキシカルボニル、メトキシカルボニル及びアミノから成る群から独立して選択される 1 以上の置換基で置換される。

10

【0092】

一部の実施形態では、 R^2 及び R^3 の一方が重水素であり、他方が H である。他の実施形態では、 R^2 及び R^3 の双方が H である。

20

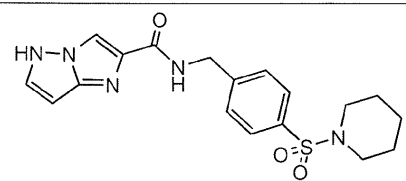
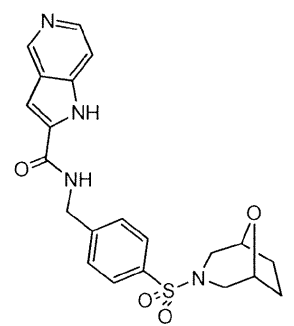
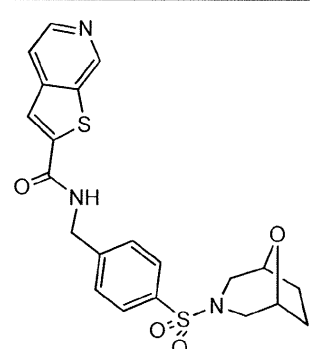
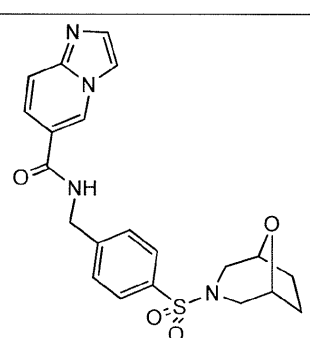
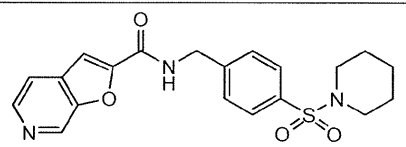
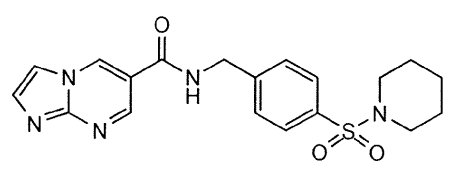
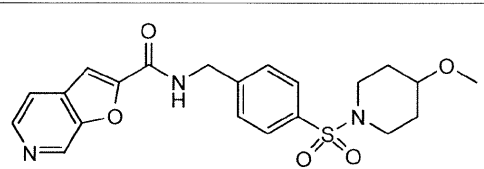
【0093】

一部の実施形態では、上記で記載される各アルキル又はアルキレンは独立して C_{1-10} アルキルである。他の実施形態では、式 I における各アルキル又はアルキレンは独立して C_{1-6} アルキルである。さらに他の実施形態では、式 I における各アルキル又はアルキレンは独立して C_{1-4} アルキルである。

【0094】

特定の実施形態では、式 I の化合物は以下の表：

【表 1】

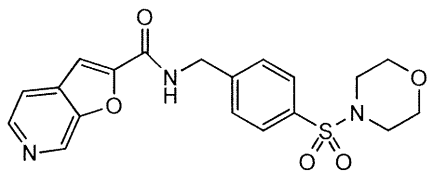
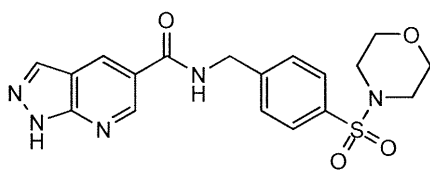
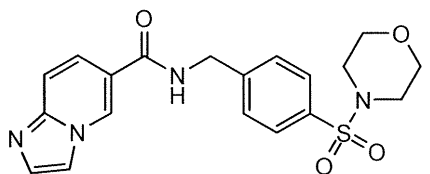
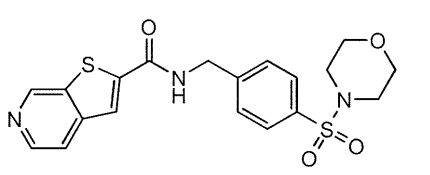
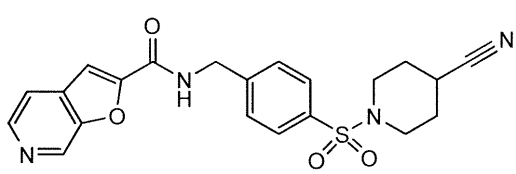
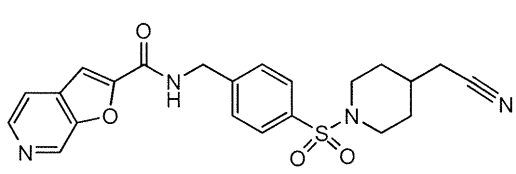
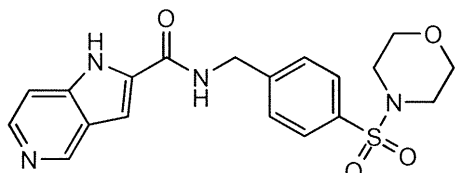
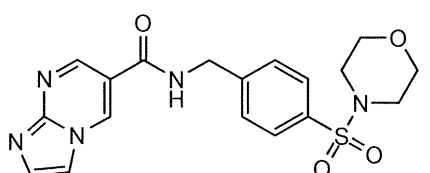
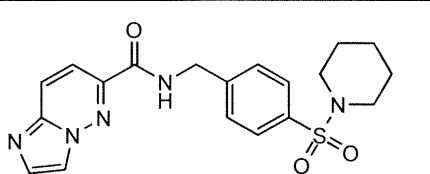
例	構造	化学名
1		5H-イミダゾ[1,2-b]ピラゾール-2-カルボン酸 4-(4-(ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド
2		1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸 4-(8-オキサ-3-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-3-スルホニル)-ベンジルアミド
3		チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸 4-(8-オキサ-3-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-3-スルホニル)-ベンジルアミド
4		イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(8-オキサ-3-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-3-スルホニル)-ベンジルアミド
5		フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸 4-(4-(ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド
6		イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-カルボン酸 4-(4-(ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド
7		フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸 4-(4-メトキシ-ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド

10

20

30

40

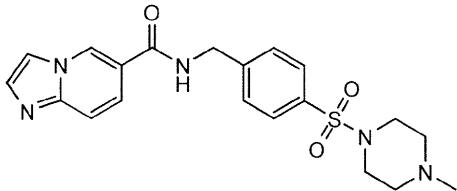
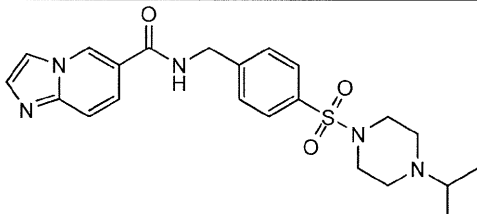
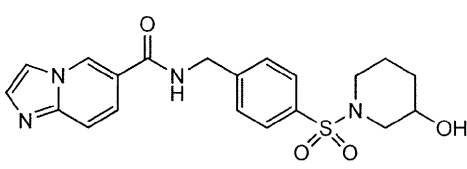
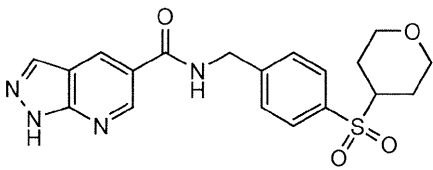
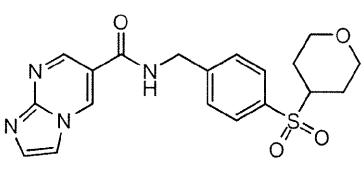
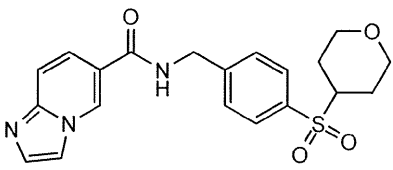
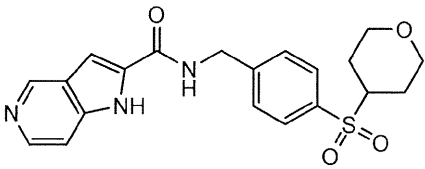
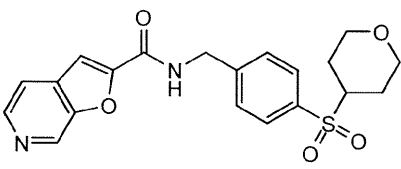
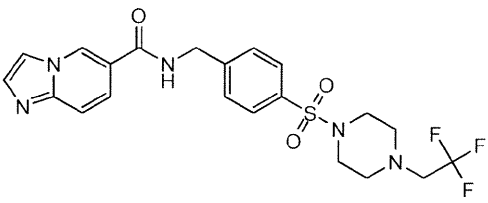
8		フロ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボン酸 4-(モルフォリン-4-スルホニル)-ベンジルアミド
9		1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン -5- カル ボン 酸 4-(モルフォリン-4-スルホニル)-ベンジルアミド
10		イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-カルボン酸 4-(モルフォリン-4-スルホニル)-ベンジルアミド
11		チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボン酸 4-(モルフォリン-4-スルホニル)-ベンジルアミド
12		フロ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボン酸 4-(4-シアノ-ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド
13		フロ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボン酸 4-(4-シアノメチル-ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド
14		1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-2-カルボン酸 4-(モルフォリン-4-スルホニル)-ベンジルアミド
15		イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン -6- カル ボン 酸 4-(モルフォリン-4-スルホニル)-ベンジルアミド
16		イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン -6- カル ボン 酸 4-(ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド

10

20

30

40

17		イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(4-メチル-ピペラジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド
18		イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド
19		イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(3-ヒドロキシ-ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド (ラセミ体)
20		1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸 4-(テトラヒドロ-ピラン-4-スルホニル)-ベンジルアミド
21		イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-カルボン酸 4-(テトラヒドロ-ピラン-4-スルホニル)-ベンジルアミド
22		イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(テトラヒドロ-ピラン-4-スルホニル)-ベンジルアミド
23		1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸 4-(テトラヒドロ-ピラン-4-スルホニル)-ベンジルアミド
24		フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸 4-(テトラヒドロ-ピラン-4-スルホニル)-ベンジルアミド
25		イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-[4-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-ピペラジン-1-スルホニル]-ベンジルアミド

10

20

30

40

26		イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-カルボン酸 4-(8-オキサ-3-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-3-スルホニル)-ベンジルアミド
27		1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸 4-(8-オキサ-3-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-3-スルホニル)-ベンジルアミド
28		イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド
29		イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-カルボン酸 4-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド
30		1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸 4-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド
31		1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸 4-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド
32		イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-カルボン酸 4-(3-ヒドロキシ-ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド (ラセミ体)
33		1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸 4-(3-ヒドロキシ-ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド (ラセミ体)
34		フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸 4-(3-ヒドロキシ-ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド (ラセミ体)

10

20

30

40

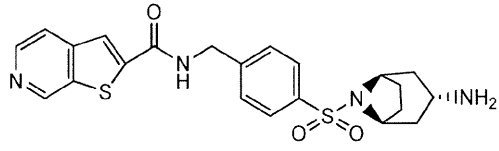
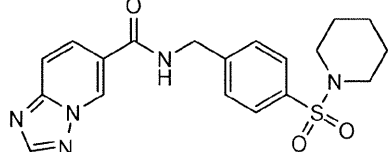
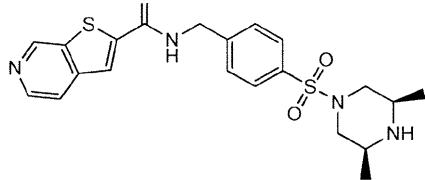
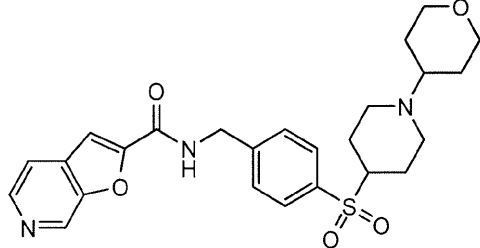
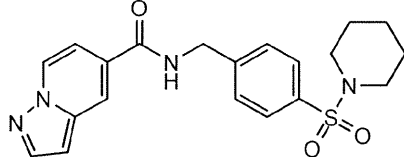
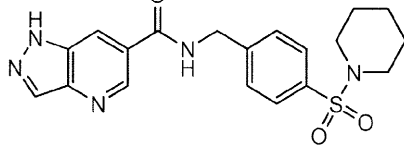
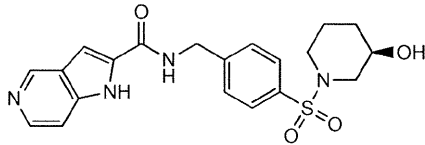
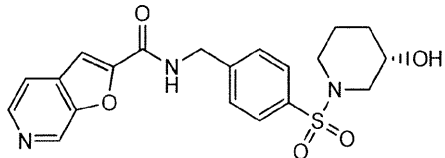
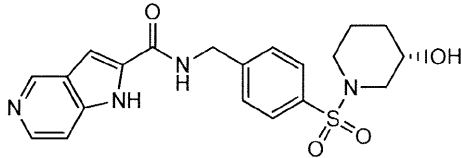
35		1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸 4-(3-ヒドロキシ-ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド (ラセミ体)
36		チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸 4-(4-アミノ-ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド
37		1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸 4-[4-(2,2-ジフルオロエチルアミノ)-ピペリジン-1-スルホニル]-ベンジルアミド
38		フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸 4-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド
39		1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸 4-[4-(2-メトキシエチルアミノ)-ピペリジン-1-スルホニル]-ベンジルアミド
40		イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(4-シクロヘキシル-ピペラジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド
41		1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸 4-(ピペリジン-4-スルホニル)-ベンジルアミド
42		チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸 4-(ピペリジン-4-スルホニル)-ベンジルアミド
43		イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(4-イソブチル-ピペラジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド

10

20

30

40

44		チエノ [2,3-c] ピリジン -2- カル ボ ン 酸 4-((1R, 3R, 5S)-3-アミノ -8- ア ザ - ビ シ ク ロ [3.2.1]オクタン-8-スル ホニル)-ベンジルアミド
45		[1,2,4] ト リ ア ズ ロ [1,5-a] ピリジン-6-カル ボン酸 4-(ピペリジン -1-スルホニル)-ベンジ ルアミド
46		チエノ [2,3-c] ピリジン -2- カル ボ ン 酸 4-((3R, 5S)-3,5-ジメチ ル-ピペラジン-1-スルホ ニル)-ベンジルアミド
47		フロ [2,3-c] ピリジン-2- カルボン酸 4-[1-(テト ラヒドロ-ピラン-4-yl)- ピペリジン-4-スルホニ ル]-ベンジルアミド
48		ピラゾロ [1,5-a] ピリジ ン-5-カルボン酸 4-(ピ ペリジン-1-スルホニ ル)-ベンジルアミド
49		1H-ピラゾロ [4,3-b] ピリ ジ ン -6- カ ル ボ ン 酸 4-(ピペリジン-1-スルホ ニル)-ベンジルアミド
50		1H-ピロロ [3,2-c] ピリジ ン -2- カ ル ボ ン 酸 4-((R)-3-ヒドロキシ-ピ ペリジン-1-スルホニ ル)-ベンジルアミド
51		フロ [2,3-c] ピリジン-2- カルボン酸 4-((S)-3-ヒ ドロキシ-ピペリジン-1- スルホニル)-ベンジルア ミド
52		1H-ピロロ [3,2-c] ピリジ ン -2- カ ル ボ ン 酸 4-((S)-3-ヒドロキシ-ピ ペリジン-1-スルホニ ル)-ベンジルアミド

10

20

30

40

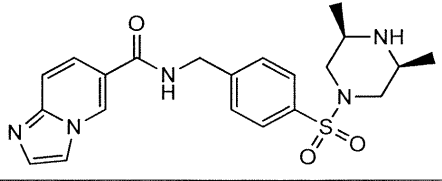
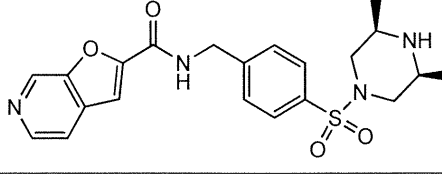
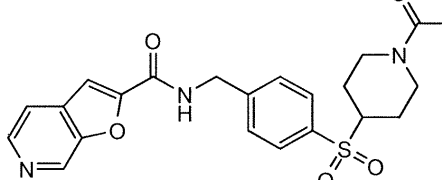
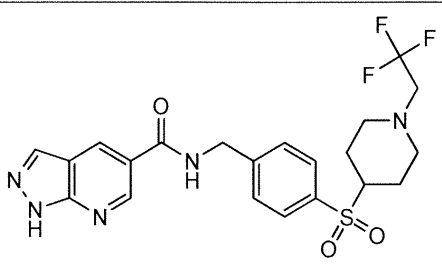
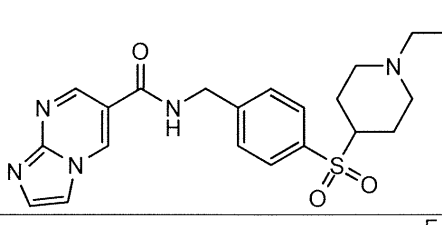
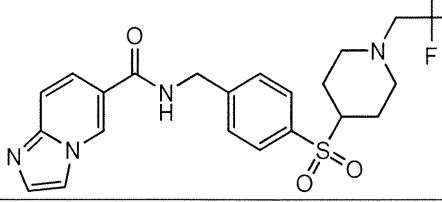
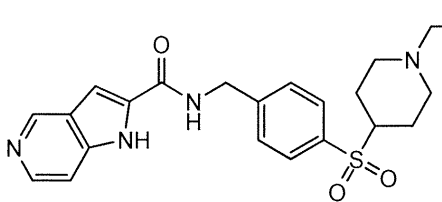
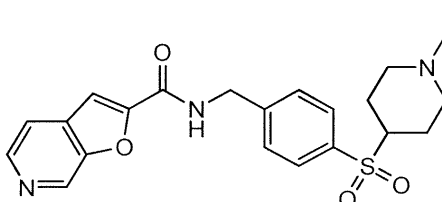
53		イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-((R)-3-ヒドロキシ-ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド
54		イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-((S)-3-ヒドロキシ-ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド
55		[1-(4-{[(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-メチル}-ベンゼンスルホニル)-ピペリジン-4-イル]-カルバミン酸 tert-ブチル エステル
56		1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸 4-[1-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-ピペリジン-4-スルホニル]-ベンジルアミド
57		1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸 4-[4-(2-シアノ-エチルアミノ)-ピペリジン-1-スルホニル]-ベンジルアミド
58		ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-カルボン酸 4-(ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド
59		イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-[4-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-ピペラジン-1-スルホニル]-ベンジルアミド

10

20

30

40

60		cis-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-((3R, 5S)-3,5-ジメチル-ピペラジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド
61		cis-フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸 4-((3R, 5S)-3,5-ジメチル-ピペラジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド
62		フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸 4-(1-アセチル-ピペリジン-4-スルホニル)-ベンジルアミド
63		1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸 4-[1-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-ピペリジン-4-スルホニル]-ベンジルアミド
64		イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-カルボン酸 4-[1-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-ピペリジン-4-スルホニル]-ベンジルアミド
65		イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-[1-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-ピペリジン-4-スルホニル]-ベンジルアミド
66		1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸 4-[1-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-ピペリジン-4-スルホニル]-ベンジルアミド
67		フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸 4-[1-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-ピペリジン-4-スルホニル]-ベンジルアミド

10

20

30

40

68		1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸 4-[1-(4-(ベンジルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-ピペリジン-4-イル]-ベンジルアミド
69		イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-[1-(4-(ベンジルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-ピペリジン-4-イル]-ベンジルアミド
70		cis-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-((3aR,6aS)-5,5-ジフルオロ-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]ピロール-2-スルホニル)-ベンジルアミド
71		cis-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-[(3aR,6aS)-(テトラヒドロ-フロ[3,4-c]ピロール-5-イル)スルホニル]-ベンジルアミド
72		イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(ヘキサヒドロ-フロ[2,3-c]ピロール-5-スルホニル)-ベンジルアミド (ジアステレオマーの混合物)
73		cis-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(4,4-ジフルオロ-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]ピロール-2-スルホニル)-ベンジルアミド (異性体 A)
74		cis-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(4,4-ジフルオロ-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]ピロール-2-スルホニル)-ベンジルアミド (異性体 B)

10

20

30

40

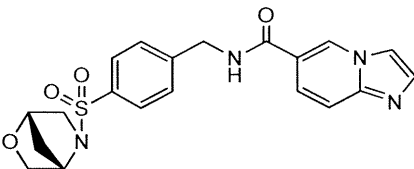
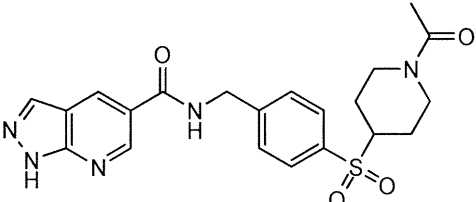
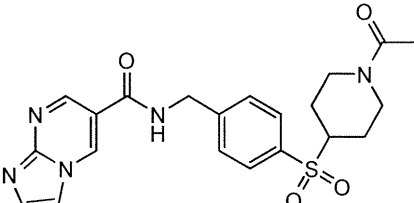
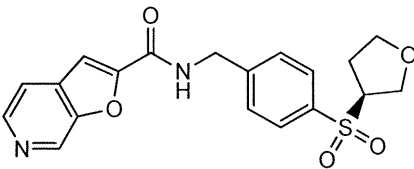
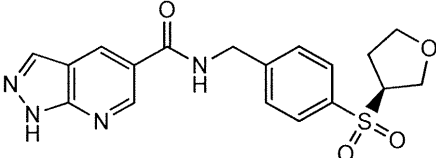
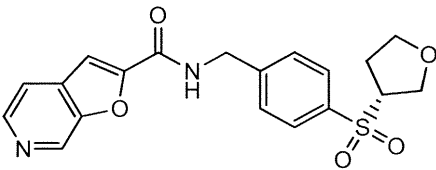
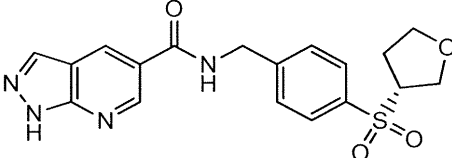
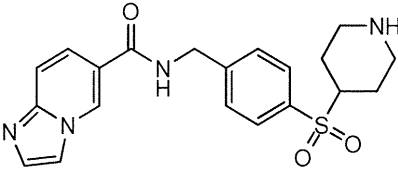
75		1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸 4-[(S)-(テトラヒドロフラン-3-イル)スルホニル]-ベンジルアミド
76		イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-カルボン酸 4-[(S)-(テトラヒドロフラン-3-イル)スルホニル]-ベンジルアミド
77		イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-カルボン酸 4-[(S)-(テトラヒドロフラン-3-イル)スルホニル]-ベンジルアミド
78		イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-カルボン酸 4-[1-(テトラヒドロピラン-4-イル)-ピペリジン-4-スルホニル]-ベンジルアミド
79		1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸 4-[(R)-(テトラヒドロフラン-3-イル)スルホニル]-ベンジルアミド
80		イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-カルボン酸 4-[(R)-(テトラヒドロフラン-3-イル)スルホニル]-ベンジルアミド
81		イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-[(R)-(テトラヒドロフラン-3-イル)スルホニル]-ベンジルアミド
82		フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸 4-((R)-3-ヒドロキシ-ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド
83		イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-[(3R,5S)-3,5-ジメチル-4-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-ピペラジン-1-スルホニル]-ベンジルアミド

10

20

30

40

84		イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-[(1S,4S)-(2-オキサ-5-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-イル)スルホニル]-ベンジルアミド
85		1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸 4-(1-アセチル-ピペリジン-4-スルホニル)-ベンジルアミド
86		イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-カルボン酸 4-(1-アセチル-ピペリジン-4-スルホニル)-ベンジルアミド
87		フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸 4-[(S)-(テトラヒドロフラン-3-イル)スルホニル]-ベンジルアミド
88		1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸 4-[(S)-(テトラヒドロフラン-3-イル)スルホニル]-ベンジルアミド
89		フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸 4-[(R)-(テトラヒドロフラン-3-イル)スルホニル]-ベンジルアミド
90		1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸 4-[(R)-(テトラヒドロフラン-3-イル)スルホニル]-ベンジルアミド
91		イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(ピペリジン-4-スルホニル)-ベンジルアミド

10

20

30

40

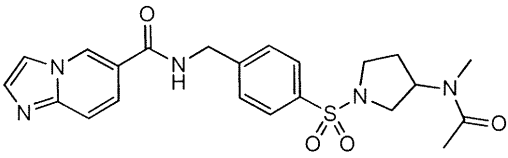
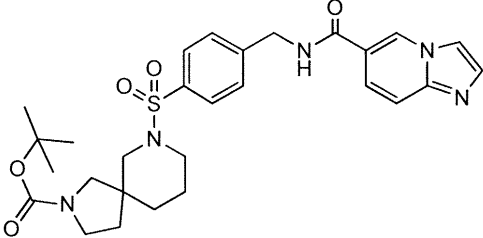
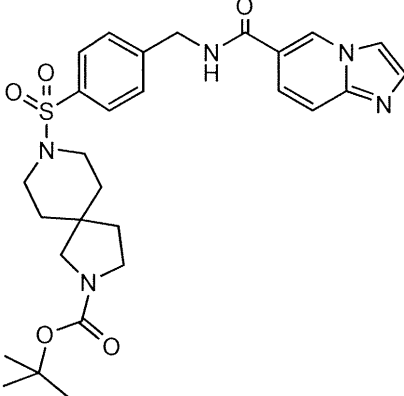
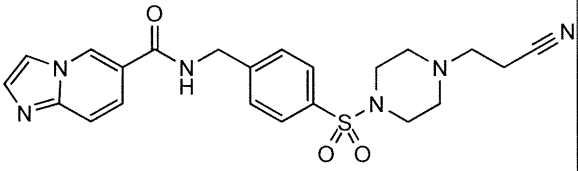
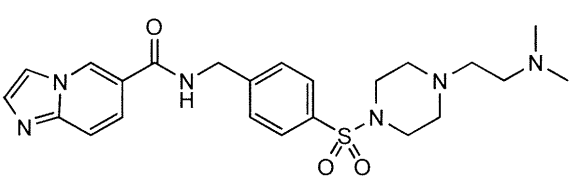
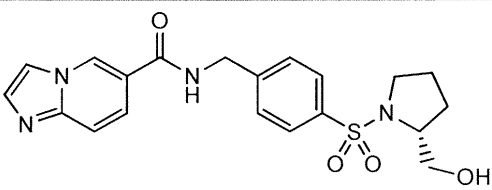
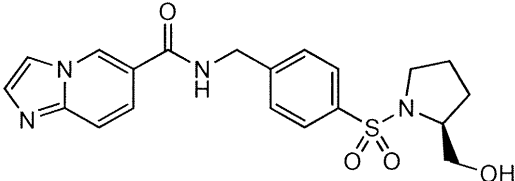
92		イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド
93		イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(4-アセチル-ピペラジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド
94		イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-[4-(2-ヒドロキシ-エチル)-ピペラジン-1-スルホニル]-ベンジルアミド
95		イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(4-シアノ-ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド
96		イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(4-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド
97		イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド
98		イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-[4-(2-メトキシ-エチル)-ピペラジン-1-スルホニル]-ベンジルアミド
99		イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(3,3-ジフルオロ-ピロリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド
100		イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(4-アセチル-[1,4]ジアゼパン-1-スルホニル)-ベンジルアミド

10

20

30

40

101		イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-[3-(アセチル-メチル-アミノ)-ピロリジン-1-スルホニル]-ベンジルアミド (ラセミ体)
102		7-(4-{[(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-メチル}-ベンゼンスルホニル)-2,7-ジアザ-スピロ[4.5]デカン-2-カルボン酸 tert-ブチル エステル (ラセミ体)
103		8-(4-{[(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-メチル}-ベンゼンスルホニル)-2,8-ジアザ-スピロ[4.5]デカン-2-カルボン酸 tert-ブチル エステル
104		イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-[4-(2-シアノ-エチル)-ピペラジン-1-スルホニル]-ベンジルアミド
105		イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-[4-(2-ジメチルアミノ-エチル)-ピペラジン-1-スルホニル]-ベンジルアミド
106		イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-((R)-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド
107		イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-((S)-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド

10

20

30

40

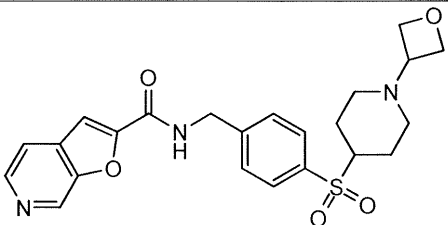
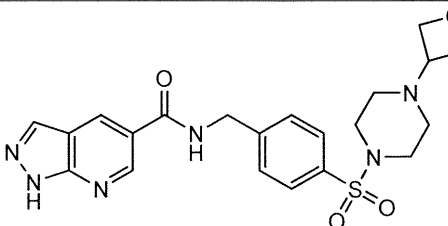
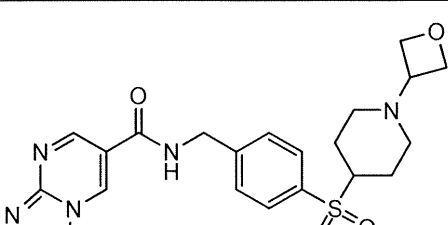
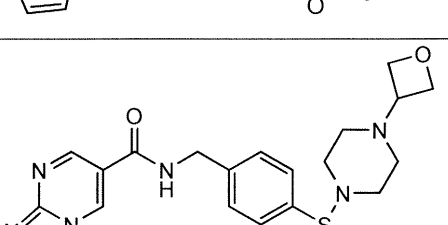
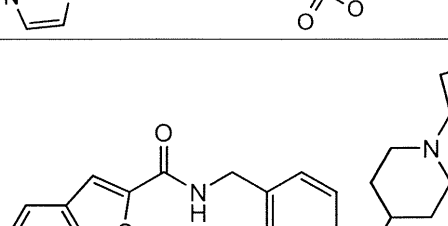
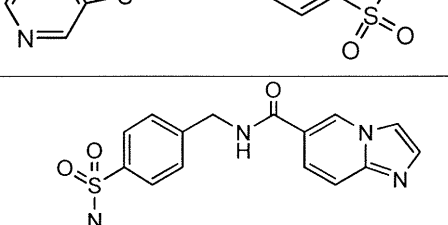
108		イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-((S)-3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド
109		イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-[4-(4-メチル-ピペリジン-1-カルボニル)-ピペリジン-1-スルホニル]-ベンジルアミド
110		イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-[4-(4-メチル-ピペリジン-1-イル)-ピペリジン-1-スルホニル]-ベンジルアミド
111		イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(3-triフルオロメチル-ピロリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド (ラセミ体)
112		イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド
113		1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸 4-(1-アセチル-ピペリジン-4-スルホニル)-ベンジルアミド
114		イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(1-オキセタン-3-イル-ピペリジン-4-スルホニル)-ベンジルアミド
115		1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸 4-(1-オキセタン-3-イル-ピペリジン-4-スルホニル)-ベンジルアミド

10

20

30

40

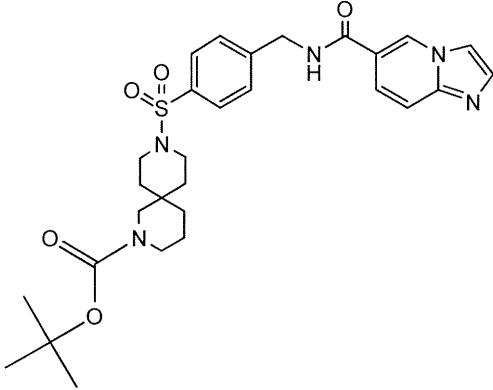
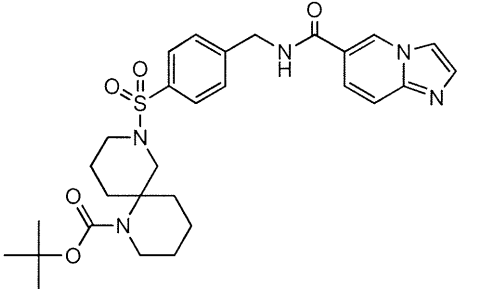
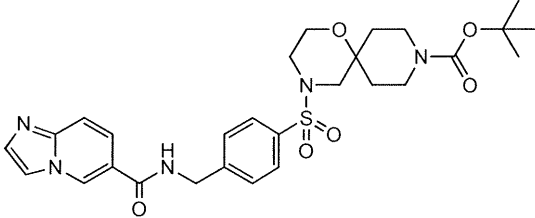
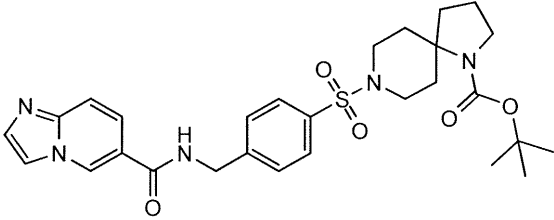
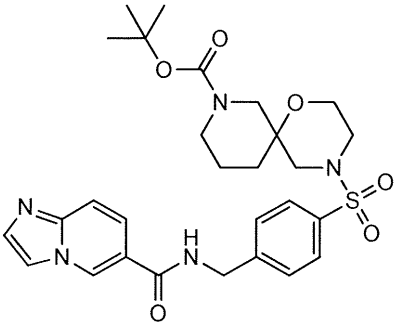
116		フロ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボン酸 4-(1-オキセタン-3-イル-ピペリジン-4-スルホニル)-ベンジルアミド
117		1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン -5- カ ル ボ ン 酸 4-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド
118		イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン -6- カ ル ボ ン 酸 4-(1-オキセタン-3-イル-ピペリジン-4-スルホニル)-ベンジルアミド
119		イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン -6- カ ル ボ ン 酸 4-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド
120		チエノ [2, 3-c] ピリジン -2-カルボン酸 4-(1-オキセタン-3-イル-ピペリジン-4-スルホニル)-ベンジルアミド
121		9-(4-{[(イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-メチル}-ベンゼンスルホニル)-3, 9-ジアザ-スピロ [5. 5] ウンデカン-3-カルボン酸 tert-ブチル エステル

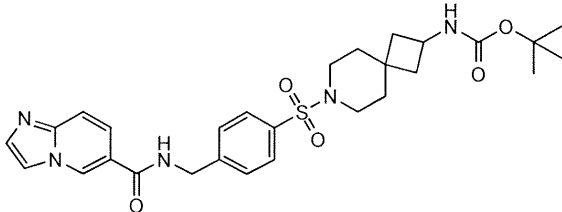
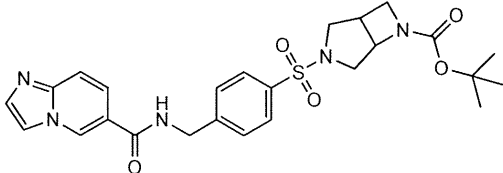
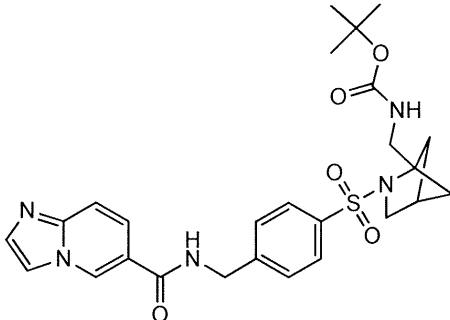
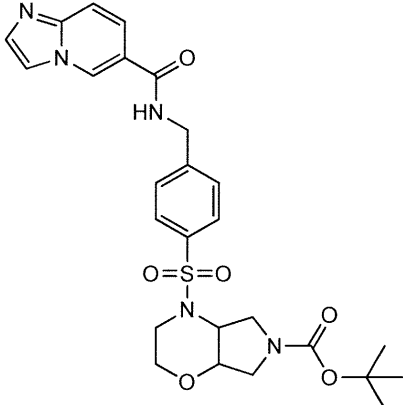
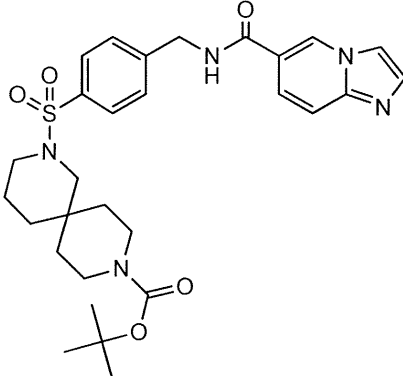
10

20

30

40

122		9-(4-{{(イミダゾ [1,2-a]ピリジン-6-カル ボニル)-アミノ}}-メチ ル)-ベンゼンスルホニ ル)-2,9-ジアザ-スピロ [5.5]ウンデカン2-カル ボン酸 tert-ブチル エ ステル	10
123		8-(4-{{(イミダゾ [1,2-a]ピリジン-6-カル ボニル)-アミノ}}-メチ ル)-ベンゼンスルホニ ル)-1,8-ジアザ-スピロ [5.5]ウンデカン1-カル ボン酸 tert-ブチル エ ステル (ラセミ体)	20
124		4-(4-{{(イミダゾ [1,2-a]ピリジン-6-カル ボニル)-アミノ}}-メチ ル)-ベンゼンスルホニ ル)-1-オキサ-4,9-ジア ザ-スピロ[5.5]ウンデカ ン9-カルボン酸 tert-ブ チル エステル	
125		8-(4-{{(イミダゾ [1,2-a]ピリジン-6-カル ボニル)-アミノ}}-メチ ル)-ベンゼンスルホニ ル)-1,8-ジアザ-スピロ [4.5]デカン-1-カルボン 酸 tert-ブチル エステ ル	30
126		4-(4-{{(イミダゾ [1,2-a]ピリジン-6-カル ボニル)-アミノ}}-メチ ル)-ベンゼンスルホニ ル)-1-オキサ-4,8-ジア ザ-スピロ[5.5]ウンデカ ン8-カルボン酸 tert-ブ チル エステル (ラセミ 体)	40

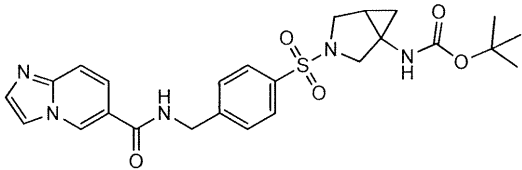
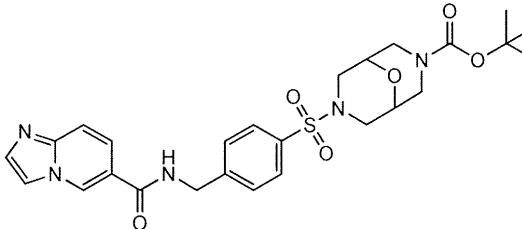
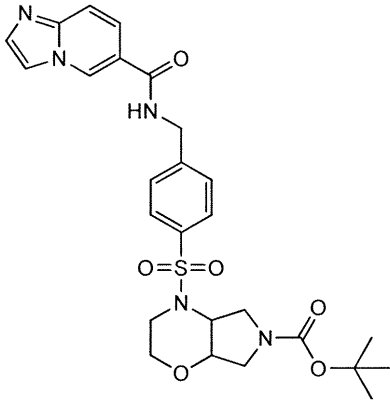
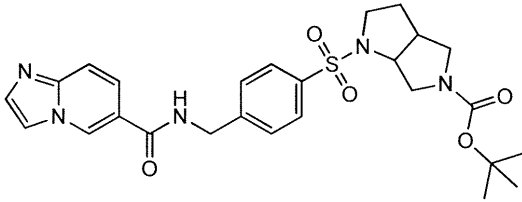
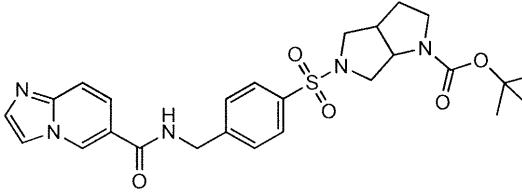
127		[7-(4-{[(イミダゾ [1,2-a]ピリジン-6-カル ボニル)-アミノ]-メチ ル}-ベンゼンスルホニ ル)-7-アザ-スピロ [3.5] ノン-2-イル]-カルバミ ン酸 tert-ブチル エス テル
128		cis-3-(4-{[(イミダゾ [1,2-a]ピリジン-6-カル ボニル)-アミノ]-メチ ル}-ベンゼンスルホニ ル)-3,6-ジアザ-ビシク ロ [3.2.0]ヘプタン-6-カ ルボン酸 tert-ブチル エステル (ラセミ体)
129		[2-(4-{[(イミダゾ [1,2-a]ピリジン-6-カル ボニル)-アミノ]-メチ ル}-ベンゼンスルホニ ル)-2-アザ-ビシクロ [2.1.1]ヘックス-1-イル メチル]-カルバミン酸 tert-ブチル エステル
130		cis-4-(4-{[(イミダゾ [1,2-a]ピリジン-6-カル ボニル)-アミノ]-メチ ル}-ベンゼンスルホニ ル)-ヘキサヒドロ-ピロ ロ [3,4-b][1,4]オキサジ ン-6-カルボン酸 tert- ブチル エステル (ラセ ミ体)
131		2-(4-{[(イミダゾ [1,2-a]ピリジン-6-カル ボニル)-アミノ]-メチ ル}-ベンゼンスルホニ ル)-2,9-ジアザ-スピロ [5.5]ウンデカン9-カル ボン酸 tert-ブチル エ ステル

