(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第6475252号
(P6475252)

(45)発行日　平成31年2月27日(2019.2.27)　(24)登録日　平成31年2月8日(2019.2.8)

(51)Int.Cl.		F I		
C07D 401/04	***(2006.01)***	C07D	401/04	CSP
A61K 31/4439	***(2006.01)***	A61K	31/4439	
C07D 471/04	***(2006.01)***	C07D	471/04	104Z
A61K 31/444	***(2006.01)***	A61K	31/444	
C07D 487/04	***(2006.01)***	C07D	487/04	140

請求項の数 12　(全 310 頁)　最終頁に続く

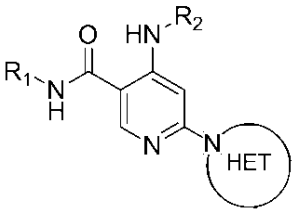
(21)出願番号　特願2016-544410 (P2016-544410)
(86)(22)出願日　平成27年1月2日(2015.1.2)
(65)公表番号　特表2017-501202 (P2017-501202A)
(43)公表日　平成29年1月12日(2017.1.12)
(86)国際出願番号　PCT/US2015/010006
(87)国際公開番号　WO2015/103453
(87)国際公開日　平成27年7月9日(2015.7.9)
審査請求日　平成29年12月20日(2017.12.20)
(31)優先権主張番号　61/923,403
(32)優先日　平成26年1月3日(2014.1.3)
(33)優先権主張国　米国(US)

(73)特許権者　391015708
ブリストル－マイヤーズ　スクイブ　カンパニー
ＢＲＩＳＴＯＬ－ＭＹＥＲＳ　ＳＱＵＩＢＢ　ＣＯＭＰＡＮＹ
アメリカ合衆国０８５４３ニュージャージー州　プリンストン、ルート２０６アンド・プロビンス・ライン・ロード
(74)代理人　100100158
弁理士　鮫島　睦
(74)代理人　100126778
弁理士　品川　永敏
(74)代理人　100156155
弁理士　水原　正弘

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ヘテロアリール置換のニコチンアミド化合物

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）：
【化１】



（Ｉ）

［式中：
ＨＥＴは、ピラゾリル、インドリル、ピロロ［２，３－ｂ］ピリジニル、ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジニル、ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジニル、ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジニル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジニル、イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジニル、およびプリニルより選択されるヘテロアリールであり、ここで該ヘテロアリールはR_aおよびR_bで置換され；
R_aは、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、－ＣＮ、－ＯＨ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}フルオロアルキル、C_{1-4}ヒドロキシアルキル、C_{1-4}アルコキシ、－NH_2、－ＮＨ（C_{1-4}アルキル）、－Ｎ（C_{1-4}アルキル）$_2$、－ＮＨ（C_{1-4}ヒドロキシアルキル）

、－ＮＨ（C_{1-4}フルオロアルキル）、－ＮＨ（C_{1-6}ヒドロキシ－フルオロアルキル）、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－CH_2ＮＨＣ（Ｏ）（C_{1-6}アルキル）、－CH_2ＮＨＣ（Ｏ）（C_{1-6}ヒドロキシアルキル）、－CH_2ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ（C_{1-6}アルキル）、－CH_2ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨCH_2（フェニル）、－CH_2ＮＨＣ（Ｏ）Ｎ（C_{1-4}アルキル）$_2$、－CH_2ＮＨＣ（Ｏ）Ｏ（C_{1-4}アルキル）、－CH_2ＮＨＣ（Ｏ）（C_{3-6}シクロアルキル）、－CH_2ＮＨＣ（Ｏ）（テトラヒドロフラニル）、－CH_2ＮＨＣ（Ｏ）CH_2（C_{3-6}シクロアルキル）、－CH_2ＮＨＣ（Ｏ）CH_2（テトラヒドロピラニル）、－CH_2ＮＨＣ（Ｏ）CH_2（フェニル）、－ＮＨＣ（Ｏ）（C_{1-4}アルキル）、ピロリジニル、ヒドロキシピロリジニル、またはピリダジニルであり；

R_bは、Ｈまたは－NH_2であり；

R_1は

（ｉ）C_{1-6}アルキル、C_{1-6}フルオロアルキル、C_{1-6}ヒドロキシアルキル、C_{1-8}ヒドロキシ－フルオロアルキル、－（C_{1-6}アルキレニル）Ｏ（C_{1-4}アルキル）、－（C_{1-6}アルキレニル）Ｏ（C_{1-4}フルオロアルキル）、－（C_{1-6}フルオロアルキレニル）Ｏ（C_{1-4}アルキル）、－（C_{1-6}フルオロアルキレニル）Ｏ（C_{1-4}重水素アルキル）、－（C_{1-6}フルオロアルキレニル）Ｏ（C_{1-4}フルオロアルキル）、－（C_{1-4}フルオロアルキレニル）Ｃ（C_{3-6}シクロアルキル）$_2$（ＯＨ）、－（C_{1-4}アルキレニル）ＮＨＣ（Ｏ）（C_{1-4}アルキレニル）ＯＣ（Ｏ）（C_{1-3}アルキル）、－（C_{1-6}アルキレニル）ＮＨＳ（Ｏ）$_2$（C_{1-4}アルキル）、－（C_{1-6}アルキレニル）Ｐ（Ｏ）（C_{1-4}アルコキシ）$_2$、－（C_{1-6}フルオロアルキレニル）ＮＨ（C_{1-4}アルキル）、－（C_{1-6}アルキレニル）Ｃ（Ｏ）ＮＨ（C_{1-4}アルキル）、－（C_{1-6}フルオロアルキレニル）Ｃ（Ｏ）ＮＨ（C_{1-4}アルキル）、－（C_{1-6}フルオロアルキレニル）Ｃ（Ｏ）ＮＨ（C_{1-4}ヒドロキシアルキル）、または－（C_{1-6}フルオロアルキレニル）ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）$_2$であるか；

（ｉｉ）－（C_{1-3}アルキレニル）R_x、－（C_{1-3}フルオロアルキレニル）R_x、－（C_{1-3}アルキレニル）Ｃ（Ｏ）R_x、－（C_{1-3}アルキレニル）Ｃ（Ｏ）ＮＨR_x、－（C_{1-3}フルオロアルキレニル）Ｃ（Ｏ）R_x、または－CH_2ＣＦ＝（テトラヒドロピラニル）であり、ここでR_xはC_{3-6}シクロアルキル、テトラゾリル、１，１－ジオキシドテトラヒドロチオフェニル、１，１－ジオキシドチオモルホリニル、オキサジアゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピリジニル、イミダゾリル、モルホリニル、フェニル、およびトリアジニルより選択される環状基であり、各環状基はＦ、－ＯＨ、－CH_3、－Ｃ（CH_2）$_2$ＯＨ、－ＯＣH_3、－Ｃ（Ｏ）CH_2ＣＮ、－Ｓ（Ｏ）$_2$$CH_3$、－Ｓ（Ｏ）$_2$$NH_2$、－ＮＨＣ（Ｏ）$CH_3$、－Ｎ（Ｓ（Ｏ）$_2$$CH_3$）$_2$、－$CH_2$$CH_2$（アセタミドフェニル）、－$CH_2$$CH_2$（メトキシフェニル）、－$CH_2$$CH_2$（スルファモイルフェニル）、オキセタニル、ベンジル、およびモルホリニルより独立して選択される０～３個の置換基で置換されるか；

（ｉｉｉ）C_{3-6}シクロアルキルまたはC_{4-6}シクロアルケニルであり、各々、Ｆ、－ＯＨ、－ＣＮ、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}アルコキシ、－Ｓ（C_{1-3}アルキル）、－NO_2、－Ｓ（Ｏ）$_2$（C_{1-3}アルキル）、C_{1-4}ヒドロキシアルキル、－Ｃ（C_{1-3}アルキル）（ＯＨ）（C_{3-6}シクロアルキル）、－CH_2Ｃ（Ｏ）ＮＨ（C_{1-3}アルキル）、－ＮＨＣ（Ｏ）（C_{1-3}アルキル）、－ＮＨＣ（Ｏ）（C_{1-4}ヒドロキシアルキル）、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（C_{1-3}アルキル）、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（C_{1-3}重水素アルキル）、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（C_{3-6}シクロアルキル）、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｏ（C_{1-3}アルキル）、－ＮＨＳ（Ｏ）$_2$（C_{1-3}アルキル）、ピリジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、メチルイミダゾリル、メチルピラゾリル、およびチアゾリルより独立して選択される０～３個の置換基で置換されるか；

（ｉｖ）テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピラゾリル、フェニル、ピリジニル、またはピリミジニルであり、各々、－ＯＨ、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}フルオロアルキル、C_{1-4}ヒドロキシアルキル、C_{1-3}アルコキシ、－Ｃ（Ｏ）（C_{1-4}アルキル

）、－Ｓ（Ｏ）$_2$（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＨ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－ＮＨ（Ｃ$_{1-3}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1-3}$アルキル）$_2$、－Ｏ（Ｃ$_{1-3}$アルキレニル）Ｎ（Ｃ$_{1-3}$アルキル）$_2$、－ＣＨ$_2$（モルホリニル）、アゼチジニル、オキセタニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、メチルピペラジニル、メトキシピペリジニル、ピリジニル、ピリミジニル、メチルスルホニルアゼチジニル、および－Ｃ（Ｏ）（メチルスルホニルアゼチジニル）より独立して選択される０～１個の置換基で置換されるか；または

（ｖ）ピロロ［２,３－ｃ］ピリジニル、ビシクロ［２.２.１］ヘプタン－１－オール、テトラヒドロベンゾ［ｄ］チアゾール－２－アミン、または１,３－ジアザスピロ［４.５］デカン－２,４－ジオンであり；および

Ｒ$_2$は

（ｉ）Ｃ$_{1-7}$アルキルまたはＣ$_{2-6}$アルケニル（各々、Ｆ、－ＯＨ、および－ＣＮから独立して選択される０～３個の置換基で置換される）、－（Ｃ$_{1-4}$アルキレニル）Ｏ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－（Ｃ$_{1-4}$アルキレニル）Ｏ（Ｃ$_{1-4}$フルオロアルキル）、－（Ｃ$_{1-6}$アルキレニル）ＮＨ$_2$、－（Ｃ$_{1-6}$アルキレニル）Ｓ（Ｏ）$_2$（Ｃ$_{1-3}$アルキル）、－（Ｃ$_{1-6}$フルオロアルキレニル）ＮＨ（Ｃ$_{1-3}$アルキル）、または－（Ｃ$_{1-6}$アルキレニル）ＮＨＣ（Ｏ）（Ｃ$_{1-4}$フルオロアルキル）であるか；

（ｉｉ）（Ｃ$_{1-4}$アルキレニル）Ｒ$_y$であり、ここでＲ$_y$はＣ$_{3-6}$シクロアルキル、アゼチジニル、オキセタニル、オキサゾリル、ピリジニル、テトラヒドロピラニル、またはモルホリニルであって、各々、Ｆ、－ＯＨ、およびＣ$_{1-3}$アルキルより独立して選択される０～２個の置換基で置換されるか；

（ｉｉｉ）Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、アゼチジニル、オキセタニル、フラニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、ピペリジニル、またはテトラヒドロピラニルであり、各々、Ｆ、－ＯＨ、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$ヒドロキシアルキル、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_{1-3}$アルキル）、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_{1-3}$フルオロアルキル）、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_{1-3}$シアノアルキル）、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_{1-3}$アルキル）、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_{1-3}$アルキル）、－Ｃ（Ｏ）（ジフルオロフェニル）、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（Ｃ$_{1-3}$アルキル）、－ＮＨ（Ｃ$_{1-3}$フルオロアルキル）、－ＮＨ（オキセタニル）、－ＮＨＣ（Ｏ）（Ｃ$_{1-3}$アルキル）、－ＮＨＣ（Ｏ）（Ｃ$_{1-3}$フルオロアルキル）、－ＮＨＣ（Ｏ）（Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル）、－ＮＨＣ（Ｏ）（フルオロフェニル）、－Ｓ（Ｏ）$_2$（Ｃ$_{1-3}$アルキル）、イミダゾリル、フェニル、ピリミジニル、フルオロピリミジニル、クロロピリミジニル、およびメトキシピリミジニルより独立して選択される０～３個の置換基で置換されるか；

（ｉｖ）アダマンタニル、ヒドロキシアダマンタニル、ベンゾ［ｄ］イミダゾリル、ベンゾ［ｄ］オキサゾリル、ベンゾ［ｄ］トリアゾリル、ベンゾチアゾリル、ビシクロ［１.１.１］ペンタニル、またはヒドロキシ－ビシクロ［２.２.１］ヘプタニルであるか；または