10

20

30

40

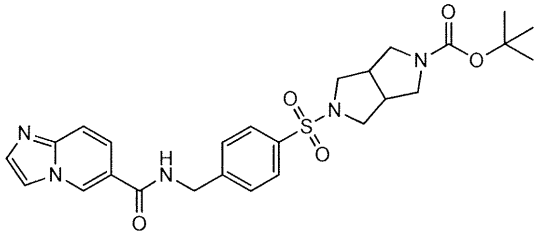
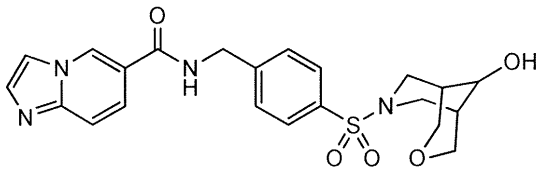
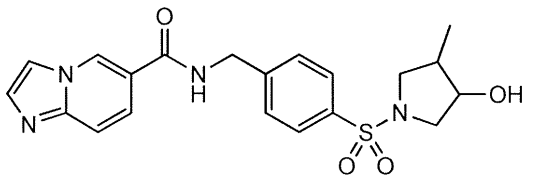
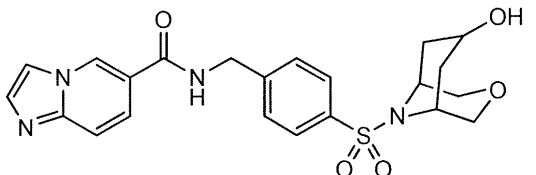
132		cis-3-(4-{{(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ}-メチル}-ベンゼンスルホニル)-3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘックス-1-イル)-カルバミン酸 tert-ブチル エステル (ラセミ体)
133		cis-7-(4-{{(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ}-メチル}-ベンゼンスルホニル)-9-オキサ-3,7-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸 tert-ブチル エステル (ラセミ体)
134		cis-4-(4-{{(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ}-メチル}-ベンゼンスルホニル)-ヘキサヒドロ-ピロロ[3,4-b][1,4]オキサジン-6-カルボン酸 tert-ブチル エステル (ラセミ体)
135		cis-1-(4-{{(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ}-メチル}-ベンゼンスルホニル)-ヘキサヒドロ-ピロロ[3,4-b]ピロール-5-カルボン酸 tert-ブチル エステル (ラセミ体)
136		cis-5-(4-{{(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ}-メチル}-ベンゼンスルホニル)-ヘキサヒドロ-ピロロ[3,4-b]ピロール-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル (ラセミ体)

10

20

30

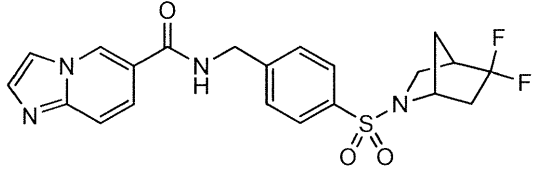
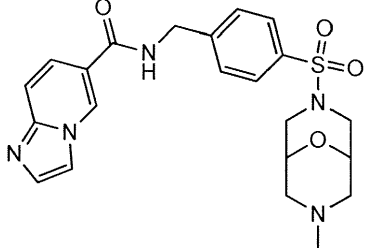
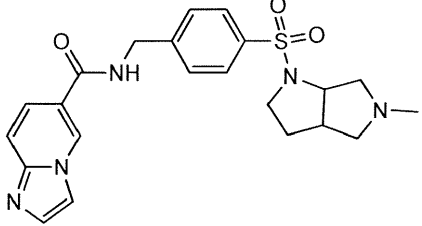
40

137		cis-5-(4-{(イミダゾ [1,2-a]ピリジン-6-カル ボニル)-アミノ}-メチ ル)-ベンゼンスルホニ ル)-ヘキサヒドロ-ピロ ロ[3,4-c]ピロール-2-カ ルボン酸 tert-ブチル エステル (ラセミ体)
138		イミダゾ [1,2-a] ピリジ ン-6-カルボン酸 4-(9- ヒドロキシ-3-オキサ-7- アザ-ビシクロ [3.3.1] ノ ナン-7-スルホニル)-ベ ンジルアミド (ジアステ レオマーの混合物)
139		trans-イミダゾ [1,2-a] ピリジン-6-カルボン酸 4-(3-ヒドロキシ-4-メチ ル-ピロリジン-1-スルホ ニル)-ベンジルアミド (ラセミ体)
140		cis-イミダゾ [1,2-a] ピ リジン-6-カルボン酸 4-(7-ヒドロキシ-3-オキ サ-9-アザ-ビシクロ [3.3.1] ノナン-9-スルホ ニル)-ベンジルアミド (ラセミ体)

10

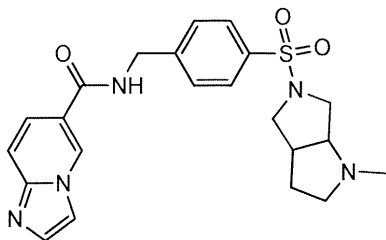
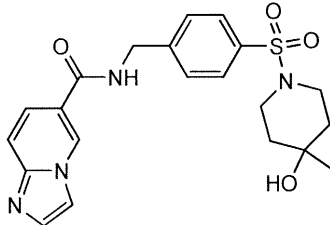
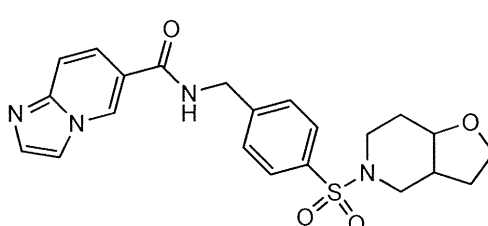
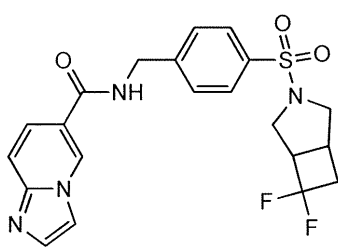
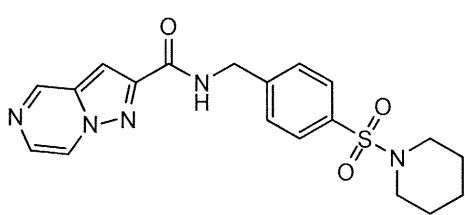
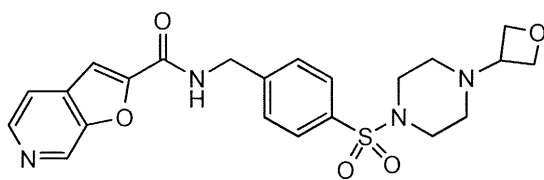
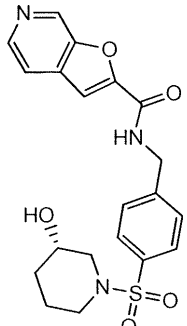
20

30

141		cis-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(5,5-ジフルオロ-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-スルホニル)-ベンジルアミド (ラセミ体)
142		cis-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(7-メチル-9-オキサ-3,7-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン-3-スルホニル)-ベンジルアミド (ラセミ体)
143		cis-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(5-メチル-ヘキサヒドロ-ピロロ[3,4-b]ピロール-1-スルホニル)-ベンジルアミド (ラセミ体)

10

20

144		cis-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(1-メチル-ヘキサヒドロ-ピロロ[3,4-b]ピロール-5-スルホニル)-ベンジルアミド (ラセミ体)
145		イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(4-ヒドロキシ-4-メチル-ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド
146		イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(ヘキサヒドロ-フロ[3,2-c]ピリジン-5-スルホニル)-ベンジルアミド (ジアステレオマーの混合物)
147		cis-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(6,6-ジフルオロ-3-アザ-ビスクロ[3.2.0]ヘプタン-3-スルホニル)-ベンジルアミド (ラセミ体)
148		ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルボン酸 4-(ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド
149		フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸 4-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド
150		フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸 4-((S)-3-ヒドロキシ-ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド

10

20

30

40

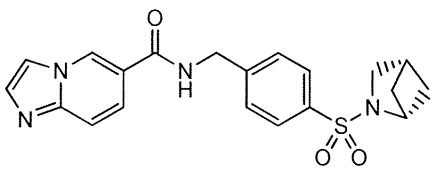
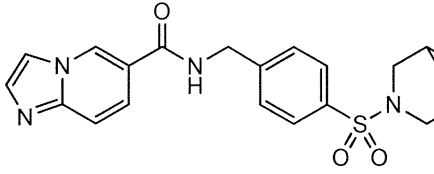
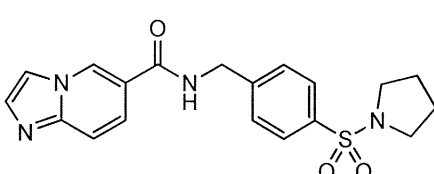
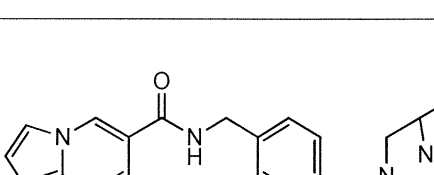
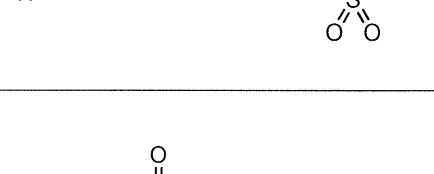
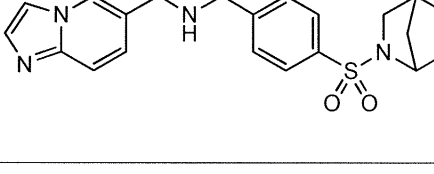
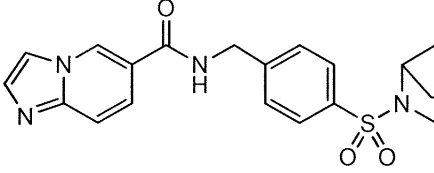
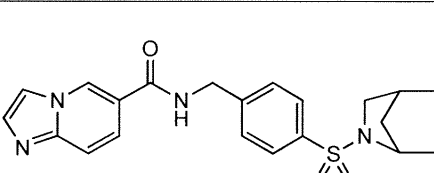
151		フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸 4-((R)-3-ヒドロキシ-ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド
152		イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-スルホニル)-ベンジルアミド
153		フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸 4-(テトラヒドロフロ[3,4-c]ピロール-5-スルホニル)-ベンジルアミド (ジアステレオマーの混合物)
154		1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸 4-(テトラヒドロピラン-3-スルホニル)-ベンジルアミド (ラセミ体)
155		1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸 4-(テトラヒドロピラン-3-スルホニル)-ベンジルアミド (ラセミ体)
156		1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸 4-(4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド
157		フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸 4-(4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド
158		1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸 4-(テトラヒドロフロ[3,4-c]ピロール-5-スルホニル)-ベンジルアミド (ジアステレオマーの混合物)

10

20

30

40

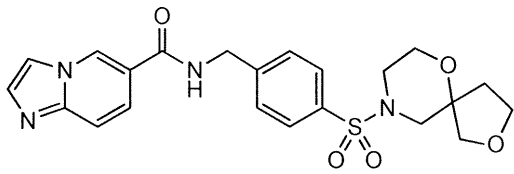
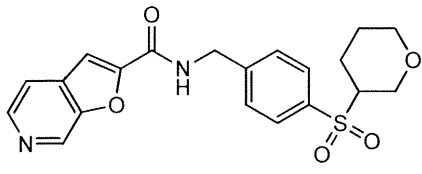
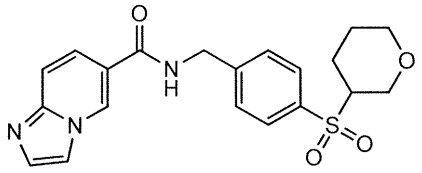
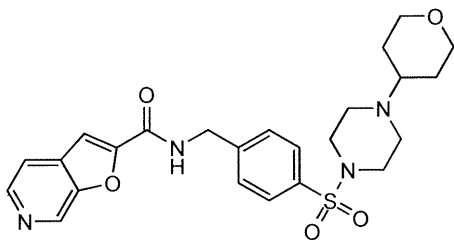
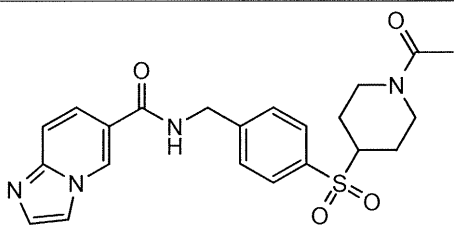
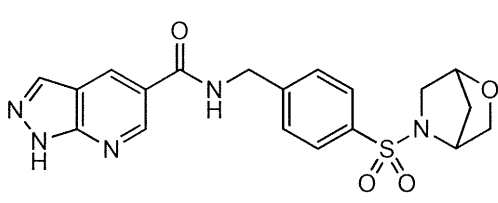
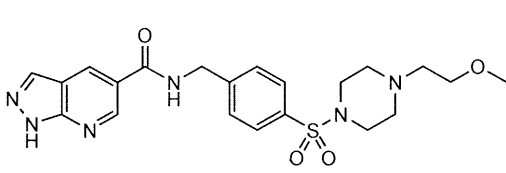
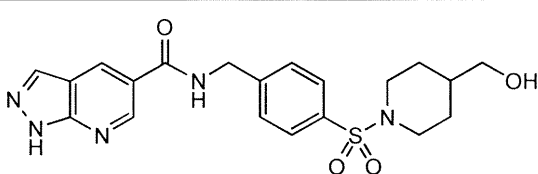
159		イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(2-アザ-ビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-スルホニル)-ベンジルアミド
160		イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-スルホニル)-ベンジルアミド
161		イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(3-ヒドロキシ-3-メチル-2-ピロリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド (ラセミ体)
162		cis-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(9-メチル-3-オキサ-7,9-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン-7-スルホニル)-ベンジルアミド (ラセミ体)
163		cis-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(5-アセチル-2,5-ジアザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-スルホニル)-ベンジルアミド (ラセミ体)
164		cis-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(5-フルオロ-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-スルホニル)-ベンジルアミド (ラセミ体)
165		cis-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(3-メチル-3,6-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-6-スルホニル)-ベンジルアミド (ラセミ体)
166		cis-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(2-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-スルホニル)-ベンジルアミド (ラセミ体)

10

20

30

40

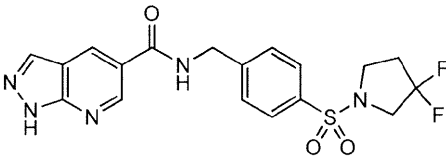
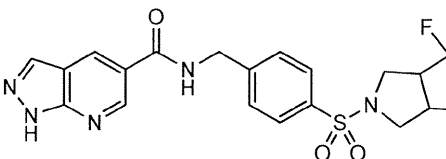
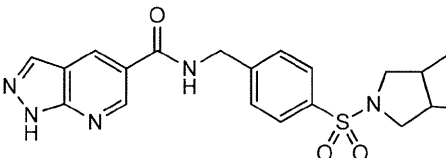
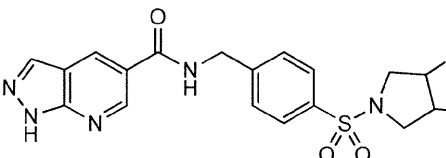
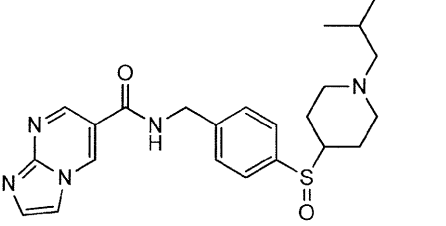
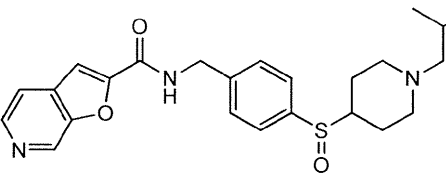
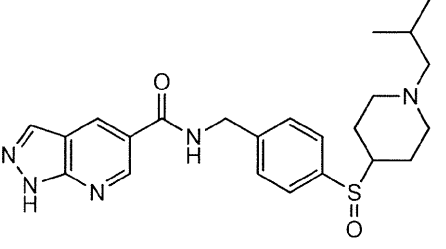
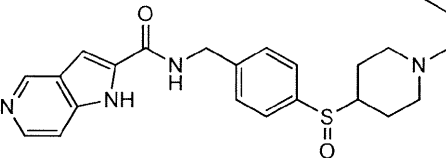
167		イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(2,6-ジオキサ-9-アザ-スピロ[4.5]デカン-9-スルホニル)-ベンジルアミド (ラセミ体)
168		フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸 4-(テトラヒドロ-ピラン-3-スルホニル)-ベンジルアミド (ラセミ体)
169		イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(テトラヒドロ-ピラン-3-スルホニル)-ベンジルアミド (ラセミ体)
170		フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸 4-[4-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-ピペラジン-1-スルホニル]-ベンジルアミド
171		イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(1-アセチル-ピペリジン-4-スルホニル)-ベンジルアミド
172		cis-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸 4-(2-オキサ-5-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-5-スルホニル)-ベンジルアミド (ラセミ体)
173		1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸 4-[4-(2-メトキシ-エチル)-ピペラジン-1-スルホニル]-ベンジルアミド
174		1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸 4-(4-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド

10

20

30

40

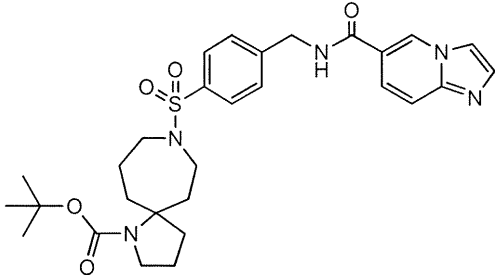
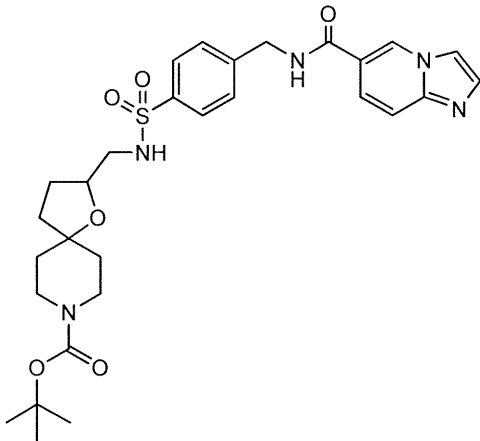
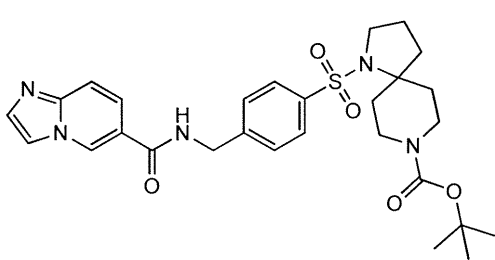
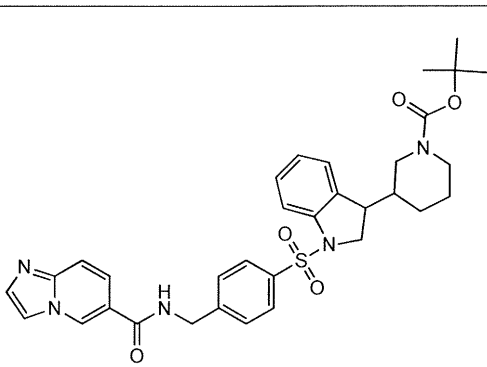
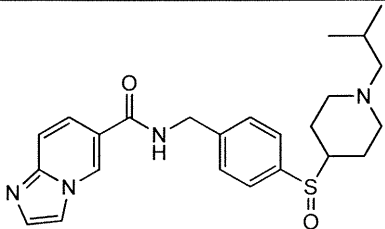
175		1H-ピラゾロ [3,4-b] ピリジン -5- カル ボン 酸 4-(3,3-ジフルオロ-ピロリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド
176		cis-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピリジン-5-カルボン酸 4-(4,4-ジフルオロ-ヘキサヒドロ-シクロペンタ [c] ピロール-2-スルホニル)-ベンジルアミド (ラセミ体)
177		cis-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピリジン-5-カルボン酸 4-(5,5-ジフルオロ-ヘキサヒドロ-シクロペンタ [c] ピロール-2-スルホニル)-ベンジルアミド (ラセミ体)
178		cis-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピリジン-5-カルボン酸 4-(ヘキサヒドロ-フロ [2,3-c] ピロール-5-スルホニル)-ベンジルアミド (ラセミ体)
179		イミダゾ [1,2-a] ピリミジン -6- カル ボン 酸 4-(1-イソブチル-ピペリジン-4-スルフィニル)-ベンジルアミド (ラセミ体)
180		フロ [2,3-c] ピリジン-2-カルボン酸 4-(1-イソブチル-ピペリジン-4-スルフィニル)-ベンジルアミド (ラセミ体)
181		1H-ピラゾロ [3,4-b] ピリジン -5- カル ボン 酸 4-(1-イソブチル-ピペリジン-4-スルフィニル)-ベンジルアミド (ラセミ体)
182		1H-ピロロ [3,2-c] ピリジン-2-カルボン酸 4-(1-イソブチル-ピペリジン-4-スルフィニル)-ベンジルアミド (ラセミ体)

10

20

30

40

183		8-(4-{[(イミダゾ [1,2-a]ピリジン-6-カル ボニル)-アミノ]-メチ ル}-ベンゼンスルホニ ル)-1,8-ジアザ-スピロ [4.6]ウンデカン1-カル ボン酸 tert-ブチル エ ステル (ラセミ体)
184		3-[(4-{[(イミダゾ [1,2-a]ピリジン-6-カル ボニル)-アミノ]-メチ ル}-ベンゼンスルホニ アミノ)-メチル]-1-オキ サ-8-アザ-スピロ[4.5] デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル エステル (ラセミ体)
185		1-(4-{[(イミダゾ [1,2-a]ピリジン-6-カル ボニル)-アミノ]-メチ ル}-ベンゼンスルホニ ル)-1,8-ジアザ-スピロ [4.5]デカン-8-カルボン 酸 tert-ブチル エステ ル
186		3-[1-(4-{[(イミダゾ [1,2-a]ピリジン-6-カル ボニル)-アミノ]-メチ ル}-ベンゼンスルホニ ル)-2,3-ジヒドロ-1H-イン ドール-3-イル]-ピペ リジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル (ジアステレオマーの混 合物)
187		N-(4-(1-イソブチルピペ リジン-4-イルスルフィ ニル)ベンジル)H-イミダ ゾ[1,2-a]ピリジン-6-カル ボキサミド (ラセミ 体)

10

20

30

40

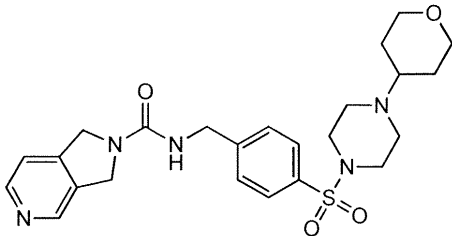
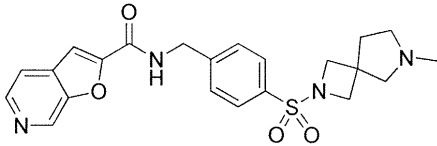
188		N-[[4-[(1-イソブチル-4-ピペリジル)スルフィニル]フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド
189		N-[[4-[(1-イソブチル-4-ピペリジル)スルフィニル]フェニル]メチル]フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド
190		N-[[4-[(1-イソブチル-4-ピペリジル)スルフィニル]フェニル]メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド
191		N-[[4-[(1-イソブチル-4-ピペリジル)スルフィニル]フェニル]メチル]-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミド
192		N-[[4-[(1-イソブチル-4-ピペリジル)スルフィニル]フェニル]メチル]フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド (単一異性体)
193		N-[[4-[(1-イソブチル-4-ピペリジル)スルフィニル]フェニル]メチル]フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド (単一異性体)
194		N-[[4-(8-オキサ-2アザスピロ[3.5]ノナン-2-イルスルホニル)フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド
195		N-[[4-(2,8-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イルスルホニル)フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド

10

20

30

40

196		N-[[4-(4-テトラヒドロ ピラン-4-イルピペラジ ン-1-イル)スルホニルフ ェニル]メチル]-1,3-ジ ヒドロピロロ[3,4-c]ピ リジン-2-カルボキサミ ド or
197		N-[[4-[(6-メチル-2,6- ジアザスピロ[3.4]オク タン-2-イル)スルホニ ル]フェニル]メチル]フ ロ[2,3-c]ピリジン-2-カ ルボキサミド

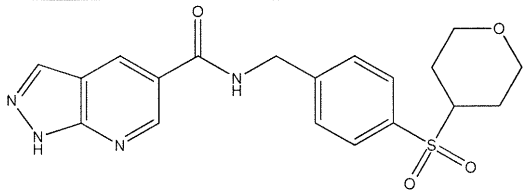
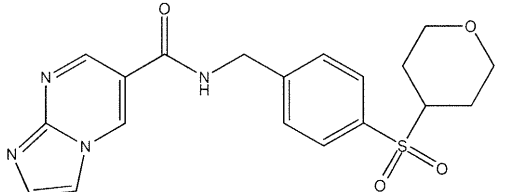
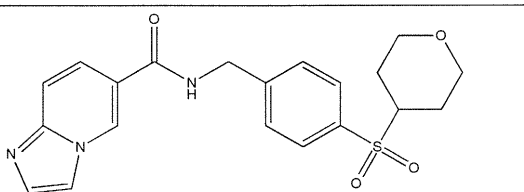
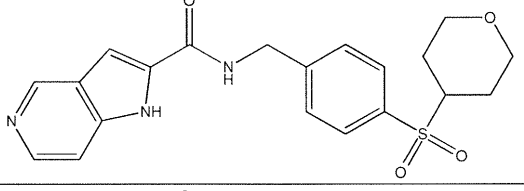
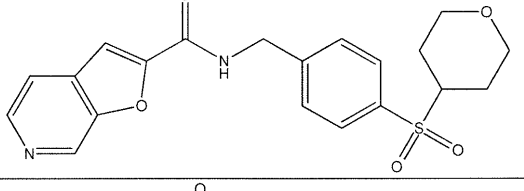
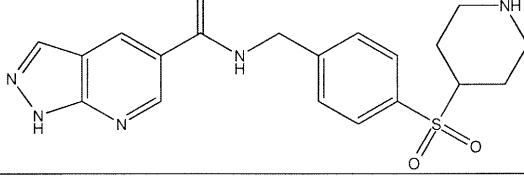
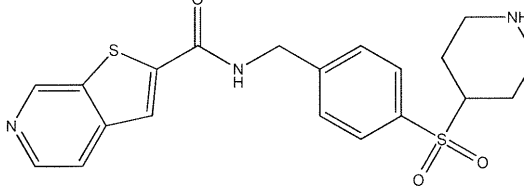
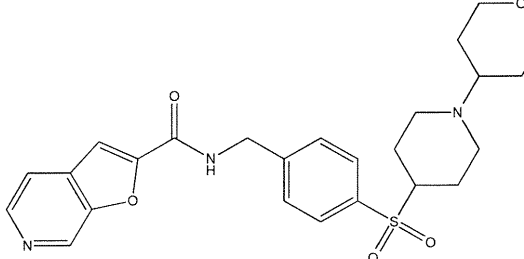
10

又はその立体異性体、又はそのような化合物若しくは立体異性体の薬学上許容可能な塩から選択される。

【0095】

特定の実施形態では、式 I の化合物は以下の表：

【表 2】

例	構造	化学名
198		N-[(4-テトラヒドロピラン-4-イルスルホニルフェニル)メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド
199		N-[(4-テトラヒドロピラン-4-イルスルホニルフェニル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-カルボキサミド
200		N-[(4-テトラヒドロピラン-4-イルスルホニルフェニル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド
201		N-[(4-テトラヒドロピラン-4-イルスルホニルフェニル)メチル]-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミド
202		N-[(4-テトラヒドロピラン-4-イルスルホニルフェニル)メチル]フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド
203		N-[[4-(4-ピペリジルスルホニル)フェニル]メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド
204		N-[[4-(4-ピペリジルスルホニル)フェニル]メチル]チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド
205		N-[[4-[(1-(4-メチル-4-(4-oxotetrahydro-2H-pyran-2-yl)sulfonyl)piperidin-1-yl)methyl]フェニル]フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

10

20

30

40

206		N-[[4-[(1-テトラヒドロ-ピラン-4-イル-4-ヒペリジル)スルホニル]フェニル]メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド
207		N-[[4-[(1-アセチル-4-ヒペリジル)スルホニル]フェニル]メチル]フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド
208		N-[[4-[[1-(2,2,2-triフルオロエチル)-4-ヒペリジル]スルホニル]フェニル]メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド
209		N-[[4-[[1-(2,2,2-triフルオロエチル)-4-ヒペリジル]スルホニル]フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-カルボキサミド
210		N-[[4-[[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4-ヒペリジル]スルホニル]フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド
211		N-[[4-[[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4-ヒペリジル]スルホニル]フェニル]メチル]-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミド
212		N-[[4-[[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4-ヒペリジル]スルホニル]フェニル]メチル]フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

10

20

30

40

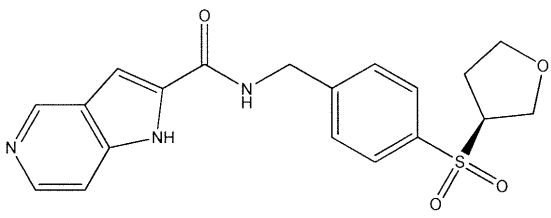
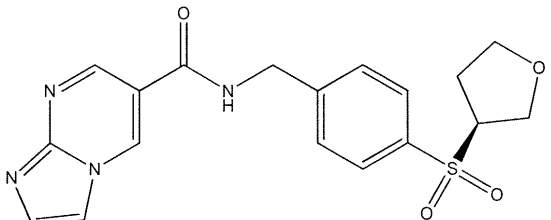
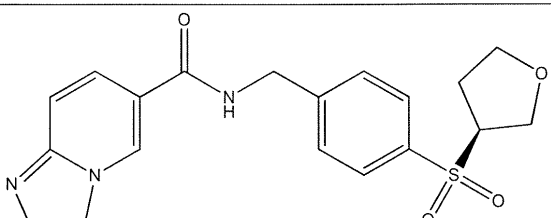
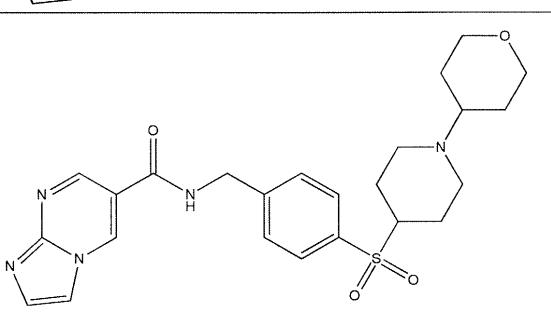
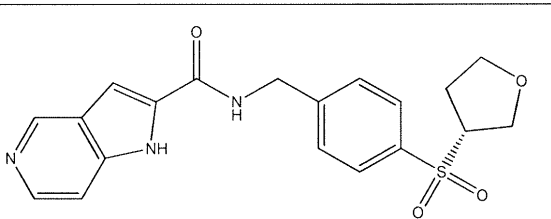
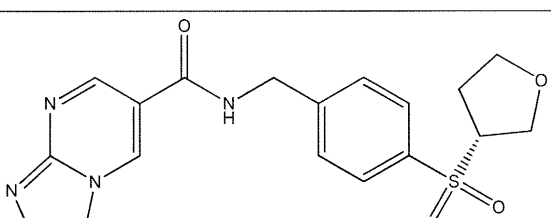
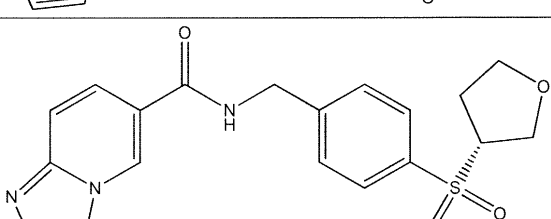
213		N-[[4-[(1-テトラヒドロピラン-4-イル-4-ピペリジル)スルホニル]フェニル]メチル]-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミド
214		N-[[4-[(1-テトラヒドロピラン-4-イル-4-ピペリジル)スルホニル]フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド
215		N-[[4-(2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イルスルホニル)フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド
216		N-[[4-[(7-メチル-2,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)スルホニル]フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド
217		N-[[4-[(1-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)スルホニル]フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド
218		N-[[4-(7-オキサ-2アザ-スピロ[3.5]ノナン-2-イルスルホニル)フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド
219		N-[[4-(1-オキサ-7アザ-スピロ[4.4]ノナン-7-イルスルホニル)フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド
220		N-[[4-(6-オキサ-2アザ-スピロ[3.4]オクタン-2-イルスルホニル)フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド

10

20

30

40

221		N-[[4-[(3S)-テトラヒドロフラン-3-イル]スルホニルフェニル]メチル]-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミド
222		N-[[4-[(3S)-テトラヒドロフラン-3-イル]スルホニルフェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド
223		N-[[4-[(3S)-テトラヒドロフラン-3-イル]スルホニルフェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド
224		N-[[4-[(1テトラヒドロ-ピラン-4-イル-4-ピペリジル)スルホニル]フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド
225		N-[[4-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イル]スルホニルフェニル]メチル]-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミド
226		N-[[4-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イル]スルホニルフェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド
227		N-[[4-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イル]スルホニルフェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド

10

20

30

40

228		N-[[4-[(1-アセチル-4-ピペリジル)スルホニル]フェニル]メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド
229		N-[[4-[(1-アセチル-4-ピペリジル)スルホニル]フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-カルボキサミド
230		N-[[4-[(3S)-テトラヒドロフラン-3-イル]スルホニルフェニル]メチル]フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド
231		N-[[4-[(3S)-テトラヒドロフラン-3-イル]スルホニルフェニル]メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド
232		N-[[4-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イル]スルホニルフェニル]メチル]フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド
233		N-[[4-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イル]スルホニルフェニル]メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド
234		N-[[4-(4-ピペリジルスルホニル)フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド

10

20

30

40

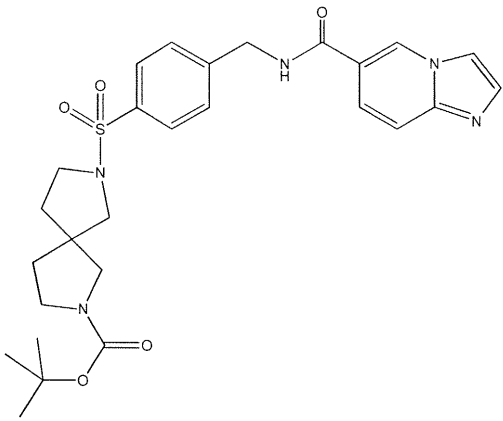
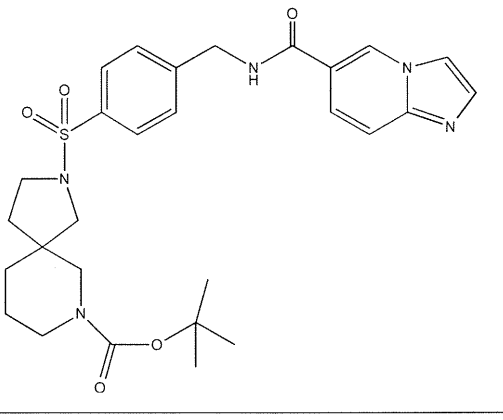
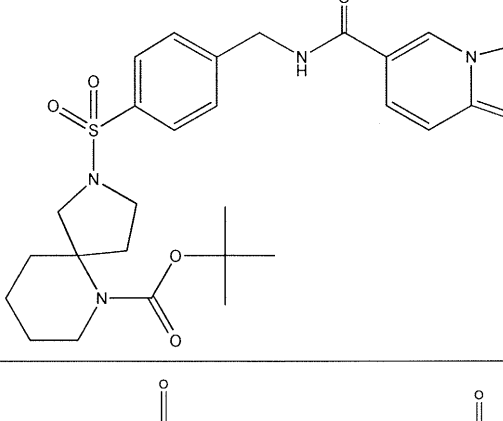
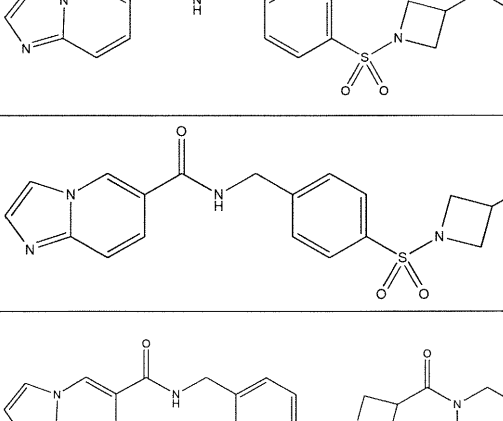
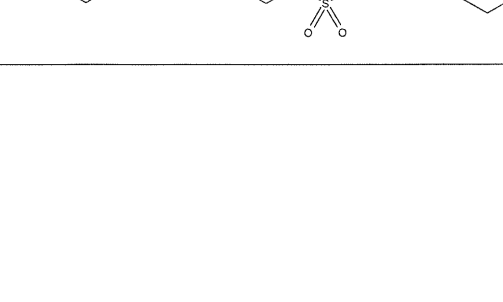
235		tert-ブチル 2-[4-[(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニルアミノ)メチル]フェニル]スルホニル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレート
236		tert-ブチル 7-[4-[(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニルアミノ)メチル]フェニル]スルホニル-1,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-カルボキシレート
237		tert-ブチル 1-[4-[(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニルアミノ)メチル]フェニル]スルホニル-1,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-7-カルボキシレート
238		tert-ブチル 2-[4-[(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニルアミノ)メチル]フェニル]スルホニル-2,8-ジアザスピロ[3.5]ノナン-8-カルボキシレート
239		N-[4-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)スルホニルフェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド
240		N-[4-(アゼチジン-1-イルスルホニル)フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド

10

20

30

40

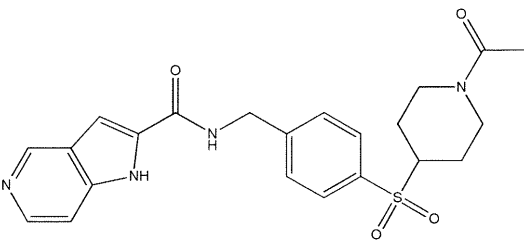
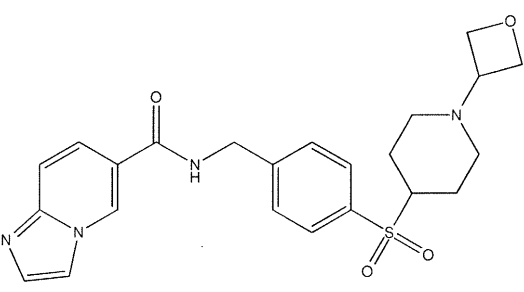
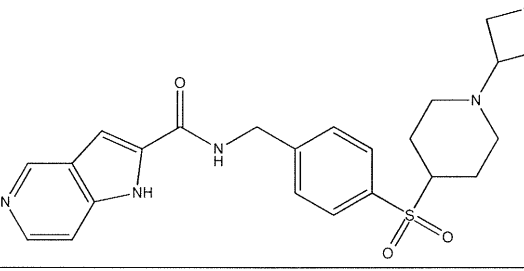
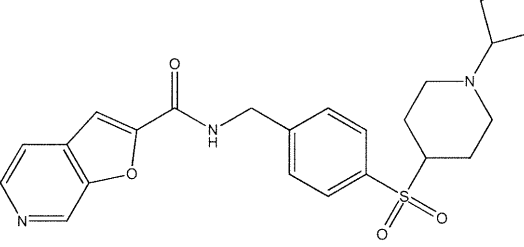
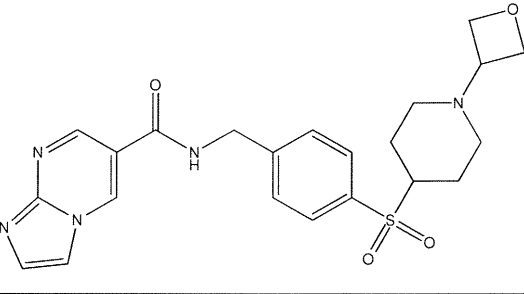
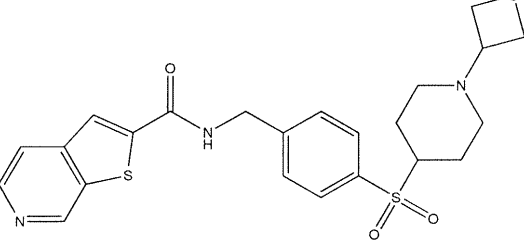
241		tert-ブチル 2-[4-[(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニルアミノ)メチル]フェニル]スルホニル-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-7-カルボキシレート
242		tert-ブチル 2-[4-[(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニルアミノ)メチル]フェニル]スルホニル-2,9-ジアザスピロ[4.5]デカン-9-カルボキシレート
243		tert-ブチル 2-[4-[(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニルアミノ)メチル]フェニル]スルホニル-2,6-ジアザスピロ[4.5]デカン-6-カルボキシレート
244		N-[[4-[3-(ジメチルカルバモイル)アゼチジン-1-イル]スルホニルフェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド
245		N-[[4-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)スルホニルフェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド
246		N-[[4-[3-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-イル]スルホニルフェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド