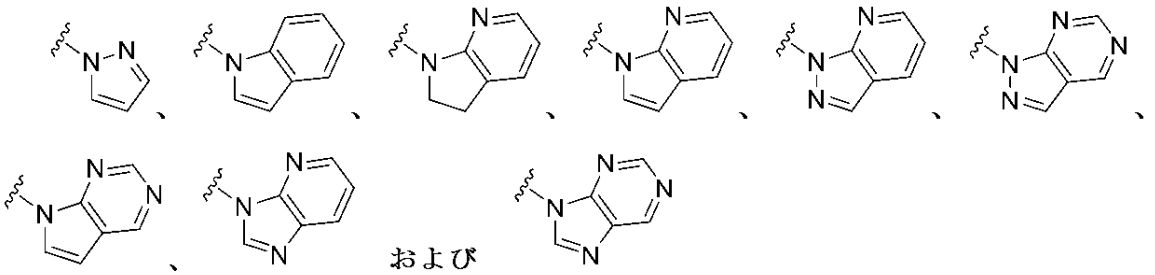
（ｖ）フェニル、ピラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、またはインダゾリルであり、各々、Ｆ、Ｃｌ、－ＯＨ、－ＣＮ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1-4}$フルオロアルキル、Ｃ$_{1-4}$シアノアルキル、Ｃ$_{1-3}$アルコキシ、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、－（Ｃ$_{1-3}$アルキレニル）Ｏ（Ｃ$_{1-3}$アルキル）、－（Ｃ$_{1-3}$アルキレニル）Ｏ（Ｃ$_{1-3}$フルオロアルキル）、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_{1-3}$アルキル）、－ＮＨＣ（Ｏ）（Ｃ$_{1-3}$アルキル）、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｓ（Ｏ）$_2$（Ｃ$_{1-3}$アルキル）、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＨ$_2$、－Ｓ（Ｏ）$_2$（Ｃ$_{1-3}$アルキル）、ピラゾリル、メチルピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、メチルテトラゾリル、エチルテトラゾリル、フェニル、ピリミジニル、フルオロピリミジニル、およびテトラヒドロピラニルより独立して選択される０～２個の置換基で置換される］

で示される化合物またはその塩。

【請求項２】

ＨＥＴが

【化２】



より選択されるヘテロアリールであり；

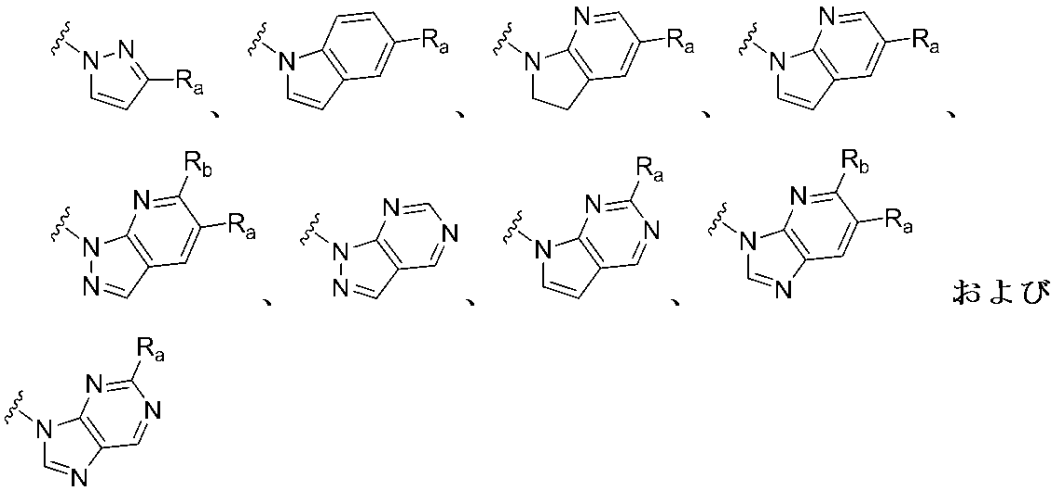
ここで該ヘテロアリールの各々がR_aおよびR_bで置換される、

請求項１に記載の化合物またはその塩。

【請求項３】

ＨＥＴが、

【化３】



より選択されるヘテロアリールであり；

R_aがＨ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、－ＣＮ、－ＯＨ、$-CH_3$、$-CHF_2$、$-OCH_3$、$-NH_2$、$-N(CH_3)_2$、$-NHCH_2CH_2OH$、$-NHCH_2C(CH_3)_2OH$、$-NHCH_2CHFC(CH_3)_2OH$、$-C(O)NH_2$、$-CH_2NHC(O)CH_2CH_2CH_3$、$-CH_2NHC(O)CH(CH_3)_2$、$-CH_2NHC(O)CH_2CH(CH_3)_2$、$-CH_2NHC(O)CH_2C(CH_3)_3$、$-CH_2NHC(O)CH_2CH_2CH(CH_3)_2$、$-CH_2NHC(O)CH_2C(CH_3)_2OH$、$-CH_2NHC(O)NHCH_2CH_2CH_3$、$-CH_2NHC(O)NHCH_2CH_2CH_2CH_3$、$-CH_2NHC(O)NHCH_2$（フェニル）、$-CH_2NHC(O)N(CH_2CH_3)_2$、$-CH_2NHC(O)OCH_2CH_3$、$-CH_2NHC(O)OCH_2CH(CH_3)_2$、$-CH_2NHC(O)$（シクロプロピル）、$-CH_2NHC(O)$（テトラヒドロフラニル）、$-CH_2NHC(O)CH_2$（シクロペンチル）、$-CH_2NHC(O)CH_2$（シクロヘキシル）、$-CH_2NHC(O)CH_2$（テトラヒドロピラニル）、$-CH_2NHC(O)CH_2$（フェニル）、$-NHC(O)CH_3$、ヒドロキシピロリジニル、またはピリダジニルであり；

R_bがＨまたは$-NH_2$であり；

R_1が

（ｉ）$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH_2CH_2CH_3$、$-CH(CH_3)_2$、$-CH_2CH_2CH_2CH_3$、$-CH_2CH(CH_3)_2$、$-C(CH_3)_3$、$-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$、$-CH_2CHFCH_3$、$-CH_2CH_2CF_2CH_3$、$-CH_2CHFCH(CH_3)_2$、$-CH_2CH_2C(CH_3)_2F$、$-CH_2CHFC(CH_3)$

$_2$F、－CH$_2$CH$_2$CH（OH）CH$_3$、－CH$_2$CH$_2$C（CH$_3$）$_2$OH、－CH$_2$CHFCH（CH$_3$）OH、－CH$_2$CHFC（CH$_3$）$_2$OH、－CH$_2$CF$_2$C（CH$_3$）$_2$OH、－CH$_2$CHFC（CH$_2$CH$_3$）$_2$OH、－CH$_2$CHFC（シクロプロピル）$_2$（OH）、－CH$_2$CHFCH（OH）CH（CH$_3$）$_2$、－CH$_2$CH$_2$OCH$_2$CH$_3$、－（CH$_2$）$_3$OCH（CH$_3$）$_2$、－（CH$_2$）$_3$OC（CH$_3$）$_3$、－CH$_2$CHFCH$_2$OCH$_3$、－CH$_2$CHFC（CH$_3$）$_2$OCH$_3$、－CH$_2$CHFC（CH$_3$）$_2$OCD$_3$、－CH$_2$CHFC（CH$_3$）$_2$OCHF$_2$、－CH$_2$CHFC（CH$_3$）$_2$OCH$_2$CH$_3$、－CH$_2$CH$_2$NHC（O）C（CH$_3$）$_2$OC（O）CH$_3$、－CH$_2$CH$_2$NHS（O）$_2$CH$_3$、－CH$_2$CH$_2$CH（CH$_3$）NHS（O）$_2$CH$_3$、－CH$_2$CH$_2$C（CH$_3$）$_2$NHS（O）$_2$CH$_3$、－CH$_2$CHFCH（CH$_3$）NHCH（CH$_3$）$_2$、－CH$_2$CHFC（O）NHCH$_3$、－CH$_2$CH$_2$C（O）NHCH$_2$CH$_3$、－CH$_2$CHFC（O）NHCH（CH$_3$）$_2$、－CH$_2$CHFC（O）NHCH（CH$_3$）CH$_2$OH、または－CH$_2$CHFC（CH$_3$）$_2$OP（O）（OH）$_2$であり；

（ｉｉ）－（C$_{1-3}$アルキレニル）R$_x$、－（C$_{1-2}$フルオロアルキレニル）R$_x$、－（C$_{1-2}$アルキレニル）C（O）R$_x$、－CH$_2$C（O）NHR$_x$、－CH$_2$CHFC（O）R$_x$、または－CH$_2$CF＝（テトラヒドロピラニル）であり、ここでR$_x$がシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、テトラゾリル、１,１－ジオキシドテトラヒドロチオフェニル、１,１－ジオキシドチオモルホリニル、オキサジアゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピリジニル、イミダゾリル、モルホリニル、フェニル、およびトリアジニルより選択される環状基であって、各環状基はF、－OH、－CH$_3$、－C（CH$_2$）$_2$OH、－OCH$_3$、－C（O）CH$_2$CN、－S（O）$_2$CH$_3$、－S（O）$_2$NH$_2$、－NHC（O）CH$_3$、－N（S（O）$_2$CH$_3$）$_2$、－CH$_2$CH$_2$（アセタミドフェニル）、－CH$_2$CH$_2$（メトキシフェニル）、－CH$_2$CH$_2$（スルファモイルフェニル）、オキセタニル、ベンジル、およびモルホリニルより独立して選択される０～３個の置換基で置換されるか；

（ｉｉｉ）シクロプロピル、シクロペンチル、シクロペンテニル、またはシクロヘキシルであり、各々、F、－OH、－CN、－CH$_3$、－OCH$_3$、－SCH$_3$、－NO$_2$、－S（O）$_2$CH$_3$、－C（CH$_3$）$_2$OH、－C（CH$_3$）（OH）（シクロプロピル）、－CH$_2$C（O）NHCH$_3$、－NHC（O）CH（OH）CH$_3$、－C（O）NHCD$_3$、－C（O）NHCH$_3$、－C（O）NHCH$_2$CH$_3$、－C（O）NH（シクロプロピル）、－NHC（O）CH$_3$、－NHC（O）OCH$_3$、－NHS（O）$_2$CH$_3$、ピリジニル、メチルイミダゾリル、メチルピラゾリル、およびチアゾリルより独立して選択される０～２個の置換基で置換されるか；

（ｉｖ）テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピラゾリル、フェニル、ピリジニル、またはピリミジニルであり、各々、－OH、－OCH$_3$、－CH$_2$CHF$_2$、－C（CH$_3$）$_2$OH、－CH$_2$C（CH$_3$）$_2$OH、－C（O）CH（CH$_3$）$_2$、－S（O）$_2$CH$_3$、－S（O）$_2$CH$_2$CH$_3$、－S（O）$_2$CH（CH$_3$）$_2$、－S（O）$_2$NHCH$_3$、－S（O）$_2$NHCH（CH$_3$）$_2$、－N（CH$_3$）$_2$、－OCH$_2$CH$_2$N（CH$_3$）$_2$、－CH$_2$（モルホリニル）、オキセタニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、ピペラジニル、メチルピペラジニル、メトキシピペリジニル、ピリミジニル、メチルスルホニルアゼチジニル、および－C（O）（メチルスルホニルアゼチジニル）より選択される０～１個の置換基で置換されるか；または

（ｖ）ピロロ［２,３－ｃ］ピリジニル、ビシクロ［２.２.１］ヘプタン－１－オール、テトラヒドロベンゾ［ｄ］チアゾール－２－アミン、または１,３－ジアザスピロ［４.５］デカン－２,４－ジオンであり；および

R$_2$が

（ｉ）－CH$_2$CH$_3$、－CH$_2$CH$_2$CH$_3$、－CH（CH$_3$）$_2$、－C（CH$_3$）$_3$、－CH$_2$C（CH$_3$）$_3$、－CH（CH$_3$）CH$_2$CH$_3$、－CH$_2$CH$_2$CH（C

$H_3)_2$、－CH（CH_3）CH_2CH（CH_3）$_2$、－CH（CH_3）CH_2OH、－CH_2CH_2CH（CH_3）OH、－CH（CH_3）CH_2CH_2OH、－CH_2C（CH_3）$_2OH$、－C（CH_3）$_2CH_2OH$、－CH（CH_3）CH（OH）CH_2CH（CH_3）$_2$、－CH_2CH（OH）CH（CH_3）$_2$、－CH（CH_2OH）$CH_2C$$H_3$、－CH（$CH_2OH$）CH（$CH_3$）$_2$、－CH＝CHC（$CH_3$）$_2OH$、－C$H_2CH_2CN$、－$CH_2CHF_2$、－$CH_2CF_3$、－$CH_2CHFCH_3$、－CH（$CH_3$）$CF_3$、－$CH_2CH_2CF_3$、－CH（$CH_3$）$CH_2F$、－$CH_2CH_2C$$H_2F$、－$CH_2CHFCH_2CH_3$、－$CH_2CH_2CHFCH_3$、－CH（$CH_3$）$CHFCH_3$、－CH（$CH_3$）$CH_2CH_2F$、－$CH_2CH_2C$（$CH_3$）$_2F$、－$CH_2CHFC$（$CH_3$）$_2OH$、－$CH_2CF_2C$（$CH_3$）$_2OH$、－$CH_2C$（C$H_3$）$FCH_2OH$、－CH（$CH_2F$）$CH_2OH$、－$CH_2CH_2OCHF_2$、－C$H_2C$（$CH_3$）$OCHF_2$、－$CH_2C$（$CH_3$）$_2OCHF_2$、－$CH_2C$（$CH_3$）$_2OCH_3$、または－$CH_2C$（$CH_3$）$_2CH_2NH_2$であり；