10

20

30

40

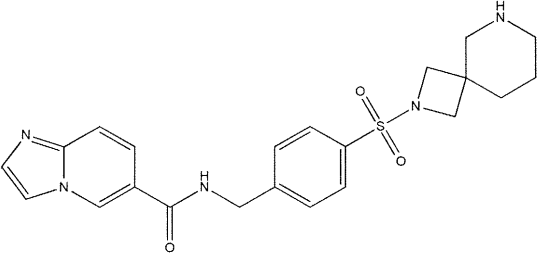
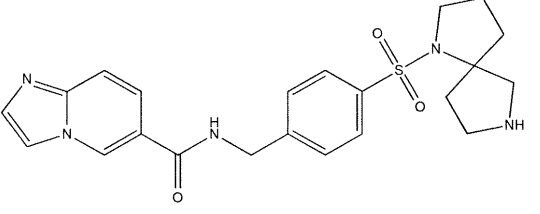
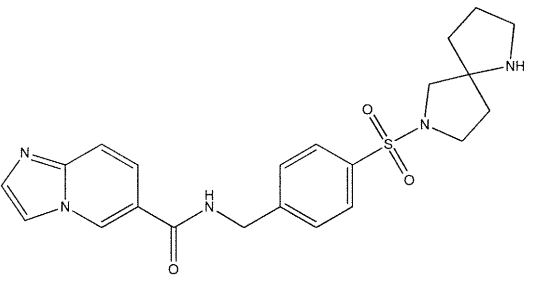
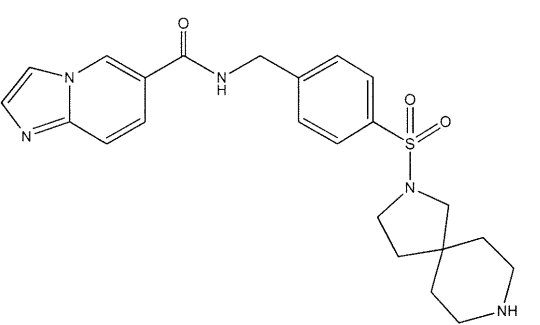
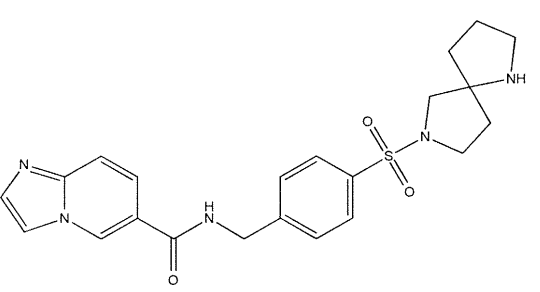
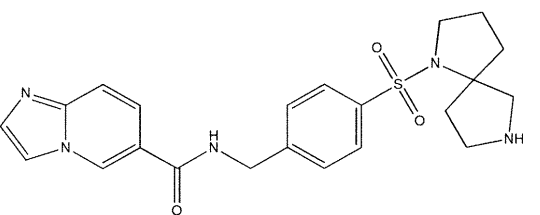
247		N-[[4-[(1-アセチル-4-ピペリジル)スルホニル]フェニル]メチル]-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミド
248		N-[[4-[[1-(オキセタン-3-イル)-4-ピペリジル]スルホニル]フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド
249		N-[[4-[[1-(オキセタン-3-イル)-4-ピペリジル]スルホニル]フェニル]メチル]-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミド
250		N-[[4-[[1-(オキセタン-3-イル)-4-ピペリジル]スルホニル]フェニル]メチル]フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド
251		N-[[4-[[1-(オキセタン-3-イル)-4-ピペリジル]スルホニル]フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-カルボキサミド
252		N-[[4-[[1-(オキセタン-3-イル)-4-ピペリジル]スルホニル]フェニル]メチル]チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

10

20

30

40

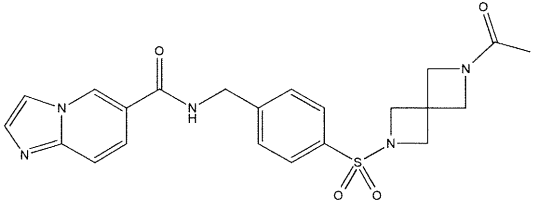
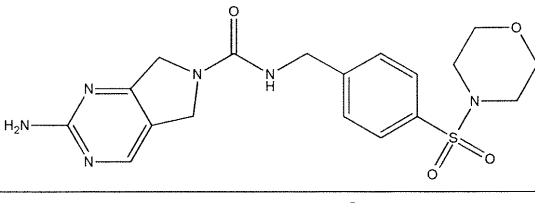
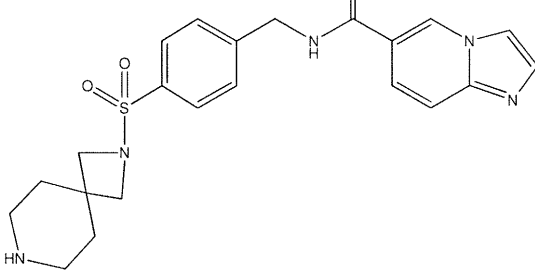
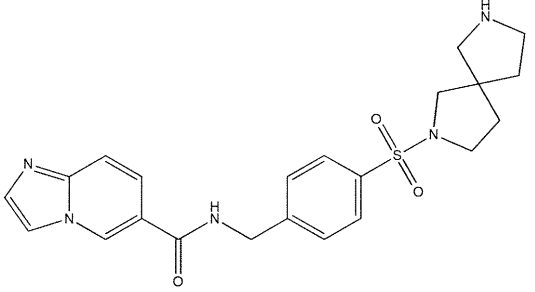
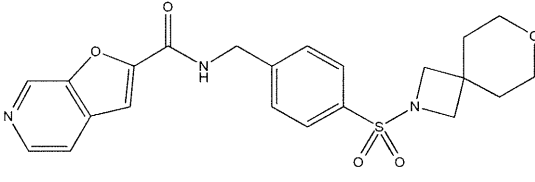
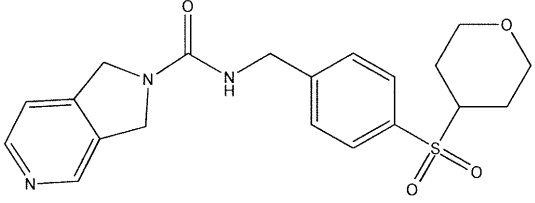
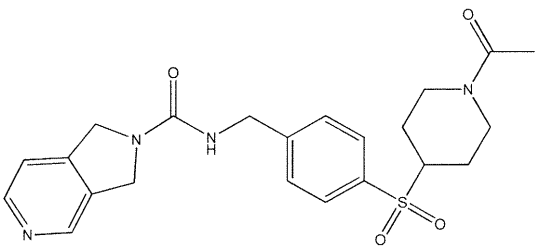
253		N-[[4-(2,8-ジアザスピロ [3.5]ノナン-2-イルスルホニ ル)フェニル]メチル]イミダ ゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボ キサミド
254		N-[[4-(1,7-ジアザスピロ [4.4]ノナン-1-イルスルホニ ル)フェニル]メチル]イミダ ゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボ キサミド
255		N-[[4-(1,7-ジアザスピロ [4.4]ノナン-7-イルスルホニ ル)フェニル]メチル]イミダ ゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボ キサミド
256		N-[[4-(2,8-ジアザスピロ [4.5]デカン-2-イルスルホニ ル)フェニル]メチル]イミダ ゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボ キサミド
257		N-[[4-(1,7-ジアザスピロ [4.4]ノナン-7-イルスルホニ ル)フェニル]メチル]イミダ ゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボ キサミド
258		N-[[4-(1,7-ジアザスピロ [4.4]ノナン-1-イルスルホニ ル)フェニル]メチル]イミダ ゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボ キサミド

10

20

30

40

259		N-[[4-[(6-アセチル-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)スルホニル]フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド
260		2-アミノ-N-[(4-モルフォリノスルホニルフェニル)メチル]-5,7-ジヒドロピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボキサミド
261		N-[[4-(2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イルスルホニル)フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド
262		N-[[4-(2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-イルスルホニル)フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド
263		N-[[4-(7-オキサ-2アザ-スピロ[3.5]ノナン-2-イルスルホニル)フェニル]メチル]フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド
264		N-[(4-テトラヒドロピラン-4-イルスルホニルフェニル)メチル]-1,3-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド
265		N-[[4-[(1-アセチル-4-ペリジル)スルホニル]フェニル]メチル]-1,3-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド

10

20

30

40

275		N-[(4-テトラヒドロピラン-3-イルスルホニルフェニル)メチル] フロ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド
276		N-[(4-テトラヒドロピラン-3-イルスルホニルフェニル)メチル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-カルボキサミド
277		2-アミノ-N-[(4テトラヒドロ-ピラン-4-イルスルホニルフェニル)メチル] -5, 7-ジヒドロピロロ [3, 4-d] ピリミジン-6-カルボキサミド
278		N-[[4-(4-テトラヒドロピラン-4-イルピペラジン-1-イル)スルホニルフェニル] メチル] -1, 3- ジ ヒ ド ロ ピ ロ ロ [3, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド
279		N-[[4- [(1-アセチル-4-ピペリジル)スルホニル] フェニル] メチル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-カルボキサミド
280		N-[[4- [4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル] スルホニルフェニル] メチル] -1, 3- ジ ヒ ド ロ ピ ロ ロ [3, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド
281		N-[[4- (3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)スルホニルフェニル] メチル] -1H-ピラズロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキサミド
282		N-[[4- [(1-オキソ-2, 7-ジアザスピロ [4. 4] ノナン-7-イル)スルホニル] フェニル] メチル] -1H-ピラズロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキサミド

10

20

30

40

283		N-[[4-[(7-メチル-2,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)スルホニル]フェニル]メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド
284		N-[[4-(1-オキサ-7アザ-スピロ[4.4]ノナン-7-イルスルホニル)フェニル]メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド
285		N-[[4-(6-オキサ-1アザ-スピロ[3.3]ヘプタン-1-イルスルホニル)フェニル]メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド
286		N-[[4-[(3S,5R)-3,5-ジメチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]スルホニルフェニル]メチル]フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド
287		N-[[4-[[1-(オキセタン-3-イル)-4-ピペリジル]スルホニル]フェニル]メチル]-1,3-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド
288		N-[[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)スルホニルフェニル]メチル]-1,3-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド
289		N-[[4-[(1テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-4-ピペリジル]スルホニル]フェニル]メチル]-1,3-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド

10

20

30

40

290		N-[[4-[(7-メチル-2,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)スルホニル]フェニル]メチル]フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド
291		N-[[4-(7-オキサ-2アザ-スピロ[3.5]ノナン-2-イルスルホニル)フェニル]メチル]-1,3-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド
292		N-[[4-[(4-ピロリジン-1-イル-1-ピペリジル)スルホニル]フェニル]メチル]-1,3-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド
294		N-[(4-モルフォリノスルホニルフェニル)メチル]-1,3-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド
296		N-[[4-[(4,4-ジフルオロ-1,3,3a,5,6,6a-ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル)スルホニル]フェニル]メチル]フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

10

20

30

40

297		N-[[4-[(5,5-ジフルオロ-1,3,3a,4,6,6a-ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル)スルホニル]フェニル]メチル]フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド
298		N-[[4-[(4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル)スルホニル]フェニル]メチル]フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド
299		N-[[4-[(4-(ヒドロキシメチル)-1-ピペリジル)スルホニル]フェニル]メチル]フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド
300		N-[[4-[(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)スルホニル]フェニル]メチル]フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド
301		N-[[4-[(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)スルホニル]フェニル]メチル]フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド
302		N-[[4-[(2,3,3a,4,6,6a-ヘキサヒドロフロ[2,3-c]ピロール-5-イル)スルホニル]フェニル]メチル]フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド
303		N-[[4-[(1-オキサ-7アザ-スピロ[4.4]ノナン-7-イル)スルホニル]フェニル]メチル]フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド
304		N-[[4-[(2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)スルホニル]フェニル]メチル]フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド
305		N-[[4-[(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)スルホニル]フェニル]メチル]フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

10

20

30

40

306		N-[[4-[[[(3R)-3-ヒドロキシ-1-ピペリジル]スルホニル]フェニル]メチル]-1,3-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド
307		N-[[4-[[[(3S)-3-ヒドロキシ-1-ピペリジル]スルホニル]フェニル]メチル]-1,3-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド
308		N-[[4-(1-ピペリジルスルホニル)フェニル]メチル]イミダゾ[1,5-a]ピリジン-7-カルボキサミド
309		N-[[4-[(1-メチル-4-ピペリジル)スルホニル]フェニル]メチル]-1,3-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド
310		N-[[4-[(1-イソプロピル-4-ピペリジル)スルホニル]フェニル]メチル]フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド
311		N-[[4-[(1-プロパノイル-4-ピペリジル)スルホニル]フェニル]メチル]-1,3-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド
312		N-[[4-[(1-プロパノイル-4-ピペリジル)スルホニル]フェニル]メチル]フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド
313		N-[[4-[[1-(2-メチルプロパノイル)-4-ピペリジル]スルホニル]フェニル]メチル]フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

10

20

30

40

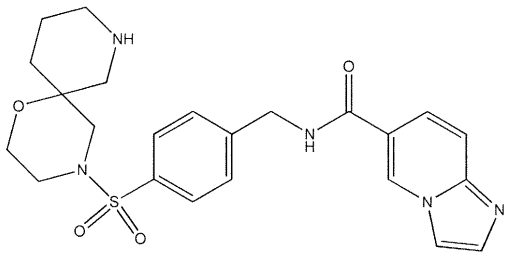
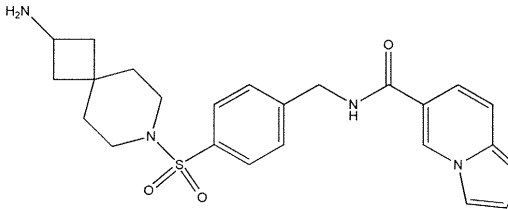
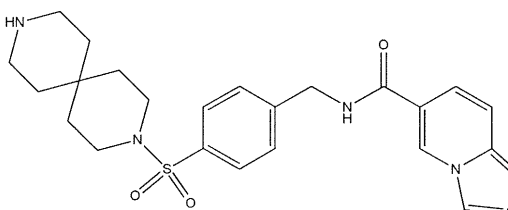
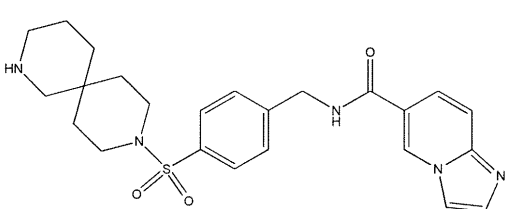
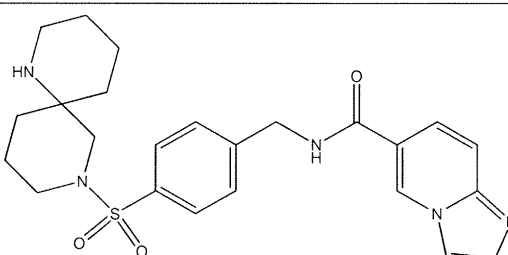
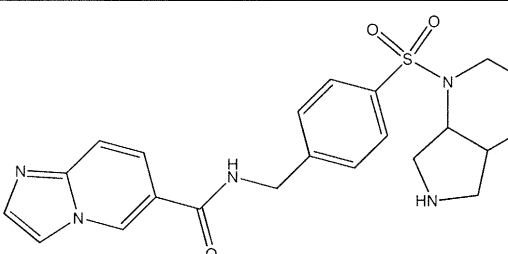
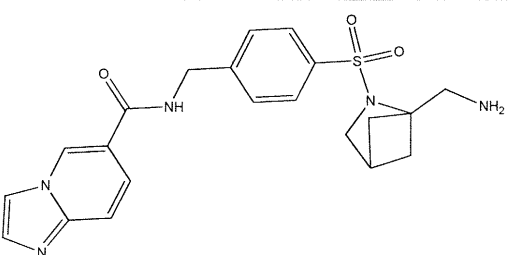
314		N-[[4-[(1-ブタノイル-4-ピペリジル)スルホニル]フェニル]メチル]フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド
315		N-[[4-[(1-イソプロピル-4-ピペリジル)スルホニル]フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド
316		N-[[4-[(1-イソプロピル-4-ピペリジル)スルホニル]フェニル]メチル]-1,3-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド
317		N-[[4-[(4-アミノ-1-ピペリジル)スルホニル]フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド
318		N-[[4-[(4-ヒドロキシ-1-ピペリジル)スルホニル]フェニル]メチル]-1,3-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド
319		N-[[4-(1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-4-イル)スルホニル]フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド
320		N-[[4-[(5-アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘリキサン-3-イル)スルホニル]フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド
321		N-[[4-(1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)スルホニル]フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド

10

20

30

40

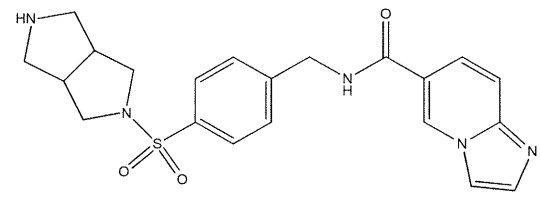
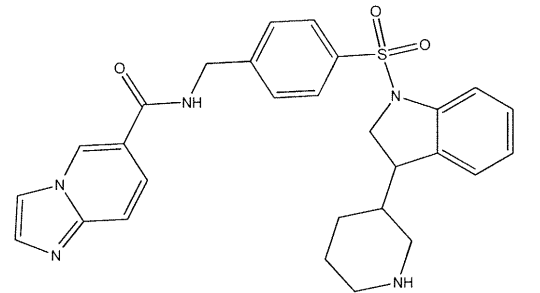
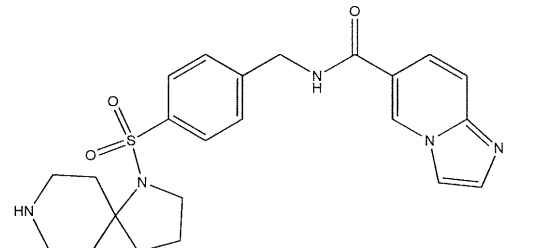
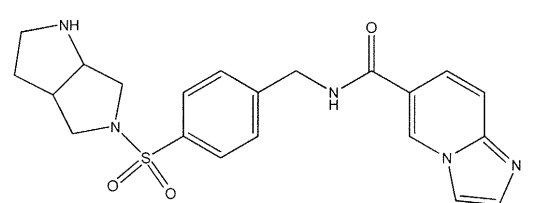
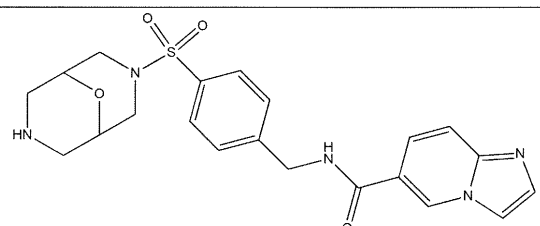
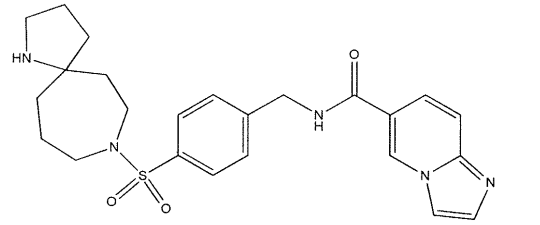
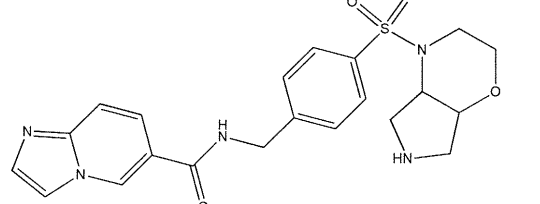
322		N-[[4-(1-オキサ-4,8-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン4-イルスルホニル)フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド
323		N-[[4-[(2-アミノ-7アザ-スピロ[3.5]ノナン-7-イル)スルホニル]フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド
324		N-[[4-(3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン3-イルスルホニル)フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド
325		N-[[4-(2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン9-イルスルホニル)フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド
326		N-[[4-(1,8-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン8-イルスルホニル)フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド
327		N-[[4-(3,4a,5,6,7,7a-ヘキサヒドロ-2H-ピロロ[3,4-b][1,4]オキサジン-4-イルスルホニル)フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド
328		N-[[4-[[4-(アミノメチル)-3-アザビシクロ[2.1.1]ヘリキサン-3-イル]スルホニル]フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド

10

20

30

40

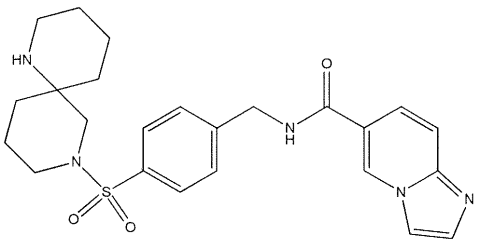
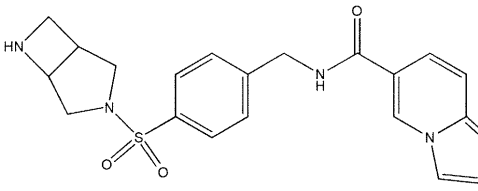
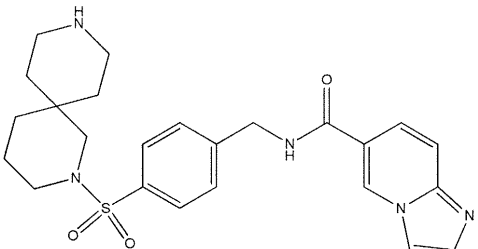
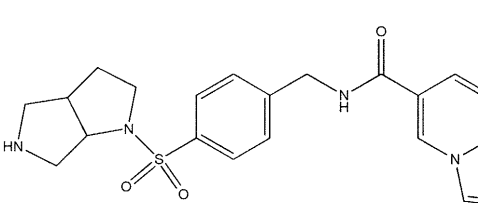
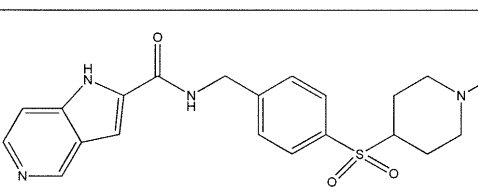
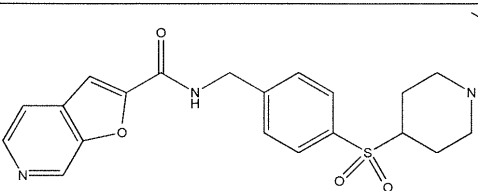
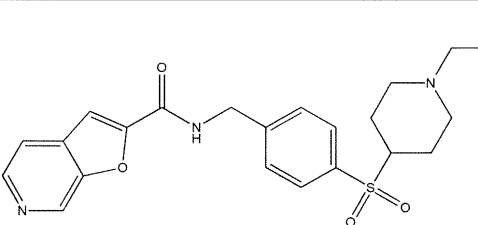
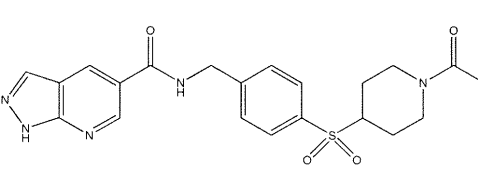
329		N-[[4-(2,3,3a,4,6,6a-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピロール-5-イルスルホニル)フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド
330		N-[[4-[3-(3-ピペリジル)インドールin-1-イル]スルホニルフェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド
331		N-[[4-(1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-イルスルホニル)フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド
332		N-[[4-(2,3,3a,4,6,6a-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピロール-5-イルスルホニル)フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド
333		N-[[4-(9-オキサ-3,7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イルスルホニル)フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド
334		N-[[4-(1,9-ジアザスピロ[4.6]ウンデカン9-イルスルホニル)フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド
335		N-[[4-(3,4a,5,6,7,7a-ヘキサヒドロ-2H-ピロロ[3,4-b][1,4]オキサジン-4-イルスルホニル)フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド

10

20

30

40

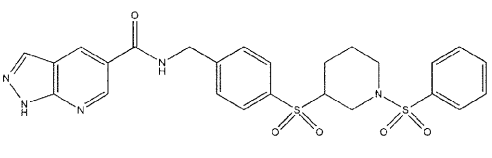
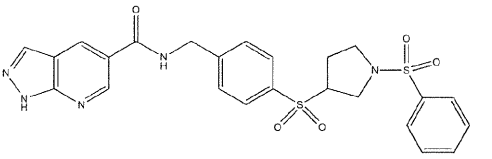
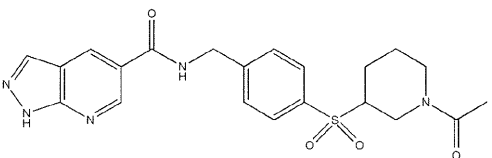
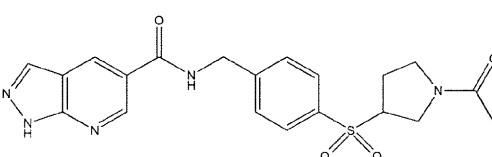
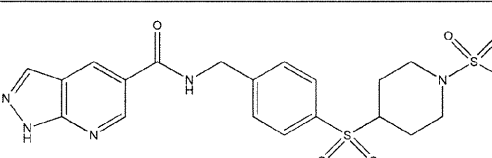
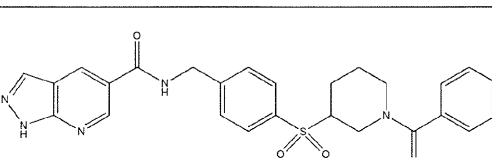
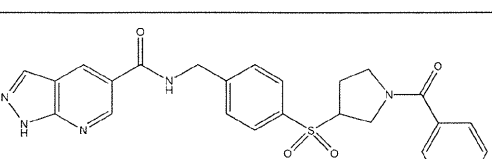
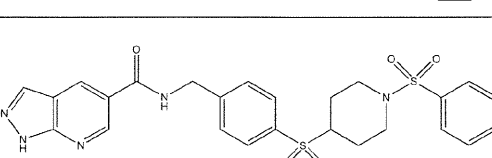
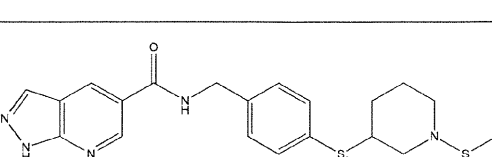
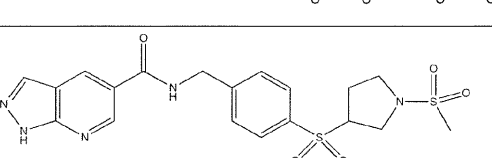
336		N-[[4-(1,8-ジアザスピロ [5.5]ウンデカン8-イルスル ホニル)フェニル]メチル]イ ミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カ ルボキサミド
337		N-[[4-(3,6-ジアザビシクロ [3.2.0]ヘプタン-3-イルスル ホニル)フェニル]メチル]イ ミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カ ルボキサミド
338		N-[[4-(2,9-ジアザスピロ [5.5]ウンデカン2-イルスル ホニル)フェニル]メチル]イ ミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カ ルボキサミド
339		N-[[4-(3,3a,4,5,6,6a-ヘキ サヒドロ-2H-ピロロ[2,3-c] ピロール-1-イルスルホニル) フェニル]メチル]イミダゾ [1,2-a]ピリジン-6-カルボキ サミド
340		N-[[4-[(1-イソプロピル-4- ピペリジル)スルホニル]フェ ニル]メチル]-1H-ピロロ [3,2-c]ピリジン-2-カルボキ サミド
341		N-[[4-[(1-イソブチル-4-ピ ペリジル)スルホニル]フェニ ル]メチル]フロ[2,3-c]ピリ ジン-2-カルボキサミド
342		N-[[4-[(1-プロピル-4-ピペ リジル)スルホニル]フェニ ル]メチル]フロ[2,3-c]ピリ ジン-2-カルボキサミド
344		N-[[4-[(1-ベンゾイル-4-ピ ペリジル)スルホニル]フェニ ル]メチル]-1H-ピラゾロ [3,4-b]ピリジン-5-カルボキ サミド

10

20

30

40

345		N-[[4-[[1-(ベンゼンスルホニル)-3-ピペリジル]スルホニル]フェニル]メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド
346		N-[[4-[[1-(ベンゼンスルホニル)ピロリジン-3-イル]スルホニル]フェニル]メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド
347		N-[[4-[(1-アセチル-3-ピペリジル)スルホニル]フェニル]メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド
348		N-[[4-(1-アセチルピロリジン-3-イル)スルホニル]フェニル]メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド
349		N-[[4-[(1-メチルスルホニル)-4-ピペリジル]スルホニル]フェニル]メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド
350		N-[[4-[(1-ベンゾイル-3-ピペリジル)スルホニル]フェニル]メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド
351		N-[[4-(1-ベンゾイルピロリジン-3-イル)スルホニル]フェニル]メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド
352		N-[[4-[[1-(ベンゼンスルホニル)-4-ピペリジル]スルホニル]フェニル]メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド
353		N-[[4-[(1-メチルスルホニル)-3-ピペリジル]スルホニル]フェニル]メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド
354		N-[[4-(1-メチルスルホニルピロリジン-3-イル)スルホニル]フェニル]メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カル

10

20

30

40

		ボキサミド
355		N-[[4-[(1-イソブチル-4-ピペリジル)スルフィニル]フェニル]メチル]フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド
356		N-[[4-[[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4-ピペリジル]スルフィニル]フェニル]メチル]フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド
357		N-[[4-[(1-イソプロピル-4-ピペリジル)スルフィニル]フェニル]メチル]フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド
358		N-[[4-[(1-プロピル-4-ピペリジル)スルフィニル]フェニル]メチル]フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド
359		N-[[4-[(1-イソブチル-4-ピペリジル)スルフィニル]フェニル]メチル]フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド
360		N-[[4-[(1-イソブチル-4-ピペリジル)スルフィニル]フェニル]メチル]フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド
361		N-[[4-[(1テトラヒドロ-ピラン-4-イル-4-ピペリジル)スルフィニル]フェニル]メチル]フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド
362		N-[[4-[(1-イソプロピル-4-ピペリジル)スルフィニル]フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド
363		N-[[4-[(1-イソプロピル-4-ピペリジル)スルフィニル]フェニル]メチル]-1,3-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド

10

20

30

40

364		N-[[4-[[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4-ピペリジル]スルフィニル]フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド
365		N-[[4-[(1テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-4-ピペリジル]スルフィニル]フェニル]メチル]-1,3-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド
366		N-[[4-[(1-イソプロピル-4-ピペリジル)スルフィニル]フェニル]メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド
367		N-[[4-[[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4-ピペリジル]スルフィニル]フェニル]メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド
368		N-[[4-[(R)-(1-イソプロピル-4-ピペリジル)スルフィニル]フェニル]メチル]フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド
369		N-[[4-[(1-イソプロピル-4-ピペリジル)スルフィニル]フェニル]メチル]フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド
370		N-[[4-[(1-エチル-4-ピペリジル)スルフィニル]フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド
371		N-[[4-[(1-メチル-4-ピペリジル)スルフィニル]フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド
372		N-[[4-[(1-メチル-4-ピペリジル)スルフィニル]フェニル]メチル]-1,3-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド

10

20

30

40

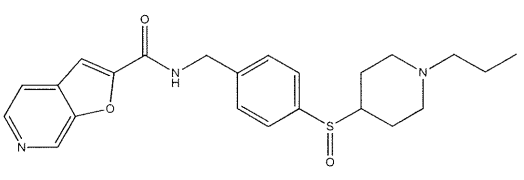
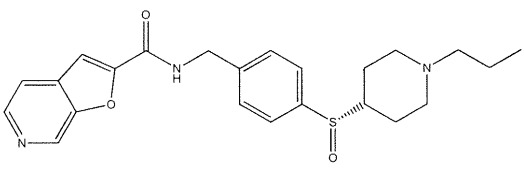
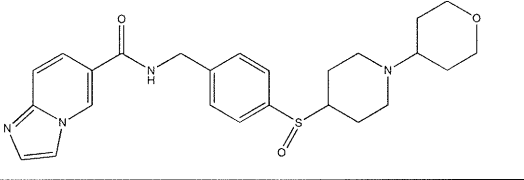
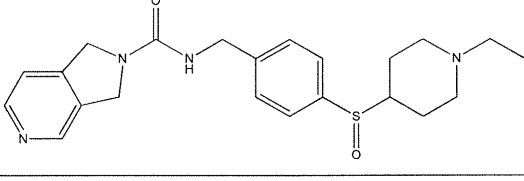
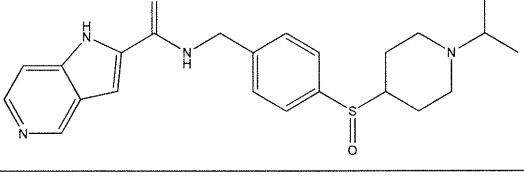
373		N-[[4-[(1-エチル-4-ピペリジル)スルフィニル]フェニル]メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド
374		N-[[4-[(1-イソブチル-4-ピペリジル)スルフィニル]フェニル]メチル]-1,3-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド
375		N-[[4-[(1-プロピル-4-ピペリジル)スルフィニル]フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド
376		N-[[4-[[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4-ピペリジル]スルフィニル]フェニル]メチル]-1,3-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド
377		N-[[4-[(1-プロピル-4-ピペリジル)スルフィニル]フェニル]メチル]-1,3-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド
378		N-[[4-[(1-プロピル-4-ピペリジル)スルフィニル]フェニル]メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド
379		N-[[4-[(1-メチル-4-ピペリジル)スルフィニル]フェニル]メチル]フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド
380		N-[[4-[(1-エチル-4-ピペリジル)スルフィニル]フェニル]メチル]フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド
381		N-[[4-[(1-テトラヒドロピラン-4-イル-4-ピペリジル)スルフィニル]フェニル]メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド

10

20

30

40

382		N-[[4-[(1-プロピル-4-ピペリジル)スルフィニル]フェニル]メチル]フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド
383		N-[[4-[(S)-(1-プロピル-4-ピペリジル)スルフィニル]フェニル]メチル]フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド
384		N-[[4-[(1-テトラヒドロピラン-4-イル-4-ピペリジル)スルフィニル]フェニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド
385		N-[[4-[(1-エチル-4-ピペリジル)スルフィニル]フェニル]メチル]-1,3-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド
386		N-[[4-[(1-イソプロピル-4-ピペリジル)スルフィニル]フェニル]メチル]-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミド

10

20

又はその立体異性体、又はそのような化合物若しくは立体異性体の薬学上許容可能な塩から選択される。

30

薬学上の説明

【0096】

本発明の剤形は、本発明の1以上の化合物の混合物を含有してもよく、医薬賦形剤として当業者に既知の追加の物質を含んでもよい。「賦形剤」は、医薬品で一般に使用される賦形剤を含み、所望の剤形の相溶性及び放出プロファイル特性に基づいて選択されるべきである。例となる賦形剤には、たとえば、結合剤、懸濁剤、崩壊剤、充填剤、界面活性剤、可溶化剤、安定剤、潤滑剤、湿潤剤、希釈剤、等が挙げられる。例となる賦形剤には、たとえば、アカシア、ゼラチン、コロイド状二酸化ケイ素、グリセロリン酸カルシウム、乳酸カルシウム、マルトデキストリン、グリセリン、ケイ酸マグネシウム、カゼインナトリウム、大豆レシチン、塩化ナトリウム、リン酸三カルシウム、リン酸二カリウム、ステアロイル乳酸ナトリウム、カラーギーナン、モノグリセリド、ジグリセリド、アルファ化デンプン、等が挙げられる。たとえば、Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa. 1975を参照のこと。

40

【0097】

例となる賦形剤には、たとえば、アカシアゴム、ゼラチン、メチルセルロース、ポリエチレングリコール、カルボン酸及びその塩、及びポリリジンのような安定化添加剤；酸性化剤（酢酸、氷酢酸、クエン酸、フマル酸、塩酸、希塩酸、リンゴ酸、硝酸、リン酸、希リン酸、硫酸、酒石酸）；エアゾール高圧ガス（ブタン、ジクロロジフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、イソブタン、プロパン、トリクロロモノフルオロメタン

50

) ; 空気置換物 (二酸化炭素、窒素) ; アルコール変性剤 (安息香酸デナトニウム、メチルイソブチルケトン、スクロースオクタアセテート) ; アルカリ化剤 (強アンモニア溶液、炭酸アンモニウム、ジエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン、水酸化カリウム、重炭酸ナトリウム、ホウ酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、トロラミン) ; 固化阻止剤 (以下の「流動促進剤」を参照) ; 消泡剤 (ジメチコン、シメチコン) ; 抗菌保存剤 (塩化ベンザルコニウム、塩化ベンザルコニウム溶液、塩化ベンザルコニウム、安息香酸、ベンジルアルコール、ブチルパラベン、塩化セチルピリジニウム、クロロブタノール、クロロクレゾール、クレゾール、ジヒドロ酢酸、エチルパラベン、メチルパラベン、メチルパラベンナトリウム、フェノール、フェニルエチルアルコール、酢酸フェニル水銀、硝酸フェニル水銀、安息香酸カリウム、ソルビン酸カリウム、プロピルパラベン、プロピルパラベンナトリウム、安息香酸ナトリウム、ジヒドロ酢酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウム、ソルビン酸、チメロサル、チモール) ; 抗酸化剤 (アスコルビン酸、パルミチン酸アコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、次亜リン酸、モノチオグリセロール、没食子酸プロピル、ナトリウムホルムアルデヒドスルホキシレート、メタ重亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、二酸化イオウ、トコフェロール、トコフェロール賦形剤) ; 緩衝化剤 (酢酸、炭酸アンモニウム、リン酸アンモニウム、ホウ酸、クエン酸、乳酸、リン酸、クエン酸カリウム、メタリン酸カリウム、一塩基リン酸カリウム、酢酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、乳酸ナトリウム溶液、二塩基リン酸ナトリウム、一塩基リン酸ナトリウム) ; カプセル潤滑剤 ; キレート剤 (エデト酸二ナトリウム、エチレンジアミン四酢酸及び塩、エデト酸) ; コーティング剤 (ナトリウムカルボキシメチルセルロース、セルロースアセテートフタレート、エチルセルロース、ゼラチン、医薬糊薬、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メタクリル酸コポリマー、メチルセルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルアセテートフタレート、セラック、スクロース、二酸化チタン、カルナウバ蠟、微細結晶ワックス、ゼイン) ; 着色剤 (カラメル、赤、黄、黒又はブレンド、酸化鉄) ; 錯化剤 (エチレンジアミン四酢酸及び塩 (EDTA)、エデト酸、ゲンチジン酸、エタノールアミド、硫酸オキシキノリン) ; 乾燥剤 (塩化カルシウム、硫酸カルシウム、二酸化ケイ素) ; 乳化剤及び／又は可溶性剤 (アカシア、コレステロール、ジエタノールアミン (付加体)、モノステアリン酸グリセリル、ラノリンアルコール、レシチン、モノグリセリド及びジグリセリド、モノエタノールアミン (付加体)、オレイン酸 (付加体)、オレイルアルコール (安定剤)、ポロキサマー、ポリオキシエチレン 50 ステアレート、ポリオキシシル 35 ヒマシ油、ポリオキシシル 40 水素添加ヒマシ油、ポリオキシシル 10 オレイルエーテル、ポリオキシシル 20 セトステアリルエーテル、ポリオキシシル 40 ステアレート、ポリソルベート 20、ポリソルベート 40、ポリソルベート 60、ポリソルベート 80、プロピレングリコールジアセテート、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、モノラウリン酸ソルビタン、モノオレイン酸ソルビタン、モノパルミチン酸ソルビタン、モノステアリン酸ソルビタン、ステアリン酸、トロラミン、乳化ワックス) ; 濾過助剤 (粉末化セルロース、精製ケイ質土) ; 風味剤及び芳香剤 (アネトール、ベンズアルデヒド、エチルバニリン、サリチル酸メチル、グルタミン酸一ナトリウム、オレンジ花油、ペパーミント、ペパーミント油、ペパーミントエキス、バラ油、強いバラ水、チモール、トルーバルサムチンキ、バニラ、バニラチンキ、バニリン) ; 流動促進剤及び／又は固化阻止剤 (ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム、コロイド状二酸化ケイ素、タルク) ; 保湿剤 (グリセリン、ヘキシレングリコール、プロピレングリコール、ソルビトール) ; 可塑剤 (ヒマシ油、ジアセチル化モノグリセリド、フタル酸ジエチル、グリセリン、モノー及びジーアセチル化モノグリセリド、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、トリアセチン、クエン酸トリエチル) ; ポリマー (たとえば、セルロースアセテート、アルキルセルロース、ヒドロキシアルキルセルロース、アクリル性ポリマー及びコポリマー) ; 溶媒 (アセトン、アルコール、希釈アルコール、アミレン水和物、安息香酸ベンジル、ブチルアルコール、四塩化炭素、クロロホルム、コーン油、綿実油、酢酸エチル、グリセリン、ヘキシレングリコール、イ