（ｉｉ）－CH_2（アゼチジニル）、－CH_2（シクロプロピル）、－CH_2（フルオロシクロブチル）、－CH_2（ヒドロキシシクロブチル）、－CH_2（オキセタニル）、－CH_2（メチルオキセタニル）、－CH_2（オキサゾリル）、－CH_2（メチルピリジニル）、－CH_2（テトラヒドロピラニル）、－CH_2CH_2（メチルモルホリニル）－CH（CH_3）（シクロプロピル）、－CH_2CH_2（モルホリニル）、－CH_2CH（CH_3）（モルホリニル）、または－CH_2C（CH_3）$_2$（モルホリニル）であり；

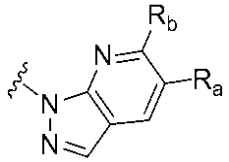
（ｉｉｉ）C_{3-6}シクロアルキル（Ｆ、－OH、－CH_3、－CH_2OH、－C（CH_3）$_2OH$、－C（O）NH_2、－C（O）NHCH（CH_3）$_2$、－NH_2、－NHCH_2CF_3、－NH（オキセタニル）、－NHC（O）CHF_2、－NHC（O）（シクロプロピル）、－NHC（O）（フルオロフェニル）、およびイミダゾリルより独立して選択される０～３個の置換基で置換される）；アゼチジニル（－C（O）CH_3、－C（O）OCH_3、－C（O）OCH_2CH_3、－C（O）OC（CH_3）$_3$、－S（O）$_2CH_3$、フルオロピリミジニル、またはクロロピリミジニルで置換される）；テトラヒドロフラニル（Ｆおよび－OHより独立して選択される０～２個の置換基で置換される）；ピロリジニル（－C（O）CH_3、－C（O）CH_2CF_3、－C（O）CH_2CN、－C（O）OCH_3、－S（O）$_2CH_3$、－C（O）（ジフルオロフェニル）、ピリミジニル、フルオロピリミジニル、およびメトキシピリミジニルより選択される０～１個の置換基で置換される）；ピペリジニル（－S（O）$_2CH_3$、フェニル、またはフルオロピリミジニルで置換される）；テトラヒドロピラニル；フルオロテトラヒドロピラニル、またはオキセタニルであるか；

（ｉｖ）アダマンタニル、ヒドロキシアダマンタニル、ベンゾ［ｄ］イミダゾリル、ベンゾ［ｄ］オキサゾリル、ベンゾ［ｄ］トリアゾリル、ベンゾチアゾリル、ビシクロ［１.１.１］ペンタニル、またはヒドロキシ－ビシクロ［２.２.１］ヘプタニルであるか；あるいは

（ｖ）フェニル（Ｆ、－OH、－CN、－CH_2OH、－C（CH_3）$_2OH$、－OCH_3、－C（O）NH_2、－C（O）$NHCH_3$、－NHC（O）CH_3、－NHC（O）S（O）$_2CH_3$、－S（O）$_2NH_2$、ピラゾリル、メチル ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、メチルテトラゾリル、およびエチルテトラゾリルより独立して選択される１～２個の置換基で置換される）；ピラゾリル（－CH_3、－CH_2CH_3、－C$H_2CH_2CH_3$、－CH（CH_3）$_2$、－CHF_2、－CH_2CHF_2、－CH_2CF_3、－CH_2CHFCH_3、－$CH_2CH_2CH_2F$、－CH_2C（CH_3）$_2F$、－C$H_2CF_2CH_3$、－CH_2C（CH_3）$_2OH$、－$CH_2CH_2OCH_3$、－CH_2CH（CH_3）$OCHF_2$、－CH_2CH_2CN、－C（O）$NHCH_2CH_3$、－S（O）$_2CH_3$、シクロプロピル、フェニル、ピリミジニル、フルオロピリミジニル、およびテトラヒドロピラニルより独立して選択される１～２個の置換基で置換される）；メチルチアジアゾリル、ヒドロキシプロピルチアゾリル、またはインダゾリルである、

請求項１に記載の化合物またはその塩。

【請求項４】
ＨＥＴが
【化４】



であり；
R_aがＦ、Ｃｌ、Ｂｒ、－ＣＮ、－ＯＨ、－CH_3、－CHF_2、－OCH_3、－Ｃ（Ｏ）NH_2、または－CH_2NHC（Ｏ）$CH_2CH(CH_3)_2$であり；
R_bがＨまたは－NH_2であり；
R_1が
（ｉ）－CH_3、－CH_2CH_3、－$CH_2CH_2CH_3$、－$CH(CH_3)_2$、－$CH_2CH_2CH_2CH_3$、－$CH_2CH(CH_3)_2$、－$C(CH_3)_3$、－$CH_2CH_2CH(CH_3)_2$、－CH_2CHFCH_3、－$CH_2CH_2CF_2CH_3$、－$CH_2CHFCH(CH_3)_2$、－$CH_2CH_2C(CH_3)_2F$、－$CH_2CHFC(CH_3)_2F$、－$CH_2CH_2CH(OH)CH_3$、－$CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$、－$CH_2CHFC(CH_3)_2OH$、－$CH_2CF_2C(CH_3)_2OH$、－CH_2CHFC（シクロプロピル）$_2$（ＯＨ）、－$CH_2CHFCH(OH)CH(CH_3)_2$、－$CH_2CH_2OCH_2CH_3$、－$CH_2CHFCH_2OCH_3$、－$CH_2CHFC(CH_3)_2OCH_3$、－$CH_2CHFC(CH_3)_2OCD_3$、－$CH_2CHFC(CH_3)_2OCH_2CH_3$、－$CH_2CH_2NHS(O)_2CH_3$、－$CH_2CH_2CH(CH_3)NHS(O)_2CH_3$、－$CH_2CH_2C(CH_3)_2NHS(O)_2CH_3$、－$CH_2CHFC(O)NHCH_3$、－$CH_2CH_2C(O)NHCH_2CH_3$、－$CH_2CHFC(O)NHCH(CH_3)_2$、－$CH_2CHFC(O)NHCH(CH_3)CH_2OH$、または－$CH_2CHFC(CH_3)_2OP(O)(OH)_2$であるか；
（ｉｉ）－（C_{1-3}アルキレニル）R_x、－（C_{1-2}フルオロアルキレニル）R_x、－（C_{1-2}アルキレニル）Ｃ（Ｏ）R_x、－$CH_2CHFC(O)R_x$、または－CH_2CF＝（テトラヒドロピラニル）であり、ここでR_xがシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、テトラゾリル、１,１－ジオキシドテトラヒドロチオフェニル、１,１－ジオキシドチオモルホリニル、オキサジアゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピリジニル、イミダゾリル、モルホリニル、フェニル、およびトリアジニルより選択される環状基であり、各環状基がＦ、－ＯＨ、－CH_3、－Ｃ（CH_2）$_2$ＯＨ、－OCH_3、－Ｃ（Ｏ）CH_2CN、－Ｓ（Ｏ）$_2CH_3$、－Ｓ（Ｏ）$_2NH_2$、－$NHC(O)CH_3$、－Ｎ（Ｓ（Ｏ）$_2CH_3$）$_2$、オキセタニル、およびベンジルより独立して選択される０～３個の置換基で置換されるか；
（ｉｉｉ）シクロプロピル、シクロペンチル、シクロペンテニル、またはシクロヘキシルであり、その各々が－ＣＮ、－CH_3、－OCH_3、－Ｓ（Ｏ）$_2CH_3$、－Ｃ（CH_3）$_2$ＯＨ、－$CH_2C(O)NHCH_3$、－$NHC(O)CH(OH)CH_3$、－Ｃ（Ｏ）$NHCD_3$、－Ｃ（Ｏ）$NHCH_3$、－$NHC(O)CH_3$、および－$NHS(O)_2CH_3$より独立して選択される０～１個の置換基で置換されるか；
（ｉｖ）テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピラゾリル、フェニル、ピリジニル、またはピリミジニルであり、各々、－ＯＨ、－OCH_3、－CH_2CHF_2、－Ｃ（CH_3）$_2$ＯＨ、－$CH_2C(CH_3)_2OH$、－Ｃ（Ｏ）$CH(CH_3)_2$、－Ｓ（Ｏ）$_2CH_3$、－Ｓ（Ｏ）$_2CH_2CH_3$、－Ｓ（Ｏ）$_2CH(CH_3)_2$、－Ｓ（Ｏ）$_2NHCH_3$、－Ｓ（Ｏ）$_2NHCH(CH_3)_2$、－Ｎ（CH_3）$_2$、－$OCH_2CH_2N(CH_3)_2$、－CH_2（モルホリニル）、オキセタニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、ピペラジニル、メチルピペラジニル、メトキシピペリジニル、ピリミジニル、メ

チルスルホニルアゼチジニル、および－Ｃ（Ｏ）（メチルスルホニルアゼチジニル）より選択される置換基で置換されるか；あるいは

（ｖ）ピロロ［２，３－ｃ］ピリジニルまたはテトラヒドロベンゾ［ｄ］チアゾール－２－アミンであり；および

R_2が

（ｉ）$-CH_2CH_3$、$-CH_2CH_2CH_3$、$-CH(CH_3)_2$、$-C(CH_3)_3$、$-CH_2C(CH_3)_3$、$-CH(CH_3)CH_2CH_3$、$-CH(CH_3)CH_2OH$、$-CH_2CH_2CH(CH_3)OH$、$-C(CH_3)_2CH_2OH$、$-CH_2CH(OH)CH(CH_3)_2$、$-CH(CH_2OH)CH_2CH_3$、$-CH(CH_2OH)CH(CH_3)_2$、$-CH_2CHF_2$、$-CH_2CF_3$、$-CH_2CHFCH_3$、$-CH(CH_3)CF_3$、$-CH_2CH_2CF_3$、$-CH(CH_3)CH_2F$、$-CH_2CH_2CH_2F$、$-CH_2CHFCH_2CH_3$、$-CH_2CH_2CHFCH_3$、$-CH(CH_3)CHFCH_3$、$-CH(CH_3)CH_2CH_2F$、$-CH_2CH_2C(CH_3)_2F$、$-CH_2CF_2C(CH_3)_2OH$、$-CH_2C(CH_3)FCH_2OH$、$-CH_2CH_2OCHF_2$、$-CH_2C(CH_3)OCHF_2$、$-CH_2C(CH_3)_2OCHF_2$、$-CH_2C(CH_3)_2OCH_3$、または$-CH_2C(CH_3)_2CH_2NH_2$であるか；

（ｉｉ）$-CH_2$（シクロプロピル）、$-CH_2$（フルオロシクロブチル）、$-CH_2$（オキサゾリル）、または$-CH_2C(CH_3)_2$（モルホリニル）であるか；

（ｉｉｉ）C_{3-6}シクロアルキル（Ｆ、－ＯＨ、$-CH_3$、$-CH_2OH$、$-C(CH_3)_2OH$、$-C(O)NHCH(CH_3)_2$、$-NH_2$、－ＮＨ（オキセタニル）、$-NHC(O)CHF_2$、－ＮＨＣ（Ｏ）（シクロプロピル）、および－ＮＨＣ（Ｏ）（フルオロフェニル）より独立して選択される０～３個の置換基で置換される）；アゼチジニル（$-C(O)OCH_3$、$-C(O)OCH_2CH_3$、フルオロピリミジニル、またはクロロピリミジニルで置換される）；テトラヒドロフラニル（Ｆより選択される０～２個の置換基で置換される）；ピロリジニル（－Ｃ（Ｏ）（ジフルオロフェニル）、ピリミジニル、フルオロピリミジニル、またはメトキシピリミジニルで置換される）；ピペリジニル（フェニルまたはフルオロピリミジニルで置換される）；テトラヒドロピラニル；またはオキセタニルであるか；

（ｉｖ）ヒドロキシアダマンタニル、ベンゾ［ｄ］オキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ビシクロ［１．１．１］ペンタニル、またはヒドロキシ－ビシクロ［２．２．１］ヘプタニルであるか；または

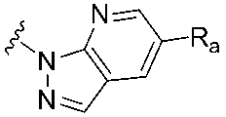
（ｖ）フェニル（Ｆ、－ＣＮ、トリアゾリル、およびメチルテトラゾリルより独立して選択される１～２個の置換基で置換される）；ピラゾリル（$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH_2CH_2CH_3$、$-CH(CH_3)_2$、$-CHF_2$、$-CH_2CHF_2$、$-CH_2CH_2CH_2F$、$-CH_2C(CH_3)_2F$、$-CH_2CF_2CH_3$、$-CH_2C(CH_3)_2OH$、$-CH_2CH_2OCH_3$、$-CH_2CH(CH_3)OCHF_2$、$-CH_2CH_2CN$、$-C(O)NHCH_2CH_3$、$-S(O)_2CH_3$、シクロプロピル、フェニル、ピリミジニル、フルオロピリミジニル、およびテトラヒドロピラニルより独立して選択される１～２個の置換基で置換される）；メチルチアジアゾリル；またはヒドロキシプロピルチアゾリルである、