ソプロピルアルコール、メチルアルコール、塩化メチレン、メチルイソブチルケトン、鉱物油、ピーナツ油、ポリエチレングリコール、炭酸プロピレン、プロピレングリコール、ゴマ油、注射用水、無菌の注射用水、洗浄用の無菌水、精製水）；吸着剤（粉末化セルロース、活性炭、精製ケイ質土）；二酸化炭素吸着剤（水酸化バリウム石灰、ソーダ石灰）；硬化剤（水素添加ヒマシ油、セトステアリルアルコール、セチルアルコール、セチルエステルワックス、硬質脂肪、パラフィン、ポリエチレン賦形剤、ステアリルアルコール、乳化ワックス、白色ワックス、黄色ワックス）；懸濁剤及び／又は増粘剤（アカシア、寒天、アルギン酸、モノステアリン酸アルミニウム、ベントナイト、精製ベントナイト、マグマベントナイト、カーボマー 934 p、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム 12、カラーギーナン、微細結晶及びカルボキシメチルセルロースナトリウムセルロース、デキストリン、ゼラチン、グアーゴム、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、メチルセルロース、ベクチン、酸化ポリエチレン、ポリビニルアルコール、ポビドン、アルギンさんプロピレングリコール、二酸化ケイ素、コロイド状二酸化ケイ素、アルギン酸ナトリウム、トラガカント、キサントガム）；甘味剤（アスパルテム、デキストレート、デキストロース、賦形剤デキストロース、フルクトース、マンニトール、サッカリン、カルシウムサッカリン、ナトリウムサッカリン、溶液ソルビトール、スクロース、圧縮可能な糖、菓子用の糖、シロップ）；錠剤結着剤（アカシア、アルギン酸、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、微細結晶セルロース、デキストリン、エチルセルロース、ゼラチン、液状グルコース、グアーゴム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、酸化ポリエチレン、ポビドン、アルファ化デンプン、シロップ）；錠剤及び／又はカプセルの希釈剤（炭酸カルシウム、二塩基リン酸カルシウム、三塩基リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、微細結晶セルロース、粉末化セルロース、デキストレート、デキストリン、デキストロース賦形剤、フルクトース、カオリン、ラクトース、マンニトール、ソルビトール、デンプン、アルファ化デンプン、スクロース、圧縮可能な糖、菓子用の糖）；錠剤の崩壊剤（アルギン酸、微細結晶セルロース、クロスカメロースナトリウム、コルスポビドン、ポラクリリンカリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、アルファ化デンプン）；錠剤及び／又はカプセルの潤滑剤（ステアリン酸カルシウム、ベヘン酸グリセリル、ステアリン酸マグネシウム、軽質鉱物油、ポリエチレングリコール、ステアリルフマル酸ナトリウム、ステアリン酸、精製ステアリン酸、タルク、水素添加植物油、ステアリン酸亜鉛）；等張化剤（デキストロース、グリセリン、マンニトール、塩化カリウム、塩化ナトリウム）；ビヒクル：風味付けされた及び／又は甘味付けされたもの（芳香性エリキシル、化合物ベンズアルデヒドエリキシル、ペパーミント水、ソルビトール溶液、シロップ、トルーバルサムシロップ）；ビヒクル：油性のもの（アーモンド油、コーン油、綿実油、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、鉱物油、軽質鉱物油、ミリスチルアルコール、オクチルドデカノール、オリーブ油、ピーナツ油、杏仁油、ゴマ油、大豆油、スクアレン）；ビヒクル：固形キャリア（糖球体）；ビヒクル：無菌のもの（注射用の静菌水、注射における静菌塩化ナトリウム）；増粘剤（以下の懸濁剤を参照）；撥水剤及び／又は可溶化剤（塩化ベンザルコニウム、塩化ベンザルコニウム、塩化セチルピリジニウム、ドキュセートナトリウム、ノンオキシノール 9、ノンオキシノール 10、オクトオキシノール 9、ポロキサマー、ポリオキシシル 135、ヒマシ油、ポリオキシシル 40、水素添加ヒマシ油、ポリオキシシル 50 ステアリン酸、ポリオキシシル 10 オレイルエーテル、ポリオキシシル 20、セトステアリルエーテル、ポリオキシシル 40 ステアリン酸、ポリソルベート 20、ポリソルベート 40、ポリソルベート 60、ポリソルベート 80、ラウリル硫酸ナトリウム、モノラウリン酸ソルビタン、モノオレイン酸ソルビタン、モノパルミチン酸ソルビタン、モノステアリン酸ソルビタン、チロキサポール）が挙げられる。このリストは、排他的ではあるが、代わりに、賦形剤の部類及び本発明の剤形で使用され得る特定の賦形剤の単に代表例であることにする。

【0098】

10

20

30

40

50

特定の態様では、本発明は、高いレベルのNAMP Tが介在する、又はNAMP Tの活性が一般的に介在する疾患又は状態を治療する方法に関する。そのような疾患又は状態は、癌、卵巣癌、乳癌、子宮癌、結腸癌、子宮頸癌、肺癌、前立腺癌、皮膚癌、膀胱癌、膵臓癌、白血病、リンパ腫、ホジキン病、ウイルス感染、ヒト免疫不全ウイルス、肝炎ウイルス、ヘルペスウイルス、単純性ヘルペス、炎症性疾病、過敏性腸症候群、炎症性腸症候群、関節リウマチ、喘息、慢性閉塞性肺疾患、変形性関節症、骨粗鬆症、皮膚炎、アトピー性皮膚炎、乾癬、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、乾癬性関節症、強直性脊椎炎、移植片対宿主病、アルツハイマー病、脳血管事故、アテローム性硬化症、糖尿病、糸球体腎炎、メタボリックシンドローム、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、多発性骨髄腫、白血病、リンパ腫、有棘細胞癌、腎癌、子宮及び膀胱の癌、頭頸部の癌、脳及び中枢神経系（CNS）の癌から成る群から選択される1以上である。

10

【0099】

本発明の化合物は、たとえば、癌のような、しかし、これらに限定されない増殖性疾患、自己免疫疾患、ウイルス性疾患、真菌性疾患、神経／神経変性の障害、関節炎、炎症、抗増殖性の（たとえば、眼の網膜症）疾患、ニューロン性の疾患、脱毛症及び循環器疾患の治療法にて有用であることができる。

【0100】

さらに具体的には、本発明の化合物は、以下、膀胱、乳腺、結腸、腎臓の癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌を含む肺の癌、頭頸部の癌、食道癌、胆嚢癌、卵巣、膵臓、胃、子宮頸部、甲状腺、前立腺の癌、有棘細胞癌を含む皮膚の癌を含む癌腫；白血病、急性リンパ性白血病、急性リンパ芽球性白血病、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、ヘアリー細胞リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、骨髄腫、バーキットリンパ腫を含むリンパ系列の造血系腫瘍；急性及び慢性の骨髄性白血病、骨髄異形成症候群及び前骨髄性白血病を含む骨髄系列の造血系腫瘍；線維肉腫及び横紋筋肉腫を含む間葉起源の腫瘍；星状細胞腫、神経芽細胞腫、神経膠腫及び神経鞘腫を含む中枢及び末梢の神経系の腫瘍；黒色腫、精上皮腫、奇形癌腫、骨肉腫、色素性乾皮症、角化棘細胞腫、濾胞性甲状腺癌及びカポジ肉腫を含む他の腫瘍を含む（が、これらに限定されない）種々の癌の治療で有用であることができる。

20

【0101】

本発明の化合物は、アポトーシスを誘導し得る又は阻害し得る。

30

【0102】

本発明の化合物は、癌の化学的予防においても有用であり得る。化学的予防は、変異誘発事象の開始を阻止することによって又はすでに損傷を受けている前悪性細胞の進行を阻止することによって又は腫瘍の再発を抑制することによって侵襲性の癌の発達を阻害することとして定義される。

【0103】

本発明のさらなる態様は、対象にてNAMP T経路を阻害する方法であり、前記方法は、それを必要とする前記対象に薬学上許容可能な量の本発明の化合物を投与することを含む。

【0104】

本発明の別の実施形態は、本発明の医薬製剤を含み、医薬製剤はヒトへの投与の際、腫瘍組織量の低下を生じる。

40

【0105】

本発明のさらに別の実施形態は、式の少なくとも1つの化合物と薬学上許容可能な賦形剤を含み、さらに1以上の補助的な活性剤を含む医薬製剤である。

【0106】

本発明の医薬製剤はさらに治療上有効な量の補助的な活性剤を含み得る。

【0107】

本発明の化合物はまた、少なくとも1つの補助的な活性剤との併用療法でも有用である。そのような方法には、本発明の化合物及び少なくとも1つの補助的な活性剤が同時に又

50

は順次投与される投薬計画が含まれる。有用なのはまた、本発明の少なくとも1つの化合物及び少なくとも1つの補助的な活性剤が単一製剤にて組み合わせられる医薬組成物である。

【0108】

表現「補助的な活性剤」は一般に、主要な治療剤と同一の又は異なる疾患、症状又は医学的状态を対象とする剤を指す。補助的な活性剤は、主要な治療剤の投与が原因で生じる副作用を治療する、緩和する、和らげる又は改善し得る。補助的な活性剤の例には、抗腫瘍剤、フィルグラスチム及びエリスロポイエチンが挙げられるが、これらに限定されない。そのような剤には、血液細胞の増殖及び成熟を改変するものが挙げられる。補助的な活性剤の非限定例は、フィルグラスチム、ペグフィルグラスチム及びエリスロポイエチンである。他のそのような補助的な活性剤には、デキサメタゾンの存在下又は非存在下での5-HT₃受容体阻害剤（たとえば、ドランセトロン、グラニセトロン又はオンダンセトロン）のような化学療法剤の投与に関連する吐き気を抑制するものが挙げられる。本発明はまた、TNF、GCSF又は他の化学療法剤のような補助的な活性剤を伴った本発明の化合物の1以上の使用も記載する。追加の補助的な活性剤には、たとえば、ニコチン酸救援剤、又はNAMP T経路で役割を担う他の化合物、たとえば、ナイアシン（ニコチン酸）、ニコチンアミド又は関連する化合物、又はそのような化合物の改変された放出製剤、たとえば、NIASPAN（登録商標）のような、NAMP T阻害剤の細胞毒性に介在するものが挙げられる。

【0109】

用語「化学療法剤」及び「抗腫瘍剤」は一般に、悪性腫瘍及びその転移を治療する、予防する、治癒させる、治す、緩和する、和らげる、変える、治療する、改良する、改善する又はそれに影響を及ぼす剤を指す。そのような剤の例には、プレドニゾロン、フルオロウラシル（たとえば、5-フルオロウラシル、5FU）、アナストロゾール、ビカルタミド、カルボプラチン、シスプラチン、クロラムブシル、シスプラチン、カルボプラチン、ドセタキセル、ドキシソルビシン、フルタミド、インターフェロンα、レトロゾール、リュウプロイド、メゲストロール、マイトマイシン、オキサリプラチン、パクリタキセル、プリカマイシン（ミトラシン（商標））、タモキシフェン、チオレパ、トポテカン、バルルビシン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、及び前述の任意の組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

【0110】

本発明はまた、有効量の本発明の医薬製剤を対象に投与することを含む、対象（たとえば、哺乳類）にて細胞の過剰速度の増殖に関連する障害を治療する又は予防する方法も指向する。障害の非限定例には癌又は悪性腫瘍からの転移が挙げられる。

【0111】

本発明の別の態様は、有効量の本発明の医薬製剤を対象に投与することを含む、癌の対象又は異常に分裂する細胞に関連する他の疾患の対象（たとえば、哺乳類）における腫瘍細胞の増殖及び分裂速度を阻害する方法である。

【0112】

本発明の別の実施形態は、有効量の本発明の医薬製剤を対象に投与することを含む、それを必要とする対象（たとえば、哺乳類）における腫瘍の過剰な増殖又は骨への転移による骨の疼痛を治療する方法である。

【0113】

本発明のさらなる実施形態は、本発明の少なくとも1つの化合物及び任意で1以上の薬学上許容可能な賦形剤を混合することを含む医薬製剤を調製する方法である。

【0114】

本発明はまた、本発明の化合物を合成する方法も指向する。

【0115】

本発明のさらに別の態様は、治療上有効な量の本開示の少なくとも1つの化合物を投与することにより患者にてNAMP Tを阻害することによって前記患者における疾患又は状

態を治療する、予防する、抑制する又は排除する方法を提供することであり、前記疾患又は状態は、癌、卵巣癌、乳癌、子宮癌、結腸癌、子宮頸癌、肺癌、前立腺癌、皮膚癌、膀胱癌、膵臓癌、白血病、リンパ腫、ホジキン病、ウイルス感染、ヒト免疫不全ウイルス、肝炎ウイルス、ヘルペスウイルス、単純性ヘルペス、炎症性疾病、過敏性腸症候群、炎症性腸症候群、関節リウマチ、喘息、慢性閉塞性肺疾患、変形性関節症、骨粗鬆症、皮膚炎、アトピー性皮膚炎、乾癬、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、乾癬性関節症、強直性脊椎炎、移植片対宿主病、アルツハイマー病、脳血管事故、アテローム性硬化症、糖尿病、糸球体腎炎、メタボリックシンドローム、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、多発性骨髄腫、白血病、リンパ腫、有棘細胞癌、腎癌、子宮及び膀胱の癌、頭頸部の癌、脳及び中枢神経系の癌から成る群から選択される。

10

【0116】

特定の実施形態では、式 I の化合物は、固形及び液状の腫瘍、非小細胞肺癌、白血病、リンパ腫、卵巣癌、神経膠腫、乳癌、子宮癌、結腸癌、子宮頸癌、肺癌、前立腺癌、皮膚癌、鼻-胃腫瘍、結腸直腸癌、CNS の癌、膀胱癌、膵臓癌、及びホジキン病の治療で使用する事ができる。

【0117】

特定の実施形態では、式 I の化合物は、固形及び液状の腫瘍、非小細胞肺癌、白血病、リンパ腫、卵巣癌、乳癌、子宮癌、結腸癌、子宮頸癌、肺癌、前立腺癌、皮膚癌、鼻-胃腫瘍、結腸直腸癌、膀胱癌、膵臓癌、及びホジキン病の治療で使用する事ができる。

【0118】

別の実施形態は、対象（たとえば、ヒト）への投与の際、腫瘍組織量及び／又は転移の低下を提供する、本発明の薬学上許容可能な化合物を含む医薬製剤である。医薬製剤は、経口手段又は他の好適な手段によって投与することができる。

20

【0119】

さらに別の実施形態は、有効量の本発明の化合物又は医薬製剤を対象に投与することによってそれを必要とする対象（たとえば、ヒト）にて卵巣癌を治療する方法である。

【0120】

さらに別の実施形態は、有効量の本発明の化合物又は医薬製剤を対象に投与することによってそれを必要とする対象（たとえば、ヒト）にて非小細胞肺癌（NSCLC）を治療する方法である。

30

【0121】

さらに別の実施形態は、有効量の本発明の化合物又は医薬製剤を対象に投与することによってそれを必要とする対象（たとえば、ヒト）にて結腸癌を治療する方法である。

【0122】

さらに別の実施形態は、有効量の本発明の化合物又は医薬製剤を対象に投与することによってそれを必要とする対象（たとえば、ヒト）にて乳癌を治療する方法である。

【0123】

さらに別の実施形態は、有効量の本発明の化合物又は医薬製剤を対象に投与することによってそれを必要とする対象（たとえば、ヒト）にて白血病を治療する方法である。

【0124】

さらに別の実施形態は、有効量の本発明の化合物又は医薬製剤を対象に投与することによってそれを必要とする対象（たとえば、ヒト）にて外科切除及び／又は放射線療法の前又は後に結腸癌を治療する方法である。

40

【0125】

さらに別の実施形態は、デキサメタゾンと共に又はそれを伴わずに吐き気を治療するための補助療法を含む、有効量の本発明の化合物又は医薬製剤を対象に投与することによってそれを必要とする対象（たとえば、ヒト）にて外科切除及び／又は放射線療法の前又は後に癌を治療する方法である。

【0126】

さらに別の実施形態は、1 以上の追加の治療剤又は薬学上許容可能なその塩による補助

50

療法を含む、有効量の本発明の化合物又は医薬製剤を対象に投与することによってそれを必要とする対象（たとえば、ヒト）にて外科切除及び／又は放射線療法の前又は後に癌を治療する方法である。そのような追加の治療剤の非限定例には、細胞傷害剤（たとえば、DNA相互作用剤（たとえば、シスプラチン又はドキソルビシン）のような、しかし、これらに限定されない）；タキサン（たとえば、タキソテレ、タキソール）；トポイソメラーゼII阻害剤（たとえば、エトポシド）；トポイソメラーゼI阻害剤（たとえば、イリノテカン（又はCPT-11）、カンプトスター又はトポテカン）；チューブリン相互作用剤（たとえば、パクリタキセル、ドセタキセル又はエポチロン）；ホルモン剤（たとえば、タモキシフェン）；チミジル酸シンターゼ阻害剤（たとえば、5-フルオロウラシル又は5-FU）；代謝拮抗剤（たとえば、メソトレキセート）；アルキル化剤（たとえば、テモゾロミド、サイクロホスファミド）；ファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤（たとえば、SARASAR（商標）（4-[2-[4-[(11R)-3,10-ジプロモ-8-クロロ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[5,-6]シクロヘプタ[1,2-b]ピリジン-11-イル]-1-ピペリジニル]-2-オキシエチル]-1-ピペリジン-カルボキサミド、又はSCH66336）、チピファルニブ（Zarnestra（登録商標）又はJanssen PharmaceuticalsのR115777）、L778,123（ニュージャージー州、Whitehouse StationのMerck & Companyのファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤）、BMS214662（ニュージャージー州、PrincetonのBristol-Myers Squibb Pharmaceuticalsのファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤）；シグナル伝達阻害剤（たとえば、イレッサ（登録商標）（英国、Astra Zeneca Pharmaceuticals）、タルセバ（登録商標）（EGFRキナーゼ阻害剤）、EGFRに対する抗体（たとえば、C225）、グリベック（登録商標）（ニュージャージー州、East HanoverのNovartis PharmaceuticalsのC-ablキナーゼ阻害剤）；インターフェロン、たとえば、イントロン（登録商標）（Merck & Company）、ペグイントロン（登録商標）（Merck & Company）；ホルモン療法の併用；アロマターゼの併用；ara-C、アドリアマイシン、サイトキサン及びゲムシタビンが挙げられる。

【0127】

他の抗癌剤（抗腫瘍剤としても知られる）には、デキサメタゾンを伴って又は伴わずに5-HT₃受容体阻害剤（たとえば、ドランセトロン、グラニセトロン又はオンダンセトロン）を伴って又は伴わずに、ウラシルマスタード、クロロメチン、イフォスファミド、メルファラン、クロラムブシル、ピボプロマン、トリエチレンメラミン、トリエチレンチオホスホルアミド、ブスファラン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、フロクスウリジン、シタラビン、6-メルカプトプリン、6-チオグアニン、フルダラビンリン酸塩、オキサリプラチン、リユーコピリン、オキサリプラチン（フロキサチン（登録商標）（フランスのSanofi-Synthelabo Pharmaceuticals）、ペントスタチン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ブレオマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エビルビシン、イダルビシン、ミトラマイシン、デオキシコフォルマイシン、マイトマイシン-C、L-アスパラギナーゼ、テニポシド、17 α エチニルエストラジオール、ジエチルスチルベストロール、テストステロン、プレドニゾロン、フルオキシメステロン、ドロモスタノロン、プロピオネート、テストラクトン、メゲストロラクテート、メチルテストステロン、プレドニゾロン、トリアムシノロン、クロロトリアニセン、ヒドロキシプロゲステロン、アミノグルテチミド、エストラムスチン、メドロキシプロゲステロンアセテート、リユープロリド、フルタミド、トレミフェン、ゴセレリン、シスプラチン、カルボプラチン、ヒドロキシ尿素、アムサクリン、プロカルバジン、ミトタン、ミトキサントロン、レバミソール、ナベルベン、アナストラゾール、レトラゾール、カペシタビン、レロキサフィン、ドロロキサフィン、ヘキサメチルメラミン、アバスチン、ヘルセプチン、ベクサー、ベルケード（登録商標

）、ゼバリン、トリセノックス、セローダ、ビノレルビン、ボルフィマー、アービタックス、リボソマル、チオテパ、アルトレタミン、メルファラン、トラツズマブ、レロゾール、フルベストラント、エキセメスタン、イフォスファミド、リツキシマブ、C 2 2 5、及びキャンパス、5-フルオロウラシル及びロイコボリンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0128】

さらに、本発明によれば、本明細書で記載される本発明の化合物は、補助的な活性剤との併用で投与され、及び／又は製剤化され得る。特定の実施形態では、補助的な活性剤は、たとえば、ナイアシン、ニコチンアミド、ニコチン酸、ニコチンアミドモノヌクレオチド（NMN）、又は、N I A S P A N（登録商標）のようなナイアシンの改変された放出製剤を含むそれらの変異体である。ナイアシン、ニコチンアミド、ニコチン酸、ニコチンアミドモノヌクレオチド（NMN）又はそれらの変異体は、「救済剤」又は「救済する剤」としても文献に記載されており、それらの用語は本明細書で使用されている。救済する剤又は救済剤としてのニコチンアミド及び／又はニコチン酸の役割は、BeauparlantらによってAnticancer Drugs 2009, 20:346-354にて及びRongvauxらによってThe Journal of Immunology, 2008, 181:4685-4695に記載されている。これら2つの文献は、NAMPT阻害剤の考えられる毒性効果を改善することに関して救済する剤又は救済剤の役割を記載している。

【0129】

固定した用量として製剤化されるのであれば、そのような併用製品は、本明細書で記載される（又は当業者に既知の）投与量範囲の中での本発明の化合物及びその投与量範囲の中での薬学上活性のある他の剤を採用する。たとえば、CDC2阻害剤オロムシンはアポトーシスを誘導することにおいて既知の細胞傷害剤と相乗的に作用することが見いだされている（J. Cell Sci., (1995) 108, 2897）。本発明の化合物はまた、併用製剤が不適当である場合、既知の抗癌剤又は細胞傷害剤と順次投与され得る。併用治療では、本発明は投与の順序に限定されず、開示された式の化合物は、既知の抗癌剤又は細胞傷害剤の投与に先立って又はその後投与され得る。たとえば、サイクリン依存性キナーゼの阻害剤フラボピリドールの細胞傷害活性は、抗癌剤の投与の順序によって影響を受ける。Cancer Research, (1997) 57, 3375。そのような技法は主治医と同様に当業者の技量の範囲内である。

【0130】

流体（たとえば、水）、ループ利尿薬、1以上の補助的な活性剤、たとえば、化学療法剤若しくは抗腫瘍剤、たとえば、ロイコボリン及びフルオロウラシル、又は補助的な化学療法剤（たとえば、フィルグラスチム及びエリスロポイエチン）、又は前述の任意の組み合わせの投与によって、前述の方法のいずれかを増強し得る。

【0131】

さらに別の実施形態は、本発明の医薬製剤を対象に投与することによってそれを必要とする対象（たとえば、ヒト）に本発明の化合物を投与する方法である。

【0132】

さらに別の実施形態は、本発明の少なくとも1つの薬学上許容可能な化合物及び任意で1以上の薬学上許容可能な添加剤又は賦形剤を混合することによって本発明の医薬製剤を調製する方法である。

【0133】

本発明によって記載される化合物から医薬組成物を調製することについては、不活性な薬学上許容可能なキャリアは固体又は液体のいずれかであり得る。固体形態の製剤には、粉剤、錠剤、分散可能な顆粒剤、カプセル剤、薬包、及び座薬が挙げられる。粉剤及び錠剤は約5～約95パーセントの有効成分から構成され得る。好適な固体キャリアは当該技術で既知であり、たとえば、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖又はラクトースである。錠剤、粉剤、薬包及びカプセル剤は経口投与に好適な固形剤形と

して使用することができる。薬学上許容可能なキャリア及び種々の組成物の製造方法の例は、A. Gennaro (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 第18版(1990), Mack Publishing Co., Easton, Paにて見いだされ得る。

【0134】

本発明の組成物及び製剤は無菌の組成物及び無菌の製剤として投与することができる。無菌の医薬製剤は、当業者に既知の医薬等級の無菌化基準（たとえば、米国薬局方797章、1072及び1211、カリフォルニア州のビジネス&職業コード4127.7; 16カリフォルニア州の規制のコード1751, 21、連邦規制のコード21、又はそのような規制の米国外の相当するもの）に従って配合され又は製造される。

10

【0135】

液体形態の製剤には溶液、懸濁液及びエマルジョンが挙げられる。一例として、非経口の注射又は甘味剤の添加のための水又は水／プロピレングルコール溶液、並びに溶液、懸濁液及びエマルジョンのための乳白剤が言及され得る。液体形態の製剤には鼻内投与用の溶液も含まれ得る。

【0136】

吸入に好適なエアゾール製剤には、溶液及び粉末形態での固形物が含まれてもよく、それは薬学上許容可能なキャリア、たとえば、不活性の圧縮気体、たとえば、窒素と併用され得る。

【0137】

含まれるのはまた、使用の直前に経口又は非経口の投与のために液体形態の製剤に変換するように意図される固体形態の製剤である。そのような液体形態には、溶液、懸濁液及びエマルジョンが挙げられる。

20

【0138】

本発明の化合物は、経皮で送達可能であってもよい。経皮組成物は、クリーム、ローション、エアゾール及び／又はエマルジョンの形態を取ることができ、この目的で当該技術にて従来からあるようにマトリクス型又はリザーバの型の経皮貼付剤に含まれ得る。

【0139】

本発明の化合物は、皮下にも送達され得る。

【0140】

化合物は経口で又は静脈内に投与することができる。

30

【0141】

医薬製剤は単位投与形態であることができる。そのような形態では、製剤は、適当な量の有効成分、たとえば、有効量の有効成分を含有して所望の目的を達成する好適な大きさの単位用量にさらに分割される。

【0142】

製剤の単位用量における活性化合物の量は、特定の適用に従って、約1mg～約1000mg、たとえば、約1mg～約500mg、特に約1mg～約250mg、又は約1mg～約25mgに変化し得る又は調整され得る。

【0143】

採用される実際の投与量は、患者の要件及び治療される状態の重症度によって変化し得る。特定の状況についての適切な投与計画の決定は当該技術の技量の範囲内である。便宜上、一日の総投与量を分割し、一日の間で必要に応じて小分けして投与してもよい。

40

【0144】

本発明の化合物及び／又は薬学上許容可能なその塩の投与の量及び頻度は、患者の年齢、状態及び大きさ、並びに治療される症状の重症度のような因子を考慮して主治医の判断に従って調節されるであろう。経口投与についての典型的な推奨される一日の投与計画は、2～4回に分けた用量で約1mg／日～約500mg／日、好ましくは1mg／日～2000mg／日の範囲であり得る。

スキーム及び実施例

50

【0145】

以下の一般的な調製のために説明に役立つ合成スキーム及び後に続く具体的な実施例を参照することによって、本発明の化合物を調製することにおける有用な例となる非限定の化学的実体及び方法が今や記載されるであろう。当業者は、他の合成経路を使用して本発明に係る化合物を合成し得ることを十分に理解するであろう。特定の出発物質及び試薬が本明細書で描かれ、議論されるが、他の出発物質及び試薬を容易に置き換えて種々の誘導体及び／又は反応条件を提供することができる。加えて、記載される方法によって調製される例となる化合物の多くは当業者に周知の従来の化学物質を用いて本開示の観点からさらに修飾することができる。

【0146】

本明細書の種々の化合物を得るために、適宜、保護のもとで又は保護なしで、最終的に所望の置換基が反応スキームを完遂して所望の生成物が得られるように、出発物質を好適に選択し得ることを熟練者は認識するであろう。或いは、最終的に所望の置換基に代わり、反応スキームを完遂し、適宜所望の置換基で置き換えられ得る好適な基を採用することが必要であり得る又は望ましくあり得る。反応スキームに描かれる反応のそれぞれは好ましくは、約0℃から使用される溶媒の還流温度までの温度で実行される。特定されない限り、以下のスキームで示される変数は式Iを参照して上記で定義されたとおりである。

【0147】

本発明に係る化合物は、化学技術で周知のものに類似する工程を含む合成経路によって、特に本明細書に含有される記載の観点で、及びそのそれぞれが参照によって明白に組み入れられるComprehensive Heterocyclic Chemistry II, 編集者、Katritzky及びRees, Elsevier, 1997, たとえば、第3巻; Liebigs Annalen der Chemie, (9): 1910-16, (1985); Helvetica Chimica Acta, 41: 1052-60, (1958); Arzneimittelforschung, 40 (12): 1328-31, (1990)に記載された他の複素環についてのものによって合成され得る。出発物質は一般に、たとえば、Sigma-Aldrich Chemicals (ウィスコンシン州のMilwaukee)のような商業的供給源から入手可能であり、又は当業者に周知の方法を用いて容易に調製される(たとえば、付録を含む、Louis F. Fieser及びMary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-23, Wiley, N. Y. (1967-2006編)、又はBeilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. 編. Springer-Verlag, Berlin (Beilsteinのオンラインデータベースを介しても入手可能)に一般に記載された方法によって調製される)。

【0148】

本発明に係る化合物及び必要な試薬及び中間体を合成するのに有用な合成化学変換及び保護基の方法論(保護及び脱保護)は当該技術で既知であり、それには、たとえば、R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); T. W. Greene及びP. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley and Sons (1999); 並びにL. Paquette編、Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995)並びにそのあとに続く版に記載されたものが挙げられる。そのような保護についての必要性は、遠隔官能性の性質及び調製方法の条件によって変化する。好適なアミノ保護基には、アセチル、トリフルオロアセチル、t-ブトキシカルボニル(BOC)、ベンジルオキシカルボニル(CBz)、及び9-フルオレニルメチレンオキシカルボニル(Fmoc)が挙げられる。そのような保護の必要性は当業者によって容易に決定される。

10

20

30

40

50

【0149】

本発明の化合物を調製することにおいて追加の特に有用な反応には、アルキル化、還元的アミノ化、酸化、還元及び加水分解の反応が挙げられる。そのような変換は十分に当該技術の普通の技量の範囲内である。

【0150】

本発明に係る化合物は、1つずつ調製され得る、又は少なくとも2、又は5～1000の化合物、若しくは10～100の化合物を含む化合物ライブラリとして調製され得る。式Iの化合物のライブラリは、当業者に既知の手順によって、液相又は固相の化学反応を用いたコンビナトリアル「スプリット・ミックス」アプローチによって又は多重並行合成によって調製され得る。従って、本発明のさらなる態様によれば、式Iの少なくとも2つの化合物、又は薬学上許容可能なその塩を含む化合物ライブラリが提供される。

10

【0151】

本発明に係る化合物を調製する方法では、反応生成物を互いに及び／又は出発物質から分離することが有利であり得る。各工程又は一連の工程の所望の生成物は分離され、及び／又は当該技術で共通する技法によって所望の程度の均質性まで精製される。通常、そのような分離には多相抽出、溶媒若しくは溶媒混合物からの結晶化、蒸留、昇華又はクロマトグラフィが関与する。クロマトグラフィには、たとえば、逆相及び順相；サイズ排除；イオン交換；高媒体で低圧の液体クロマトグラフィの方法及び装置；小規模分析；模倣移動床（SMB）及び分取用の薄層又は厚層のクロマトグラフィ、並びに小規模薄層及びフラッシュクロマトグラフィをいくつもの方法が関与することができる。

20

【0152】

分離方法の別の部類には、所望の生成物、未反応の出発物質、反応副生成物等に結合するように、又はさもなければそれらを分離可能にするように選択される試薬による混合物の処理が関与する。そのような試薬には、吸着剤、又は活性炭、分子篩、イオン交換媒体等のような吸着剤が挙げられる。或いは、試薬は、塩基性物質の場合における酸、酸性物質の場合における塩基、抗体、結合タンパク質のような結合試薬、クラウンエーテルのような選択的キレート剤、液体／液体イオン抽出試薬（LIX）等であることができる。分離の適当な方法の選択は、たとえば、蒸留及び昇華における沸点及び分子量のような関与する物質の性質、クロマトグラフィにおける極性官能基の存在又は非存在、多相抽出の酸性及び塩基性の媒体における物質の安定性等に左右される。

30

【0153】

単一の立体異性体、たとえば、その立体異性体を実質的に含まないエナンチオマーは、光学的に活性のある分割剤を用いたジアステレオマーの形成のような方法を用いてラセミ混合物を分割することによって得られ得る（Eliel, E. and Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds," John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994; Lochmuller, C. H., (1975) J. Chromatogr., 113(3):283-302）。本発明のキラル化合物のラセミ混合物は、（1）キラル化合物とのイオン性のジアステレオマー塩の形成及び分別結晶化又は他の方法による分離；（2）キラル導出試薬によるジアステレオマー化合物の形成、ジアステレオマーの分離及び純粋な立体異性体への変換；並びに（3）直接的にキラル条件下での実質的に純粋な又は濃縮された立体異性体の分離を含む好適な方法によって分離し、単離することができる。Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology, "Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., New York (1993)を参照のこと。

40

【0154】

方法（1）のもとで、たとえば、ブルシン、キニン、エフェドリン、ストリキニーネ、 α -メチル- β -フェニルエチルアミン（アンフェタミン）等のようなエナンチオマーとして純粋なキラル塩基の、たとえば、カルボン酸及びスルホン酸のような酸性官能基を持つ不斉化合物との反応によってジアステレオマー塩を形成することができる。ジアステレオマー塩を分別結晶化又はイオンクロマトグラフィによって分離するよう仕向け得る。ア

50

ミノ化合物の光学異性体の分離については、たとえば、カンファースルホン酸、酒石酸、マンデル酸又は乳酸のようなキラルカルボン酸又はキラルスルホン酸の付加がジアステレオマー塩の形成を生じることができる。

【0155】

或いは、方法（２）によって、分割される基質がキラル化合物のエナンチオマーの１つと反応してジアステレオマー対を形成する（Eliel, E. and Wilen, S. “Stereochemistry of Organic Compounds”, John Wiley & Sons, Inc., 1994, p. 322）。不斉化合物を、たとえば、メチル誘導体のようなエナンチオマーとして純粋なキラル導出剤と反応させることによってジアステレオマー化合物を形成することができ、その後、ジアステレオマーを分離し、加水分解して純粋な又は濃縮したエナンチオマーを得る。光学的な純度を測定する方法には、塩基又はM o s h e r エステル、ラセミ混合物の α -メチル- α -（トリフルオロメチル）フェニルアセテートの存在下でたとえば、メチルエステル、たとえば、（-）メチルクロロホルメートのようなキラルエステルを作製することと、２つのアトロプ異性体エナンチオマー又はジアステレオマーの存在について¹H-NMRスペクトルを解析することが関与する（Jacob III. J. Org. Chem. (1982) 47:4165）。アトロプ異性体化合物の安定なジアステレオマーは、アトロプ異性体ナフチル-イソキノリンの分離方法に続く順相及び逆相のクロマトグラフィによって分離し、単離することができる（WO 96/15111）。方法（３）によって、２つのエナンチオマーのラセミ混合物は、キラル静止相を用いたクロマトグラフィによって分離することができる（“Chiral Liquid Chromatography” (1989) W. J. Lough, Ed., Chapman and Hall, New York; Okamoto, J. Chromatogr., (1990) 513:375-378）。不斉炭素原子を伴う他のキラル分子を区別するのに使用される方法、たとえば、光学回転及び円偏光二色性によって濃縮した又は純粋なエナンチオマーを区別することができる。

10

20

【0156】

以下のスキーム及び本明細書のどこかで使用される略語及び頭字語は以下のように定義される。

DCM ジクロロメタン

D I P E A ジイソプロピルエチルアミン

DMF N,N-ジメチルホルムアミド

DMSO ジメチルスルホキシド

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

ELSD 蒸発光散乱検出器

当量 u i v モル当量

ESI エレクトロスプレーイオン化（ES⁺又はES⁻）

Et エチル

EtOH エタノール

EtOAc 酢酸エチル

EtOH エタノール

Et₂O ジエチルエーテル

g グラム

h 時間

¹H NMR 陽子核磁気共鳴

HATU 2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート

H₂ 水素ガス

HOBt 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

HPLC 高速液体クロマトグラフィ

i-PrOH イソプロピルアルコール

L リットル

LC/MS 液体クロマトグラフィ-質量分光分析

30

40

50

MeOH	メタノール
Me	メチル
min	分
MHz	メガヘルツ
mL	ミリリットル
NMP	N-メチルピロリジノン
Ph	フェニル
psi	平方インチ当たりのポンド
rt	室温
Raney-Ni	ラネーニッケル
Rf	保持因子
SFC	超臨界流体クロマトグラフィ
TEA	トリエチルアミン
TFA	トリフルオロ酢酸
Tf ₂ O	無水トリフルオロメタンスルホン酸
THF	テトラヒドロフラン
TLC	薄層クロマトグラフィ

10

【0157】

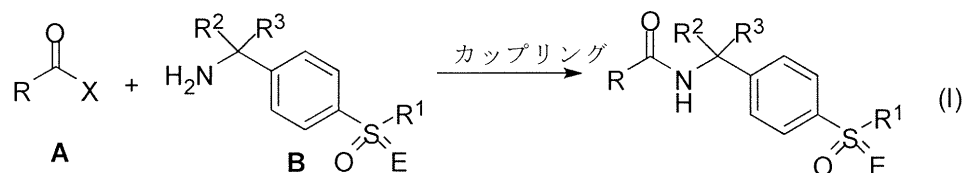
本発明の化合物を調製するのに有用である例となる一般的な反応を以下に記載する。

【0158】

20

【化13】

一般的なスキームA



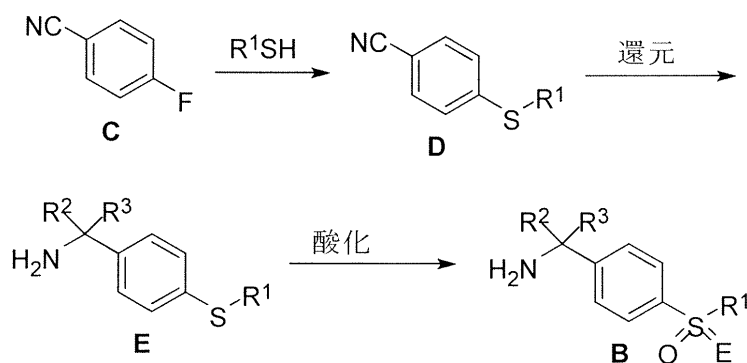
式 I の化合物はスキーム A で上記に示すように調製され得る。たとえば、X が OH、クロロ又はプロモである式 A の化合物をアミン B と反応させて式 I の化合物を作出する。X が OH である場合、カップリング反応は、 $-78^{\circ}\text{C} \sim 200^{\circ}\text{C}$ の範囲の温度にて、たとえば、ジクロロメタン、N，N-ジアルキルホルムアミド（たとえば、DMF）、N，N-ジアルキルアセトアミド、ジアルキルエーテル、環状エーテル、DMSO 又は NMP 又はそれらの混合物のような不活性溶媒にて、たとえば、EDCI、HATU 又は HOBt のようなカップリング試薬及び塩基（たとえば、 K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 、トリアルキルアミン、ナトリウム又はカリウムアルコキシド）の存在下で生じ得る。アミンと酸の間でのそのようなカップリング反応は当該技術で周知である。或いは、X がプロモ又はクロロである化合物 A を、たとえば、トリエチルアミン、 K_2CO_3 又は Cs_2CO_3 のような好適な塩基の存在下でアミン B と反応させて式 I の化合物を形成し得る。

30

【0159】

【化 1 4】

一般的なスキーム B



10

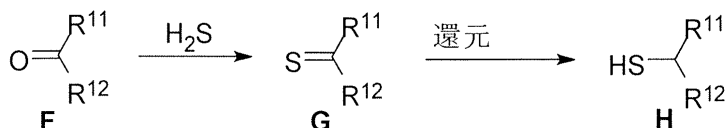
R^2 及び R^3 が双方とも H であるアミン B は一般的なスキーム B に従って調製され得る。好ましくは高温にて、たとえば、DMSO、DMF 又は NMP のような溶媒中で、たとえば、 K_2CO_3 又は Cs_2CO_3 のような塩基の存在下でフルオロベンゾニトリルを好適に置換されたチオール R^1-SH と反応させてチオエーテル D を形成する。次いで、メタノール又はエタノールのような溶媒にて、ラネーニッケルのような好適な金属触媒の存在下で、水素ガス等のような水素源を用いた水素化条件下で化合物 D のニトリル基を還元してアミン E を形成する。次いで、クロロホルムのような溶媒中で m-クロロ過安息香酸のような好適な酸化剤を用いて、又はスルホン酸及びイソプロパノールと共に過酸化水素を用いて化合物 E のチオール基をスルホン又はスルホキシドの酸化状態に酸化する。当業者は、酸化及び還元の工程が逆の順で行われ得ることを認識するであろう。