請求項１に記載の化合物またはその塩。

【請求項５】

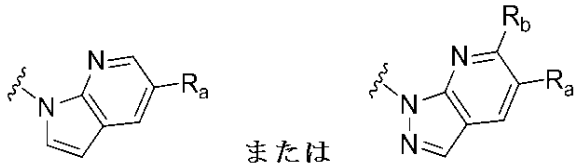
ＨＥＴが

【化５】

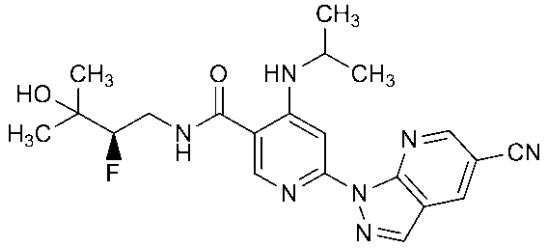


であり；

R_aがF、Cl、Br、－OH、－CN、または－CH_3であり；
R_1が－$CH_2CHFCH(CH_3)OH$、－$CH_2CHFC(CH_3)_2OH$、－$CH_2CF_2C(CH_3)_2OH$、－$CH_2CHFC(CH_2CH_3)_2OH$、または－$CH_2CHFC(CH_3)_2OP(O)(OH)_2$であり；および
R_2が－CH_2CH_3、－$CH_2CH_2CH_3$、－$CH(CH_3)_2$、または－$CH_2CH_2CH(CH_3)_2$である、
請求項１に記載の化合物またはその塩。
【請求項６】
ＨＥＴが
【化６】



であり；
R_aがＣｌまたは－ＣＮであり；
R_bがＨであり；
R_1が－$CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$、－$CH_2CHFC(CH_3)_2OH$、または－$CH_2CHFC(CH_3)_2OP(O)(OH)_2$であり；および
R_2が－$CH(CH_3)_2$である、
請求項１に記載の化合物またはその塩。
【請求項７】
【化７】



である、請求項１に記載の化合物またはその塩。
【請求項８】
（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－インドール－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（シクロプロピルアミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（２）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）ニコチンアミド（３）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（エチルアミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（４）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（２,２,２－トリフルオロエチル）アミノ）ニコチンアミド（５）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（シクロブチルアミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（６）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）アミノ）ニコチンアミド（７）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－

イル）－Ｎ－（（Ｓ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）アミノ）ニコチンアミド（８）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）ニコチンアミド（９）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（シクロペンチルアミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（１０）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１１）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）ニコチンアミド（１２）；４－（（１ｓ，３Ｓ）－アダマンタン－１－イルアミノ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（１３）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（４－ヒドロキシビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１４）；Ｎ－（３－（tert－ブトキシ）プロピル）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１５）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（４－ヒドロキシビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）アミノ）ニコチンアミド（１６）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（１－メチルシクロプロピル）アミノ）ニコチンアミド（１７）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（１－メチルシクロプロピル）アミノ）ニコチンアミド（１８）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソペンチルアミノ）ニコチンアミド（１９）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（３－メチルオキセタン－３－イル）メチル）アミノ）ニコチンアミド（２０）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（４－ヒドロキシブタン－２－イル）アミノ）ニコチンアミド（２１）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｓ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（４－ヒドロキシブタン－２－イル）アミノ）ニコチンアミド（２２）；（Ｓ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（２３）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（３－ヒドロキシシクロペンチル）アミノ）ニコチンアミド（２４）：ジアステレオマー１；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（３－ヒドロキシシクロペンチル）アミノ）ニコチンアミド（２５）：ジアステレオマー２；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（３－ヒドロキシシクロペンチル）アミノ）ニコチンアミド（２６）：ジアステレオマー３；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（３－ヒドロキシシクロペンチル）アミノ）ニコチンアミド（２７）：ジアステレオマー４；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロ

キシ－３－メチルブチル）－４－（（（１－ヒドロキシシクロブチル）メチル）アミノ）ニコチンアミド（２８）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（オキセタン－３－イルメチル）アミノ）ニコチンアミド（２９）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（１Ｒ,２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロペンチル）アミノ）ニコチンアミド（３０）；（Ｒ）－６－（５－クロロ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（シクロブチルアミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（３１）；（Ｒ）－６－（５－クロロ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）ニコチンアミド（３２）；（Ｒ）－６－（５－クロロ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（エチルアミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（３３）；（Ｒ）－６－（５－クロロ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（シクロプロピルアミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（３４）；（Ｒ）－６－（５－クロロ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）アミノ）ニコチンアミド（３５）；６－（５－クロロ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）ニコチンアミド（３６）；（Ｒ）－６－（５－クロロ－１Ｈ－インドール－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（３７）；（Ｒ）－６－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（３８）；（Ｒ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）－６－（７Ｈ－ピロロ［２,３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ニコチンアミド（３９）；（Ｒ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－６－（７Ｈ－ピロロ［２,３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）ニコチンアミド（４０）；（Ｒ）－４－（シクロプロピルアミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－６－（７Ｈ－ピロロ［２,３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ニコチンアミド（４１）；（Ｒ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）アミノ）－６－（７Ｈ－ピロロ［２,３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ニコチンアミド（４２）；Ｎ－（３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－６－（７Ｈ－ピロロ［２,３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）ニコチンアミド（４３）；Ｎ－（３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）－６－（７Ｈ－ピロロ［２,３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ニコチンアミド（４４）；（Ｒ）－６－（５－アセタミド－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（４５）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（３－ヒドロキシフェニル）アミノ）ニコチンアミド（４６）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（３－イソプロポキシプロピル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（４７）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（２Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（４８）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（２Ｓ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（４９）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）

－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（３－スルファモイルフェニル）アミノ）ニコチンアミド（５０）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（３－メトキシフェニル）アミノ）ニコチンアミド（５１）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）アミノ）ニコチンアミド（５２）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（３，３－ジフルオロシクロブチル）アミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（５３）；（Ｒ）－４－（（３－アセタミドフェニル）アミノ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（５４）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（３－（メチルカルバモイル）フェニル）アミノ）ニコチンアミド（５５）；（Ｒ）－４－（（３－カルバモイルフェニル）アミノ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（５６）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（３－（メチルスルホンアミド）フェニル）アミノ）ニコチンアミド（５７）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（４－スルファモイルフェネチル）ニコチンアミド（５８）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（３－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）フェニル）アミノ）ニコチンアミド（５９）；（Ｒ）－４－（（４－カルバモイルフェニル）アミノ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（６０）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（１Ｓ，４Ｓ）－４－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシル）アミノ）ニコチンアミド（６１）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（トランス）－４－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシル）アミノ）ニコチンアミド（６２）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（２－（メチルスルホンアミド）エチル）ニコチンアミド（６３）；（Ｒ）－４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イルアミノ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（６４）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（１－フルオロシクロブチル）メチル）アミノ）ニコチンアミド（６５）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（３－シアノフェニル）アミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（６６）；（Ｒ）－４－（（４－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）フェニル）アミノ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（６７）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（４－（１－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル）アミノ）ニコチンアミド（６８）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（４－（１－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェ

ニル）アミノ）ニコチンアミド（６９）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－（（１,１－ジオキシドテトラヒドロチオフェン－３－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（７０）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（３－（ヒドロキシメチル）フェニル）アミノ）ニコチンアミド（７１）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（２Ｓ）－３－フルオロブタン－２－イル）アミノ）ニコチンアミド（７２）；Ｎ－（２－アミノ－４,５,６,７－テトラヒドロベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（７３）；（Ｒ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）－６－（１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）ニコチンアミド（７４）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（７５）；（Ｒ）－６－（５－クロロ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（７６）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）アミノ）ニコチンアミド（７７）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（１－フルオロプロパン－２－イル）アミノ）ニコチンアミド（７８）；６－（５－シアノ－１Ｈ－インドール－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（（トランス）－４－（メチルカルバモイル）シクロヘキシル）ニコチンアミド（７９）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（（トランス）－４－（メチルカルバモイル）シクロヘキシル）ニコチンアミド（８０）；４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（（トランス）－４－（メチルカルバモイル）シクロヘキシル）－６－（７Ｈ－ピロロ［２,３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ニコチンアミド（８１）；Ｎ－（（トランス）－４－（メチルカルバモイル）シクロヘキシル）－６－（７Ｈ－ピロロ［２,３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）ニコチンアミド（８２）；Ｎ－（（トランス）－４－アセタミドシクロヘキシル）－６－（７Ｈ－ピロロ［２,３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）ニコチンアミド（８３）；Ｎ－（（トランス）－４－アセタミドシクロヘキシル）－４－（イソプロピルアミノ）－６－（７Ｈ－ピロロ［２,３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ニコチンアミド（８４）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（シクロプロピルアミノ）－Ｎ－（（トランス）－４－（メチルカルバモイル）シクロヘキシル）ニコチンアミド（８５）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（トランス）－４－（メチルカルバモイル）シクロヘキシル）－４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）ニコチンアミド（８６）；Ｎ－（（トランス）－４－アセタミドシクロヘキシル）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（シクロプロピルアミノ）ニコチンアミド（８７）；Ｎ－（（トランス）－４－アセタミドシクロヘキシル）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）ニコチンアミド（８８）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（（１ｒ,４Ｓ）－４－（メチルカルバモイル）シクロヘキシル）ニコチンアミド（８９）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（（トランス）－４－（イソプロピルカルバモイル）シクロヘキシル）ニコチンアミド（９０

）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（トランス）－４－（シクロプロピルカルバモイル）シクロヘキシル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（９１）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（トランス）－４－（エチルカルバモイル）シクロヘキシル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（９２）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）アミノ）－Ｎ－（（トランス）－４－（メチルカルバモイル）シクロヘキシル）ニコチンアミド（９３）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）アミノ）－Ｎ－（（トランス）－４－（（$^{2}H_{3}$）メチルカルバモイル）シクロヘキシル）ニコチンアミド（９４）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（（トランス）－４－ニトロシクロヘキシル）ニコチンアミド（９５）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（トランス）－４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）シクロヘキシル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（９６）；（（トランス）－４－（６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド）シクロヘキシル）カルバミン酸メチル（９７）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（トランス）－４－ヒドロキシシクロヘキシル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（９８）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（トランス）－４－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（９９）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（エチルアミノ）－Ｎ－（（トランス）－４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）シクロヘキシル）ニコチンアミド（１００）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（（トランス）－４－（メチルチオ）シクロヘキシル）ニコチンアミド（１０１）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（（トランス）－４－（メチルスルホニル）シクロヘキシル）ニコチンアミド（１０２）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（トランス）－４－（メチルスルホニル）シクロヘキシル）－４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）ニコチンアミド（１０３）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（シクロプロピルアミノ）－Ｎ－（（トランス）－４－（メチルスルホニル）シクロヘキシル）ニコチンアミド（１０４）；４－（（３－カルバモイルフェニル）アミノ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（トランス）－４－（メチルスルホニル）シクロヘキシル）ニコチンアミド（１０５）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（３－フルオロテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）ニコチンアミド（１０６）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（３－フルオロテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）ニコチンアミド
（１０７）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｓ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（３－フルオロテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）ニコチンアミド（１０８）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（３－フルオロシクロペンチル）アミノ）ニコチンアミド（１０９）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｓ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（３－フルオロシクロペンチル）アミノ）ニコチンアミド（１１０）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（３，３－ジフル

オロ－２－ヒドロキシシクロヘキシル）アミノ）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（１１１）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（３，３－ジフルオロ－２－ヒドロキシシクロヘキシル）アミノ）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（１１２）；Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（１－フルオロプロパン－２－イル）アミノ）－６－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ニコチンアミド（１１３）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（Ｒ）－１－フルオロプロパン－２－イル）アミノ）ニコチンアミド（１１４）；Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（Ｒ）－１－フルオロプロパン－２－イル）アミノ）－６－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ニコチンアミド（１１５）；Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（Ｓ）－１－フルオロプロパン－２－イル）アミノ）－６－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ニコチンアミド（１１６）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（Ｓ）－１－フルオロプロパン－２－イル）アミノ）ニコチンアミド（１１７）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（Ｒ）－１－フルオロプロパン－２－イル）アミノ）ニコチンアミド（１１８）；（Ｓ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（１－フルオロプロパン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（１１９）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（１－フルオロプロパン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（１２０）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（Ｓ）－１－フルオロプロパン－２－イル）アミノ）ニコチンアミド（１２１）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（（Ｓ）－１－フルオロプロパン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（（１ｒ，４Ｓ）－４－（メチルカルバモイル）シクロヘキシル）ニコチンアミド（１２２）；（Ｒ）－１－（４－（エチルアミノ）－５－（（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）カルバモイル）ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－カルボキシアミド（１２３）；（Ｒ）－１－（４－（シクロブチルアミノ）－５－（（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）カルバモイル）ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－カルボキシアミド（１２４）；酢酸１－（（２－（６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド）エチル）アミノ）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル（１２５）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロパンアミド）エチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１２６）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－メトキシプロピル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１２７）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－メトキシプロピル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１２８）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（２Ｒ）－２－フルオロ－３－（イソプロピルアミノ）ブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１２９）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（２Ｒ）－２－フルオロ－３－（イソプロピルアミノ）ブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１３０）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メ

チルブチル）－４－（（１－フルオロ－３－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）ニコチンアミド（１３１）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（シクロプロピルアミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－（メチルアミノ）－３－オキソプロピル）ニコチンアミド（１３２）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１３３）；（Ｒ）－４－（シクロプロピルアミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－６－（１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｄ］ピリミジン－１－イル）ニコチンアミド（１３４）；（Ｒ）－６－（５－クロロ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）ニコチンアミド（１３５）；（Ｒ）－６－（５－クロロ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（シクロプロピルアミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（１３６）；（Ｒ）－６－（５－クロロ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１３７）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（エチルアミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（１３８）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（シクロプロピルアミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（１３９）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（シクロプロピルアミノ）－Ｎ－（（トランス）－４－（メチルカルバモイル）シクロヘキシル）ニコチンアミド（１４０）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）ニコチンアミド（１４１）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）アミノ）ニコチンアミド：ジアステレオマー１（１４２）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｓ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）アミノ）ニコチンアミド：ジアステレオマー２（１４３）；（Ｒ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）－６－（１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｄ］ピリミジン－１－イル）ニコチンアミド（１４４）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（シクロブチルアミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（１４５）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１４６）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（２,２,２－トリフルオロエチル）アミノ）ニコチンアミド（１４７）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（トランス）－４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）シクロヘキシル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１４８）；（Ｒ）－Ｎ－（３－エチル－２－フルオロ－３－ヒドロキシペンチル）－４－（イソプロピルアミノ）－６－（１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｄ］ピリミジン－１－イル）ニコチンアミド（１４９）；６－（５－クロロ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（トランス）－４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）シクロヘキシル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１５０）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）ニコチンアミド（１５１）；６－（５－クロロ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリ

ジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（（トランス）－４－（メチルカルバモイル）シクロヘキシル）ニコチンアミド（１５２）；（Ｒ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－６－（５－ヒドロキシ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１５３）；６－（５－クロロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（２－モルホリノエチル）ニコチンアミド（１５４）；（Ｒ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）ニコチンアミド（１５５）；（Ｒ）－４－（シクロプロピルアミノ）－６－（５－フルオロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（１５６）；（Ｒ）－６－（５－フルオロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１５７）；（Ｒ）－６－（５－ブロモ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１５８）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（トランス）－４－ヒドロキシシクロヘキシル）アミノ）ニコチンアミド（１５９）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（（トランス）－４－（メチルカルバモイル）シクロヘキシル）ニコチンアミド（１６０）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（（トランス）－４－（メチルスルホニル）シクロヘキシル）ニコチンアミド（１６１）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（（トランス）－４－（（$^{2}H_{3}$）メチルカルバモイル）シクロヘキシル）ニコチンアミド（１６２）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（４－フルオロシクロヘキシル）アミノ）ニコチンアミド（１６３）；Ｎ－（（トランス）－４－アセタミドシクロヘキシル）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１６４）；Ｎ－（２－アミノ－４，５，６，７－テトラヒドロベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１６５）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（（トランス）－４－（メチルスルホンアミド）シクロヘキシル）ニコチンアミド（１６６）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２，２－ジフルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１６７）；（Ｒ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）－６－（３－（ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ニコチンアミド（１６８）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（２，２－ジフルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）アミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（１６９）；（Ｒ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）－６－（９Ｈ－プリン－９－イル）ニコチンアミド（１７０）；（Ｒ）－６－（２－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１７１）；（Ｒ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－６－（２－（（２－ヒドロキシエチル）アミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１７２）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（１ｓ，４ｓ）－４－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾ

ール－５－イル）シクロヘキシル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１７３）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（１ｓ,４ｓ）－４－フルオロ－４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロヘキシル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１７４）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（１ｓ,４ｓ）－４－ヒドロキシ－４－（チアゾール－２－イル）シクロヘキシル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１７５）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（１ｓ,４ｓ）－４－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）シクロヘキシル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１７６）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（１ｓ,４ｓ）－４－ヒドロキシ－４－（ピリジン－３－イル）シクロヘキシル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１７７）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（１ｓ,４ｓ）－４－ヒドロキシ－４－（ピリジン－２－イル）シクロヘキシル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１７８）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（１ｓ,４ｓ）－４－ヒドロキシ－４－（ピリジン－４－イル）シクロヘキシル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１７９）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（１ｓ,４ｓ）－４－フルオロ－４－（チアゾール－２－イル）シクロヘキシル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１８０）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（１ｓ,４ｓ）－４－フルオロ－４－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）シクロヘキシル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１８１）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（トランス）－４－フルオロ－４－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）シクロヘキシル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１８２）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２,４－ジオキソ－１,３－ジアザスピロ［４.５］デカン－８－イル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１８３）；（Ｓ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（４－（ピリジン－４－イル）シクロヘキサ－３－エン－１－イル）ニコチンアミド（１８４）；（Ｒ）－６－（２－（ジメチルアミノ）－７Ｈ－ピロロ［２,３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１８５）；（Ｒ）－６－（２－アミノ－７Ｈ－ピロロ［２,３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１８６）；（Ｒ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－６－（２－（（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）アミノ）－７Ｈ－ピロロ［２,３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１８７）；（Ｒ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－６－（２－（（２－ヒドロキシエチル）アミノ）－７Ｈ－ピロロ［２,３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１８８）；Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－６－（２－（（Ｓ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）－７Ｈ－ピロロ［２,３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１８９）；Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－６－（２－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）－７Ｈ－ピロロ［２,３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１９０）；（Ｒ）－リン酸二水素４－（６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド）－３－フルオロ－２－メチルブタン－２－イル（１９１）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド・塩酸塩（１９２）；（Ｒ）

－４－（ｓｅｃ－ブチルアミノ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（１９３）；（Ｒ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－６－（５－ヒドロキシ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１９４）；（Ｒ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）－６－（５－メトキシ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）ニコチンアミド（１９５）；（Ｓ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１９６）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－（イソプロピルアミノ）－３－オキソプロピル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１９７）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（４－メトキシシクロヘキシル）ニコチンアミド（１９８）；Ｎ－ブチル－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１９９）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－メトキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（２００）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（３－モルホリノプロピル）ニコチンアミド（２０１）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（２Ｓ）－３－フルオロブタン－２－イル）アミノ）ニコチンアミド（２０２）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（２Ｓ）－３－フルオロブタン－２－イル）アミノ）ニコチンアミド（２０３）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（２－モルホリノエチル）ニコチンアミド（２０４）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（４－フルオロブタン－２－イル）アミノ）ニコチンアミド（２０５）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（２－モルホリノ－２－オキソエチル）ニコチンアミド（２０６）；３－（６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド）プロパン酸メチル（２０７）；（２－（６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド）エチル）ホスホン酸ジエチル（２０８）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（１,１－ジオキシドテトラヒドロチオフェン－３－イル）メチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（２０９）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－トリ重水素メトキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（２１０）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－（（１,１－ジオキシドチオモルホリノ）エチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（２１１）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（３－（エチルアミノ）－３－オキソプロピル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（２１２）；Ｎ－（３－（１Ｈ－１,２,４－トリアゾール－５－イル）プロピル）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（２１３）；Ｎ－（（１Ｒ,４Ｒ）－４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）シクロヘキシル）－４－（イソプロピルアミノ）－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）ニコチンアミド（２１４）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジ

ン－１－イル）－Ｎ－（３－エトキシ－２－フルオロ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（２１５）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（６－モルホリノピリジン－３－イル）ニコチンアミド（２１６）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（５－ヒドロキシピリジン－２－イル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（２１７）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（（１Ｒ,４Ｒ）－４－（２－（メチルアミノ）－２－オキソエチル）シクロヘキシル）ニコチンアミド（２１８）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（２－（メチルスルホンアミド）エチル）ニコチンアミド（２１９）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）エチル）ニコチンアミド（２２０）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（５－モルホリノピリジン－２－イル）ニコチンアミド（２２１）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（４－モルホリノフェニル）ニコチンアミド（２２２）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（１Ｈ－ピロロ［２,３－ｃ］ピリジン－５－イル）ニコチンアミド（２２３）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（２－モルホリノピリミジン－５－イル）ニコチンアミド（２２４）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（５－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）ピリジン－２－イル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（２２５）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（４－（モルホリノメチル）フェニル）ニコチンアミド（２２６）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ニコチンアミド（２２７）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（６－（ジメチルアミノ）ピリジン－３－イル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（２２８）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－（メチルアミノ）－３－オキソプロピル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（２２９）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）－３－オキソプロピル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（２３０）；（Ｒ）－６－（５－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（２３１）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（２Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－４－メチルペンチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（２３２）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（２Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－４－メチルペンチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（２３３）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）ニコチンアミド（２３４）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－（４－ヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（２３５）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（５－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）ピリジン－２－イル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（２３６）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イ

ル）－Ｎ－（２－（３－ヒドロキシテトラヒドロフラン－３－イル）エチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（２３７）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（３－ヒドロキシブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（２３８）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（３－ヒドロキシブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（２３９）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（１－（ピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル）ニコチンアミド（２４０）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（５－（４－メチルピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）ニコチンアミド（２４１）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（３－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）ニコチンアミド（２４２）；ラセミ６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－２－（３－ヒドロキシオキセタン－３－イル）エチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（２４３）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（１Ｓ,３Ｓ）－３－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）シクロペンチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（２４４）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－３－イル）ニコチンアミド（２４５）；（Ｓ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－３－イル）ニコチンアミド（２４６）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（６－（４－メトキシピペリジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ニコチンアミド（２４７）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－２－（３－ヒドロキシオキセタン－３－イル）エチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（２４８）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－２－（３－ヒドロキシオキセタン－３－イル）エチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（２４９）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－（４－ヒドロキシ－１－メチルピペリジン－４－イル）エチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（２５０）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（４－スルファモイルフェネチル）ニコチンアミド（２５１）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－（１－ヒドロキシシクロペンチル）エチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（２５２）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－（４－ヒドロキシ－１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－４－イル）エチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（２５３）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（５－（４－メトキシピペリジン－１－イル）ピリジン－２－イル）ニコチンアミド（２５４）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－（３－ヒドロキシピロリジン－３－イル）エチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（２５５）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－モルホリノ－３－オキソプロピル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（２５６）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（２５７）；６－（５－クロロ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－２－（３－ヒドロキシオキセタン－３－イル）エチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（２５８

）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（２－（ピリジン－４－イル）エチル）ニコチンアミド（２５９）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（４－フルオロフェネチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（２６０）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（４－メトキシフェネチル）ニコチンアミド（２６１）；（Ｒ）－６－（６－アミノ－５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（２６２）；６－（６－アミノ－５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（２－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）シクロプロピル）メチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（２６３）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（３－（メチルスルホンアミド）ブチル）ニコチンアミド（２６４）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（３－（メチルスルホンアミド）ブチル）ニコチンアミド（２６５）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（２－（１－メチルピペリジン－４－イル）エチル）ニコチンアミド（２６６）；Ｎ－（（３－ベンジル－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）メチル）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（２６７）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（１－（オキセタン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ニコチンアミド（２６８）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（４－（Ｎ－（メチルスルホニル）メチルスルホンアミド）フェネチル）ニコチンアミド（２６９）；Ｎ－（４－アセタミドフェネチル）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（２７０）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ニコチンアミド（２７１）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（１－（イソプロピルスルホニル）ピペリジン－４－イル）ニコチンアミド（２７２）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（１－イソブチリルピペリジン－４－イル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（２７３）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（１Ｓ，４Ｒ）－４－（（Ｓ）－２－ヒドロキシプロパンアミド）シクロヘキシル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（２７４）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－（１－（２－シアノアセチル）ピペリジン－４－イル）エチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（２７５）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（２－（ピリジン－３－イル）エチル）ニコチンアミド（２７６）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－（１，４－ジヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシル）エチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（２７７）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（１－（１－（メチルスルホニル）アゼチジン－３－カルボニル）ピペリジン－４－イル）ニコチンアミド（２７８）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－（４，４－ジフルオロ－１－ヒドロキシシクロヘキシル）エチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（２７９）；（Ｒ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）－６－（５－（（３－メチルブタンアミド）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）