20

【0160】

【化 1 5】

一般的なスキーム C



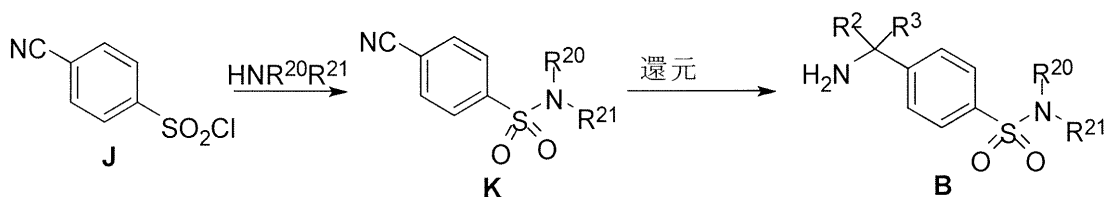
30

式 I の化合物を調製するのに有用な特定のチオールは一般的なスキーム C に従って調製され得る。 R^{11} 及び R^{12} が式 I の化合物を作出するために必要に応じて選択されるケトン又はアルデヒド F を硫化水素と反応させて類似のチオン G を形成し、次いでそれを水素化ホウ素ナトリウムのような好適な還元剤によって還元し、チオール H を作出する。次いでチオール H を一般的なスキーム B で示すもののような方法で使用し得る。

【0161】

【化 1 6】

一般的なスキーム D



40

本発明の化合物を合成するのに有用であるアミン B の追加の実施形態は一般的なスキーム D に従って調製され得る。塩化スルホニル J を、ジクロロメタンのような溶媒にてトリアルキルアミン塩基、 K_2CO_3 又は Cs_2CO_3 のような塩基の存在下で、好適に置換されたアミン $HNR^{20}R^{21}$ と反応させてスルホンアミド K を提供する。次いで化合物 K を、たとえば、亜鉛又はラネーニッケルによって還元してアミン B を形成し、それは次

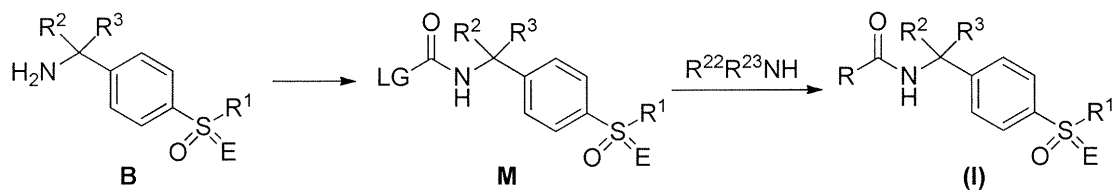
50

いで、一般的なスキーム A で記載されるように使用され得る。

【0162】

【化17】

一般的なスキーム E



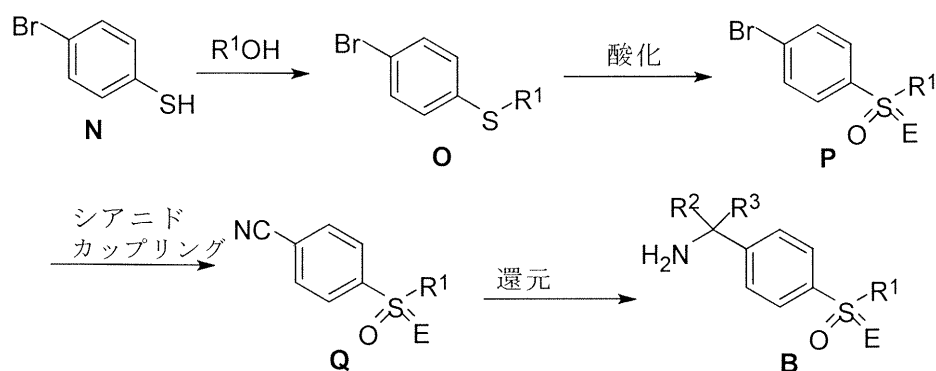
10

R 基が R 基（尿素を形成する）の中の窒素原子を介してカルボニル炭素に接続される式 I の特定の化合物は、一般的なスキーム E に従って調製され得る。当業者に既知の方法を用いてアミン B を活性化し、その際、L G はアルコキシ基又はハロ基のような好適な脱離基であり、次いで活性化された化合物 M を、その場で又は別の反応工程で、トリアルキルアミンのような塩基の存在下にて好適に置換された $R^{22}R^{23}NH$ と反応させて式 I の化合物を形成する。

【0163】

【化18】

一般的なスキーム F



20

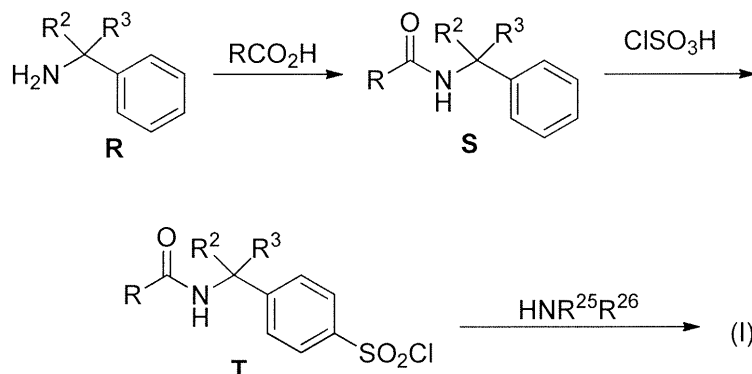
30

アミン B は一般的なスキーム F に示すようにも調製され得る。ミツノブカップリング条件下でチオール N をアルコール R^1OH と反応させてチオエーテル O を形成する。上記で記載されたようなイオウの酸化はスルホキシド及びスルホン P をもたらす。パラジウム触媒及び DMF 又は DMSO のような溶媒の存在下で $Zn(CN)_2$ のようなシアン化物源との化合物 P のカップリングによってシアノ基を導入してニトリル Q を生成する。ニトリル基を還元して上述のような 1 級アミン B を提供する。

【0164】

【化19】

一般的なスキーム G



40

代わりの実施形態では、式 I の化合物は一般的なスキーム G に示すように調製される。

50

標準のアミドカップリング条件下でのベンジルアミンRの酸 RCO_2H とのカップリングはアミドSを提供する。ジクロロスルホン酸によるスルホン化は塩化ベンゼンスルホニルTを生成する。次いでそのような化合物を、ジクロロメタンのような溶媒中でトリアルキルアミン塩基、 K_2CO_3 又は Cs_2CO_3 のような好適な塩基の存在下にて好適に置換された $\text{HNRR}^{2\ 5}\text{R}^{2\ 6}$ と反応させて式Iの化合物を提供する。

【0165】

当業者は、上記の一般的なスキームにて記載された出発物質、試薬及び条件が変化し得ること及び本発明によって包含される化合物を作出するのに追加の工程が採用され得ることを認識するであろう。

化学分析の方法

10

【0166】

指示されない限り、以下の機械：三重共鳴5mmプローブを伴ったVarian Unity Inova (400MHz) 分光分析計、三重共鳴5mmプローブを伴ったBruker Avance DRX400 (400MHz) 分光分析計、 ^1H 及び ^{13}C の検出用の標準の5mm二重周波数プローブを装備したBruker Avance DPX300 (300MHz)、BBIブロードバンド逆5mmプローブを用いたBruker AVIII (400MHz)、又はQNP (4核検出) 5mmプローブを用いたBruker AVIII (500MHz) の1つを用いて常温にて ^1H -NMRスペクトルを記録した。化学シフトは、内部標準：テトラメチルシラン (ppm=0.00) に対してppmで表す。以下の略語：b r=広いシグナル、s=一重項、d=二重項、dd=二重項二重項、t=三重項、q=四重項、m=多重項を使用している。

20

【0167】

以下の方法の1つを用いて、保持時間(RT)及び関連する質量イオン(たとえば、 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 、 $[\text{M}-\text{H}]^-$)を決定するための高圧液体クロマトグラフィーマス分光分析(LC/MS)実験を行った。

【0168】

方法A

機器：SHIMADZU LC/MS-2010EV

LCパラメータ：カラム：Shim-pack XR-ODS、2.2µm、3.0×50mm；移動相A：水/0.05% TFA；移動相B：アセトニトリル；勾配：2.0分で5%~100%B、100%Bで1.1分、0.2分で100%~5%B、次いで停止；流速：1.0mL/分；カラム温度：40℃；検出器：254nm及びELSD；試料調製：メタノール中1mg/mL；注入容積：1µL。

30

MSパラメータ：インターフェース：ESI (陽性)；インターフェース電圧：4.5kV；熱ブロック：250℃；霧化ガス：1.50L/分；走査範囲：90-900 (m/z)；検出器電圧：1.7kV。

【0169】

方法B

機器：SHIMADZU LC/MS-2010EV

LCパラメータ：カラム：Waters XBridge C18、3.0×50mm、3.5µm；移動相A：水/5mM酢酸アンモニウム；移動相B：メタノール；勾配：1.8分で10%~100%B、100%Bで1.3分、0.1分で100%~10%B、次いで停止；流速：0.9mL/分；カラム温度：40℃；検出器：PDA及びELSD；試料調製：メタノール中1mg/mL；注入容積：1µL。

40

MSパラメータ：インターフェース：ESI (陽性&陰性)；インターフェース電圧：4.0kV；熱ブロック：250℃；霧化ガス：1.50L/分；走査範囲：90-900 (m/z)；検出器電圧：1.5kV

【0170】

方法C

機器：SHIMADZU LC/MS-2010EV

50

LCパラメータ：カラム：Shim-pack XR-ODS、2.2 μm 、3.0 $\times$ 50 mm；移動相A：水／0.05% TFA；移動相B：アセトニトリル／0.05% TFA；勾配：2.0分で5%～100%B、100%Bで1.1分、0.2分で100%～5%B、次いで停止；流速：1.0 mL／分；カラム温度：40℃；検出器：254 nm及びELSD；試料調製：メタノール中1 mg／mL；注入容積：1 μL 。

MSパラメータ：インターフェース：ESI（陽性）；インターフェース電圧：4.5 kV；熱ブロック：250℃；霧化ガス：1.50 L／分；走査範囲：90－900（m／z）；検出器電圧：1.5 kV

【0171】

方法D

機器：SHIMADZU LC／MS-2010EV

LCパラメータ：カラム：水Xselect C18、3.0 $\times$ 50 mm、3.5 μm ；移動相A：水／0.1% 蟻酸；移動相B：アセトニトリル／0.05% 蟻酸；勾配：2.0分で5%～100%B、100%Bで1.2分、0.1分で100%～5%B、次いで停止；流速：0.9 mL／分；カラム温度：35℃；検出器：254 nm及びELSD；試料調製：メタノール中1 mg／mL；注入容積：1 μL 。

MSパラメータ：インターフェース：ESI（陽性&陰性）；インターフェース電圧：4.5 kV；熱ブロック：250℃；霧化ガス：1.50 L／分；走査範囲：90－900（m／z）；検出器電圧：1.5 kV。

【0172】

方法E

機器：SHIMADZU LC／MS-2010EV

LCパラメータ：カラム：Shim-pack XR-ODS、3.0 $\times$ 50 mm、2.2 μm ；移動相A：水／0.05% TFA；移動相B：アセトニトリル；勾配：2.0分で5%～100%B、100%Bで1分、0.3分で100%～5%B、次いで停止；流速：1.0 mL／分；カラム温度：40℃；検出器：254 nm及びELSD；試料調製：メタノール中1 mg／mL；注入容積：1 μL 。

MSパラメータ：インターフェース：ESI（陽性）；インターフェース電圧：4.5 kV；熱ブロック：250℃；霧化ガス：1.50 L／分；走査範囲：90－900（m／z）；検出器電圧：1.3 kV。

【0173】

方法F

機器：SHIMADZU LC／MS-2020

LCパラメータ：カラム：Shim-pack XR-ODS、2.2 μm 、3.0 $\times$ 50 mm；移動相A：水／0.05% TFA；移動相B：アセトニトリル；勾配：5%B～100%Bで2.0分、100%Bで1.2分、0.1分で100%B～5%、次いで停止；流速：1.0 mL／分；カラム温度：40℃；検出器：UV及びELSD；試料調製：メタノール中1 mg／mL；注入容積：1 μL 。

MSパラメータ：インターフェース：ESI（陽性）；インターフェース電圧：4.5 kV；熱ブロック：250℃；霧化ガス：1.50 L／分；走査範囲：70－900（m／z）；検出器電圧：1.1 kV。

【0174】

方法G

機器：SHIMADZU LC／MS-2020EV

LCパラメータ：カラム：Shim-pack XR-ODS、50 $\times$ 3.0 mm、2.2 μm ；移動相A：水／0.05% TFA；移動相B：アセトニトリル；勾配：2.1分で5%～100%B、100%Bで0.8分、0.1分で100%～5%B、次いで停止；流速：1.0 mL／分；カラム温度：40℃；検出器：254 nm及びELSD；試料調製：アセトニトリル中1 mg／mL；注入容積：1 μL 。

MSパラメータ：インターフェース：ESI（陽性）；インターフェース電圧：4.5 k

10

20

30

40

50

v ; 熱ブロック : 250℃ ; 霧化ガス : 1.50 L / 分 ; 走査範囲 : 90 - 900 (m / z) ; 検出器電圧 : 1.05 kV.

【0175】

方法 H

機器 : SHIMADZU LC / MS - 2020

LC パラメータ : カラム : Shim-pack XR-ODS、2.2 μm、3.0 × 50 mm ; 移動相 A : 水 / 0.05% TFA ; 移動相 B : アセトニトリル / 0.05% TFA ; 勾配 : 2.0 分で 5% ~ 100% B、100% B で 1.2 分、0.1 分で 100% ~ 5% B、次いで停止 ; 流速 : 1.0 mL / 分 ; カラム温度 : 40℃ ; 検出器 : 254 nm 及び ELS D ; 試料調製 : メタノール中 1 mg / mL ; 注入容積 : 1 μL.

MS パラメータ : インターフェース : ESI (陽性) ; インターフェース電圧 : 4.5 kV ; 熱ブロック : 250℃ ; 霧化ガス : 1.50 L / 分 ; 走査範囲 : 90 - 900 (m / z) ; 検出器電圧 : 1.1 kV

【0176】

方法 I

機器 : SHIMADZU LC / MS - 2020

LC パラメータ : カラム : Shim-pack XR-ODS、50 × 3.0 mm、2.2 μm ; 移動相 A : 水 / 0.05% TFA ; 移動相 B : アセトニトリル / 0.05% TFA ; 勾配 : 5% B ~ 100% B で 2.0 分、100% B で 1.2 分、0.1 分で 100% B ~ 5% B、次いで停止 ; 流速 : 1.0 mL / 分 ; カラム温度 : 40℃ ; 検出器 : 254 nm 及び ELS D ; 試料調製 : メタノール中 1 mg / mL ; 注入容積 : 1 μL.

MS パラメータ : インターフェース : ESI (陽性) ; インターフェース電圧 : 4.5 kV ; 熱ブロック : 250℃ ; 霧化ガス : 1.50 L / 分 ; 走査範囲 : 70 - 900 (m / z) ; 検出器電圧 : 1.05 kV.

【0177】

方法 J

機器 : SHIMADZU LC / MS - 2020

LC パラメータ : カラム : Shim-pack XR-ODS、3.0 × 50 mm、2.2 μ ; 移動相 A : 水 / 0.05% TFA ; 移動相 B : アセトニトリル ; 勾配 : 2.0 分で 5% ~ 100% B、100% B で 1.2 分、0.2 分で 100% ~ 5% B、次いで停止 ; 流速 : 1.0 mL / 分 ; カラム温度 : 40℃ ; 検出器 : 254 nm 及び ELS D ; 試料調製 : アセトニトリル中 1 mg / mL ; 注入容積 : 1 μL.

MS パラメータ : インターフェース : ESI (陽性) ; インターフェース電圧 : 4.5 kV ; 熱ブロック : 200℃ ; 霧化ガス : 1.50 L / 分 ; 走査範囲 : 90 - 900 (m / z) ; 検出器電圧 : 1.05 kV.

【0178】

方法 K

機器 : HPLC - Agilent 1100

LC パラメータ : カラム : ZORBAX SB-C18、1.8 mm、20 × 2.1 mm ; 移動相 A : 水 / 0.05% TFA ; 移動相 B : アセトニトリル / 0.05% TFA ; 勾配 : 7.0 分で 3% ~ 97% B、97% B で 1.5 分、次いで停止 ; 流速 : 0.4 mL / 分 ; カラム温度 : 40℃ ; 検出器 : 220 nm 及び 254 nm.

MS パラメータ : Agilent MSD ; インターフェース : ESI (陽性).

【0179】

方法 L

機器 : Waters Acquity UHPLC

LC パラメータ : カラム : UPLC BEH C18、1.7 mm、2.1 × 30 mm ; 移動相 A : 水 / 0.1% 蟻酸 ; 移動相 B : アセトニトリル / 0.1% 蟻酸 ; 勾配 : 1.5 分で 5% ~ 95% B、0.3 分で 95% B、次いで停止 ; 流速 : 0.7 mL / 分 ; カラム温度 : 40℃ ; 検出器 : 220 nm 及び 254 nm.

MSパラメータ：Waters SQD質量分光光度計；インターフェース：ESI（陽性）。

【0180】

方法N

機器：SHIMADZU LC/MS-2020

LCパラメータ：カラム：Shim-pack XR-ODS、2.2 μ m、3.0 $\times$ 50 mm；移動相A：水/0.05% TFA；移動相B：アセトニトリル；勾配：5% B $\sim$ 100% Bで2.0分、100% Bで1.2分、0.1分で100% B $\sim$ 5%、次いで停止；流速：1.0 mL/分；カラム温度：40 $^{\circ}$ C；検出器：UV及びELSD；試料調製：メタノール中1 mg/mL；注入容積：1 μ L。

10

MSパラメータ：インターフェース：ESI（陽性）；インターフェース電圧：4.5 kV；熱ブロック：250 $^{\circ}$ C；霧化ガス：1.50 L/分；走査範囲：70–900 (m/z)；検出器電圧：1.1 kV。

【0181】

方法O

機器：SHIMADZU LC/MS-2020

LCパラメータ：カラム：Shim-pack XR-ODS、2.2 μ m、3.0 $\times$ 50 mm；移動相A：水/0.1% 蟻酸；移動相B：アセトニトリル/0.05% 蟻酸；勾配：5% B $\sim$ 100% Bで2.0分、100% Bで1.2分、0.2分で100% B $\sim$ 5%、次いで停止；流速：1.0 mL/分；カラム温度：40 $^{\circ}$ C；検出器：UV及びELSD；試料調製：メタノール中1 mg/mL；注入容積：1 μ L。

20

MSパラメータ：インターフェース：ESI（陽性）；インターフェース電圧：4.5 kV；熱ブロック：250 $^{\circ}$ C；霧化ガス：1.50 L/分；走査範囲：70–900 (m/z)；検出器電圧：0.95 kV。

【0182】

方法P

機器：SHIMADZU LC/MS-2020

LCパラメータ：カラム：Gemini-NX3u C18 110 A；移動相A：水/0.04% アンモニア；移動相B：アセトニトリル；勾配：5% B $\sim$ 100% Bで2.0分、100% Bで1.1分、0.1分で100% B $\sim$ 5%、次いで停止；流速：1.0 mL/分；カラム温度：35 $^{\circ}$ C；検出器：UV及びELSD；試料調製：メタノール中1 mg/mL；注入容積：1 μ L。

30

MSパラメータ：インターフェース：ESI（陽性）；インターフェース電圧：4.5 kV；熱ブロック：200 $^{\circ}$ C；霧化ガス：1.50 L/分；走査範囲：90–900 (m/z)；検出器電圧：0.75 kV。

【0183】

方法Q

機器：SHIMADZU LC/MS-2020EV

LCパラメータ：カラム：Shim-pack XR-ODS、2.2 μ m、3.0 $\times$ 50 mm；移動相A：水/0.1% 蟻酸；移動相B：アセトニトリル/0.05% 蟻酸；勾配：5% B $\sim$ 100% Bで2.0分、100% Bで1.1分、0.1分で100% B $\sim$ 5%、次いで停止；流速：1.0 mL/分；カラム温度：40 $^{\circ}$ C；検出器：PDA及びELSD；試料調製：アセトニトリル中1 mg/mL；注入容積：1 μ L。

40

MSパラメータ：インターフェース：ESI（陽性）；インターフェース電圧：チューニングファイル；熱ブロック：250 $^{\circ}$ C；霧化ガス：1.50 L/分；走査範囲：90–900 (m/z)；検出器電圧：0.9 kV

【0184】

方法R

機器：SHIMADZU LC/MS-2020EV

LCパラメータ：カラム：Shim-pack XR-ODS、1.7 μ m、2.0 $\times$ 50

50

mm；移動相A：水／0.05% TFA；移動相B：アセトニトリル／0.05% TFA；勾配：5% B～100% Bで2.2分、100% Bで0.9分、0.1分で100% B～5%、次いで停止；流速：0.7 mL／分；カラム温度：40℃；検出器：ダイオードアレイ検出器（DAD）及びELSD；注入容積：1 μL。

MSパラメータ：インターフェース：ESI（陽性）；インターフェース電圧：4.0 kV；熱ブロック：400℃；霧化ガス：1.50 L／分；走査範囲：90～900（m/z）；検出器電圧：0.9 kV。

【0185】

方法S

機器：HPLC-Agilent 1200

10

LCパラメータ：カラム：ZORBAX SB-C18、1.8 mm、30×2.1 mm；移動相A：水／0.05% TFA；移動相B：アセトニトリル／0.05% TFA；勾配：7.0分で3%～95% B、95% Bで1.5分、1.5分間平衡化、次いで停止；流速：0.4 mL／分；カラム温度：35℃；検出器：220 nm及び254 nm；試料調製：MeOH中1 mg／mL；注入容積：1 μL；報告：面積を標準化した純度。

MSパラメータ：Agilent quadrupole 6140；インターフェース：ESI（陽性）；走査範囲：110～800 amu；検出器：単一四重極。

【0186】

方法T

機器：Waters Acquity UPLC

20

LCパラメータ：カラム：UPLC BEH C18、1.7 mm、2.1×50 mm；移動相A：水／0.05% TFA；移動相B：アセトニトリル／0.05% TFA；勾配：17.5分で2%～98% B、1.5分で98% B、1.5分間平衡化、次いで停止；流速：0.6 mL／分；カラム温度：40℃；検出器：220 nm及び254 nm。

MSパラメータ：Waters LCT Premier XE；インターフェース：ESI（陽性）；走査範囲：80～1300 amu；検出器：飛行時間。

【0187】

以下の実施例は本発明の代表的な化合物の調製を説明する。特定されない限り、試薬及び溶媒はすべて標準の市販の等級のものであり、さらに精製することなく使用した。

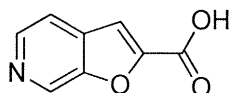
I. 中間体の調製

30

中間体1：フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸

【0188】

【化20】



工程1. エチル3-ヒドロキシイソニコチネート

EtOH（7 L）中の3-ヒドロキシイソニコチン酸（495 g, 3.56 mol）及び濃H₂SO₄（250 mL）の溶液を還流下で72時間加熱し、次いで室温に冷却し、減圧下で濃縮して溶媒を取り除いた。残留物を水（3 L）に溶解し、NaHCO₃の飽和水溶液の添加によってpHを4に合わせた。得られた沈殿物を濾過によって取り除き、濾液をDCM（2 Lで3回）で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、次いで減圧下で濃縮して黄色の油としてエチル3-ヒドロキシイソニコチネート（414 g、70%）を得た。

40

【0189】

工程2. エチル3-(2-エトキシ-2-オキソエトキシ)イソニコチネート

−10℃にてトリフェニルホスフィン（780 g, 2.97 mol）のTHF（6 L）溶液にアゾジカルボン酸ジイソプロピル（600 mL, 2.97 mol）を一滴ずつ加えた。反応混合物を−10℃で30分間攪拌し、次いでエチル3-ヒドロキシイソニコチネ

50

ート (414 g, 2.48 mol) の THF (1 L) 溶液を一滴ずつ加えた。得られた混合物を室温で 16 時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチル (4 L) と 1 N の HCl (2 L) の間で分割した。水性層を分離し、有機相を 1 N の HCl (1 L で 2 回) によって抽出した。合わせた水性層を固形 NaHCO₃ の添加によって pH 8 にゆっくり合わせ、次いで酢酸エチル (2 L で 2 回) 抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、次いで減圧下で濃縮して茶色の油として表題に化合物 (380 g、61%) を得た。

【0190】

工程 3. エチル 3-ヒドロキシフロ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキシレート

0℃にて無水 THF (2 L) 中の NaH (72 g, 1.8 mol, 鉱物油中の 60% 懸濁液) の懸濁液にアルゴンのもとで THF (1 L) 中のエチル 3-(2-エトキシ-2-オキソエトキシ) イソニコチネート (380 g, 1.5 mol) を一滴ずつ加えた。反応混合物を室温にて 16 時間攪拌し、次いで氷水 (1 L) によって慎重に反応を止めた。得られた混合物を 1.2 L の容積に濃縮し、次いで NaHCO₃ の飽和水溶液 (2.5 L) によって希釈し、さらに 30 分間攪拌した。沈殿した固形物を濾過によって回収し、酢酸エチル (1 L) で洗浄した。濾液を酢酸エチル (1 L で 2 回) 洗浄し、水性層を固形物と合わせ、酢酸によって慎重に pH 5 に酸性化した。得られた固形物を濾過によって回収し、真空下で乾燥させて黄色の固形物として表題の化合物 (210 g、68%) を得た。

【0191】

工程 4. エチル 3-((トリフルオロメチル) スルホニル) オキシ) フロ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキシレート

0℃にてエチル 3-((トリフルオロメチル) スルホニル) オキシ) フロ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキシレート (210 g, 1.01 mol) とピリジン (107 mL, 1.3 mol) の無水 DCM (3 L) 溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (203 g, 1.2 mol) を一滴ずつ加えた。反応混合物を室温にて 16 時間攪拌し、次いで氷水 (1 L) によって反応を止めた。水性層を DCM (1 L で 2 回) で抽出し、合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、次いで減圧下で濃縮した。10% 酢酸エチル/石油エーテルで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって残留物を精製して白色固形物として表題の化合物 (298 g、87%) を得た。

【0192】

工程 5. エチルフロ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキシレート

エチル 3-((トリフルオロメチル) スルホニル) オキシ) フロ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキシレート (298 g, 0.88 mol) のエタノール (3 L) 溶液に 10% Pd/C (30 g) 及びトリエチルアミン (281 mL, 2.02 mol) を加えた。水素の雰囲気下で反応混合物を 16 時間攪拌し、次いで珪藻土のパッドを介して濾過した。減圧下で濾液を濃縮し、20% 酢酸エチル/石油エーテルで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって残留物を精製して浅黄色の固形物として表題の化合物 (158 g、94%) を得た。

【0193】

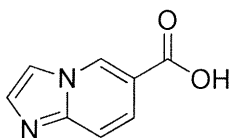
工程 6

エチルフロ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキシレート (158 g, 0.83 mol) の水: THF: MeOH (1:1:1, 2.4 L) 溶液に KOH (139 g, 2.49 mol) を加えた。反応混合物を室温で 16 時間攪拌し、次いで 750 mL の容積に濃縮した。この残留物に pH 約 4 まで酢酸を加えた。得られた固形物を濾過によって回収し、水 (300 mL で 2 回) で洗浄し、真空オーブンで一晩乾燥させて浅黄色の固形物として表題の化合物 (101 g、75%) を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.07 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H). MS (ESI+) m/z: 164 [M+H]⁺

中間体 2: イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-カルボン酸

【0194】

【化21】

工程1. イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-6-カルボン酸塩酸塩

2-クロロアセトアルデヒド（277 g、40%）と6-アミノニコチン酸（150 g）のEtOH（330 mL）中の混合物を還流で加熱し、8時間攪拌した。冷却した後、固形物が沈殿し、真空濾過によってそれを単離し、エタノールで洗浄し、真空下で乾燥させて淡黄色の固形物として表題の化合物（1.78 g、82%）を得た。

10

【0195】

工程2

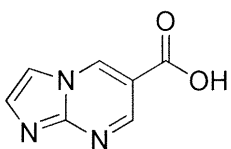
イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-6-カルボン酸塩酸塩（170 g）を水（600 mL）で希釈し、透明な溶液が生じるまで加熱し、次いでNaOH（2M）の水溶液をゆっくり加えてpH=5~6に調整した。氷/H₂O槽を用いて反応混合物を0℃に冷却した。得られた沈殿物を真空濾過によって回収し、次いでエタノールで洗浄し、真空下で乾燥させて淡黄色の粉末として表題の生成物（107.2 g、77%）を得た。¹H-NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 13.76-12.82（br, 1H）, 9.28（s, 1H）, 8.10（s, 1H）, 7.68（s, 1H）, 7.64-7.56（m, 2H）。MS（ESI+）m/z：163 [M+H]⁺

20

中間体3：イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン-6-カルボン酸

【0196】

【化22】

工程1. ナトリウム（Z）-2-（ジメトキシメチル）-3-メトキシ-3-オキソプロップ-1-エン-1-オレート

30

メチル3, 3-ジメトキシプロパノエート（100 g、675ミリモル）及び蟻酸メチル（81 g、1350ミリモル）を無水THF（450 mL）に溶解した。次いで0℃にて水素化ナトリウム（60%分散液；32.4 g、810ミリモル、1.2当量）を小分けしてゆっくり加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、次いで50℃で3時間加熱した。この間にH₂の発生が観察された。室温に冷却した後、減圧下で溶媒を取り除いて粗生成物を得、さらに精製することなくそのまま次の工程に使用した。

【0197】

工程2. メチル2-アミノピリミジン-5-カルボキシレート

工程1からの粗精製のエノレートをDMF（200 mL）に溶解し、塩酸グアニジン（64 g、670ミリモル）を加えた。N₂のもとで混合物を100℃にて3時間加熱した。室温に冷却した後、水を加え、氷水槽で混合物を冷却した。得られた沈殿物を真空濾過によって回収し、真空下で乾燥させて所望の生成物を得た（63 g、2工程の収率61%）。

40

【0198】

工程3. メチルイミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン-6-カルボキシレート

エタノール（300 mL）中の2-ブロモ-1, 1-ジエトキシエタン（100.6 g、0.51モル）とメチル2-アミノピリミジン-5-カルボキシレート（63 g、0.41モル）の混合物に濃HBr（40%）（55 g）を加えた。N₂のもとで反応混合物を3時間加熱して還流した。室温に冷却した後、氷水槽で混合物をさらに冷却した。得ら

50

れた沈殿物を真空濾過によって回収し、真空下で一晩乾燥させて所望の生成物（92 g、87%）を得た。

【0199】

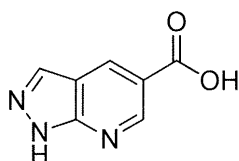
工程4

メチルイミダゾ〔1,2-a〕ピリミジン-6-カルボキシレート（92 g、356.5ミリモル）を含有する丸底フラスコに水（200 mL）を加えた。次いで室温で攪拌しながら、NaOH（H₂O中6 N、2.5当量）を一滴ずつ加えた。室温で1時間攪拌した後、氷水槽で混合物を冷却し、濃HClを加えた（pH=5~6）。得られた混合物を減圧下でおよそ150 mL（3/4の容積）に濃縮し、氷水槽で冷却した。得られた沈殿物を真空濾過によって回収し、冷水（50 mL）で洗浄し、乾燥させて白っぽい固形物として表題の化合物（45 g、79%）を得た。¹H-NMR（DMSO-d₆, 400 MHz）δ 9.29（d, J=2.0 Hz, 1H）, 8.89（d, J=2.0 Hz, 1H）, 7.94（s, 1H）, 7.70（s, 1H）。MS（m/z, ES⁺）: 164.1 [M+H]⁺, 186.1 [M+Na]⁺

中間体4：1H-ピラゾロ〔3,4-b〕ピリジン-5-カルボン酸

【0200】

【化23】



工程1. 1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-5-アミン

0℃にてアセトニトリル（30 mL, 455ミリモル）のTHF（250 mL）溶液にNH₂NH₂・H₂O（23.19 mL, 478ミリモル）を一滴ずつ加えた。添加が完了後、混合物を室温で2時間攪拌し、次いで4-メトキシベンズアルデヒド（55.4 mL, 455ミリモル）を一滴ずつ加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、次いで還流で2時間攪拌した。室温に冷却した後、300 mLの氷水を添加することによって混合物の反応を止めた。酢酸エチル（3回）で混合物を抽出し、次いで合わせた有機層を1 NのHClで抽出した。1 NのNaOHで水性層を中和し、次いで酢酸エチルで抽出した。有機層をH₂O及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させた。濾過、濃縮及びEt₂Oによる再結晶化によって白色固形物として標的化合物（50 g、60%）を得た。

【0201】

工程2. エチル4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ〔3,4-b〕ピリジン-5-カルボキシレート

エタノールを取り除くための蒸留頭を装着した200 mLの丸底フラスコに1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-5-アミン（3.94 g、19.39ミリモル）、その後、ジエチル2-(エトキシメチレン)マロネート（4 mL、20ミリモル）を加えた。混合物を130℃で45分間加熱し、次いで10 mLのジフェニルエーテルを加え、温度を2時間240℃に上げた。次いで反応混合物を室温に冷却し、Et₂O（100 mL）を加えた。得られた沈殿物を真空濾過によって回収し、真空下で乾燥させて白色固形物として標的化合物（4 g、62%）を得た。

【0202】

工程3. エチル4-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ〔3,4-b〕ピリジン-5-カルボキシレート

POCl₃（10 mL）をエチル4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ〔3,4-b〕ピリジン-5-カルボキシレート（7.5 g、19.39ミリモル）に加えた。混合物を60℃で3時間攪拌した。混合物を氷水に注ぎ、得られた沈殿物を真空濾過によって回収し、真空下で乾燥させて淡黄色の固形物として標的化合物（6.4 g、80%）を得た。

【0203】

工程4. エチル1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

エチル4-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート(5.9g, 17ミリモル)のTHF(50mL)溶液にトリエチルアミン(1.7g, 17ミリモル)、その後Pd(OH)₂/C(300mg)を加えた。H₂のもとで混合物を室温で3時間攪拌した。混合物を濾過し、濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、NaHCO₃飽和水溶液及びブラインで洗浄し、次いでNa₂SO₄上で乾燥させた。濾過及び濃縮によって淡灰色の固形物として標的化合物(5.3g、100%)を得た。

10

【0204】

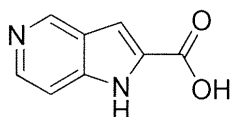
工程5

エチル1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート(4.4g, 14ミリモル)をTFA(158mL)に溶解し、80℃に加熱した。混合物を80℃で4時間攪拌し、次いで乾燥するまで濃縮した。残留物を氷水に注ぎ、次いでpHがおおよそ14になるまでNaOH水溶液(2M)を加えた。形成された固形物を濾過によって取り除き、水性層を酢酸エチルで洗浄した。pHがおおよそ7になるまで水性層に濃HClを加えた。得られた沈殿物を真空濾過によって回収し、真空中で乾燥させて白色固形物として表題の化合物(2.1g、80%)を得た。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 14.38-13.62(br, 1H), 9.07(d, J=1.6Hz, 1H), 8.81(d, J=1.6Hz, 1H), 8.32(s, 1H). MS(m/z, ESI+): 164 [M+H]⁺

20

中間体5: 1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸

【化24】



【0205】

30

工程1. 3-ヨードピリジン-4-アミン

2Lの三口フラスコに、200mLの水に38mLの濃硫酸の溶液を加えた。溶液を氷水槽で冷却し、次いで4-アミノピリジン(200g、2.12モル)及び酢酸(700mL)を小分けして加えた。次いで混合物を加熱して還流した。ヨウ素(189g、0.745モル)及び過ヨウ素酸二水和物(97g、0.424モル)を双方とも均等に4分割した。ヨウ素のバッチ1つを加え、15分後、過ヨウ素酸二水和物のバッチ1つを加えた。30分後、ヨウ素及び過ヨウ素酸二水和物の新しいバッチを同様に加えた。ヨウ素及び過ヨウ素酸二水和物の4つのバッチすべてを加えたら、混合物をさらに3時間還流で保持した。室温に冷却後、攪拌しながら、反応混合物を水にゆっくり注ぎ、次いでpH>9まで40%NaOH水溶液を加えた。Na₂SO₃を加えて未反応のヨウ素を壊した。室温に冷却後、濾過を行った。回収した固形物をクロロホルムにおける再結晶化によってさらに精製し、所望の生成物(184g、39%)を得た。

40

【0206】

工程2

2Lの三口フラスコに、DMF(700mL)、トリエチレンジアミン(168g、1.5モル)、及び4-アミノ-3-ヨードピリジン(24, 110g、0.5モル)を加えた。混合物を氷水槽で冷却し、ピルビン酸(132g、1.5モル)をゆっくり加え、その後酢酸パラジウム(4.49g、0.02モル)を加えた。窒素雰囲気下で混合物を115℃に加熱した。反応は発泡を生じた。反応混合物を115~120℃で11時間保持した。混合物を減圧下で濃縮した。残留物を水(500mL)に注ぎ、濃HClを加え

50

てpHを<1に調整した。氷を加えることによって混合物を冷却し、濾過を行った。こうして得られたケーキは茶黒色の固形物だった。

【0207】

上記ケーキを500mLの水に加えた。濃HClを加え（完全なプロトン化を確保し）、その後5gの活性炭を加えた。混合物を20分間加熱還流し、次いで温かい間に濾過を行った。固形物を捨て、温かい濾液を冷蔵庫に入れて所望の生成物のHCl塩を析出させた。冷却の際、濾過を行い、それによって所望の生成物のHCl塩として48gの湿重量の暗茶色の固形物を得た。

【0208】

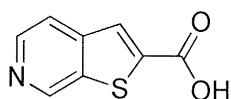
次いで固形物を250mLの水に加え、透明な溶液が得られるまで混合物を加熱した。固形NaOHをゆっくり加えてpHを5~6に調整し、次いで活性炭及び追加の水500mLを加えた。混合物を30分間加熱して還流し、次いで次いで温かい間に濾過を行った。得られたケーキを750mLの水に加え、再び、加熱して還流し、濾過した。こうして得られたケーキを捨てた。濾液の2つのバッチを合わせ、冷蔵庫で冷却した。得られた沈殿物を真空濾過によって回収し、次いでエタノールで洗浄して、やや黄色い固形物として表題の化合物（25g、31%）を得た。MS (m/z, ES⁻): 161. 1 [M-1], 323. 1 [2M-1]. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 12. 20 (br s, 1H), 8. 97 (s, 1H), 8. 27 (d, J = 5. 6 Hz, 1H), 7. 41 (d, J = 6. 0 Hz, 1H), 7. 23 (s, 1H)

10

中間体6: チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボン酸

20

【化25】



【0209】

工程1. 3, 5-ジブロモイソニコチンアルデヒド

N₂のもとで-78℃にてリチウムジイソプロピルアミド（507ミリモル、1. 2当量）を200mLの無水THFに加えた。次いで3, 5-ジブロモピリジン（100g, 424ミリモル）の537mLの無水THF溶液を30分かけて一滴ずつ加えた。-78℃にて混合物を1時間攪拌した。蟻酸エチル（34. 4g、465ミリモル）を一滴ずつ加え、-78℃で30分間攪拌し、次いで反応混合物を氷冷したNaHCO₃飽和水溶液に注いだ。混合物を500mLのEtOAcで3回抽出した。有機層を濃縮し、茶色の固形物を提供し、シリカゲルのパッドを介してそれを濾過し（ジクロロメタンで溶出し）、黄色の粉末として表題の化合物（70g、63%）を得た。

30

【0210】

工程2: メチル4-ブロモチエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキシレート

N₂のもとでTHF（1. 3L）を含有する2Lの丸底フラスコに、3, 5-ジブロモイソニコチンアルデヒド（80g, 303ミリモル）、その後、炭酸セシウム（98g, 302ミリモル）を加えた。メルカプト酢酸メチル（32g、302ミリモル）を加え、混合物を60℃で一晩加熱した。室温に冷却後、酢酸エチルを加え、有機層を水、NaHCO₃飽和水溶液及びブラインで洗浄し、次いでNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過して白色固形物を得た。酢酸エチルからの再結晶化によって粗生成物を精製し、所望の生成物（60g、73%）を得た。

40

【0211】

工程3. メチルチエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキシレート

メチル4-ブロモチエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキシレート（115g, 423ミリモル）、TEA（42. 7g, 423ミリモル）、THF（1. 5L）及びMeOH（500mL）を混合し、脱気した。窒素のもとで、炭素上のパラジウム（10%）、14. 7g、13. 9ミリモル）を加えた。45psiのH₂でParr装置によ

50

て混合物を3日間、水素化した。触媒を濾別し、濾液を濃縮して白色固形物として所望の化合物(65 g、80%)を得た。

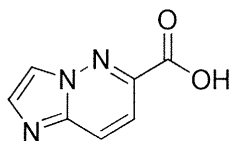
【0212】

工程4

オーバーヘッド攪拌器及び熱電温度計を備えた2 Lの三口丸底フラスコにメチルチエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキシレート(130 g, 674ミリモル)及び水(650 mL)を充填した。20℃で攪拌しながら水酸化ナトリウム水溶液(10 N)を加えた。次の20分間にわたって温度を25℃に上げ、固形物を溶解した。1時間後、迅速に攪拌しながら、反応混合物に濃HCl(1.5当量)をゆっくり加え、粘度が高いスラリーを生成した。1時間攪拌した後、スラリーを濾過し、固形物を真空下で乾燥させて白色固形物として表題の化合物(105.5 g、88%)を得た。MS(m/z, ES⁻): 178.0 [M-1]. ¹H-NMR(DMSO-d₆, 400 MHz) δ 12.24 (br s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.27 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H)

中間体7: イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-6-カルボン酸

【化26】



【0213】

工程1. 6-クロロ-イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン

6-クロロ-1, 2-ジアジナン-3-アミン(10 g, 73.75ミリモル, 1.00当量)、2-ブロモ-1, 1-ジメトキシエタン(50 g, 295.83ミリモル, 4.01当量)、及びHBr(40%, 45 mL)のエタノール(100 mL)溶液を90℃で一晩攪拌した。減圧下でエタノールの大半を取り除き、次いで5%炭酸カリウム水溶液で溶液のpH値を10に合わせた。得られた混合物を500 mLの酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。酢酸エチル/石油エーテル(1/2~1/1)で溶出するシリカゲルカラムで残留物を精製して黄色の固形物として6.5 g(57%)の表題の化合物を得た。¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.05 (d, J = 9.3 Hz, 1H)

【0214】

工程2. イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-6-カルボン酸メチルエステル

50 mLの加圧容器にて一酸化炭素(10気圧)のもとでメタノール(4 mL)中の6-クロロ-イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン(200 mg, 1.30ミリモル, 1.00当量)、二塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(200 mg, 0.28ミリモル, 0.22当量)、及びトリエチルアミン(0.5 mL)の混合物を一晩110℃で攪拌した。固形物質を濾過によって取り除いた。真空下で濾液を濃縮し、酢酸エチル/石油エーテル(1/1)で溶出するシリカゲルカラムで残留物を精製して黄色の固形物として100 mg(43%)の表題の化合物を得た。¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (s, 1H), 8.08 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.77 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H)

【0215】

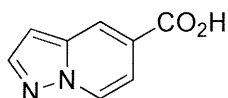
工程3

THF(3 mL)中のイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-6-カルボン酸メチルエステル(900 mg, 5.08ミリモル, 1.00当量)及び5%水酸化ナトリウム水溶液(15 mL, 3.75当量)の混合物を室温で一晩攪拌した。1 MのHClで溶液のpH値を2に合わせた。得られた混合物を真空下で濃縮して黄色の固形物として3 gの粗精製の表題の生成物を得た。さらに精製することなく粗生成物を使用した。LC/MS(方法

A, ESI) : RT = 0.43分, m/z = 164.0 [M+H]⁺

中間体 8 : ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-カルボン酸

【化 27】



【0216】

工程 1. 1-アミノ-4-メトキシピリジニウムヨウ素

90℃にて窒素のもとで、アミノオキシスルホン酸 (11.4g, 100.80ミリモル, 0.50当量) と 4-メトキシピリジン (22g, 201.60ミリモル, 1.00当量) の水 (200mL) 溶液を 0.5時間攪拌した。室温にて炭酸カリウム (14g, 101.30ミリモル, 0.50当量) を加えた。得られた混合物を真空下で濃縮し、エタノール (150mL) を加えて残留物を溶解した。不溶性の物質を濾過によって取り除いた。濾液を -20℃に冷却し、次いでヨウ化水素酸 (16g, 40%) を加えた。得られた溶液を -20℃で 1時間攪拌した。沈殿した生成物を濾過によって回収し、冷エタノールで洗浄して白色固形物として 9.3g (46%) の表題の化合物を得た。TLC : 1 : 5 MeOH / DCM, R_f = 0.02

10

【0217】

工程 2. 5-メトキシーピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボン酸メチルエステル

DMF (50mL) 中の 1-アミノ-4-メトキシピリジニウムヨウ素 (6g, 23.80ミリモル, 1.00当量)、炭酸カリウム (5g, 36.18ミリモル, 1.50当量)、及びプロピオール酸メチル (2g, 23.79ミリモル, 1.00当量) の混合物を室温で窒素のもとにて 4時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を真空下で濃縮した。残留物を 150mL のジクロロメタンに溶解し、20mL の重炭酸ナトリウム飽和水溶液で 1回洗浄した。有機層を真空下で濃縮し、酢酸エチル / ヘキサン (1 : 3) で溶出するシリカゲルカラムで残留物を精製し、固形物として 1.5g (31%) の表題の化合物を得た。LC / MS (方法 D, ESI) : RT = 1.30分, m/z = 207.0 [M+H]⁺

20

【0218】

工程 3. ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-オール

40% HBr (5mL) 中の 5-メトキシピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボキシレート (100mg, 0.48ミリモル, 1.00当量) の混合物を 100℃で 16時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、5M の水酸化カリウム溶液で溶液の pH 値を 8 に合わせた。得られた溶液を 50mL のエーテルで 2回抽出した。有機層を合わせ、真空下で濃縮した。酢酸エチル / 石油エーテル (1 : 3 ~ 1 : 1) で溶出するシリカゲルカラムで残留物を精製して白色固形物として 20mg (31%) の表題の化合物を得た。LC / MS (方法 D, ESI) : RT = 0.41分, m/z = 135.0 [M+H]⁺

30

【0219】

工程 4. トリフルオロメチルスルホン酸ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イルエステル

ピリジン (5mL) 中のピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-オール (300mg, 2.24ミリモル, 1.00当量) 及び無水トリフルオロメタンスルホン酸 (0.5mL) の混合物を室温にて 10時間攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮し、残留物を 100mL のジクロロメタンに溶解した。10mL の重炭酸ナトリウム溶液で混合物を 1回洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。酢酸エチル / 石油エーテル (1 : 3) で溶出するシリカゲルカラムで残留物を精製して固形物として 200mg (34%) の表題の化合物を得た。LC / MS (方法 B, ESI) : RT = 2.13分, m/z = 267.0 [M+H]⁺

40

【0220】

50

工程 5. ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

50 mL の加圧容器にて一酸化炭素 (10 気圧) のもとでメタノール (20 mL) 中のトリフルオロメチルスルホン酸ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イルエステル (200 mg, 0.75 ミリモル, 1.00 当量)、トリエチルアミン (227 mg, 2.24 ミリモル, 3.00 当量)、DMSO (98 mg, 1.25 ミリモル, 1.67 当量) 及び二塩化ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (53 mg, 0.08 ミリモル, 0.10 当量) 混合物を 100 °C で 16 時間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を室温に冷却し、真空下で濃縮した。酢酸エチル/石油エーテル (1:3) で溶出するシリカゲルカラムで残留物を精製して固形物として 130 mg の表題の化合物を得た。LC/MS (方法 H, ESI): RT = 1.36 分, m/z = 177.0 [M+H]⁺

10

【0221】

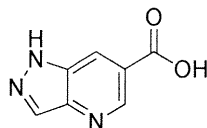
工程 6

メタノール (2 mL)、THF (2 mL) 及び水 (5 mL) におけるピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (130 mg, 0.74 ミリモル, 1.00 当量) と水酸化カリウム (1 g, 17.82 ミリモル, 24.15 当量) の混合物を室温で 12 時間攪拌した。50 mL の酢酸エチルで反応混合物を 2 回洗浄した。水性層を回収し、1 N の HCl で溶液の pH 値を 6 に合わせた。50 mL の酢酸エチルで溶液を 5 回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮して黄色の固形物として 100 mg (84%) の表題の化合物を得た。LC/MS (方法 G, ESI): RT = 1.32 分, m/z = 163.0 [M+H]⁺

20

中間体 9: 1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-6-カルボン酸

【化 28】



【0222】

工程 1. 5-ブロモ-2-メチル-ピリジン-3-イルアミン

エタノール (66 mL) と水 (33 mL) における鉄の削りくず (5 g, 89.29 ミリモル, 3.88 当量) と塩化アンモニウム (1 g, 18.70 ミリモル, 0.81 当量) の攪拌された混合物に 90 °C にて 5-ブロモ-2-メチル-3-ニトロピリジン (5 g, 23.04 ミリモル, 1.00 当量) のエタノール (50 mL) 溶液を一滴ずつ加えた。90 °C にて反応混合物を 10 分間攪拌し、次いで室温に冷却した。固形物質を濾過によって取り除いた。濾液を真空下で濃縮し、酢酸エチル/石油エーテル (1:2) によって溶出するシリカゲルカラムで残留物を精製して黄色の固形物として 1.6 g (37%) の表題の化合物を得た。LC/MS (方法 I, ESI): RT = 0.81 分, m/z = 187.0; 189.0 [M+H]⁺

30

【0223】

工程 2. N-(5-ブロモ-2-メチル-ピリジン-3-イル)-アセトアミド

5-ブロモ-2-メチル-ピリジン-3-イルアミン (3 g, 16.04 ミリモル, 1.00 当量) の無水酢酸 (20 mL) と酢酸 (10 mL) の溶液を室温で一晩攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮して淡黄色の固形物として 2.6 g (71%) の表題の化合物を得た。LC/MS (方法 I, ESI): RT = 1.05 分, m/z = 229.0; 231.0 [M+H]⁺

40

【0224】

工程 3. 1-(6-ブロモ-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-1-イル)-エタノン

トルエン (150 mL) 中の N-(5-ブロモ-2-メチル-ピリジン-3-イル)-アセトアミド (3.5 g, 15.28 ミリモル, 1.00 当量)、亜硝酸イソペンチル (

50

4 g, 34.73 ミリモル, 2.27 当量)、酢酸カリウム (20 g) 及び無水酢酸 (30 mL) の混合物を 90 °C にて窒素のもとで一晩攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、固形物質を濾過によって取り除いた。濾液を真空下で濃縮し、酢酸エチル／石油エーテル (1 : 5) によって溶出するシリカゲルカラムで残留物を精製して淡黄色の固形物として 2 g (55 %) の表題の化合物を得た。LC/MS (方法 I, ESI) : RT = 1.44 分, m/z = 240.0 ; 242.0 [M+H]⁺

【0225】

工程 4. 1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-6-カルボン酸メチルエステル

100 mL の加圧容器にて一酸化炭素 (10 気圧) のもとで、メタノール (70 mL) 中の 1-(6-ブロモピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-1-イル) -エタノン (2 g, 8.33 ミリモル, 1.00 当量)、二塩化ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (1 g, 1.42 ミリモル, 0.17 当量) 及びトリエチルアミン (2.5 mL) の混合物を 100 °C で一晩攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、固形物質を濾過によって取り除いた。濾液を真空下で濃縮し、酢酸エチル／石油エーテル (1 : 5) によって溶出するシリカゲルカラムで残留物を精製して淡黄色の固形物として 0.8 g (54 %) の表題の化合物を得た。TLC : 1 : 1 酢酸エチル／石油エーテル, R_f = 0.2

10

【0226】

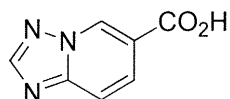
工程 5

1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-6-カルボン酸メチルエステル (200 mg, 1.13 ミリモル, 1.00 当量) と水酸化カリウム (200 mg, 5.00 ミリモル, 4.43 当量) の水 (10 mL) 溶液を室温で一晩攪拌した。反応が完了した後、濃 HCl で溶液の pH 値を 3 に合わせた。得られた混合物を真空下で濃縮して淡黄色の固形物として 1 g の粗精製の表題の生成物を得た。LC/MS (方法 I, ESI) : RT = 0.91 分, m/z = 164.0 ; 242.0 [M+H]⁺

20

中間体 10 : [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-カルボン酸

【化 29】



【0227】

工程 1. N'-(5-ブロモピリジン-2-イル)-N,N-ジメチルホルムアミジン

5-ブロモピリジン-2-アミン (4 g, 23.12 ミリモル, 1.00 当量) と N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (9.6 mL, 3.00 当量) の DMF (30 mL) 溶液を窒素のもとで 130 °C にて 12 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、真空下で濃縮して油として 4 g (76 %) の表題の化合物を得た。TLC : 1 : 5 MeOH/DCM, R_f = 0.6

30

【0228】

工程 2. 6-ブロモ-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン

窒素のもとで 0 °C に維持された N'-(5-ブロモピリジン-2-イル)-N,N-ジメチルホルムアミジン (4 g, 17.54 ミリモル, 1.00 当量) のメタノール (40 mL) 溶液にピリジン (4 mL, 2.00 当量) 及び (アミノオキシ) スルホン酸 (3.6 g, 31.83 ミリモル, 1.30 当量) を加えた。得られた溶液を室温で 12 時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を真空下で濃縮した。150 mL の酢酸エチルで残留物を希釈し、次いで 50 mL の炭酸ナトリウム飽和水溶液で 1 回洗浄し、50 mL の水で 2 回洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、次いで真空下で濃縮した。酢酸エチル／ヘキサン (1 : 1) で溶出するシリカゲルカラムで残留物を精製して固形物として 2.5 g (72 %) の表題の化合物を得た。LC/MS (方法 D, ESI) : RT = 1.15 分, m/z = 198.0 [M+H]⁺

40

【0229】

50

工程 3. [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-カルボン酸メチルエステル

一酸化炭素（10気圧）のもとで、DMSO（1.6g, 20.48ミリモル, 1.67当量）とメタノール（50mL）における6-ブロモ-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン（2.4g, 12.12ミリモル, 1.00当量）、二塩化ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）（800mg, 1.14ミリモル, 0.10当量）及びトリエチルアミン（4g, 39.53ミリモル, 3.00当量）の混合物を100℃にて20時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、ブライン（50、L）によって反応を止めた。得られた溶液を酢酸エチル（40mLで3回）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。酢酸エチル／ヘキサン（1：1）で溶出するシリカゲルカラムで残留物を精製して粗精製の固形物として0.98g（46%）の表題の化合物を得た。LC/MS（方法C, ESI）：RT=1.04分, $m/z = 178.0 [M+H]^+$

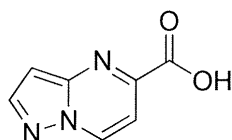
【0230】

工程 4

[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-カルボン酸メチルエステル（200mg, 1.13ミリモル, 1.00当量）のTHF（2mL）溶液を水酸化カリウム（1g, 17.82ミリモル, 15.79当量）の水（10mL）溶液に加えた。得られた混合物を室温で10時間攪拌した。反応が完了した後、1NのHClで溶液のpH値を5～6に合わせた。反応混合物を50mLの酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮して固形物として112mg（61%）の表題の化合物を得た。LC/MS（方法C, ESI）：RT=0.9分, $m/z = 164.0 [M+H]^+$

中間体 11：ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボン酸

【化30】



【0231】

工程 1. 4H-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-オン

1H-ピラゾール-3-イルアミン（7g, 84.24ミリモル, 1.00当量）とエチルプロップ-2-イノエート（50mL）のジオキサン（10g, 1.21当量）溶液を窒素のもとで110℃にて一晚攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、沈殿した生成物を濾過によって回収して、淡茶色の固形物として4g（36%）の表題の化合物を得た。¹H-NMR（300MHz, DMSO-d₆）δ 12.04（s, 1H）, 8.44-8.41（m, 1H）, 7.71（d, J=1.8Hz, 1H）, 5.88（d, J=8.1Hz, 1H）, 5.79-5.76（m, 1H）

【0232】

工程 2. 5-クロロ-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン

4H-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-オン（1g, 7.40ミリモル, 1.00当量）のオキシ塩化リン（15mL）溶液を窒素のもとで120℃にて2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、真空下で濃縮した。酢酸エチル／石油エーテル（1：2）で溶出するシリカゲルカラムで残留物を精製して淡黄色の固形物として0.6g（53%）の表題の化合物を得た。LC/MS（方法I, ESI）：RT=1.21分, $m/z = 154.0 [M+H]^+$

【0233】

工程 3. ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボン酸メチルエステル

10気圧の一酸化炭素のもとで100℃の100mLの加圧容器にて5-クロロ-ピラ

10

20

30

40

50

ゾロ [1, 5-a] ピリミジン (2 g, 13.02 ミリモル, 1.00 当量)、トリエチルアミン (4 mL)、メタノール (80 mL) 及び二塩化ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (1 g, 1.42 ミリモル, 0.11 当量) の混合物を一晩攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、真空下で濃縮した。酢酸エチル/石油エーテル (1:5) で溶出するシリカゲルカラムで残留物を精製して淡黄色の固形物として 1.2 g (52%) の表題の化合物を得た。LC/MS (方法 I,ESI): RT=1.09 分, m/z = 178.0 [M+H]⁺

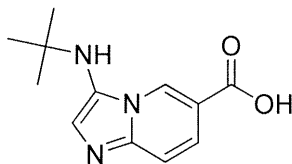
【0234】

工程 4

メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボン酸メチルエステル (100 mg, 0.56 ミリモル, 1.00 当量) の酢酸 (5 mL) 溶液に濃 HCl (37%, 5 mL) を加えた。得られた混合物を 120℃ で 3 時間攪拌し、次いで真空下で濃縮した。3 mL の水に残留物を溶解し、次いで炭酸ナトリウム飽和水溶液で pH 5 に合わせた。沈殿した生成物を濾過によって回収し、次いで風乾して、淡黄色の固形物として 0.08 g (87%) のピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボン酸を得た。LC/MS (方法 I,ESI): RT=0.95 分, m/z = 164.0 [M+H]⁺

中間体 12: 3-tert-ブチルアミノ-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-カルボン酸

【化 31】



【0235】

工程 1. 3-tert-ブチルアミノ-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-カルボン酸メチルエステル

メチル 6-アミノピリジン-3-カルボキシレート (3.8 g, 24.98 ミリモル, 1.00 当量) と 2-オキソ酢酸水和物 (3.9 g, 42.39 ミリモル, 1.70 当量) のメタノール (120 mL) 溶液に過塩素酸 (250 mg, 2.50 ミリモル, 0.10 当量) を加えた。反応混合物を 30 分間攪拌し、次いで 2-イソシアノ-2-メチルプロパン (2.08 g, 25.02 ミリモル, 1.00 当量) を加えた。反応混合物を 12 時間攪拌し、次いで真空下で濃縮した。ジクロロメタン/酢酸エチル (2:1) で溶出するシリカゲルカラムで残留物を精製して黄色の固形物として 850 mg (14%) の表題の化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.97-8.96 (dd, J=0.9, 1.5 Hz, 1H), 7.69-7.65 (dd, J=4.2, 9.6 Hz, 1H), 7.53-7.50 (dd, J=4.2, 9.6 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 1.23 (s, 9H)

【0236】

工程 2. 3-tert-ブチルアミノ-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-カルボン酸ナトリウム

3-tert-ブチルアミノ-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-カルボン酸メチルエステル (300 mg, 1.21 ミリモル, 1.00 当量) のメタノール (5 mL) 溶液に水酸化ナトリウム (97 mg, 2.42 ミリモル, 2.00 当量) の水 (5 mL) 溶液を加えた。得られた溶液を 46℃ で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、次いで 0.15 mL の HCl を添加することによって反応を止めた。反応混合物を真空下で濃縮して黄色の固形物として 345.6 mg (粗精製) の表題の生成物を得た。LC/MS (方法 I,ESI): RT=1.02 分, m/z = 234.0 [M+H-22]⁺

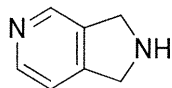
【0237】

工程 3

3-tert-ブチルアミノイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸ナトリウム (300 mg, 1.17 ミリモル, 1.00 当量) を酢酸 (10 mL) に溶解し、次いで真空下で濃縮した。ジクロロメタン/酢酸エチル (20:1) で溶出するシリカゲルカラムで残留物を精製して黄色の固形物として 150 mg (54%) の表題の化合物を得た。LC/MS (方法 F, ESI): RT = 0.94 分, m/z = 234.0 [M+H]⁺

中間体 13: 2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン

【化 32】



10

【0238】

工程 1. エチル N- (プロップ-2-イン-1-イル) カルバメート

窒素のもとで維持されたプロップ-2-イン-1-アミン (11.5 g, 208.79 ミリモル, 1.00 当量) と水酸化ナトリウム (9.1 g, 227.50 ミリモル, 1.09 当量) の水 (40 mL) とトルエン (110 mL) の溶液に 10℃ にて攪拌しながら、クロロ蟻酸エチル (23.9 g, 220.23 ミリモル, 1.05 当量) を 20 分で一滴ずつ加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌し、次いで 100 mL のトルエンで 3 回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、次いで真空下で濃縮して淡黄色の油として 15 g (57%) のエチル N- (プロップ-2-イン-1-イル) カルバメートを得た。TLC: 酢酸エチル/石油エーテル (1:2)、R_f = 0.5

20

【0239】

工程 2. ピリミジン-5-カルボキシアルデヒド

窒素の不活性雰囲気中でパージし、維持した 50 mL の三口丸底フラスコに入れた 5-ブロモピリミジン (2 g, 12.58 ミリモル, 1.00 当量) の THF (20 mL) 溶液に -78℃ で n-ブチルリチウム (1.1 mL) を加えた。反応混合物を -78℃ でさらに 2 時間攪拌した。次いで蟻酸エチル (5.2 mL) を加え、得られた溶液を -78℃ で 2 時間攪拌した。得られた混合物を 0℃ に温め、50 mL のブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。酢酸エチル/石油エーテル (1:1) で溶出するシリカゲルカラムで残留物を精製して黄色の油として 11 g の粗精製のピリミジン-5-カルボキシアルデヒドを得た。TLC: 酢酸エチル/石油エーテル (1:1)、R_f = 0.2

30

【0240】

工程 3. ピリジン-5-イルメタノール

メタノール (100 mL) 中のピリミジン-5-カルボキシアルデヒド (2 g, 18.50 ミリモル, 1.00 当量) と水素化ホウ素ナトリウム (2 g) の混合物を 0~10℃ で 30 分間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、ジクロロメタン/メタノール (50:1) で溶出するシリカゲルカラムで残留物を精製して淡黄色の固形物として 1.2 g (59%) のピリジン-5-イルメタノール (市販の CAS 登録 No. 25193-95-7) を得た。LC/MS (方法 N, ESI): RT = 0.74 分, m/z = 111.0 [M+H]⁺

40

【0241】

工程 4. 5- (クロロメチル) ピリミジン

ピリジン-5-イルメタノール (1.1 g, 10 ミリモル, 1.00 当量) のジクロロメタン (30 mL) 溶液に攪拌しながら、塩化チオニル (2 mL) を一滴ずつ加えた。得られた溶液を室温で 2 時間攪拌し、次いで真空で濃縮して黄色の油として 1.1 g の粗精製の 5- (クロロメチル) ピリミジンを得た。TLC: 酢酸エチル/石油エーテル (1:1)、R_f = 0.4

【0242】

50

工程 5. エチル N-（プロップ-2-イン-1-イル）-N-（ピリミジン-5-イルメチル）カルバメート

トルエン（30 mL）中のエチル N-（プロップ-2-イン-1-イル）カルバメート（1.27 g, 9.99 ミリモル, 1.00 当量）、塩化ベンジルトリエチルアンモニウム（500 mg, 2.60 ミリモル, 0.26 当量）、5-（クロロメチル）ピリミジン（1.28 g, 9.96 ミリモル, 1.00 当量）及び水酸化カリウム（3 g, 53.47 ミリモル, 5.37 当量）の混合物を窒素のもと室温にて一晩攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮し、酢酸エチル／石油エーテル（1：1）で溶出するシリカゲルカラムで残留物を精製して淡黄色の油として 0.3 g（14%）のエチル N-（プロップ-2-イン-1-イル）-N-（ピリミジン-5-イルメチル）カルバメートを得た。¹H-NMR（300 MHz, CDCl₃）δ 9.16（s, 1H）, 8.73（s, 2H）, 4.59（s, 2H）, 4.26-4.11（m, 4H）, 2.28（t, J = 2.4 Hz, 1H）, 1.30（t, J = 7.2 Hz, 3H）

【0243】

工程 6. エチル 1H, 2H, 3H-ピロロ[3, 4-c]ピリジン-2-カルボキシレート

エチル N-（プロップ-2-イン-1-イル）-N-（ピリミジン-5-イルメチル）カルバメート（1 g, 4.56 ミリモル, 1.00 当量）のキシレン（30 mL）混合物を窒素のもと 150℃で 2 日間攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮し、酢酸エチル／石油エーテル（1／2）で溶出するシリカゲルカラムで残留物を精製して淡茶色の粗精製の固形物として 0.4 g（46%）のエチル 1H, 2H, 3H-ピロロ[3, 4-c]ピリジン-2-カルボキシレートを得た。¹H-NMR（300 MHz, CDCl₃）δ 8.93-8.53（m, 2H）, 7.24（d, J = 5.1 Hz, 1H）, 4.80-4.73（m, 4H）, 4.33-4.22（m, 2H）, 1.49-1.33（m, 3H）

【0244】

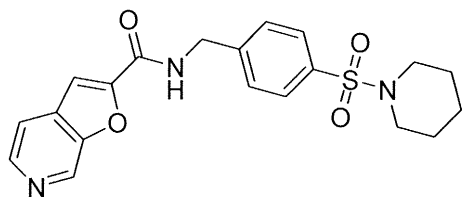
工程 7. 2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-c]ピリジン

エチル 1H, 2H, 3H-ピロロ[3, 4-c]ピリジン-2-カルボキシレート（400 mg, 2.4 ミリモル, 1.00 当量）と水酸化バリウム（0.8 g）の水（100 mL）混合物を 120℃で一晩攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、固形物質を濾過によって取り除いた。残留物を温かい酢酸エチル（150 mL）にて攪拌し、次いで濾過して固形物質を取り除いた。濾液を真空下で濃縮して淡黄色の油として 0.18 g（72%）の 2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-c]ピリジンを得た。¹H-NMR（300 MHz, CDCl₃）δ 8.51（s, 1H）, 8.45-8.41（t, J = 4.8 Hz, 1H）, 7.20-7.13（m, 1H）, 4.25（s, 2H）, 4.22（s, 2H）

II. 実施例の化合物の調製

実施例 5：フロ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボン酸 4-（ピペリジン-1-スルホニル）-ベンジルアミド

【化 33】



【0245】

工程 1. 4-（ピペリジン-1-スルホニル）-ベンゾニトリル

塩化 4-シアノーベンゼンスルホニル（1 g, 4.86 ミリモル, 1.00 当量）、ピペリジン（500 mg, 5.75 ミリモル, 1.18 当量）及びトリエチルアミン（1.

10

20

30

40

50

5 g, 14.55ミリモル, 2.99当量)のジクロロメタン(10 mL)溶液を室温にて1時間攪拌した。200 mLの水の添加によって反応を止め、得られた溶液を100 mLのジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を100 mLの水で3回洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮して白色固形物として0.8 g (66%)の表題の化合物を得た。LC/MS (方法H,ESI): RT=1.49分, m/z=251.0 [M+H]⁺

【0246】

工程2. 4-(ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミン

4-(ピペリジン-1-スルホニル)-ベンズニトリル(2 g, 7.83ミリモル, 1.00当量)のメタノール(40 mL)溶液に、ラネーNi(0.2 g, 0.10当量)及び水酸化アンモニウム(4 mL, 28~30%の水溶液)を加えた。1気圧の水素のもとで反応混合物を室温で一晩攪拌した。濾過によって触媒を取り除いた。濾液を真空下で濃縮し、ジクロロメタン/メタノール(1/30)で溶出するシリカゲルカラムで残留物を精製して淡黄色の油として500 mg (25%)の表題の化合物を得た。LC/MS (方法H,ESI): RT=1.08分, m/z=255.0 [M+H]⁺.

10

【0247】

工程3. フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸4-(ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド

4-(ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミン(500 mg, 1.93ミリモル, 1.00当量)、フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸(355 mg, 2.13ミリモル, 1.11当量)、DIPEA(762 mg, 5.79ミリモル, 3.00当量)、及びヘキサフルオロリン酸ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム(1044 mg, 2.31ミリモル, 1.20当量)のDMF(5 mL)溶液を室温で一晩攪拌した。20 mLの水の添加によって反応を止めた。沈殿した生成物を濾過によって回収し、エタノールからの再結晶化によって淡茶色の固形物として304.8 mg (40%)の表題の化合物を得た。¹H-NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.67-9.63 (t, J=6 Hz, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.49-8.48 (d, J=3 Hz, 1H), 7.84-7.83 (t, J=3 Hz, 1H), 7.71-7.69 (d, J=4 Hz, 3H), 7.59-7.57 (d, J=6 Hz, 2H), 4.60 (d, J=6.3 Hz, 2H), 2.89-2.84 (m, 4H), 1.61-1.50 (m, 4H), 1.36-1.34 (m, 2H). LC/MS (方法H,ESI): RT=1.20分, m/z=400.0 [M+H]⁺

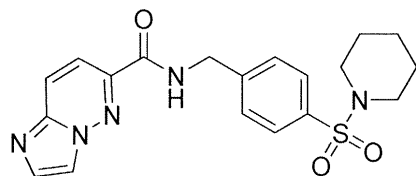
20

30

【0248】

実施例16: イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-カルボン酸4-(ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド

【化34】



40

イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-カルボン酸(1 g, 粗精製)、4-(ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミン(100 mg, 0.39ミリモル, 1.00当量)、HOBT(64 mg, 0.47ミリモル, 1.20当量)、EDCI(91 mg, 0.47ミリモル, 1.21当量)及びDIPEA(300 mg, 2.32ミリモル, 5.90当量)のDMF(3 mL)溶液を室温で30分間攪拌した。20 mLの水の添加によって反応を止めた。得られた溶液を50 mLの酢酸エチルで4回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。酢酸エチル/石油エーテル

50

【0252】

工程4. 4-(テトラヒドロピラン-4-スルホニル)-ベンゾニトリル

4-(テトラヒドロピラン-4-イルスルファニル)-ベンゾニトリル (700 mg, 3.19ミリモル, 1.00当量) のクロロホルム (20 mL) 溶液に0~5℃でm-クロロ過安息香酸 (2.75 g, 15.94ミリモル, 4.99当量) を小分けして加えた。得られた溶液を6時間室温で攪拌し、次いで100 mLのクロロホルムで希釈した。重亜硫酸ナトリウム (200 mLで2回)、1 Nの水酸化ナトリウム (200 mLで2回)、及びブライン (200 mLで3回) で混合物を洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。酢酸エチル/石油エーテル (1:10~1:2) によって溶出するシリカゲルカラムで残留物を精製して白色固形物として400 mg (50%) の表題の化合物を得た。TLC (5:1石油エーテル/酢酸エチル): $R_f = 0.3$

10

【0253】

工程5. 4-(テトラヒドロピラン-4-イルスルファニル)-ベンゾニトリル

4-(テトラヒドロピラン-4-スルホニル)-ベンゾニトリル (400 mg, 1.59ミリモル, 1.00当量) のメタノール (20 mL) 溶液に水酸化アンモニウム (3 mL, 28-30%水溶液)、その後ラネー-Ni (500 mg) を加えた。得られた溶液を1気圧の水素のもとで室温にて5時間攪拌した。濾過によって触媒を取り除き、濾液を真空下で濃縮して白色固形物として400 mgの粗精製の表題の生成物を得た。LC/MS (方法G, ESI): $RT = 1.02$ 分, $m/z = 256.0$ $[M+H]^+$

20

【0254】

工程6

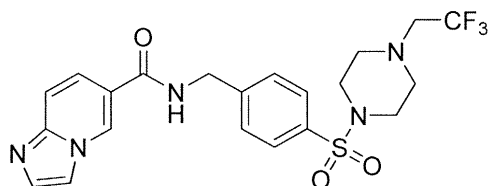
フロ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボン酸 (60.5 mg, 0.37ミリモル, 1.10当量)、4-(テトラヒドロピラン-4-イルスルファニル)-ベンゾニトリル (86 mg, 0.34ミリモル, 1.00当量)、EDCI (129 mg, 0.67ミリモル, 2.00当量)、HOBt (55 mg, 0.41ミリモル, 1.21当量) 及びトリエチルアミン (102.2 mg, 1.01ミリモル, 3.00当量) のDMF (10 mL) 溶液を室温で一晩攪拌した。反応混合物を100 mLの水で希釈した。得られた溶液を50 mLの酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を300 mLのブラインで3回洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。ジクロロメタン/メタノール (50:1~30:1) によって溶出するシリカゲルカラムで残留物を精製して淡黄色の固形物として37.1 mg (28%) の表題の化合物を得た。 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.64 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.48 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.84-7.80 (m, 3H), 7.66-7.61 (m, 3H), 4.61 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.90-3.85 (m, 2H), 3.59-3.46 (m, 1H), 3.25-3.21 (m, 2H), 1.71-1.68 (m, 2H), 1.56-1.44 (m, 2H). LC/MS (方法F, ESI): $RT = 1.12$ 分, $m/z = 401.2$ $[M+H]^+$

30

実施例25: イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボン酸4-[4-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-ピペラジン-1-スルホニル]-ベンジルアミド

【化36】

40



【0255】

工程1. 4-(4-シアノベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

塩化4-シアノベンゼン-1-スルホニル (2 g, 9.92ミリモル, 1.00当量)

50

、*tert*-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート (1.86 g, 9.99ミリモル, 1.00当量)、及びDIP EA (3.87 g, 29.94ミリモル, 3.00当量) のジクロロメタン (40 mL) 溶液を25℃で12時間攪拌した。得られた溶液を50 mLの水で1回及び50 mLのブラインで1回洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮し、ジクロロメタン/酢酸エチル (25%) によって溶出するシリカゲルカラムで残留物を精製して白色固形物として2.7 g (77%) の表題の化合物を得た。LC/MS (方法B, ESI) : RT = 2.12分, $m/z = 252.0$ [M-100+H]⁺

【0256】

工程2. 4- (ピペラジン-1-スルホニル) -ベンゾニトリル

4- (4-シアノ-ベンゼンスルホニル) -ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (2.7 g, 7.68ミリモル, 1.00当量) のジクロロメタン (50 mL) 溶液に25℃で攪拌しながら、10分間でTFA (10 mL) を一滴ずつ加えた。得られた溶液を25℃で5時間攪拌し、次いで真空下で濃縮した。残留物を100 mLのジクロロメタンに溶解し、次いで、重炭酸ナトリウム水溶液 (100 mLで1回)、水 (100 mLで1回) 及びブライン (100 mLで1回) で順に洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮して白色固形物として1.8 g (93%) の表題の化合物を得た。LC/MS (方法J, ESI) : RT = 1.03分, $m/z = 252.0$ [M+H]⁺

【0257】

工程3. 4- [4- (2, 2, 2-トリフルオロ-エチル) -ピペラジン-1-スルホニル] -ベンゾニトリル

4- (ピペラジン-1-スルホニル) -ベンゾニトリル (150 mg, 0.60ミリモル, 1.00当量) 及びDIP EA (232 mg, 1.80ミリモル, 3.00当量) のDMF (5 mL) 溶液に、攪拌しながら10分間でトリフルオロメタンスルホン酸2, 2, 2-トリフルオロエチル (208 mg, 0.90ミリモル, 1.50当量) を一滴ずつ加えた。得られた溶液を25℃で12時間攪拌し、次いで30 mLの水の添加によって反応を止めた。得られた溶液を20 mLのジクロロメタンで2回抽出した。合わせた有機層を50 mLのブラインで2回洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。20%酢酸エチル/石油エーテルによって溶出するシリカゲルカラムで残留物を精製して白色固形物として150 mg (75%) の表題の化合物を得た。LC/MS (方法I, ESI) : RT = 1.05分, $m/z = 334.0$ [M+H]⁺

【0258】

工程4. 4- [4- (2, 2, 2-トリフルオロ-エチル) -ピペラジン-1-スルホニル] -ベンジルアミン

メタノール性アンモニア溶液 (10 mL) 中の4- [4- (2, 2, 2-トリフルオロ-エチル) -ピペラジン-1-スルホニル] -ベンゾニトリル (150 mg, 0.45ミリモル, 1.00当量) の溶液にラネーNi (300 mg) を加えた。1気圧の水素のもとで25℃にて反応混合物を2時間攪拌した。濾過によって触媒を取り除き、濾液を真空下で濃縮した。ジクロロメタン/メタノール (95/5) によって溶出するシリカゲルカラムで残留物を精製して白色固形物として80 mg (53%) の表題の化合物を得た。LC/MS (方法I, ESI) : RT = 1.12分, $m/z = 338.0$ [M+H]⁺

【0259】

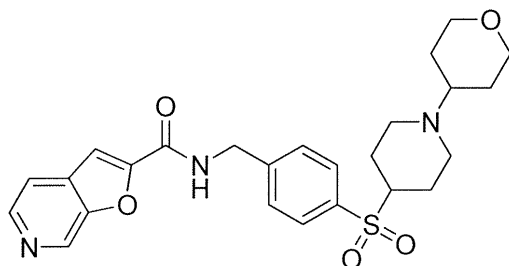
工程5

イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-カルボン酸 (58 mg, 0.36ミリモル, 1.50当量)、EDCI (55 mg, 0.29ミリモル, 1.20当量)、HOBt (39 mg, 0.29ミリモル, 1.20当量) 及びDIP EA (93 mg, 0.72ミリモル, 3.00当量) のDMF (10 mL) 溶液を25℃で10分間攪拌した。次いで4.4- [4- (2, 2, 2-トリフルオロ-エチル) -ピペラジン-1-スルホニル] -ベンジルアミン (82 mg, 0.24ミリモル, 1.00当量) を加え、混合物を25℃で

12時間攪拌した。次いで50 mLの水の添加によって反応を止め、得られた溶液を50 mLのジクロロメタンで2回抽出した。合わせた有機層を100 mLのブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。ジクロロメタン/メタノール(100/5)によって溶出するシリカゲルカラムで残留物を精製して白色固形物として24.1 mg (21%)の表題の化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.93 (s, 1H), 7.69–7.28 (m, 9H), 4.75 (s, 2H), 3.03–2.88 (m, 6H), 2.84–2.68 (m, 4H). LC/MS (方法B, ESI): RT=1.93分, m/z=482.2 [M+H]⁺

実施例47: フロ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボン酸4-[1-(テトラヒドロピラン-4-イル)-ピペリジン-4-スルホニル]-ベンジルアミド

【化37】



【0260】

工程1. 4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

ピペラジン-4-オール(50.5 g, 499.27ミリモル, 1.00当量)とトリエチルアミン(75 g, 741.18ミリモル, 1.16当量)のジクロロメタン(800 mL)溶液に0℃にて二炭酸ジ-tert-ブチル(130 g, 595.66ミリモル, 1.19当量)を加えた。混合物を室温に温め、次いで一晩攪拌した。得られた溶液を真空下で300 mLの容積に濃縮し、次いで100 mLの水で3回、及び100 mLのブラインで3回洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮して淡黄色の油として110 gの粗精製の表題の生成物を得た。TLC: 1:1 酢酸エチル/石油エーテル、R_f=0.6

【0261】

工程2. 4-(4-ブロモフェニルスルファニル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

窒素雰囲気下で維持された4-ブロモベンゼン-1-チオール(46 g, 243.29ミリモル, 1.22当量)、4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(40 g, 198.75ミリモル, 1.00当量)及びトリフェニルホスフィン(72 g)のTHF(800 mL)溶液にアゾジカルボン酸ジエチル(50 g, 287.11ミリモル, 1.44当量)を30分以内に一滴ずつ加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌し、次いで真空下で濃縮した。残留物を1000 mLの酢酸エチルに溶解し、次いで400 mLの水で2回、及び400 mLのブラインで2回洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。酢酸エチル/石油エーテル(1:9)によって溶出するシリカゲルカラムで残留物を精製して無色の油として30 g (41%)の表題の化合物を得た。TLC: 1:10 酢酸エチル/石油エーテル、R_f=0.4

【0262】

工程3. 4-(4-ブロモベンゼンスルホニル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

4-(4-ブロモフェニルスルファニル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(30 g, 80.58ミリモル, 1.00当量)のジクロロメタン(500 mL)溶液にm-クロロペルオキシ安息香酸(50 g, 289.74ミリモル, 3.02当量)を小分けして加えた。得られた溶液を室温で2時間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を200 mLの炭酸カリウム飽和溶液で2回、200 mLの水で2回、及び

10

20

30

40

50

200 mL のブラインで2回、順に洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。酢酸エチル／石油エーテル（1：6）によって溶出するシリカゲルカラムで残留物を精製して白色固形物として27 g（83％）の表題の化合物を得た。LC／MS（方法C，ESI）：RT=1.55分， $m/z=348.0, 350.0$ [M-56+H]⁺

【0263】

工程4. 4-（4-シアノーベンゼンスルホニル）-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

DMF（400 mL）中の4-（4-ブロモベンゼンスルホニル）-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル（25 g，61.83ミリモル，1.00当量）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（7 g，6.06ミリモル，0.10当量）及びシアン化亜鉛（8.6 g）の混合物を窒素雰囲気下で85℃にて一晩撹拌した。1 Lの水／水で反応混合物の反応を止めた。沈殿物を濾過によって回収し、水で洗浄した。固形物を最少量の塩化メチレンに溶解し、次いで酢酸エチル／石油エーテル（6：4）によって溶出するシリカゲルカラムで精製して白色固形物として19 g（88％）の表題の化合物を得た。TLC：1：2酢酸エチル／石油エーテル、 $R_f=0.5$

10

【0264】

工程5. 4-（ピペリジン-4-スルホニル）-ベンゾニトリル塩酸塩

塩化水素の1,4-ジオキサン（60 mL）の飽和溶液に4-（4-シアノーベンゼンスルホニル）-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル（2.5 g，7.13ミリモル，1.00当量）を加えた。得られた溶液を室温で2時間撹拌した。反応が完了した後、沈殿物を濾過によって回収し、エーテルで洗浄した。真空下で固形物を乾燥させて白色固形物として1.6 g（78％）の表題の化合物を得た。TLC：1：5メタノール／ジクロロメタン、 $R_f=0.2$

20

【0265】

工程6. 4-〔1-（テトラヒドロピラン-4-イル）-ピペリジン-4-スルホニル〕-ベンゾニトリル

4-（ピペリジン-4-スルホニル）-ベンゾニトリル塩酸塩（2 g，6.97ミリモル，1.00当量）、オキサン-4-オン（700 mg，6.99ミリモル，1.00当量）、トリエチルアミン（1 g，9.88ミリモル，1.42当量）及びチタンテトライソプロポキシド（2 g，7.04ミリモル，1.01当量）のエタノール（100 mL）溶液を60℃で2時間撹拌した。次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム（2 g）及び酢酸（1.5 mL）を加え、得られた溶液を60℃で一晩撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮した。5％の塩酸水溶液で溶液のpH値を1に合わせた。溶液を室温で1時間撹拌し、次いで炭酸ナトリウム飽和水溶液を加えることによって溶液のpHを9～10に合わせた。得られた溶液を200 mLの酢酸エチルで抽出した。有機層を100 mLの水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。ジクロロメタン／メタノール（20：1）によって溶出するシリカゲルカラムで残留物を精製して白色固形物として0.6 g（26％）の表題の化合物を得た。LC／MS（方法I，ESI）：RT=1.02分， $m/z=335.0$ [M+H]⁺

30

40

【0266】

工程7. 4-〔1-（テトラヒドロピラン-4-イル）-ピペリジン-4-スルホニル〕-ベンジルアミン

メタノール性アンモニア溶液（150 mL）中の4-〔1-（テトラヒドロピラン-4-イル）-ピペリジン-4-スルホニル〕-ベンゾニトリル（600 mg，1.79ミリモル，1.00当量）の溶液にラネーNi（2 g）を加えた。1気圧の水素のもとで反応混合物を室温で2時間撹拌した。濾過によって触媒を取り除き、濾液を真空下で濃縮して灰色固形物として0.55 g（91％）の表題の化合物を得た。LC／MS（方法C，ESI）：RT=0.99分， $m/z=339.0$ [M+H]⁺

【0267】

50

工程 8. フロ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボン酸 4-[1-(テトラヒドロピラン-4-イル)-ピペリジン-4-スルホニル]-ベンジルアミド

4-フロ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボン酸 (70 mg, 0.43 mmol, 1.45 当量)、EDCI (70 mg, 0.37 mmol, 1.24 当量)、HOBT (52 mg, 0.38 mmol, 1.30 当量) 及びトリエチルアミン (0.5 mL) の DMF (4 mL) 溶液を室温で 10 分間攪拌した。次いで 4-[1-(テトラヒドロピラン-4-イル)-ピペリジン-4-スルホニル]-ベンジルアミン (100 mg, 0.30 mmol, 1.00 当量) を加え、得られた溶液を 40℃で一晩攪拌した。120 mL の酢酸エチルで反応混合物を希釈し、次いで 100 mL の水で 2 回洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗生成物を分取用 HPLC (カラム: Xbridge Phenyl 19×150、検出: UV 254 nm、移動相 A: 10 mmol/L の NH_4HCO_3 を含有する H_2O 、移動相 B: CH_3CN ; 流速: 20 mL/分; B/A = 20%~57%/10 分) によって精製した。これによって淡黄色の固形物として 19 mg (13%) の表題の化合物を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.65 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.47 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.84-7.79 (m, 3H), 7.67-7.60 (m, 3H), 4.60 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.85-3.82 (m, 2H), 3.29-3.17 (m, 3H), 2.95-2.86 (m, 2H), 2.45-2.38 (m, 1H), 2.17-1.99 (m, 2H), 1.83-1.79 (m, 2H), 1.60-1.56 (m, 2H), 1.43-1.34 (m, 4H). LC/MS (方法 C, ESI): RT = 1.13 分, $m/z = 484.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

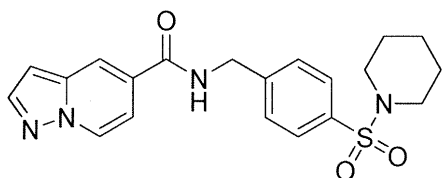
10

20

【0268】

実施例 48: ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-carboxylic acid カルボン酸 4-(ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド

【化 38】



30

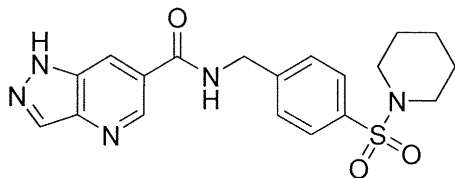
ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-カルボン酸 (100 mg, 0.62 mmol, 1.00 当量)、4-(ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミン (190 mg, 0.75 mmol, 1.20 当量)、DIPEA (240 mg, 3.00 当量)、EDCI (143 mg, 0.75 mmol, 1.20 当量) 及び HOBT (101 mg, 0.75 mmol, 1.20 当量) の DMF (10 mL) 溶液を室温で 12 時間攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。ジクロロメタン/メタノール (20:1) によって溶出するシリカゲルカラムで残留物を精製して白色固形物として 110 mg (45%) の表題の化合物を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.59 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.70 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 6.90 (br, 1H), 6.74 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J=3.6$ Hz, 2H), 3.00-2.96 (m, 4H), 1.67-1.61 (m, 4H), 1.47-1.43 (m, 2H). LC/MS (方法 D, ESI): RT = 1.81 分, $m/z = 399.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

40

【0269】

実施例 49: 1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-6-カルボン酸 4-(ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド

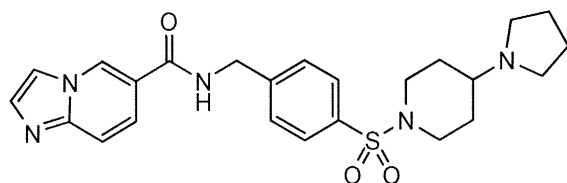
【化 3 9】



4-(ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミン (130 mg, 0.51ミリモル, 1.04当量)、1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-6-カルボン酸 (80 mg, 0.49ミリモル, 1.00当量)、HOBT (140 mg, 1.04ミリモル, 2.11当量)、EDCI (200 mg, 1.04ミリモル, 2.63当量) 及び DIPEA (0.5 mL) の DMF (5 mL) 溶液を室温で一晩攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。酢酸エチル/ヘキサン (5:1) によって溶出するシリカゲルカラムで残留物を精製して白っぽい固形物として 42.3 mg (22%) の表題の化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.62 (s, 1H), 9.41 (t, J=6.0 Hz, 1H), 8.97 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.65 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.55 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.61 (d, J=6.0 Hz, 2H), 2.82 (t, J=5.4 Hz, 4H), 1.49-1.45 (m, 4H), 1.32-1.30 (m, 2H). LC/MS (方法 J, ESI): RT=1.58 分, m/z=400.0 [M+H]⁺

実施例 97: イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 4-(4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド

【化 4 0】



【0270】

工程 1. イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸ベンジルアミド

塩化メチレン (100 mL) 中のベンジルアミン (2.62 g, 23.9ミリモル)、ヘキサフルオロリン酸ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリピロリジノホスホニウム (6.42 g, 11.96ミリモル) 及びイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 (2.00 g, 11.96ミリモル) の混合物にトリエチルアミン (10.5 mL, 59.8ミリモル) を加えた。反応混合物を室温で 24 時間攪拌し、次いで真空下で乾燥するまで濃縮した。粗精製物質を重炭酸ナトリウム飽和水溶液 (2 回)、水 (2 回) 及びエーテル (2 回) で洗浄した。粗精製の白色固形物を濾過によって回収し、表題の化合物 (2.67 g, 89%) を得た。さらに精製することなくこの物質を次の工程で利用した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.15 (s, 1H), 9.11 (t, J=5.8 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.73-7.54 (m, 3H), 7.34 (d, J=4.7 Hz, 4H), 7.28-7.16 (m, 1H), 4.51 (d, J=5.9 Hz, 2H). LC/MS (方法 L, ESI): RT=0.54 分, m/z=252.2 [M+H]⁺

【0271】

工程 2. 塩化 4-{[(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-メチル}-ベンゼンスルホニル

クロロスルホン酸 (6.51 mL, 97.5ミリモル) を含有する冷却したフラスコにイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸ベンジルアミド (2.00 g, 7.8

0 ミリモル) を少しずつ加えた。反応混合物をさらに 30 分間、氷槽温度で保持し、次いで室温に温め、2 時間攪拌した。25 mL の氷水に反応混合物をゆっくり注ぎ、30 分間で乳状懸濁液を新しく形成させた。水層を捨て、残りの油をエーテル (2 回) で洗浄し、真空で濃縮してガラス固体として表題の化合物 (1.93 g、71%) を得た。さらに精製することなくこの物質を次の工程で使用した。

【0272】

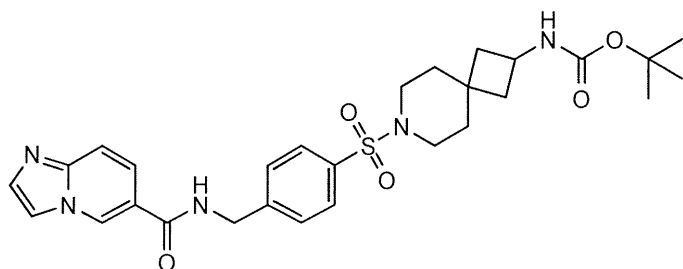
工程 3. イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-カルボン酸 4-(4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド

塩化メチレン (1 mL) 中の 4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン塩酸塩 (57 mg, 0.30 ミリモル) 及びトリエチルアミン (0.10 mL, 0.70 ミリモル) の混合物に塩化 4-{[(イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-メチル}-ベンゼンスルホニル (0.049 g, 0.14 ミリモル) を加えた。反応混合物を室温で 24 時間攪拌し、次いで真空下で乾燥するまで濃縮し、粗精製の表題の生成物を得た。分取用キラル SFC によって化合物を精製して少量の混入しているイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-カルボン酸 3-(4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミドを取り除いた (カラム: Lux Cellulose-3, 3×25 cm, 5 μm; 検出: UV 254 nm, 移動相 A: CO₂、移動相 B: 0.1% の NH₄OH を含有する MeOH; 流速: 200 mL/分; 勾配: 定組成、A:B=70:30)。次いで分取用 HPLC (カラム: Gemini-NX、3×10 cm, 10 μm; 検出: UV 254 nm; 移動相 A: 0.1% NH₄OH を含有する H₂O、移動相 B: アセトニトリル; 流速: 60 mL/分、勾配: 0-1 分 5% B、1-10 分 5-50% B、10-11 分 50% B、11-11.2 分 50-95% B、11.2-13 分 95% B、13-13.2 分 95-5% B、13.2-15 分 5% B) によって所望の化合物をさらに精製した。適当な分画の単離及び濃縮によって白色固形物として表題の生成物 (4.1 mg、6%) を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.25 (t, J=8 Hz, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.75-7.55 (m, 6H), 4.61 (d, J=8 Hz, 2H), 3.47-3.36 (m, 2H), 2.48-2.35 (m, 6H), 1.96-1.77 (m, 3H), 1.66-1.54 (m, 4H), 1.49-1.33 (m, 2H). LC/MS (方法 K, ESI): RT=3.70 分, m/z=468.2 [M+H]⁺

【0273】

実施例 127: [7-(4-{[(イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-メチル}-ベンゼンスルホニル)-7-アザースピロ [3.5] ノン-2-イル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

【化 41】



塩化メチレン (2 mL) 中の (7-アザースピロ [3.5] ノン-2-イル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (47.8 mg, 0.19 ミリモル) とトリエチルアミン (0.09 mL, 0.64 ミリモル) の混合物に塩化 4-{[(イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-メチル}-ベンゼンスルホニル (45.0 mg, 0.13 ミリモル) を加えた。反応混合物を室温で 24 時間攪拌し、次いで真空下で乾燥するまで濃縮し、粗精製の表題の生成物を得た。分取用 HPLC (カラム: Gemini

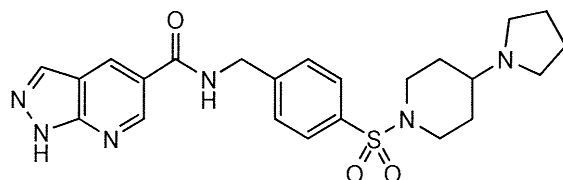
n i - N X、 $3 \times 10 \text{ cm}$ 、 $10 \mu\text{m}$ ；検出：UV 254 nm ；移動相 A：0.1% NH_4OH を含有する H_2O 、移動相 B：アセトニトリル；流速： 60 mL/分 、勾配：0-1 分.5% B、1-10 分.5-50% B、10-11 分.50% B、11-11.2 分.50-95% B、11.2-13 分.95% B、13-13.2 分.95-5% B、13.2-15 分.5% B)、次いで分取用キラル SFC によって残留物を精製し、少量の混入している [7-(3-{[(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-メチル}-ベンゼンスルホニル)-7-アザスピロ[3.5]ノン-2-イル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステルを取り除いた (カラム：Lux Cellulose-3, $3 \times 25 \text{ cm}$, $5 \mu\text{m}$ ；検出：UV 254 nm , 移動相 A： CO_2 , 移動相 B：0.1% NH_4OH を含有する MeOH；流速： 200 mL/分 ；勾配：定組成, A:B=75:25)。適当な分画の単離及び濃縮によって白色固形物として所望の生成物 (31 mg、42%) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , DMSO-d_6) δ 9.21 (t, $J=6.0 \text{ Hz}$, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.73-7.65 (m, 4H), 7.63 (d, $J=9.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J=8.1 \text{ Hz}$, 2H), 7.01 (d, $J=7.8 \text{ Hz}$, 1H), 4.61 (d, $J=5.9 \text{ Hz}$, 2H), 3.88-3.77 (m, 1H), 2.86 (t, $J=5.4 \text{ Hz}$, 2H), 2.78 (t, $J=5.3 \text{ Hz}$, 2H), 1.98-1.88 (m, 3H), 1.60-1.47 (m, 5H), 1.33 (s, 9H). LC/MS (方法 K, ESI): RT=4.11 分, $m/z=554.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 156: 1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸 4-(4-ピロリジン-1-イル-ピペラジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド

10

20

【化 42】



【0274】

工程 1. 1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸ベンジルアミド

塩化メチレン (340 mL) 中のベンジルアミン (2.80 g, 26.0 ミリモル)、ヘキサフルオロリン酸ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリピロリジノホスホニウム (14.0 g, 27.0 ミリモル) 及び 1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸 (4.0 g, 25.0 ミリモル) の混合物に DIPEA (8.6 mL, 49.0 ミリモル) を加えた。反応混合物を室温で 24 時間攪拌した。反応混合物に重炭酸ナトリウム飽和水溶液を加え、得られた固形物を真空濾過によって回収した。粗精製の固形物を水及びエーテルで洗浄して白色固形物として表題の化合物を得た (4.60 g、74.0%)。さらに精製することなくこの物質を次の工程で使用した。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , DMSO-d_6) δ 13.91 (s, 1H), 9.22 (t, $J=6.0 \text{ Hz}$, 1H), 9.03 (d, $J=1.8 \text{ Hz}$, 1H), 8.76 (d, $J=1.9 \text{ Hz}$, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.35 (m, 4H), 7.30-7.17 (m, 1H), 4.53 (d, $J=5.8 \text{ Hz}$, 2H). LC/MS (方法 L, ESI): RT=0.75 分, $m/z=253.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

30

40

【0275】

工程 2. 塩化 4-{[(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニル)-アミノ]-メチル}-ベンゼンスルホニル

クロロスルホン酸 (9.92 mL、149 ミリモル) を含有する冷却したフラスコに 1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸ベンジルアミド (3.0 g、11.9 ミリモル) を少しずつ加えた。反応混合物をさらに 30 分間、氷槽温度で保持し、次いで室温に温め、6 時間攪拌した。 30 mL の氷水に反応混合物をゆっくり注いだ。得ら

50

れた粘性懸濁液を30分間静置し、次いで水性層を捨てた。油状残留物をエーテル(2回)で洗浄し、次いで真空下で乾燥させてガラス固体として表題の化合物を得た(3.60g、86%)さらに精製することなくこの物質を次の工程で使用した。

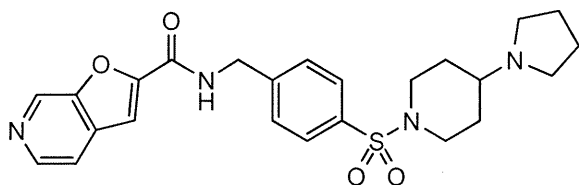
【0276】

工程3. 1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-カルボン酸4-(4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド

塩化メチレン(1mL)中の4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン塩酸塩(57mg, 0.30ミリモル)とトリエチルアミン(0.10mL, 0.70ミリモル)の混合物に塩化4-{[(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-カルボニル)-アミノ]-メチル}-ベンゼンスルホニル(0.049g, 0.14ミリモル)を加えた。反応混合物を室温で24時間攪拌し、真空下で乾燥するまで濃縮して粗精製の表題の生成物を得た。分取用HPLC(カラム: Gemini-NX、3×10cm、10μm; 検出: UV 254nm; 移動相A: 0.1% NH₄OHを含有するH₂O、移動相B: アセトニトリル; 流速: 60mL/分、勾配: 0-1分.5% B、1-10分.5-50% B、10-11分.50% B、11-11.2分.50-95% B、11.2-13分.95% B、13-13.2分.95-5% B、13.2-15分.5% B)、次いで分取用キラルSFCによって化合物を精製し、少量の混入している1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-カルボン酸3-(4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミドを取り除いた(カラム: Lux Cellulose-3, 21.2×150mm, 5μm; 検出: UV 230nm, 移動相A: CO₂, 移動相B: 0.1% NH₄OHを含有するMeOH; 流速: 70mL/分; 勾配: 定組成, A:B=70:30)。適当な分画の単離及び濃縮によって白色固形物として表題を得た(14.6mg、22%)。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 13.96(b r s, 1H), 9.34(t, J=8Hz, 1H), 9.04(s, 1H), 8.78(s, 1H), 8.32(s, 1H), 8.18(s, 1H), 7.71(d, J=8Hz, 2H), 7.60(d, J=8.0Hz, 2H), 4.63(d, J=4Hz, 2H), 3.47-3.36(m, 2H), 2.48-2.35(m, 6H), 2.09-1.98(m, 1H), 1.90-1.80(m, 2H), 1.66-1.54(m, 4H), 1.49-1.33(m, 2H)。LC/MS(方法K, ESI): RT=2.96分, m/z=469.2 [M+H]⁺

実施例157: フロ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボン酸4-(4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド

【化43】



【0277】

工程1. フロ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボン酸ベンジルアミド

フロ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボン酸(2.50g, 13.8ミリモル)を含有するフラスコに塩化チオニル(20mL)を加え、その後2~3滴のDMFを加えた。反応混合物を85℃で2時間加熱した。次いで混合物を室温に冷却し、真空下で濃縮した。粗精製の塩化フロ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボニルを塩化メチレン(30mL)に懸濁し、次いでベンジルアミン(1.35mL, 12.4ミリモル)とトリエチルアミン(4.81mL, 27.5ミリモル)の塩化メチレン(10mL)溶液で処理した。反応混合物を室温で24時間攪拌し、次いで重炭酸ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、真空下で乾燥するまで濃縮して黄色の固形物として粗精製の表題の生成物を得た(3.60g、100%)。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆)

) δ 9.57 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.48 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 4.4$ Hz, 4H), 7.30–7.19 (m, 1H), 4.50 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H). LC/MS (方法L, ESI): RT=0.64分, $m/z = 253.1$ [M+H]⁺

【0278】

工程2. 塩化4- { [(フロ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボニル)-アミノ]-メチル}-ベンゼンスルホニル

クロスルホン酸 (1.65 mL、24.8ミリモル) を含有する冷却したフラスコにフロ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボン酸ベンジルアミド (500 mg、1.98ミリモル) を少しずつ加えた。反応混合物をさらに30分間、氷槽温度で保持し、次いで室温に温め、2時間攪拌を続けた。10 mLの氷水に反応混合物をゆっくり注ぎ、得られた混合物を30分間静置した。水層を取り除き、エタノールで2回洗浄し、真空中で乾燥させてガラス状固形物として塩化4- { [(フロ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボニル)-アミノ]-メチル}-ベンゼンスルホニル (120 mg、17%) を得た。さらに精製することなく粗精製物質を次の工程で使用した。

10

【0279】

工程3. フロ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボン酸4- (4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド

塩化メチレン (1 mL) 中の4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン塩酸塩 (57 mg, 0.30ミリモル) とトリエチルアミン (0.10 mL, 0.70ミリモル) の混合物に塩化4- { [(フロ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボニル)-アミノ]-メチル}-ベンゼンスルホニル (0.049 g、0.14ミリモル) を加えた。反応混合物を室温で24時間攪拌し、次いで真空中で乾燥するまで濃縮して粗精製の表題の生成物を得た。分取用HPLC (カラム: Gemini-NX、3×10 cm、10 μ m; 検出: UV 254 nm; 移動相A: 0.1% NH₄OHを含有するH₂O、移動相B: アセトニトリル; 流速: 60 mL/分、勾配: 0–1分.5% B、1–10分.5–50% B、10–11分.50% B、11–11.2分.50–95% B、11.2–13分.95% B、13–13.2分.95–5% B、13.2–15分.5% B)、次いで分取用キラルSFCによって化合物を精製し、少量の混入しているフロ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボン酸3- (4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミドを取り除いた (カラム: Lux Cellulose-3, 21.2×150 mm, 5 μ m; 検出: UV 230 nm, 移動相A: CO₂, 移動相B: 0.1% NH₄OHを含有するMeOH; 流速: 70 mL/分; 勾配: 定組成, A:B=70:30)。適当な分画の単離及び濃縮によって白色固形物として表題の生成物を得た (17.4 mg、27%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.67 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.59 (d, $J = H$ Hz, 2H), 4.61 (d, $J = 4$ Hz, 2H), 3.47–3.36 (m, 2H), 2.48–2.35 (m, 6H), 2.09–1.98 (m, 1H), 1.90–1.80 (m, 2H), 1.66–1.54 (m, 4H), 1.49–1.33 (m, 2H)。LC/MS (方法K, ESI): RT=2.73分, $m/z = 469.2$ [M+H]⁺

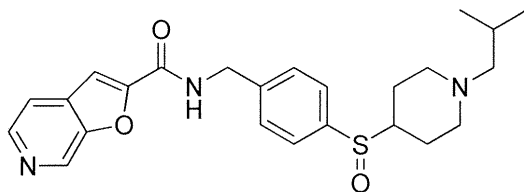
20

30

40

実施例189: フロ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボン酸4- (1-イソブチル-ピペリジン-4-スルフィニル)-ベンジルアミド

【化 4 4】



【0280】

工程 1. 4-(4-プロモ-ベンゼンスルフィニル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

4-(4-プロモ-フェニルスルファニル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (6 g, 16.12 ミリモル, 1.00 当量) 触媒 H_2SO_4 / i-PrOH (2 mL 当たり 0.1 g; 6 g) 及び H_2O_2 (10 mL) のジクロロメタン (100 mL) 溶液を 50 °C で 2 時間攪拌した。300 mL のジクロロメタンで反応混合物を希釈し、50 mL のブラインで洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムにかけ、酢酸エチル/石油エーテル (1:10) で溶出して白色固形物として 2.7 g (43%) の表題の化合物を得た。TLC: 1:1 石油エーテル/酢酸エチル、 $R_f = 0.15$

【0281】

工程 2. 4-(4-シアノ-ベンゼンスルフィニル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

4-(4-プロモ-ベンゼンスルフィニル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (3.5 g, 9.01 ミリモル, 1.00 当量)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン (350 mg, 0.63 ミリモル, 0.07 当量)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (350 mg, 0.38 ミリモル, 0.04 当量) 及びシアン化亜鉛 (1.7 g, 14.47 ミリモル, 1.61 当量) の DMF (25 mL) 溶液を窒素のもとで 100 °C にて 2 時間攪拌した。固形物質を濾過によって取り除いた。80 mL の酢酸エチルで濾液を希釈し、20 mL の水で 2 回洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。酢酸エチル/石油エーテル (1:30) によって溶出するシリカゲルカラムで残留物を精製して淡黄色の固形物として 1.5 g (50%) の表題の化合物を得た。TLC: 1:1 石油エーテル/酢酸エチル、 $R_f = 0.1$

【0282】

工程 3. 4-(ピペリジン-4-スルフィニル)-ベンゾニトリル

塩化チオニル (10 mL) を 0 °C にてメタノール (100 mL) に一滴ずつ加えた。5 分間攪拌した後、4-(4-シアノ-ベンゼンスルフィニル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (2.3 g, 6.88 ミリモル, 1.00 当量) を数回に分けて加えた。反応混合物を室温でさらに 30 分間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。10 mL の水に残留物を溶解し、炭酸ナトリウム飽和水溶液で溶液の pH 値を 10 に合わせた。ジクロロメタンで混合物を抽出した (20 mL で 3 回)。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して淡黄色の固形物として 1.7 g (粗精製) の表題の化合物を得た。LC/MS (方法 G, ESI), $RT = 1.03$ 分, $m/z = 235.0$ [M+H]⁺

【0283】

工程 4. 4-(1-イソブチル-ピペリジン-4-スルフィニル)-ベンゾニトリル

4-(ピペリジン-4-スルフィニル)-ベンゾニトリル (1.7 g, 7.26 ミリモル, 1.00 当量)、2-メチルプロパノール (2.6 g, 36.06 ミリモル, 5.00 当量) 及びチタンイソプロポキシド (2.5 g) の酢酸 (2 mL) とエタノール (20 mL) の溶液を 60 °C で 2 時間攪拌した。次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム (4.6 g) を加え、得られた溶液を 60 °C で 1 時間攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮し

た。残留物を60 mLの酢酸エチルと10 mLの水に溶解した。1 MのHClで溶液のpH値を4に合わせた。有機層を捨て、炭酸ナトリウム飽和水溶液で水性層をpH8に合わせた。次いで酢酸エチル(20 mLで3回)で水性層を抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。酢酸エチル/石油エーテル(1:1)によって溶出するシリカゲルカラムで残留物を精製して淡黄色の固形物として0.9 g(43%)の表題の化合物を得た。LC/MS(方法C, ESI), RT=0.34分, m/z=291.0 [M+H]⁺

【0284】

工程5. 4-(1-イソブチル-ピペリジン-4-スルフィニル)-ベンジルアミン

4-(1-イソブチル-ピペリジン-4-スルフィニル)-ベンゾニトリル(800 mg, 2.75ミリモル, 1.00当量)のメタノール(150 mL)溶液にラネーNi(1 g)を加えた。1気圧の水素のもとで反応混合物を室温で30分間攪拌した。濾過によってニッケル触媒を取り除き、濾液を真空下で濃縮した。ジクロロメタン/メタノール(10:1)によって溶出するシリカゲルカラムで残留物を精製して白っぽい固形物として478 g(59%)の表題の化合物を得た。LC/MS(方法H, ESI), RT=0.81分, m/z=295.1 [M+H]⁺

【0285】

工程6. フロ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボン酸4-(1-イソブチル-ピペリジン-4-スルフィニル)-ベンジルアミド

フロ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボン酸(65 mg, 0.40ミリモル, 1.47当量)、HOBt(50 mg, 0.37ミリモル, 1.36当量)、EDCI(80 mg, 0.42ミリモル, 1.53当量)、DIPEA(129 mg, 1.00ミリモル, 3.67当量)及び4-(1-イソブチル-ピペリジン-4-スルフィニル)-ベンジルアミン(80 mg, 0.27ミリモル, 1.00当量)のDMF(3 mL)溶液を室温で30分間攪拌した。反応混合物を30 mLの酢酸エチルで希釈し、10 mLの水で2回及び10 mLのブラインで1回洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。ジクロロメタン/メタノール(1:10)によって溶出するシリカゲルカラムで残留物を先ず精製し、部分精製した生成物を以下の条件(IntelFlash-1:カラム, C₁₈カラム; 移動相, 2時間以内に水:アセトニトリル=1:20を水:アセトニトリル=1:10に高める; 検出器, UV 254 nm)での分取用HPLCによってさらに精製して白色固形物として10 mg(8%)の表題の化合物を得た。LC/MS(方法I, ESI): RT=1.06分, m/z=440.0 [M+H]⁺. ¹H-NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.55(t, J=6.0 Hz, 1H), 9.01(s, 1H), 8.43(d, J=5.1 Hz, 1H), 7.78(dd, J=5.1, 0.9 Hz, 1H), 7.62(s, 1H), 7.53(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.48(d, J=8.4 Hz, 2H), 4.52(d, J=6.3 Hz, 2H), 2.78-2.70(m, 2H), 2.68-2.61(m, 1H), 1.93-1.91(m, 2H), 1.84-1.75(m, 4H), 1.67-1.47(m, 2H), 1.39-1.31(m, 1H), 0.76(d, J=6.3 Hz, 6H)

【0286】

実施例192及び193: フロ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボン酸4-(1-イソブチル-ピペリジン-4-スルフィニル)-ベンジルアミドのエナンチオマー

フロ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボン酸4-(1-イソブチル-ピペリジン-4-スルフィニル)-ベンジルアミド(実施例189)の2つのエナンチオマーを以下の条件: カラム, Chiralpak IC2*25 cm, 5 µm, Chiral-P(IC)001 IC00CJ-L0016; 移動相, A相: Hex(0.2% ジエチルアミン)、B相: EtOH(0.2% ジエチルアミン); A/B=6/4、流速: 20 mL/分; 波長: 220/254 nm; 圧力: 80~90 バール、温度: 25 °Cを用いた分取用HPLCによって分離した。実施例192及び実施例193の保持時間はそれぞれ、RT=11.23分及びRT=15.37分だった。

10

20

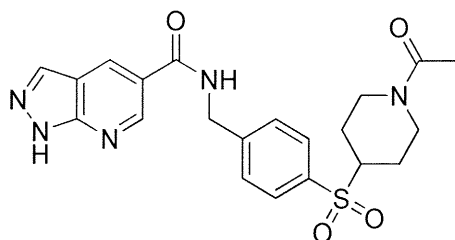
30

40

50

実施例 228. N-[[4-(1-アセチルピペリジン-4-スルホニル)フェニル]メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド

【化 45】



10

【0287】

工程 1. 4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

ピペリジン-4-オール (50.5 g, 499.27 ミリモル, 1.00 当量) とトリエチルアミン (75 g, 741.18 ミリモル, 1.16 当量) の DCM (800 mL) 溶液に 0℃ にてジカルボン酸ジ-tert-ブチル (130 g, 595.66 ミリモル, 1.19 当量) を加えた。混合物を室温に温め、一晚攪拌した。反応混合物を 100 mL の水で 3 回及び 100 mL のブラインで 3 回洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮して淡黄色の固形物として 110 g の粗精製の 4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを得た。さらに精製することなく粗生成物をそのまま使用した。TLC: DCM/MeOH = 10:1, $R_f = 0.4$

20

【0288】

工程 2. 4-[(4-ブロモフェニル)スルファニル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

室温にて窒素のもとで維持された 4-ブロモベンゼン-1-チオール (46 g, 243.29 ミリモル, 1.22 当量)、4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (40 g, 198.75 ミリモル, 1.00 当量) 及び PPh_3 (72 g) の THF (800 mL) 溶液にアゾジカルボン酸ジエチル (50 g, 287.11 ミリモル, 1.44 当量) の THF (200 mL) 溶液を 30 分以内に一滴ずつ加えた。得られた溶液を室温で 16 時間攪拌し、真空下で濃縮した。残留物を 1000 mL の酢酸エチルに再溶解し、400 mL の水で 2 回及び 400 mL のブラインで 2 回洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。酢酸エチル/石油エーテル (1:9) によって溶出するシリカゲルカラムで残留物を精製して無色の油として 30 g (41%) の 4-[(4-ブロモフェニル)スルファニル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを得た。TLC: 酢酸エチル/石油エーテル = 1:5, $R_f = 0.6$

30

【0289】

工程 3. 4-[(4-ブロモベンゼン)スルホニル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

攪拌された 4-[(4-ブロモフェニル)スルファニル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (30 g, 80.58 ミリモル, 1.00 当量) の DCM (500 mL) 溶液に 3-クロロペルオキシ安息香酸 (50 g, 289.74 ミリモル, 3.02 当量) を少しずつ加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を 200 mL の炭酸カリウム飽和溶液で 2 回、200 mL の水で 2 回及び 200 mL のブラインで 2 回、順に洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。酢酸エチル/石油エーテル (1:6) によって溶出するシリカゲルカラムで残留物を精製して白色固形物として 27 g (83%) の 4-[(4-ブロモベンゼン)スルホニル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを得た。TLC: 酢酸エチル/石油エーテル = 1:4, $R_f = 0.3$

40

【0290】

工程 4. 4-[(4-シアノベンゼン)スルホニル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-

50

t-ブチル

DMF (400 mL) 中の 4-[(4-ブロモベンゼン)スルホニル]ピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチル (25 g, 61.83 ミリモル, 1.00 当量)、Pd(PPh₃)₄ (7 g, 6.06 ミリモル, 0.10 当量) 及び Zn(CN)₂ (8.6 g) の混合物を窒素のもとで 85℃ にて一晚撹拌した。反応混合物を室温に冷却した。水/水 (1000 mL) を加えて生成物を沈殿させた。固形物を濾過によって回収し、次いで水で洗浄した。固形物を少量の塩化メチレンに溶解し、次いでシリカゲルカラムにかけた。酢酸エチル/石油エーテル (6:4) によってカラムを溶出して白色固形物として 19 g (88%) の 4-[(4-シアノベンゼン)スルホニル]ピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチルを得た。TLC: 酢酸エチル/石油エーテル = 1:2、R_f = 0.4

10

【0291】工程 5. 4-(ピペリジン-4-スルホニル)ベンゾニトリル塩酸塩

4-[(4-シアノベンゼン)スルホニル]ピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチル (2.5 g, 7.13 ミリモル, 1.00 当量) の 1,4-ジオキサン溶液に 0℃ にて 20 分間、塩化水素ガスを吹き込んだ。反応混合物を室温で 2 時間撹拌した。沈殿物を濾過によって回収し、エーテルで洗浄し、次いで真空中で乾燥して白色固形物として 1.6 g (78%) の 4-(ピペリジン-4-スルホニル)ベンゾニトリル塩酸塩を得た。

【0292】工程 6. 4-(1-アセチルピペリジン-4-スルホニル)ベンゾニトリル

撹拌された 4-(ピペリジン-4-スルホニル)ベンゾニトリル塩酸塩 (1.6 g, 5.58 ミリモル, 1.00 当量) と DIPEA (1.5 g, 11.61 ミリモル, 2.08 当量) の DCM (40 mL) 溶液に 0℃ にて塩化アセチル (500 mg, 6.37 ミリモル, 1.14 当量) の DCM (10 mL) 溶液を一滴ずつ加えた。得られた溶液を室温で 30 分間撹拌した。反応混合物を 20 mL の水で 2 回及び 20 mL のブラインで 2 回洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して白色固形物として 1.5 g (92%) の 4-(1-アセチルピペリジン-4-スルホニル)ベンゾニトリルを得た。TLC: 酢酸エチル/石油エーテル = 1:1、R_f = 0.6

20

【0293】工程 7. 1-(4-[[4-(アミノメチル)ベンゼン]スルホニル]ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン

30

MeOH (150 mL) 中の 4-(1-アセチルピペリジン-4-スルホニル)ベンゾニトリル (1.5 g, 5.13 ミリモル, 1.00 当量) と ラネー Ni (0.5 g) の混合物に 7N の NH₃ の MeOH 溶液を加えた。1 気圧の水素のもとで混合物を室温で 2 時間撹拌した。触媒を濾過によって取り除き、濾液を真空中で濃縮した。DCM/MeOH (90/10) によって溶出するシリカゲルカラムで残留物を精製して白色固形物として 1 g (66%) の 1-(4-[[4-(アミノメチル)ベンゼン]スルホニル]ピペリジン-1-イル)エタン-1-オンを得た。TLC: MeOH/CH₂Cl₂ = 1:10、R_f = 0.1

【0294】工程 8

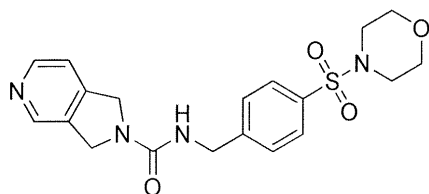
40

1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボン酸 (120 mg, 0.74 ミリモル, 1.45 当量)、1-(4-[[4-(アミノメチル)ベンゼン]スルホニル]ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン (150 mg, 0.51 ミリモル, 1.00 当量)、EDCI (130 mg, 0.68 ミリモル, 1.34 当量)、HOBT (90 mg, 0.67 ミリモル, 1.32 当量) 及び DIPEA (0.5 mL) の DMF (5 mL) 溶液を室温で一晩撹拌した。反応混合物を 50 mL の DCM で希釈し、次いで 50 mL の水で 2 回及び 50 mL のブラインで 2 回洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。DCM/MeOH (94/6) によって溶出するシリカゲルカラムで残留物を精製して白色固形物として 65 mg (29%) の N-[[4-(1-アセチルピペリジン-4-スルホニル)フェニル]メチル]-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピ

50

リジン-5-カルボキサミドを得た。LC/MS (方法C, ESI): RT=1.31分, $m/z=442.0$ $[M+1]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 9.33 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 9.05 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 8.78 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.83 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.66 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 4.66 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 4.45 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 4.38 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 3.56-3.47 (m, 1H), 3.03-2.96 (m, 1H), 2.51-2.44 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.87-1.80 (m, 2H), 1.52-1.38 (m, 1H), 1.34-1.28 (m, 1H)

実施例 294. N-[[4-(モルフォリン-4-スルホニル)フェニル]メチル]-1H, 2H, 3H-ピロロ[3, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド
【化 46】



【0295】

工程 1. [4-(モルフォリン-4-スルホニル)フェニル]メタンアミン

MeOH (30mL) 中の 4-(モルフォリン-4-スルホニル)ベンズニトリル (200mg, 0.79ミリモル, 1.00当量) とラネー-Ni (2g) の混合物を 1 気圧の水素のもとで室温にて 20 分間攪拌した。触媒を濾過によって取り除いた。濾液を真空下で濃縮して淡黄色の固形物として 0.15g (74%) の [4-(モルフォリン-4-スルホニル)フェニル]メタンアミンを得た。LC/MS (方法F, ESI): RT=0.91分, $m/z=257.0$ $[M+H]^+$

【0296】

工程 2. N-[[4-(モルフォリン-4-スルホニル)フェニル]メチル]カルバミン酸 4-ニトロフェニル

[4-(モルフォリン-4-スルホニル)フェニル]メタンアミン (150mg, 0.59ミリモル, 1.00当量) とクロロ蟻酸 4-ニトロフェニル (130mg, 0.64ミリモル, 1.10当量) のトルエン (30mL) 溶液を窒素のもとで 110℃にて 50 分間攪拌した。反応混合物を 0℃に冷却した。沈殿物を濾過によって回収し、風乾して淡黄色の固形物として 0.12g (49%) の N-[[4-(モルフォリン-4-スルホニル)フェニル]メチル]カルバミン酸 4-ニトロフェニルを得た。TLC: 石油エーテル/酢酸エチル=1:1、 $R_f=0.2$

【0297】

工程 3

N-[[4-(モルフォリン-4-スルホニル)フェニル]メチル]カルバミン酸 4-ニトロフェニル (0.10g, 0.24ミリモル, 1.00当量) と 1H, 2H, 3H-ピロロ[3, 4-c]ピリジン (60mg, 0.50ミリモル, 2.10当量) のエタノール (20mL) 溶液を 90℃で 1 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、真空下で濃縮した。酢酸エチル/石油エーテル (5:1) によって溶出するシリカゲルカラムで残留物を精製して淡黄色の固形物として 0.04g (42%) の N-[[4-(モルフォリン-4-スルホニル)フェニル]メチル]-1H, 2H, 3H-ピロロ[3, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミドを得た。LC/MS (方法D, ESI): RT=2.63分, $m/z=403.0$ $[M+H]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 8.54 (s, 1H), 8.43 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 7.64 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.54 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.36 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.14 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 4.65 (m, 4H

), 4.37 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.57 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.79 (t, J = 4.6 Hz, 4H)

【0298】

上述のそれらに類似する方法を用いて追加の実施例が調製された。特に、特定の例示された化合物は、たとえば、実施例5、24、25、47、97、156、228、及び294にて記載された方法に従って調製された。

解析評価

【0299】

本明細書で記載された具体的に例示された化合物のそれぞれは、上述のものに類似する方法を用いて調製され、LC/MSによって解析された。各化合物のデータを、該当する場合、データを生成するのに使用したLC/MS法と共に表1a及び表1bにて提供する (NA = 該当なし)。

【0300】

【表 3】

表 1 a . 実施例の化合物についての LC / MS データ

実施例	保持時間 (分)	m/z	LC/M法
2	1.35	427.2	C
3	1.33	444.1	G
4	1.34	427.0	I
5	1.20	400.0	H
6	1.88	400.0	B
7	1.44	430.0	A
8	1.63	402.2	C
9	1.45	402.3	E
10	2.35	401.0	J
11	1.34	418.2	C
12	1.42	425.0	A
13	1.97	439.2	F
14	1.20	401.1	I
15	1.52	402.2	C
16	2.03	400.2	C
17	1.56	414.2	C
18	1.70	414.2	C
19	1.13	415.0	I
20	3.13	401.0	A
21	1.08	401.1	F
22	1.26	400.0	A
23	1.27	400.0	A
24	1.12	401.2	F
25	1.93	482.2	B
26	1.78	428.0	C
27	1.52	428.2	C
28	1.25	415.0	A
29	1.24	416.0	A
30	1.88	416.0	A
31	1.16	414.9	J
32	1.70	416.0	C
33	2.05	416.2	C
34	1.18	416.0	I
35	1.72	415.2	C
36	1.69	431.0	H
37	1.09	479.2	F
38	1.15	416.0	I
39	1.09	473.2	F
40	1.13	482.0	I
41	1.08	400.0	I
42	1.01	416.0	I
43	1.06	456.0	I
44	1.08	457.1	G
45	3.01	400.1	B
46	3.13	445.2	G

10

20

30

40

47	1. 12	484. 3	C
48	1. 58	399. 0	D
49	1. 58;	400. 0	J
50	1. 16	415. 0	I
51	1. 16	416. 0	I
52	1. 15	415. 0	I
53	1. 14	415. 0	I
54	1. 16	415. 2	J
55	3. 80	514. 2	K
56	1. 23	484. 3	C
57	2. 63	468. 2	J
58	2. 78	400. 0	I
59	1. 12	404. 0	I
60	1. 13	428. 0	I
61	1. 03	429. 0	I
62	1. 25	442. 2	C
63	1. 52	482. 0	H
64	1. 34	482. 0	H
65	1. 41	481. 2	C
66	2. 40	481. 2	C
67	1. 37	482. 0	H
68	1. 13	483. 2	C
69	1. 48	483. 2	C
70	3. 62	461. 1	K
71	3. 62	461. 1	K
72	3. 02	427. 1	K
73	3. 69	461. 1	K
74	3. 69	461. 1	K
75	1. 13	386. 0	H
76	1. 11	387. 0	H
77	1. 11	386. 0	H
78	5. 11	484. 2	C
79	1. 40	386. 0	H
80	1. 35	387. 1	J
81	1. 24	386. 0	E
82	1. 18	416. 0	I
83	1. 54	510. 0	I
84	2. 83	413. 1	K
85	2. 17	442. 2	C
86	2. 24	442. 2	C
87	1. 09	387. 2	F
88	1. 25	387. 2	F
89	1. 09	387. 2	F
90	1. 25	387. 1	F
91	0. 94	399. 0	I
92	1. 08	456. 2	C
93	2. 87	442. 1	K
94	2. 47	444. 1	K

10

20

30

40

95	3.19	424.1	K
96	3.17	429.1	K
97	3.70	468.2	K
98	3.51	458.1	K
99	3.35	421.1	K
100	2.88	456.1	K
101	3.29	456.1	K
102	4.15	554.2	K
103	4.13	554.2	K
104	2.58	453.1	K
105	2.58	471.2	K
106	2.85	415.1	K
107	2.85	415.1	K
108	2.52	428.1	K
109	2.71	525.2	K
110	2.52	497.2	K
111	3.66	453.1	K
112	3.55	435.1	K
113	1.54	441.0	A
114	1.04	455.0	C
115	1.27	455.0	A
116	1.28	456.0	A
117	1.20	457.0	C
118	1.10	456.0	C
119	1.03	457.0	I
120	1.09	472.0	C
121	4.29	568.3	K
122	4.21	568.2	K
123	4.46	568.2	K
124	4.09	570.2	K
125	4.19	554.2	K
126	4.01	570.2	K
127	4.11	554.2	K
128	3.70	512.2	K
129	3.96	526.2	K
130	3.87	542.2	K
131	4.35	568.2	K
132	3.69	512.2	K
133	3.70	542.2	K
134	3.94	542.2	K
135	3.89	526.2	K
136	3.86	526.2	K
137	3.81	526.2	K
138	2.66	457.1	K
139	2.88	415.1	K
140	2.92	457.1	K
141	3.51	447.1	K
142	2.42	456.1	K

10

20

30

40

143	2.52	440.1	K
144	2.49	440.1	K
145	3.04	429.1	K
146	3.19	441.1	K
147	3.59	447.1	K
148	1.62	400.2	F
149	1.84	457.0	B
150	2.93	416.1	K
151	2.94	416.1	K
152	2.66	454.2	K
153	3.06	428.1	K
154	1.97	399.8	C
155	2.07	400.9	C
156	2.96	469.2	K
157	2.73	469.2	K
158	3.36	428.1	K
159	3.25	397.1	K
160	3.41	397.1	K
161	2.83	415.1	K
162	2.48	456.1	K
163	2.80	454.1	K
164	3.27	429.1	K
165	2.42	440.1	K
166	3.29	397.1	K
167	3.10	457.1	K
168	1.22	401.0	H
169	1.25	399.9	C
170	1.06	485.0	I
171	1.24	441.0	A
172	3.24	414.1	K
173	2.95	459.2	K
174	3.30	430.1	K
175	3.81	422.1	K
176	4.12	462.1	K
177	4.07	462.1	K
178	3.43	428.1	K
179	1.26	440.3	C
180	1.06	440.0	I
181	1.25	440.2	C
182	1.32	439.3	C
183	4.28	568.2	K
184	3.99	584.2	K
185	4.13	554.2	K
186	4.77	616.2	K
187	1.57	439.3	C
188	1.26	440.3	C
189	1.06	440.0	I
190	1.25	440.2	C

10

20

30

40

191	1.32	439.3	C
192	1.10	439.9	C
193	1.11	440.0	C
194	3.09	441.1	K
195	2.50	440.1	K
196	0.98	486.0	I
197	0.54	441.0	L
198	3.13	401	A
199	1.08	401.1	F
200	1.26	400	A
201	1.27	400	A
202	1.12	401.2	F
203	1.08	400	I
204	1	416	I
205	1.12	484.3	C
206	1.23	484.3	C
207	1.25	442.2	C
208	1.52	482	H
209	1.34	482	H
210	1.6	481.2	O
211	2.4	481.2	C
212	1.37	482	H
213	1.13	483.2	C
214	1.48	483.2	C
215	2.52	426.1	S
216	2.48	440.1	S
217	2.90	454.1	S
218	3.14	441.1	S
219	3.27	441.1	S
220	2.97	427.1	S
221	1.13	386	H
222	1.11	387	H
223	1.11	386	H
224	5.11	484.2	C
225	1.4	386	H
226	1.35	387.1	J
227	1.24	386	E
228	1.31	442	C
229	2.24	442	C
230	1.09	387.2	F
231	1.25	387.2	F
232	1.09	387.2	F
233	1.25	387.1	F
234	0.94	399	I
235	4.16	554.2	S
236	4.16	554.2	S
237	4.08	540.2	S
238	4.01	540.2	S

10

20

30

40

239	3.28	407.1	S
240	2.99	371.1	S
241	4.01	540.2	S
242	4.11	540.2	S
243	4.17	554.2	S
244	2.93	442.1	S
245	2.71	387.1	S
246	2.62	497.1	S
247	1.54	441	A
248	1.04	455	C
249	1.27	455	A
250	1.28	456	A
251	1.1	456	C
252	1.09	472	C
253	2.44	440.2	S
254	2.62	440.2	S
255	2.45	440.2	S
256	2.57	454.2	S
257	2.39	440.2	S
258	2.63	440.2	S
259	2.85	454.1	S
260	1.15	419.2	F
261	2.50	440.1	S
262	2.61	440.1	S
263	3.23	442.1	S
264	1.66	402	A
265	1.35	442.9	C
266	1.97	399.8	C
267	2.07	400.9	C
268	1.51	402	C
269	3.53	442.1	S
270	3.63	447.1	S
271	2.60	454.1	S
272	2.60	456.1	S
273	2.59	440.1	S
274	3.28	427.1	S
275	1.22	401	H
276	1.25	399.9	C
277	1.55	418	A
278	0.98	486	I
279	1.24	441	A
280	1.57	458.2	O
281	3.73	408	S
282	3.23	455.1	S
283	2.90	441.1	S
284	3.71	442.1	S
285	3.35	414.1	S
286	1.52	485.3	P

10

20

30

40

287	1.54	457.1	B
288	1.02	514.9	C
289	1.12	485	C
290	2.59	441.2	T
291	3.73	443.2	T
292	1.08	470	C
294	2.63	403.0	D
296	4.52	462.2	S
297	4.47	462.2	S
298	3.33	459.2	S
299	3.74	430.2	S
300	4.22	422.1	S
301	4.10	408.1	S
302	3.87	428.2	S
303	4.08	442.2	S
304	3.65	414.1	S
305	4.00	428.2	S
306	1.12	417	I
307	1.11	417	I
308	1.43	399	I
309	0.86	415.1	G
310	1.71	442.1	B
311	1.25	457	A
312	1.45	456.2	C
313	1.23	470.2	C
314	1.98	470.2	C
315	1.22	441	J
316	1.34	443.1	J
317	3.11	414.2	S
318	1.07	417	C
319	3.31	470.2	S
320	3.15	412.2	S
321	3.25	454.2	S
322	3.28	470.2	S
323	3.44	454.2	S
324	3.41	468.3	S
325	3.42	468.3	S
326	3.37	468.3	S
327	3.18	442.2	S
328	3.15	426.2	S
329	3.10	426.2	S
330	3.93	516.3	S
331	3.35	454.2	S
332	3.04	426.2	S
333	2.94	442.2	S
334	3.43	468.2	S
335	3.13	442.2	S
336	3.42	468.2	S

10

20

30

40

337	2.92	412.2	S
338	3.48	468.2	S
339	3.04	426.2	S
340	1.46	440.9	C
341	1.14	455.9	C
342	1.1	441.9	C
344	1.53	504.1	C
345	2.89	540	I
346	1.7	526	I
347	1.37	442	I
348	1.28	428	I
349	1.34	478.1	N
350	1.6	504	I
351	1.39	490.2	Q
352	1.78	540.3	F
353	1.47	478	I
354	1.39	463.9	I

10

20

【 0 3 0 1 】

【表 4】

表 1 b. 実施例の化合物についてのMSデータ

実施例	MSデータ
355	m/z: 439.19 (100.0%), 440.20 (26.4%), 441.19 (4.8%), 441.20 (4.2%), 440.19 (1.9%), 442.19 (1.2%)
356	m/z: 465.13 (100.0%), 466.14 (24.2%), 467.13 (4.8%), 467.14 (3.6%), 466.13 (1.9%), 468.13 (1.1%)
357	m/z: 425.18 (100.0%), 426.18 (26.1%), 427.17 (4.5%), 427.18 (4.1%), 428.18 (1.4%), 426.17 (1.1%)
358	m/z: 425.18 (100.0%), 426.18 (26.1%), 427.17 (4.5%), 427.18 (4.1%), 428.18 (1.4%), 426.17 (1.1%)
359	m/z: 439.19 (100.0%), 440.20 (26.4%), 441.19 (4.8%), 441.20 (4.2%), 440.19 (1.9%), 442.19 (1.2%)
360	m/z: 439.19 (100.0%), 440.20 (26.4%), 441.19 (4.8%), 441.20 (4.2%), 440.19 (1.9%), 442.19 (1.2%)
361	m/z: 467.19 (100.0%), 468.19 (28.3%), 469.19 (4.9%), 469.18 (4.5%), 470.19 (1.3%), 468.18 (1.1%)
362	m/z: 424.19 (100.0%), 425.20 (25.3%), 426.19 (4.9%), 426.20 (3.7%), 425.19 (2.3%), 427.19 (1.2%)
363	m/z: 426.21 (100.0%), 427.21 (27.2%), 428.20 (4.5%), 428.22 (3.1%), 429.21 (1.2%)
364	m/z: 464.15 (100.0%), 465.15 (26.1%), 466.15 (5.5%), 466.16 (2.8%), 467.15 (1.1%)
365	m/z: 468.22 (100.0%), 469.22 (29.4%), 470.22 (5.8%), 470.23 (3.6%), 471.22 (1.3%)
366	m/z: 425.19 (100.0%), 426.19 (26.8%), 427.18 (4.5%), 427.20 (2.8%), 428.19 (1.2%), 427.19 (1.1%)
367	m/z: 465.14 (100.0%), 466.15 (23.0%), 467.14 (4.5%), 467.15 (3.6%), 466.14 (2.6%), 468.14 (1.1%)
368	m/z: 425.18 (100.0%), 426.18 (26.1%), 427.17 (4.5%), 427.18 (4.1%), 428.18 (1.4%), 426.17 (1.1%)
369	m/z: 425.18 (100.0%), 426.18 (26.1%), 427.17 (4.5%), 427.18 (4.1%), 428.18 (1.4%), 426.17 (1.1%)
370	m/z: 410.18 (100.0%), 411.18 (25.0%),

10

20

30

40

	412.17 (4.5%), 412.18 (3.7%), 411.17 (1.5%), 413.18 (1.2%)
371	m/z: 396.16 (100.0%), 397.17 (23.1%), 398.16 (5.1%), 398.17 (3.0%), 397.16 (2.3%), 399.16 (1.1%)
372	m/z: 398.18 (100.0%), 399.18 (23.9%), 400.17 (4.5%), 400.18 (3.4%), 399.17 (1.5%), 401.18 (1.1%)
373	m/z: 411.17 (100.0%), 412.18 (23.1%), 413.17 (5.0%), 413.18 (3.1%), 412.17 (2.6%), 414.17 (1.1%)
374	m/z: 440.22 (100.0%), 441.23 (26.4%), 442.22 (4.9%), 442.23 (4.0%), 441.22 (2.3%), 443.22 (1.2%)
375	m/z: 424.19 (100.0%), 425.20 (25.3%), 426.19 (4.9%), 426.20 (3.7%), 425.19 (2.3%), 427.19 (1.2%)
376	m/z: 466.17 (100.0%), 467.17 (24.2%), 468.16 (4.5%), 468.17 (3.8%), 467.16 (2.3%), 469.16 (1.1%)
377	m/z: 426.21 (100.0%), 427.21 (27.2%), 428.20 (4.5%), 428.22 (3.1%), 429.21 (1.2%)
378	m/z: 425.19 (100.0%), 426.19 (26.8%), 427.18 (4.5%), 427.20 (2.8%), 428.19 (1.2%), 427.19 (1.1%)
379	m/z: 397.15 (100.0%), 398.15 (23.9%), 399.14 (4.5%), 399.15 (3.5%), 400.15 (1.2%), 398.14 (1.1%)
380	m/z: 411.16 (100.0%), 412.17 (24.2%), 413.16 (5.0%), 413.17 (3.4%), 412.16 (1.9%), 414.16 (1.1%)
381	m/z: 467.20 (100.0%), 468.20 (28.7%), 469.19 (4.5%), 469.21 (3.3%), 469.20 (1.3%), 470.20 (1.3%)
382	m/z: 425.18 (100.0%), 426.18 (26.1%), 427.17 (4.5%), 427.18 (4.1%), 428.18 (1.4%), 426.17 (1.1%)
383	m/z: 425.18 (100.0%), 426.18 (26.1%), 427.17 (4.5%), 427.18 (4.1%), 428.18 (1.4%), 426.17 (1.1%)
384	m/z: 466.20 (100.0%), 467.21 (27.5%), 468.20 (4.9%), 468.21 (4.5%), 467.20 (2.3%), 469.20 (1.3%)
385	m/z: 412.19 (100.0%), 413.20 (24.2%), 414.19 (4.9%), 414.20 (3.4%), 413.19 (2.3%), 415.19 (1.2%)
386	m/z: 424.19 (100.0%), 425.20 (25.3%), 426.19 (4.9%), 426.20 (3.7%), 425.19

10

20

30

40

(2.3%), 427.19 (1.2%)

【0302】

当業者は本明細書で記載される合成の一般的な方法と共に当該技術で既知の方法を用いて本発明の化合物を調製できるであろうことが理解される。

アッセイ1：生化学的な阻害アッセイ

【0303】

NAMPTタンパク質の精製

組換えHisタグ付きのNAMPTを大腸菌で作出し、Niカラムで精製し、X T A L B i o s t r u c t u r e s によるサイズ排除カラムでさらに精製した。

10

【0304】

NAMPTの酵素反応

96穴V底プレートにて緩衝液A（50mMのHepes、pH7.5、50mMのNaCl、5mMのMgCl₂及び1mMのTHP）でNAMPTの酵素反応を行った。DMSOにて化合物を連続希釈して100×ストックを作製することによって別の希釈プレートで化合物の滴定を行った。33nMのNAMPTタンパク質を含有する緩衝液A（89μL）を、対照（たとえば、DMSO又はブランク）を含有する100×化合物1μLに加えた。化合物と酵素の混合物を室温で15分間インキュベートし、次いで緩衝液Aにおける10×基質及び補因子10μLを試験ウェルに加え、1μMのNAM、100μMの5-ホスホ-D-リボース1-ジホスフェート（PRPP）及び2.5mMのアデノシン-5'-三リン酸（ATP）の最終濃度とした。室温で30分間、反応を進め、次いで、1%の蟻酸及び10μMのL-シスタチオニンの最終濃度とする蟻酸とL-シスタチオニンの溶液11μLの添加によって反応を止めた。事前に反応を止めた酵素及び補因子のミックスにNMNの連続希釈を添加する（添加しない）ことによってバックグラウンド及びシグナルの強度を測定した。

20

【0305】

NMNの定量

質量分光分析に基づくアッセイを用いてNAMPTの反応生成物、β-ニコチンアミドモノヌクレオチド（NMN）及び内部対照（L-シスタチオニン）を測定した。RapidFireシステムと共にBiocius Lifesciencesのサービスを用いてNMN及びL-シスタチオニンを検出した。手短に言えば、0.1%の蟻酸にて黒鉛炭素カートリッジにNMN及びL-シスタチオニンを結合させ、30%アセトニトリル緩衝液で溶出し、Sciex4000質量分光計に注入した。試料の成分をエレクトロスプレーイオン化によってイオン化し、陽イオンを検出した。NMNのQ1（親イオン）及びQ3（断片イオン）の質量はそれぞれ334.2及び123.2だった。L-シスタチオニンのQ1及びQ3は、それぞれ223.1及び134.1だった。以下の方法によって断片を定量し、解析した。

30

【0306】

IC₅₀値の決定

先ず、各ウェルについてNMNのシグナルをL-シスタチオニンのシグナルで割ることによってNMNのシグナルをL-シスタチオニンのシグナルに対して標準化した。バックグラウンドのウェルからのシグナルを平均し、試験プレートから差し引いた。次いで以下の式：

40

$$\% \text{阻害} = 100 - 100 \times x / y$$

を用いてパーセント阻害について化合物処理した細胞をアッセイした。

尚、式中、xは化合物処理したウェルの平均シグナルを示し、yはDMSO処理したウェルの平均シグナルを示す。

【0307】

次いで以下の式：

50

$$IC_{50} = 10^{\left(\log_{10}(X) + \left((50 - \text{化合物濃度1での\%阻害}) / (XX - YY) \right) \times (\log_{10}(X) - \log_{10}(Y)) \right)}$$

を用いて IC_{50} 値を決定した。式中、Xは化合物濃度1を示し、Yは化合物濃度2を示し、XXは化合物濃度1 (X) での%阻害を示し、YYは化合物濃度2 (Y) での%阻害を示す。

【0308】

本発明の化合物は好ましくは $1 \mu M$ を下回る、さらに好ましくは $0.1 \mu M$ を下回る、最も好ましくは $0.01 \mu M$ を下回る IC_{50} 値を有する。このアッセイで調べた化合物の結果を以下の表2に提供する。

アッセイ2. 試験管内での細胞増殖アッセイ

10

【0309】

アッセイ方法

NMN又はニコチンアミド (NAM) の添加を伴って又は伴わずに $180 \mu L$ の培養培地 ($10\% FBS$ 、 1% の Pen/Strep アンホテリシンB、RPMI) にて 1×10^3 個/ウェルで96穴プレートにA2780細胞を播いた。 $37^\circ C$ 及び $5\% CO_2$ にて一晩インキュベートした後、DMSO中の化合物を連続希釈して $1000 \times$ ストックを作製することによって化合物の滴定を行った。次いで培養培地にて化合物をさらに $10 \times$ 最終濃度に希釈し、その際、対照 (たとえば、DMSO及びブランク) を伴ってプレートに入れた細胞に $20 \mu L$ の各希釈物を加え、 $200 \mu L$ の最終容量にした。各ウェルにおけるDMSOの最終濃度は 0.1% だった。次いで $5\% CO_2$ インキュベータにて $37^\circ C$ でプレートを72時間インキュベートした。次いでスルホローダミンB (SRB) アッセイを用いて生細胞の数を評価した。 $6\% TCA$ の最終濃度にした 30% トリクロロ酢酸 (TCA) $50 \mu L$ の添加によって細胞を $4^\circ C$ で1時間固定した。プレートを H_2O で4回洗浄し、少なくとも1時間乾燥させ、 1% 酢酸中の $4\% SRB$ $100 \mu L$ を各ウェルに加え、室温で少なくとも30分間インキュベートした。次いでプレートを 1% 酢酸で3回洗浄し、乾燥させ、 $10 mM$ のトリス塩基溶液 $100 \mu L$ で処理した。次いで $570 nm$ の吸収でマイクロプレートリーダーにてプレートを読み取った。バックグラウンドは培地のみの別のプレートで生成した。

20

【0310】

IC_{50} 値の決定

30

先ず、バックグラウンドのプレートからのシグナルを平均し、試験プレートから差し引いた。次いで次いで以下の式：

$$\% \text{阻害} = 100 - 100 \times x / y$$

を用いてパーセント阻害について化合物処理した細胞をアッセイした。

尚、式中、xは化合物処理した細胞の平均シグナルを示し、yはDMSO処理した細胞の平均シグナルを示す。

【0311】

次いで以下の式：

$$IC_{50} = 10^{\left(\log_{10}(X) + \left((50 - \text{化合物濃度1での\%阻害}) / (XX - YY) \right) \times (\log_{10}(X) - \log_{10}(Y)) \right)}$$

40

を用いて IC_{50} 値を決定した。式中、Xは化合物濃度1を示し、Yは化合物濃度2を示し、XXは化合物濃度1 (X) での%阻害を示し、YYは化合物濃度2 (Y) での%阻害を示す。

【0312】

細胞傷害性の特異性

NAMPTの阻害はNAM又はNMNの添加によって無効にすることができた。化合物の特異性は、化合物及びNAM又はNMNのいずれかの存在下で細胞生存率アッセイを介して決定した。パーセント阻害は上記の方法を用いて決定した。

【0313】

本発明の化合物は好ましくは $1 \mu M$ を下回る、さらに好ましくは $0.1 \mu M$ を下回る、

50

最も好ましくは $0.01 \mu\text{M}$ を下回る IC_{50} 値を有する。本発明の最も好ましい化合物は、酵素アッセイ及び細胞増殖アッセイの双方で $1 \mu\text{M}$ を下回る IC_{50} 値を有し、さらに好ましくは値の双方が $0.1 \mu\text{M}$ を下回り、最も好ましくは値の双方が $0.01 \mu\text{M}$ を下回る。このアッセイで調べた化合物の結果を表 2 (NT = 調べず) に提供する。

【0314】

【表 5】

表 2. 生化学アッセイ及び細胞増殖アッセイの結果

実施例	生化学 (IC ₅₀) [uM]	細胞増殖 (IC ₅₀) [uM]
1	8.1000	19.1000
2	0.0281	0.0138
3	0.0126	0.0064
4	0.0720	0.0074
5	0.0094	0.0292
6	0.0035	0.1290
7	0.0109	0.0133
8	0.0315	0.0641
9	0.1050	0.2780
10	0.0251	0.0148
11	0.0208	0.0171
12	0.0262	0.1860
13	0.0126	0.0338
14	0.0770	0.0365
15	0.0068	0.6240
16	0.0220	0.1630
17	0.1010	0.0534
18	0.0484	0.0129
19	0.0181	0.0253
20	0.3080	0.4520
21	0.0087	0.1850
22	0.0345	0.0142
23	0.1040	0.0469
24	0.0322	0.0444
25	0.0242	0.0105
26	0.0046	0.1350
27	0.1420	0.1320
28	0.0235	0.0276
29	0.0075	0.5450
30	0.1780	0.2050
31	0.0550	0.0482
32	0.0077	0.8610
33	0.1690	0.1840
34	0.0257	0.0519
35	0.0383	0.0351
36	0.0113	0.0463
37	0.0441	0.0139
38	0.0265	0.0621
39	0.0835	0.0947
40	0.0171	0.0069
41	0.6690	0.7310
42	0.0660	0.1370
43	0.0216	0.0072
44	0.0058	0.0232

10

20

30

40

45	0.0172	1.0000
46	0.0435	0.0044
47	0.0080	0.0022
48	0.0461	2.0000
49	2.0000	NT
50	0.0362	0.0239
51	0.0222	0.0397
52	0.0276	0.0186
53	0.0169	0.0226
54	0.0156	0.0114
55	0.0077	0.0043
56	0.0592	0.0211
57	0.0648	0.0555
58	0.2400	2.0000
59	0.0107	0.0030
60	0.0294	0.0152
61	0.0215	0.0233
62	0.0293	0.0250
63	0.0477	0.0108
64	0.0037	0.0088
65	0.0124	0.0021
66	0.0154	0.0032
67	0.0135	0.0054
68	0.0207	0.0073
69	0.0136	0.0047
70	0.0064	0.0080
71	0.0167	0.0064
72	0.0143	0.0057
73	0.0030	0.0008
74	0.0050	0.0027
75	0.1250	0.3470
76	0.0098	0.4230
77	0.0642	0.1050
78	0.0040	0.0479
79	0.1180	0.3200
80	0.0089	0.4570
81	0.0513	0.0984
82	0.0261	0.0348
83	0.0077	0.0026
84	0.0374	0.0166
85	0.2070	0.1510
86	0.0051	0.5270
87	0.0738	0.2430
88	0.3150	0.9770
89	0.1750	0.4450
90	0.2270	1.8000
91	0.0906	0.1300
92	0.0294	0.0075

10

20

30

40

93	0.0224	0.0130
94	0.0759	0.0290
95	0.0410	0.0335
96	0.0247	0.0094
97	0.0144	0.0054
98	0.0461	0.0101
99	0.0158	0.0077
100	0.0257	0.0254
101	0.0203	0.0097
102	0.0345	0.0051
103	0.0295	0.0394
104	0.0269	0.0088
105	0.0068	0.0090
106	0.0486	0.0577
107	0.0237	0.0154
108	0.0256	0.0053
109	0.0027	0.0039
110	0.0031	0.0033
111	0.0056	0.0025
112	0.0259	0.0205
113	0.0642	0.0446
114	0.0194	0.0056
115	0.0373	0.0115
116	0.0178	0.0146
117	0.2290	0.0445
118	0.0041	0.1210
119	0.0044	0.3520
120	0.0043	0.0015
121	0.0058	0.0011
122	0.0255	0.0026
123	0.0374	0.0172
124	0.0405	0.00465
125	0.0112	0.00137
126	0.0175	0.00125
127	0.01451	0.00277
128	0.0469	0.0114
129	0.034	0.00875
130	0.0758	0.0113
131	0.0404	0.0058
132	0.0194	0.00322
133	0.33	0.0969
134	0.166	0.0495
135	0.0202	0.00552
136	0.0437	0.0391
137	0.0105	0.00423
138	0.0288	0.0249
139	0.0145	0.0103
140	0.0464	0.0141

10

20

30

40

141	0.0148	0.0095
142	0.1130	0.0286
143	0.1000	0.0204
144	0.0540	0.0096
145	0.0284	0.0125
146	0.0127	0.0031
147	0.0137	0.0125
148	NT	NT
149	0.0283	0.0230
150	0.0315	0.0458
151	0.0274	0.0450
152	0.0321	0.0305
153	0.0165	0.0489
154	0.0331	0.0185
155	0.2190	0.1760
156	0.0941	0.0351
157	0.0179	0.0149
158	0.1500	0.1820
159	0.0120	0.0133
160	0.0047	0.0153
161	0.0521	0.0472
162	0.1220	0.0598
163	0.0815	0.0581
164	0.0081	0.0124
165	0.0958	0.0220
166	0.0172	0.0096
167	0.0237	0.0088
168	0.0304	0.0503
169	0.0329	0.0199
170	0.0304	0.0119
171	0.0398	0.0422
172	0.2110	0.3540
173	0.1830	0.0862
174	0.1520	0.0844
175	0.0652	0.1270
176	0.0379	0.0227
177	0.0203	0.1050
178	0.1330	0.1720
179	0.0076	0.0311
180	0.0093	0.0037
181	0.1300	0.0230
182	0.0263	0.0056
183	0.00899	0.00076
185	0.283	0.118
186	NT	NT
187	0.0142	0.0058
188	0.0077	0.0311
189	0.0093	0.0037

10

20

30

40

190	0.1300	0.0230
191	0.0263	0.0056
192	1.7000	2.000
193	0.0047	0.0025
194	0.0103	0.00345
195	0.0142	0.0256
196	0.0124	0.00952
197	0.00283	0.0168
198	0.308	0.452
199	0.00865	0.185
200	0.0345	0.0142
201	0.104	0.0469
202	0.0322	0.0755
203	0.669	0.731
204	0.066	0.137
205	0.0146	0.00326
206	0.0592	0.0211
207	0.0293	0.025
208	0.0477	0.0108
209	0.00372	0.00884
210	0.0177	0.00347
211	0.0154	0.00323
212	0.0135	0.00535
213	0.0207	0.00728
214	0.0136	0.00473
215	0.0815	0.166
216	0.0304	0.0137
217	0.016	0.0101
218	0.0103	0.00345
219	0.00845	0.00217
220	0.025	0.0168
221	0.125	0.347
222	0.00977	0.423
223	0.0642	0.105
224	0.00398	0.0479
225	0.118	0.32
226	0.00888	0.457
227	0.0513	0.0984
228	0.207	0.151
229	0.00512	0.527
230	0.0738	0.243
231	0.315	0.977
232	0.175	0.445
233	0.227	1.59
234	0.0906	0.13
235	0.0164	0.0363
236	0.0133	0.00179
237	0.109	0.0388

10

20

30

40

238	0. 0118	0. 00183
239	0. 0333	0. 0356
240	0. 041	0. 14
241	0. 0144	0. 00414
242	0. 00634	0. 00299
243	0. 0149	0. 0433
244	0. 0141	0. 0144
245	0. 0523	0. 274
246	0. 00703	0. 0273
247	0. 0642	0. 0446
248	0. 0194	0. 00558
249	0. 0373	0. 0115
250	0. 0178	0. 0139
251	0. 00413	0. 121
252	0. 00427	0. 00148
253	0. 0274	0. 0313
254	NT	NT
255	0. 057	0. 0362
256	0. 0537	0. 0669
257	0. 0468	0. 0265
258	NT	NT
259	0. 0378	0. 07
260	NT	NT
261	0. 0142	0. 0256
262	0. 0649	0. 106
263	0. 0182	0. 0234
264	0. 0212	0. 0351
265	0. 0326	0. 106
266	0. 0331	0. 0185
267	0. 219	0. 176
268	0. 0173	0. 0315
269	0. 113	0. 0451
270	0. 00877	0. 00607
271	0. 0275	0. 0121
272	0. 0336	0. 01
273	0. 0254	0. 0104
274	0. 019	0. 00593
275	0. 0304	0. 0503
276	0. 0329	0. 0199
277	2	2
278	0. 0124	0. 00952
279	0. 0398	0. 0422
280	0. 0507	0. 0456
281	0. 0956	0. 378
282	0. 101	0. 233
283	0. 199	0. 129
284	0. 0709	0. 0429
285	0. 206	2

10

20

30

40

286	0.0145	0.000488
287	0.0172	0.00743
288	0.058	0.0708
289	0.0124	0.00703
290	0.00283	0.0168
291	0.0236	0.00989
292	0.00736	0.00564
294	0.0667	0.0676
296	0.00984	0.0101
297	0.0166	0.0512
298	0.0906	0.0246
299	0.0244	0.0111
300	0.0214	0.0215
301	0.0467	0.0836
302	0.0418	0.0271
303	0.0227	0.0154
304	0.0652	0.0419
305	0.0414	0.0178
306	0.0282	0.0697
307	0.0815	0.151
308	1.42	2
309	0.0478	0.0988
310	0.0431	0.049
311	0.0397	0.0535
312	0.113	0.0489
313	0.035	0.0538
314	0.0203	0.0519
315	0.089	0.0303
316	0.0565	0.0262
317	0.0821	0.0877
318	0.0447	0.098
319	0.106	0.102
320	0.0687	0.0619
321	0.0651	0.054
322	0.0434	0.039
323	0.0177	0.0133
324	0.0192	0.0248
325	0.0256	0.0275
326	0.107	0.0601
327	1.3	2
328	1.68	2
329	0.0793	0.0933
330	0.0222	0.0428
331	0.355	0.774
332	0.174	0.171
333	0.32	0.286
334	0.0267	0.026
335	0.965	2

10

20

30

40

336	0.379	0.399
337	NT	NT
338	NT	NT
339	NT	NT
340	0.0885	0.0266
341	0.0366	0.0249
342	0.0203	0.023
344	0.302	0.451
345	0.118	0.307
346	0.102	0.198
347	0.381	0.64
348	2	2
349	0.0735	0.0522
350	0.3	0.258
351	0.0711	0.107
352	0.018	0.0203
353	3.97	2
354	0.413	0.726
355	0.00933	0.00374
356	0.0135	0.00325
357	0.0472	0.0187
358	0.0193	0.00458
359	1.6	2.0
360	0.00723	0.00186
361	0.0185	0.0061
362	0.035	0.0221
363	0.0537	0.0456
364	0.00293	0.00351
365	0.00202	0.020
366	0.029	0.0776
367	0.0881	0.015
368	2.0	2.0
369	0.0258	0.00799
370	0.0434	0.0134
371	0.038	0.0124
372	0.0576	0.0612
373	0.113	0.0154
374	0.0152	0.00283
375	0.0275	0.0245
376	0.00582	0.00854
377	0.0249	0.0241
378	0.594	0.143
379	0.114	0.0414
380	0.0683	0.499
381	0.29	0.201
382	2.0	2.0
383	0.0357	0.00646
384	0.0362	0.0391

10

20

30

40

385	0.0302	0.0567
386	0.060	0.0706

【0315】

本発明は上記で示した特定の実施形態と併せて記載されてきたが、その多数の変更、改変及び他の変異が当業者に明らかであろう。そのような変更、改変及び変異はすべて本発明の精神及び範囲の中に入ることが意図される。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CN2013/000213
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
See extra sheet		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC: C07D, A61K, A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
WPI, EPODOC, CNPAT, CNKI, CAPLUS, REGISTRY: piperidyl, morpholinyl, pyrrolidinyl, benzimidazole, thienopyridine, imidazo, thieno, furo, pyrrolo, anticancer, cancer, antitumor, tumor, tumour, carcinoma, , and so on		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	RN 1321010-49-4 REGISTRY Entered STN: 21 Aug 2011 (21.08.2011)	1-2, 4-5, 7, 9-10, 21
X	RN 1317908-62-5 REGISTRY Entered STN: 15 Aug 2011 (15.08.2011)	1-2, 4-5, 7, 9-10, 21
X	RN 1317745-63-3 REGISTRY Entered STN: 15 Aug 2011 (15.08.2011)	1-2, 4-5, 7, 9-10, 21
X	RN 1301388-08-8 REGISTRY Entered STN: 27 May 2011 (27.05.2011)	1-2, 4-5, 7, 9-10, 21
X	RN 1280072-07-2 REGISTRY Entered STN: 14 Apr 2011 (14.04.2011)	1-2, 4-5, 7, 9-10, 21
X	RN 1319568-18-7 REGISTRY Entered STN: 18 Aug 2011 (18.08.2011)	1-2, 4-5, 7, 9-10, 21
PX	WO 2012031197 A1(FORMA THERAPEUTICS INC et al.) 08 Mar 2012 (08.03.2012) Claims 1-39	1-32
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: “A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance “E” earlier application or patent but published on or after the international filing date “L” document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) “O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means “P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed “T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention “X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone “Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art “&” document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 28 May 2013(28.05.2013)		Date of mailing of the international search report 13 Jun. 2013 (13.06.2013)
Name and mailing address of the ISA/CN The State Intellectual Property Office, the P.R.China 6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China 100088 Facsimile No. 86-10-62019451		Authorized officer LINGUAN Telephone No. (86-10)62411194

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2013/000213

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 28-31
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 28-31 relate to methods for treating diseases (R 39.1(iv) PCT), but the search has been carried out and based on the use of the compounds in manufacture of medicaments for treating corresponding diseases.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2013/000213

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2012031197 A1	08.03.2012	AU 2011295725 A1	28.03.2013
		TW 201215609 A	16.04.2012

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2013/000213

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D471/04 (2006.01) i

C07D491/04 (2006.01) i

C07D495/04 (2006.01) i

A61K31/437 (2006.01) i

A61P35/00 (2006.01) i

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	4 C 0 8 6
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 1
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 K 45/06 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
C 0 7 D 491/048 (2006.01)	A 6 1 K 45/06	
C 0 7 D 519/00 (2006.01)	C 0 7 D 491/048	C S P
A 6 1 K 31/5386 (2006.01)	C 0 7 D 519/00	
A 6 1 K 31/5383 (2006.01)	C 0 7 D 519/00	3 0 1
A 6 1 K 31/4453 (2006.01)	A 6 1 K 31/5386	
A 6 1 K 31/5375 (2006.01)	A 6 1 K 31/5383	
C 0 7 D 495/04 (2006.01)	A 6 1 K 31/4453	
A 6 1 K 31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/5375	
	C 0 7 D 487/04	1 4 2
	C 0 7 D 487/04	1 4 4
	C 0 7 D 471/04	1 0 6 C
	C 0 7 D 471/04	1 0 6 A
	C 0 7 D 471/04	1 0 4 Z
	C 0 7 D 495/04	1 0 5 A
	A 6 1 K 31/497	
	C 0 7 D 519/00	3 1 1

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC

(74)代理人 100191086

弁理士 高橋 香元

(72)発明者 バイア, ケネス ダブリュー.

アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 0 2 4 7 2 ウォータータウン, スイート 1 0 0, アーセナル ストリート 5 0 0

(72)発明者 バウマイスター, ティム アール.

アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 0 2 4 7 2 ウォータータウン, スイート 1 0 0, アーセナル ストリート 5 0 0

(72)発明者 バックメルター, アレクサンドル ジュー.

アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 0 2 4 7 2 ウォータータウン, スイート 1 0 0, アーセナル ストリート 5 0 0

(72)発明者 クロドフェルター, カール エイチ.

アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 0 2 4 7 2 ウォータータウン, スイート 1 0 0, アーセナル ストリート 5 0 0

(72)発明者 ドラゴヴィッチ, ピーター

- アメリカ合衆国, カリフォルニア州 94080-4990, サウス サンフランシスコ, ディー
エヌ エー ウェイ 1
- (72)発明者 ゴスラン, フランシス
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 94080-4990, サウス サンフランシスコ, ディー
エヌ エー ウェイ 1
- (72)発明者 ガンツナーートステ, ジャネット
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 94080-4990, サウス サンフランシスコ, ディー
エヌ エー ウェイ 1
- (72)発明者 ハン, ビンソン
アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 02472 ウォータータウン, スイート 100, アー
セナル ストリート 500
- (72)発明者 リン, ジェン
アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 02472 ウォータータウン, スイート 100, アー
セナル ストリート 500
- (72)発明者 リウ, ションツァイ
中華人民共和国, 100176 北京市, ビーディーイー タイヘ ロード 6
- (72)発明者 レイノルズ, ドミニク ジェー.
アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 02472 ウォータータウン, スイート 100, アー
セナル ストリート 500
- (72)発明者 スミス, チェイス シー.
アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 02472 ウォータータウン, スイート 100, アー
セナル ストリート 500
- (72)発明者 ワン, ジョングオ
アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 02472 ウォータータウン, スイート 100, アー
セナル ストリート 500
- (72)発明者 ザク, マーク
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 94080-4990, サウス サンフランシスコ, ディー
エヌ エー ウェイ 1
- (72)発明者 ジャン, ヤミン
中華人民共和国, 100716 北京市, ビーディーイー タイヘ ロード 6
- (72)発明者 ジャオ, グイリン
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 94080-4990, サウス サンフランシスコ, ディー
エヌ エー ウェイ 1
- (72)発明者 ジェン, シャオジャン
アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 02472 ウォータータウン, スイート 100, アー
セナル ストリート 500
- (72)発明者 ユエン, ポーワイ
中華人民共和国, 100176 北京市, ビーディーイー タイヘ ロード 6
- F ターム(参考) 4C050 AA01 BB05 BB07 CC05 CC16 EE03 FF03 GG01 HH01 HH04
4C065 AA04 BB03 BB05 DD03 EE02 HH08 JJ01 KK01 LL01 PP03
PP07 PP13 PP15
4C071 AA01 BB01 CC01 CC21 EE13 FF05
4C072 MM02 MM06 MM08 MM10 UU01
4C084 AA19 AA23 MA02 NA14 ZA451 ZA961 ZB111 ZB151 ZB261 ZB271
ZB351 ZC351 ZC521 ZC752
4C086 AA01 AA02 AA03 CB03 CB05 CB06 CB22 CB26 MA01 MA02
MA03 MA04 NA14 ZA45 ZA96 ZB11 ZB15 ZB26 ZB27 ZB35
ZC35 ZC52