ニコチンアミド（２８０）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（１－（１－（メチルスルホニル）アゼチジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ニコチンアミド（２８１）；（Ｒ）－６－（６－アミノ－５－クロロ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（２８２）；４－（（Ｒ）－ｓｅｃ－ブチルアミノ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（２８３）；６－（６－アミノ－５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチルアミノ）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（２８４）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（１－（２,２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（２８５）；（Ｒ）－４－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（２８６）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（１Ｒ,４Ｒ）－４－（（Ｒ）－２－ヒドロキシプロパンアミド）シクロヘキシル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（２８７）；４－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（３－フルオロ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（２８８）；４－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチルアミノ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（２８９）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（１－（エチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（２９０）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－（１－ヒドロキシ－４－メトキシシクロヘキシル）エチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（２９１）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（１－メチルシクロプロピル）アミノ）ニコチンアミド（２９２）；（Ｒ）－６－（６－アミノ－５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（２９３）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－（ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４（３Ｈ）－イリデン）－２－フルオロエチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（２９４）；（Ｒ）－６－（６－アミノ－５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２,３－ジフルオロ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（２９５）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（３Ｒ,６Ｓ）－６－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（２９６）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（１,１,１－トリフルオロプロパン－２－イル）アミノ）ニコチンアミド（２９７）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－イソペンチル－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（２９８）；６－（６－アミノ－５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－シクロプロピルエチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（２９９）；６－（６－アミノ－５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（Ｒ）－ｓｅｃ－ブチルアミノ）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（３００）；６－（６－アミノ－５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチ

ルブチル）－４－（（１,１,１－トリフルオロプロパン－２－イル）アミノ）ニコチンアミド（３０１）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－シクロプロピルエチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（３０２）；６－（６－アミノ－５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－イソペンチル－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（３０３）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（１－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（３０４）；６－（６－アミノ－５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－メチルニコチンアミド（３０５）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（３－メチル－３－（メチルスルホンアミド）ブチル）ニコチンアミド（３０６）；６－（６－アミノ－５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（３－フルオロ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（３０７）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２,３－ジフルオロ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（３０８）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（１－（Ｎ－イソプロピルスルファモイル）ピペリジン－４－イル）ニコチンアミド（３０９）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エチル）ニコチンアミド（３１０）；Ｎ－（２－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）エチル）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（３１１）；（Ｓ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（３１２）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（１－（Ｎ－メチルスルファモイル）ピペリジン－４－イル）ニコチンアミド（３１３）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（３－（ジフルオロメトキシ）－２－フルオロ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（３１４）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（３,３－ジシクロプロピル－２－フルオロ－３－ヒドロキシプロピル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（３１５）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（（１Ｒ,４Ｒ）－４－（メチルカルバモイル）シクロヘキシル）ニコチンアミド（３１６）；Ｎ－（（１Ｒ,４Ｒ）－４－アセタミドシクロヘキシル）－６－（６－アミノ－５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（３１７）；（Ｓ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－シクロプロピルエチル）－４－（（１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）ニコチンアミド（３１８）；（Ｓ）－Ｎ－ブチル－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）ニコチンアミド（３１９）；（Ｓ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）－Ｎ－イソペンチルニコチンアミド（３２０）；（Ｒ）－６－（６－アミノ－５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－メトキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（３２１）；６－（６－アミノ－５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（１－メチルシクロプロピル）ニコチンアミド（３２２）；（Ｒ）－６－（６－アミノ－５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（１－シクロプロピルエチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（３２３）；６－（６－アミノ－５－シ

アノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－シクロヘキシル－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（３２４）；６－（６－アミノ－５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（１－シアノシクロプロピル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（３２５）；６－（６－アミノ－５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－プロピルニコチンアミド（３２６）；６－（６－アミノ－５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（シクロペンタ－２－エン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（３２７）；（Ｒ）－６－（６－アミノ－５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロプロピル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（３２８）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（３２９）；（Ｒ）－６－（５－クロロ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２,３－ジフルオロ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（３３０）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－（１－ヒドロキシシクロプロピル）エチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（３３１）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（３,３－ジフルオロブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（３３２）；（Ｒ）－６－（６－シアノ－３Ｈ－イミダゾ［４,５－ｂ］ピリジン－３－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（オキセタン－３－イルアミノ）ニコチンアミド（３３３）；Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－６－（２－（（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）アミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（３３４）；（Ｒ）－６－（６－シアノ－３Ｈ－イミダゾ［４,５－ｂ］ピリジン－３－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（３３５）；（Ｒ）－６－（６－シアノ－３Ｈ－イミダゾ［４,５－ｂ］ピリジン－３－イル）－４－（シクロプロピルアミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（３３６）；（Ｒ）－６－（６－シアノ－３Ｈ－イミダゾ［４,５－ｂ］ピリジン－３－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（プロピルアミノ）ニコチンアミド（３３７）；（Ｒ）－６－（６－シアノ－３Ｈ－イミダゾ［４,５－ｂ］ピリジン－３－イル）－４－（シクロブチルアミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（３３８）；（Ｒ）－６－（６－クロロ－３Ｈ－イミダゾ［４,５－ｂ］ピリジン－３－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（３３９）；（Ｒ）－６－（６－クロロ－３Ｈ－イミダゾ［４,５－ｂ］ピリジン－３－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（オキセタン－３－イルアミノ）ニコチンアミド（３４０）；（Ｒ）－６－（５－アミノ－６－シアノ－３Ｈ－イミダゾ［４,５－ｂ］ピリジン－３－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（３４１）；（Ｒ）－６－（６－シアノ－３Ｈ－イミダゾ［４,５－ｂ］ピリジン－３－イル）－Ｎ－（２,３－ジフルオロ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（３４２）；（Ｒ）－６－（６－シアノ－３Ｈ－イミダゾ［４,５－ｂ］ピリジン－３－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（１－メチルシクロプロピル）アミノ）ニコチンアミド（３４３）；（Ｒ）－６－（６－シアノ－３Ｈ－イミダゾ［４,５－ｂ］ピリジン－３－イル）－Ｎ－（２,３－ジフルオロ－３－メチルブチル）－４－（オキセタン－３－イルアミノ）ニコチンアミド（３４４）；（Ｒ）－６－（６－シアノ－３Ｈ－イミダゾ［４,５－ｂ］ピリジン－３－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）ニコチンアミド（３４５）；（Ｒ）－６－（２－アミノ

－９Ｈ－プリン－９－イル）－Ｎ－（２,３－ジフルオロ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（３４６）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（１－（２,２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（３４７）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（１－（オキセタン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ニコチンアミド（３４８）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ニコチンアミド（３４９）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（１－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ニコチンアミド（３５０）；（Ｒ）－６－（５－クロロ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（１－（２,２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（３５１）；（Ｒ）－６－（５－クロロ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ニコチンアミド（３５２）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（１－（２,２,２－トリフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ニコチンアミド（３５３）；（Ｒ）－６－（５－クロロ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（１－（２,２,２－トリフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ニコチンアミド（３５４）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（３５５）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（１－（２－フルオロ－２－メチルプロピル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（３５６）；（Ｒ）－６－（５－クロロ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（３５７）；（Ｒ）－６－（５－クロロ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ニコチンアミド（３５８）；（Ｒ）－６－（６－クロロ－３Ｈ－イミダゾ［４,５－ｂ］ピリジン－３－イル）－４－（（１－（２,２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（３５９）；（Ｒ）－６－（６－クロロ－３Ｈ－イミダゾ［４,５－ｂ］ピリジン－３－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（１－（２,２,２－トリフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ニコチンアミド（３６０）；（Ｒ）－６－（６－クロロ－３Ｈ－イミダゾ［４,５－ｂ］ピリジン－３－イル）－４－（（１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（３６１）；（Ｒ）－６－（６－クロロ－３Ｈ－イミダゾ［４,５－ｂ］ピリジン－３－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ニコチンアミド（３６２）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（１－（２－メ

トキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ニコチンアミド（３６３）；（Ｒ）－６－（５－クロロ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（１－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ニコチンアミド（３６４）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（１－（２,２－ジフルオロプロピル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（３６５）；（Ｒ）－６－（６－クロロ－３Ｈ－イミダゾ［４,５－ｂ］ピリジン－３－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（１－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ニコチンアミド（３６６）；（Ｒ）－６－（５－クロロ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（１－（３－フルオロプロピル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ニコチンアミド（３６７）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（１－（３－フルオロプロピル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ニコチンアミド（３６８）；（Ｒ）－６－（５－クロロ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（１－（２,２－ジフルオロプロピル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（３６９）；（Ｒ）－６－（６－クロロ－３Ｈ－イミダゾ［４,５－ｂ］ピリジン－３－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（１－（３－フルオロプロピル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ニコチンアミド（３７０）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（１－（２,２,２－トリフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ニコチンアミド（３７１）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（３７２）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ニコチンアミド（３７３）；（Ｒ）－６－（６－クロロ－３Ｈ－イミダゾ［４,５－ｂ］ピリジン－３－イル）－４－（（１－（２－シアノエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（３７４）；（Ｒ）－６－（６－シアノ－３Ｈ－イミダゾ［４,５－ｂ］ピリジン－３－イル）－４－（（１－（２,２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（３７５）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（１－（２－シアノエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（３７６）；（Ｒ）－６－（５－クロロ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（１－（２－シアノエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（３７７）；ラセミ６－（６－シアノ－３Ｈ－イミダゾ［４,５－ｂ］ピリジン－３－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（１－（２－フルオロプロピル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ニコチンアミド（３７８）；６－（６－シアノ－３Ｈ－イミダゾ［４,５－ｂ］ピリジン－３－イル）－４－（（１－（２－（ジフルオロメトキシ）プロピル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（３７９）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（１－プロピル－１Ｈ

－ピラゾール－４－イル）アミノ）ニコチンアミド（３８０）；（Ｒ）－６－（５－クロロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（１－プロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ニコチンアミド（３８１）；（Ｒ）－６－（６－クロロ－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（１－プロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ニコチンアミド（３８２）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（１－プロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ニコチンアミド（３８３）；（Ｒ）－４－（（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－６－（５－フルオロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（３８４）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ニコチンアミド（３８５）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（１－（エチルカルバモイル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（３８６）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ニコチンアミド（３８７）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－Ｎ－イソプロピルニコチンアミド（３８８）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－Ｎ－プロピルニコチンアミド（３８９）；Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ニコチンアミド（３９０）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－Ｎ－イソブチルニコチンアミド（３９１）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－Ｎ－（２－エトキシエチル）ニコチンアミド（３９２）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－Ｎ－エチルニコチンアミド（３９３）；（Ｒ）－６－（５－クロロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（１－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（３９４）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２，３－ジフルオロ－３－メチルブチル）－４－（（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ニコチンアミド（３９５）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－Ｎ－（（１Ｒ，４Ｒ）－４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）シクロヘキシル）ニコチンアミド（３９６）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２，２－ジフルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ニコチンアミド（３９７）；（Ｒ）－６－（６－クロロ－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ニコチンアミド（３９８）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオ

ロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ニコチンアミド（３９９）；（Ｒ）－６－（６－クロロ－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イル）－４－（（１－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（４００）；（Ｒ）－６－（６－シアノ－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イル）－４－（（１－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（４０１）；（Ｒ）－６－（６－クロロ－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イル）－Ｎ－（２，３－ジフルオロ－３－メチルブチル）－４－（（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ニコチンアミド（４０２）；（Ｒ）－６－（６－シアノ－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イル）－Ｎ－（２，３－ジフルオロ－３－メチルブチル）－４－（（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ニコチンアミド（４０３）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（３－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（４０４）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アミノ）ニコチンアミド（４０５）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（３－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アミノ）ニコチンアミド（４０６）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（４０７）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ）ニコチンアミド（４０８）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アミノ）ニコチンアミド（４０９）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（１－（ピリミジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ニコチンアミド（４１０）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（１－（５－フルオロピリミジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ニコチンアミド（４１１）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アミノ）ニコチンアミド（４１２）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（４１３）；６－（５－シアノ－１Ｈ－インドール－１－イル）－Ｎ－（（１Ｒ，４Ｒ）－４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）シクロヘキシル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（４１４）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（４－ヒドロキシビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（４１５）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（３－スルファモイルフェニル）アミノ）ニコチンアミド（４１６）；Ｎ－（３－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）プロピル）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（４１

７）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（３－メトキシフェニル）アミノ）ニコチンアミド（４１８）；（Ｒ，Ｅ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（３－ヒドロキシ－３－メチルブタ－１－エン－１－イル）アミノ）ニコチンアミド（４１９）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（１Ｒ，４Ｒ）－４－フルオロ－４－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）シクロヘキシル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（４２０）；（Ｒ）－４－（ベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イルアミノ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（４２１）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（３－ヒドロキシブチル）アミノ）ニコチンアミド（４２２）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（６－メチルピリジン－３－イル）メチル）アミノ）ニコチンアミド（４２３）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アミノ）ニコチンアミド（４２４）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（３，３，３－トリフルオロプロピル）アミノ）ニコチンアミド（４２５）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（４－フルオロブタン－２－イル）アミノ）ニコチンアミド（４２６）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（４－フルオロブタン－２－イル）アミノ）ニコチンアミド（４２７）；４－（シクロプロピルアミノ）－６－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（１Ｒ，４Ｒ）－４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）シクロヘキシル）ニコチンアミド（４２８）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（シクロプロピルアミノ）－Ｎ－（（１Ｒ，４Ｒ）－４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）シクロヘキシル）ニコチンアミド（４２９）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（３－シアノ－２－フルオロフェニル）アミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（４３０）；（Ｒ）－４－（（３－（１Ｈ－イミダゾール－２－イル）フェニル）アミノ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（４３１）；６－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（（１Ｒ，４Ｓ）－４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）シクロヘキシル）ニコチンアミド（４３２）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（４－（１－エチル－１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル）アミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（４３３）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－メトキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（４３４）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（（Ｒ）－２－フルオロ－３－（イソプロピルアミノ）－３－オキソプロピル）アミノ）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（４３５）；（Ｒ）－４－（（１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，２，３］トリアゾール－６－イル）アミノ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチ

ル）ニコチンアミド（４３６）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（オキセタン－３－イルアミノ）ニコチンアミド（４３７）；（Ｒ）－４－（（１Ｈ－インダゾール－５－イル）アミノ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（４３８）；（Ｒ）－４－（（１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）アミノ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（４３９）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イル）アミノ）ニコチンアミド（４４０）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル）アミノ）ニコチンアミド（４４１）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－トリ重水素メトキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（４４２）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－トリ重水素メトキシ－３－メチルブチル）－４－（（３－（ヒドロキシメチル）シクロヘキシル）アミノ）ニコチンアミド（４４３）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（４－（１－シクロプロピル－１－ヒドロキシエチル）シクロヘキシル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（４４４）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（３－（ヒドロキシメチル）シクロヘキシル）アミノ）ニコチンアミド（４４５）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（４－（１－シクロプロピル－１－ヒドロキシエチル）シクロヘキシル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（４４６）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）ニコチンアミド（４４７）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（３－エトキシ－２－フルオロ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（４４８）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（Ｒ）－１－（５－フルオロピリミジン－２－イル）ピロリジン－３－イル）アミノ）ニコチンアミド（４４９）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（（Ｒ）－１－シクロプロピルエチル）アミノ）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（４５０）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（（Ｓ）－１－シクロプロピルエチル）アミノ）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（４５１）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（２－（モルホリン－４－スルホンアミド）エチル）ニコチンアミド（４５２）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（シクロプロピルアミノ）－Ｎ－（２－（メチルスルホンアミド）エチル）ニコチンアミド（４５３）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（４－メチルペンタン－２－イル）アミノ）ニコチンアミド（４５４）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（３Ｒ,４Ｓ）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－３－イル）アミノ）ニコチンアミド（４５５）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（３Ｒ,４Ｓ）－４－ヒドロキ

シテトラヒドロフラン－３－イル）アミノ）ニコチンアミド（４５６）；（Ｒ）－３－（（２－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－５－（（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）カルバモイル）ピリジン－４－イル）アミノ）アゼチジン－１－カルボン酸tert－ブチル（４５７）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（３Ｒ,４Ｓ）－４－フルオロテトラヒドロフラン－３－イル）アミノ）ニコチンアミド（４５８）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（３Ｒ,４Ｓ）－４－フルオロテトラヒドロフラン－３－イル）アミノ）ニコチンアミド（４５９）；４－（（２－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）シクロプロピル）アミノ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（４６０）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（３－ヒドロキシブチル）アミノ）ニコチンアミド（４６１）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（３－ヒドロキシブチル）アミノ）ニコチンアミド（４６２）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）ニコチンアミド（４６３）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（１－フェニルピペリジン－４－イル）アミノ）ニコチンアミド（４６４）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（Ｒ）－１－（メチルスルホニル）ピロリジン－３－イル）アミノ）ニコチンアミド（４６５）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（Ｒ）－ピロリジン－３－イルアミノ）ニコチンアミド（４６６）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）ニコチンアミド（４６７）；（Ｒ）－４－（（１－アセチルアゼチジン－３－イル）アミノ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（４６８）；４－（（（Ｒ）－１－アセチルピロリジン－３－イル）アミノ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（４６９）；（Ｒ）－４－（（１－アセチルピペリジン－４－イル）アミノ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（４７０）；（Ｒ）－４－（（４－（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）アミノ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（４７１）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（１－（５－フルオロピリミジン－２－イル）アゼチジン－３－イル）アミノ）ニコチンアミド（４７２）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（Ｒ）－１－（３,３,３－トリフルオロプロパノイル）ピロリジン－３－イル）アミノ）ニコチンアミド（４７３）；（Ｒ）－３－（（２－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－５－（（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）カルバモイル）ピリジン－４－イル）アミノ）ピロリジン－１－カルボン酸メチル（４７４）；（Ｒ）－１－（４－（（

アゼチジン－３－イルメチル）アミノ）－５－（（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）カルバモイル）ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－カルボキシアミド（４７５）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（１－（メチルスルホニル）アゼチジン－３－イル）アミノ）ニコチンアミド（４７６）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（（Ｒ）－１－（２－シアノアセチル）ピロリジン－３－イル）アミノ）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（４７７）；（Ｓ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（２－（メチルスルホンアミド）エチル）ニコチンアミド（４７８）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－（メチルスルホンアミド）エチル）－４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）ニコチンアミド（４７９）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（２－モルホリノエチル）アミノ）ニコチンアミド（４８０）；（Ｒ）－３－（（２－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－５－（（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）カルバモイル）ピリジン－４－イル）アミノ）アゼチジン－１－カルボン酸メチル（４８１）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メチル）アミノ）ニコチンアミド（４８２）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（２－（３－メチルモルホリノ）エチル）アミノ）ニコチンアミド（４８３）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（４，４－ジフルオロテトラヒドロフラン－３－イル）アミノ）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（４８４）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（４，４－ジフルオロテトラヒドロフラン－３－イル）アミノ）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（４８５）；４－（（（１Ｒ，４Ｒ）－４－カルバモイルシクロヘキシル）アミノ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（４８６）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－（１－ヒドロキシシクロペンチル）エチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（４８７）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（３－（（２，２，２－トリフルオロエチル）アミノ）シクロペンチル）アミノ）ニコチンアミド（４８８）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（３－（（２，２，２－トリフルオロエチル）アミノ）シクロペンチル）アミノ）ニコチンアミド（４８９）；４－（（３－アミノシクロペンチル）アミノ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（４９０）；４－（（３－アミノシクロペンチル）アミノ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（４９１）；４－（（３－アミノシクロペンチル）アミノ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（４９２）；４－（（３－アミノシクロペンチル）アミノ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（４９３）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，

３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－２－（３－ヒドロキシオキセタン－３－イル）エチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（４９４）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－２－（３－ヒドロキシオキセタン－３－イル）エチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（４９５）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（２Ｓ）－３－ヒドロキシ－５－メチルヘキサン－２－イル）アミノ）ニコチンアミド（４９６）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（１Ｓ，３Ｓ）－３－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）シクロペンチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（４９７）；（Ｒ）－（（１－（５－（（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）カルバモイル）－４－（イソプロピルアミノ）ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）メチル）カルバミン酸イソブチル（４９８）；（Ｒ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－６－（５－（（３－ヒドロキシ－３－メチルブタンアミド）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（４９９）；（Ｒ）－６－（５－（（３，３－ジエチルウレイド）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（５００）；（Ｒ）－（（１－（５－（（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）カルバモイル）－４－（イソプロピルアミノ）ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）メチル）カルバミン酸エチル（５０１）；（Ｒ）－（（１－（５－（（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）カルバモイル）－４－（イソプロピルアミノ）ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）メチル）カルバミン酸イソプロピル（５０２）；（Ｒ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）－６－（５－（（３－メチルブタンアミド）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ニコチンアミド（５０３）；（Ｒ）－６－（５－（（２－シクロペンチルアセタミド）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（５０４）；（Ｒ）－６－（５－（シクロプロパンカルボキシアミドメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（５０５）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（Ｒ）－２－フルオロプロピル）アミノ）ニコチンアミド（５０６）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（Ｓ）－２－フルオロプロピル）アミノ）ニコチンアミド（５０７）；（Ｒ）－（（１－（５－（（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）カルバモイル）－４－（イソプロピルアミノ）ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）メチル）カルバミン酸プロピル（５０８）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（１Ｒ，３Ｒ）－３－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）シクロブチル）アミノ）ニコチンアミド（５０９）；（Ｒ）－６－（５－（ブチラミドメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（５１０）；（Ｒ）－６－（５－（（２－シクロヘキシルアセタミド）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（５１１）；（Ｒ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）－６－（５－（（４－メチルペンタンアミド）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－

イル）ニコチンアミド（５１２）；（Ｒ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）－６－（５－（（３－プロピルウレイド）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ニコチンアミド（５１３）；（Ｒ）－６－（５－（（３－ベンジルウレイド）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（５１４）；（Ｒ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）－６－（５－（（２－フェニルアセタミド）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ニコチンアミド（５１５）；（Ｒ）－６－（５－（（３－ブチルウレイド）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（５１６）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２，３－ジフルオロ－３－メチルブチル）－４－（（３－ヒドロキシフェニル）アミノ）ニコチンアミド（５１７）；（Ｒ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）－６－（５－（（２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アセタミド）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ニコチンアミド（５１８）；（Ｒ）－６－（５－（（３，３－ジメチルブタンアミド）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（５１９）；Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）－６－（５－（（テトラヒドロフラン－３－カルボキシアミド）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ニコチンアミド（５２０）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－
イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（５－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）チアゾール－２－イル）アミノ）ニコチンアミド（５２１）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（３－シアノフェニル）アミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（５２２）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（４－シアノフェニル）アミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（５２３）；（Ｒ）－４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イルアミノ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（５２４）；（Ｒ）－１－（４－（ベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イルアミノ）－５－（（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）カルバモイル）ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－５－カルボキシアミド（５２５）；（Ｒ）－４－（（４－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）フェニル）アミノ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（５２６）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（４－（１－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル）アミノ）ニコチンアミド（５２７）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（３－シアノ－２－フルオロフェニル）アミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（５２８）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２，３－ジフルオロ－３－メチルブチル）－４－（（４－（１－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル）アミノ）ニコチンアミド（５２９）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（５－メチル－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）アミノ）ニコチンアミド（５３０）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン

－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）アミノ）ニコチンアミド（５３１）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（Ｒ）－１－（５－フルオロピリミジン－２－イル）ピロリジン－３－イル）アミノ）ニコチンアミド（５３２）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（Ｓ）－１－（５－フルオロピリミジン－２－イル）ピロリジン－３－イル）アミノ）ニコチンアミド（５３３）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（Ｒ）－１－（５－フルオロピリミジン－２－イル）ピロリジン－３－イル）アミノ）ニコチンアミド（５３４）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（１－フェニルピペリジン－４－イル）アミノ）ニコチンアミド（５３５）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（Ｒ）－１－（５－メトキシピリミジン－２－イル）ピロリジン－３－イル）アミノ）ニコチンアミド（５３６）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（Ｒ）－１－（ピリミジン－２－イル）ピロリジン－３－イル）アミノ）ニコチンアミド（５３７）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（（Ｒ）－１－（２，４－ジフルオロベンゾイル）ピロリジン－３－イル）アミノ）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（５３８）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（１－（５－フルオロピリミジン－２－イル）アゼチジン－３－イル）アミノ）ニコチンアミド（５３９）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（１－（５－フルオロピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル）アミノ）ニコチンアミド（５４０）；（Ｒ）－４－（（１－（５－クロロピリミジン－２－イル）アゼチジン－３－イル）アミノ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（５４１）；（Ｒ）－３－（（２－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－５－（（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）カルバモイル）ピリジン－４－イル）アミノ）アゼチジン－１－カルボン酸メチル（５４２）；（Ｒ）－３－（（２－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－５－（（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）カルバモイル）ピリジン－４－イル）アミノ）アゼチジン－１－カルボン酸エチル（５４３）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イル）アミノ）ニコチンアミド・ＴＦＡ塩（５４４）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル）アミノ）ニコチンアミド・ＴＦＡ塩（５４５）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（オキセタン－３－イルアミノ）ニコチンアミド（５４６）；６－（５－フルオロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）アミノ）ニコチンアミド（５４７）；６－（６－シアノ－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３

－イル）アミノ）ニコチンアミド（５４８）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（オキセタン－３－イルアミノ）ニコチンアミド（５４９）；（Ｒ）－６－（５－フルオロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（オキセタン－３－イルアミノ）ニコチンアミド（５５０）；（Ｒ）－６－（５－クロロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（オキセタン－３－イルアミノ）ニコチンアミド（５５１）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（１Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシル）－４－（オキセタン－３－イルアミノ）ニコチンアミド（５５２）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（オキセタン－３－イルアミノ）ニコチンアミド（５５３）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（４，４－ジフルオロテトラヒドロフラン－３－イル）アミノ）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（５５４）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（１Ｒ，４Ｒ）－４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）シクロヘキシル）－４－（オキセタン－３－イルアミノ）ニコチンアミド（５５５）；６－（５－クロロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（１Ｒ，４Ｒ）－４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）シクロヘキシル）－４－（オキセタン－３－イルアミノ）ニコチンアミド（５５６）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－イソペンチル－４－（オキセタン－３－イルアミノ）ニコチンアミド（５５７）；６－（６－アミノ－５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－シクロプロピルエチル）－４－（オキセタン－３－イルアミノ）ニコチンアミド（５５８）；６－（６－アミノ－５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－ブチル－４－（オキセタン－３－イルアミノ）ニコチンアミド（５５９）；６－（６－アミノ－５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－イソペンチル－４－（オキセタン－３－イルアミノ）ニコチンアミド（５６０）；Ｎ－ブチル－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（オキセタン－３－イルアミノ）ニコチンアミド（５６１）；（Ｒ）－６－（５－フルオロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）ニコチンアミド（５６２）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（３，３，３－トリフルオロプロピル）アミノ）ニコチンアミド（５６３）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（５－メトキシピラジン－２－イル）ニコチンアミド（５６４）；Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（２－モルホリノプロピル）アミノ）－６－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ニコチンアミド（５６５）；Ｎ－（（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）メチル）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（５６６）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（５６７）；（Ｒ）－６－（６－シアノ－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イル）－４－（エチルアミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（５６８）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－メチルブタン－２－イル）アミノ）ニコチンアミド（５６９）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル

）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（２－メチル－２－モルホリノプロピル）アミノ）ニコチンアミド（５７０）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（オキサゾール－４－イルメチル）アミノ）ニコチンアミド（５７１）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（Ｒ）－３－ヒドロキシブチル）アミノ）ニコチンアミド（５７２）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（Ｒ）－３－ヒドロキシブチル）アミノ）ニコチンアミド（５７３）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（２,２－ジフルオロエチル）アミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（５７４）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）アミノ）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（５７５）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（ネオペンチルアミノ）ニコチンアミド（５７６）；（Ｒ）－６－（６－アミノ－５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（エチルアミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（５７７）；（Ｒ）－６－（６－アミノ－５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（プロピルアミノ）ニコチンアミド（５７８）；（Ｒ）－６－（６－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｄ］ピリミジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（５７９）；（Ｒ）－６－（６－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｄ］ピリミジン－１－イル）－４－（エチルアミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（５８０）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（１－フルオロシクロブチル）メチル）アミノ）ニコチンアミド（５８１）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（Ｒ）－２－フルオロプロピル）アミノ）ニコチンアミド（５８２）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（Ｓ）－２－フルオロプロピル）アミノ）ニコチンアミド（５８３）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（１－（１－（メチルスルホニル）アゼチジン－３－カルボニル）ピペリジン－４－イル）ニコチンアミド（５８４）；（Ｒ）－４－（（３－アミノ－２,２－ジメチルプロピル）アミノ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（５８５）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（２－（メチルスルホンアミド）エチル）アミノ）ニコチンアミド（５８６）；（Ｒ）－（２－（（２－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－５－（（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）カルバモイル）ピリジン－４－イル）アミノ）エチル）カルバミン酸１,１,１－トリフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル（５８７）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシブタン－２－イル）アミノ）ニコチンアミド（５８８）；６－（５－クロロ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－

（（（Ｓ）－１－ヒドロキシブタン－２－イル）アミノ）ニコチンアミド（５８９）；６－（６－アミノ－５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（Ｓ）－２－フルオロプロピル）アミノ）ニコチンアミド（５９０）；６－（６－アミノ－５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（Ｒ）－２－フルオロプロピル）アミノ）ニコチンアミド（５９１）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（プロピルアミノ）ニコチンアミド（５９２）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（２－メトキシ－２－メチルプロピル）アミノ）ニコチンアミド（５９３）；６－（５－クロロ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（２－ヒドロキシ－３－メチルブチル）アミノ）ニコチンアミド（５９４）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（３－フルオロプロピル）アミノ）ニコチンアミド（５９５）；６－（５－クロロ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（２－ヒドロキシ－３－メチルブチル）アミノ）ニコチンアミド（５９６）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（２－ヒドロキシ－３－メチルブチル）アミノ）ニコチンアミド（５９７）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（２－（ジフルオロメトキシ）エチル）アミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（５９８）；（Ｒ）－６－（６－アミノ－５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（３－フルオロ－３－メチルブチル）アミノ）ニコチンアミド（５９９）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（３－フルオロ－３－メチルブチル）アミノ）ニコチンアミド（６００）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（２－（ジフルオロメトキシ）－２－メチルプロピル）アミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（６０１）；６－（５－クロロ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（Ｒ）－２－フルオロブチル）アミノ）ニコチンアミド（６０２）；（Ｒ）－６－（５－クロロ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（２－（ジフルオロメトキシ）－２－メチルプロピル）アミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（６０３）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（３－フルオロブチル）アミノ）ニコチンアミド（６０４）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（シクロプロピルメチル）アミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（６０５）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（１Ｒ,４Ｒ）－４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）シクロヘキシル）アミノ）ニコチンアミド（６０６）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（１Ｓ,４Ｓ）－４－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシル）アミノ）ニコチンアミド（６０７）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－

（（（１Ｒ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシル）アミノ）ニコチンアミド（６０８）；６－（５－フルオロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（３－ヒドロキシシクロペンチル）アミノ）ニコチンアミド（６０９）；６－（５－フルオロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（３－ヒドロキシシクロペンチル）アミノ）ニコチンアミド（６１０）；６－（５－フルオロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（３－ヒドロキシシクロペンチル）アミノ）ニコチンアミド（６１１）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）シクロヘキシル）アミノ）ニコチンアミド（６１２）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（４－ヒドロキシビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）アミノ）ニコチンアミド（６１３）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（３，３－ジフルオロシクロペンチル）アミノ）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（６１４）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（３，３－ジフルオロシクロペンチル）アミノ）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（６１５）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（シクロプロピルアミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（６１６）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（１Ｓ，３Ｓ）－３－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）シクロペンチル）アミノ）ニコチンアミド（６１７）；６－（５－フルオロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（３－フルオロシクロペンチル）アミノ）ニコチンアミド（６１８）；６－（５－フルオロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（３－フルオロシクロペンチル）アミノ）ニコチンアミド（６１９）
；６－（５－フルオロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（３－フルオロシクロペンチル）アミノ）ニコチンアミド（６２０）；６－（５－フルオロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（３－フルオロシクロペンチル）アミノ）ニコチンアミド（６２１）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（１Ｒ，４Ｒ）－４－（オキセタン－３－イルアミノ）シクロヘキシル）アミノ）ニコチンアミド（６２２）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（（１Ｒ，４Ｒ）－４－（シクロプロパンカルボキシアミド）シクロヘキシル）アミノ）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（６２３）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（１Ｒ，５Ｓ）－３－ヒドロキシアダマンタン－１－イル）アミノ）ニコチンアミド（６２４）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（３－フルオロシクロペンチル）アミノ）ニコチンアミド（６２５）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（３－フルオロシクロペンチル）アミノ）ニコチンアミド（６２

６）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（３－フルオロシクロペンチル）アミノ）ニコチンアミド（６２７）；６－（５－クロロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（１Ｓ，３Ｓ）－３－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）シクロペンチル）アミノ）ニコチンアミド（６２８）；６－（６－アミノ－５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（（１Ｒ，２Ｒ）－２－フルオロシクロヘキシル）アミノ）－Ｎ－（（１Ｒ，４Ｒ）－４－（メチルカルバモイル）シクロヘキシル）ニコチンアミド（６２９）；６－（６－アミノ－５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロヘキシル）アミノ）－Ｎ－（（１Ｒ，４Ｓ）－４－（メチルカルバモイル）シクロヘキシル）ニコチンアミド（６３０）；（Ｒ）－６－（６－アミノ－５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（シクロプロピルアミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（６３１）；６－（６－アミノ－５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（１Ｒ，５Ｓ）－３－ヒドロキシアダマンタン－１－イル）アミノ）ニコチンアミド（６３２）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（（１Ｒ，４Ｒ）－４－（２，２－ジフルオロアセタミド）シクロヘキシル）アミノ）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（６３３）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（１Ｒ，４Ｒ）－４－（２－フルオロベンズアミド）シクロヘキシル）アミノ）ニコチンアミド（６３４）；（Ｒ）－４－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－２－イルアミノ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（６３５）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２，３－ジフルオロ－３－メチルブチル）－４－（（（１Ｒ，５Ｓ）－３－ヒドロキシアダマンタン－１－イル）アミノ）ニコチンアミド（６３６）；（Ｒ）－６－（６－アミノ－５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（６３７）；４－（（３－アミノシクロペンチル）アミノ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（６３８）；４－（（３－アミノシクロペンチル）アミノ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（６３９）；４－（（３－アミノシクロペンチル）アミノ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（６４０）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（１Ｒ，４Ｒ）－４－（イソプロピルカルバモイル）シクロヘキシル）アミノ）ニコチンアミド（６４１）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（１Ｒ，２Ｒ）－２－（ヒドロキシメチル）シクロプロピル）アミノ）ニコチンアミド（６４２）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（１Ｒ，２Ｒ）－２－（ヒドロキシメチル）シクロプロピル）アミノ）ニコチンアミド（６４３）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（３，３－ジフルオロシクロブチル）アミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（６４４）；６－（５－クロロ

－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（１Ｒ,２Ｒ）－２－（ヒドロキシメチル）シクロプロピル）アミノ）ニコチンアミド（６４５）；および６－（５－クロロ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（１Ｒ,２Ｒ）－２－（ヒドロキシメチル）シクロプロピル）アミノ）ニコチンアミド（６４６）
より選択される化合物またはその塩。

【請求項９】

請求項１～６のいずれか一項に記載の１または複数の化合物と、医薬的に許容される担体または希釈体とを含む医薬組成物。

【請求項１０】

炎症性疾患または自己免疫性疾患を治療する療法にて用いるための、請求項１～８のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１１】

疾患がクローン病、潰瘍性結腸炎、喘息、対宿主移植片疾患、同種移植片拒絶反応、慢性閉塞性肺疾患、グレーブス病、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、皮膚ループス、乾癬、クリオピリン関連周期性症候群、ＴＮＦ受容体関連周期性症候群、家族性地中海熱、成人発症スチル病、全身型若年性突発性関節炎、多発性硬化症、神経因性疼痛、痛風および痛風性関節炎より選択される、請求項１０に記載の化合物。

【請求項１２】

炎症性疾患または自己免疫性疾患を治療するための医薬の製造における請求項１～８のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

（関連出願の相互参照）

本願は、２０１４年１月３日付け出願の米国特許出願番号６１／９２３,４０３の利益を主張するものであり、その中に含まれるすべての内容を本明細書に組み込むものとする。

【０００２】

（発明の分野）

本発明は、一般に、ＩＲＡＫ－４を調節することを含む、キナーゼ阻害剤として有用なヘテロアリール置換のニコチンアミド化合物に関する。本明細書においては、ヘテロアリール置換のニコチンアミド化合物、かかる化合物を含む組成物、およびそれらの使用方法が提供される。本発明はさらには、キナーゼの調節と関連付けられる症状の治療に有用である本発明に係る少なくとも１つの化合物を含有する医薬組成物、および哺乳動物においてキナーゼ（ＩＲＡＫ－４を含む）の活性を阻害する方法に関する。

【背景技術】

【０００３】

トール（Toll）／ＩＬ－１受容体ファミリーの構成員は、炎症作用および宿主耐性の重要なレギュレーターである。トール様受容体（ＴＬＲ）ファミリーは、細菌、真菌、寄生生物およびウイルスを含む、感染性微生物から由来の分子パターンを認識する（Kawai, T.ら、Nature Immunol., 11: 373-384 (2010) を再検討のこと）。該受容体と結合するリガンドは、アダプター分子のダイマー化、およびトール／ＩＬ－１受容体（ＴＩＲ）ドメインと称される受容体に保存された細胞質モチーフへの補充を誘発する。ＴＬＲ３を除き、すべてのＴＬＲはアダプター分子のＭｙＤ８８を補充する。ＩＬ－１受容体ファミリーもまた細胞質ＴＩＲモチーフを含有し、リガンド結合の際にＭｙＤ８８を補充する（Sims, J.E.ら、Nature Rev. Immunol., 10: 89-102 (2010) を再検討のこと）。

【０００４】

セリン／トレオニンキナーゼのＩＲＡＫファミリーの構成員は、ＭｙＤ８８との相互作

用を通して受容体に補充される。該ファミリーは４種の構成員からなる。数連の証拠は、ＩＲＡＫ４が、ＭｙＤ８８依存的ＴＬＲおよびＩＬ－１Ｒファミリーの構成員を介するシグナル伝達の開始にて、重大かつ非冗長的な役割を果たすことを示す。構造的データは、ＩＲＡＫ４がＭｙＤ８８と直接作用し、その後でＩＲＡＫ１またはＩＲＡＫ２のいずれかを受容体の複合体に補充し、下流シグナル伝達を促進することを支持する（Lin, S.ら、Nature, 465: 885-890 (2010)）。ＩＲＡＫ４は、ＩＲＡＫ１を直接リン酸化し、Ｅ３ユビキチンリガーゼＴＲＡＦ６に向かう下流シグナル伝達を促進し、セリン／トレオニンキナーゼＴＡＫ１の活性化、その後のＮＦκＢ経路およびＭＡＰＫカスケードの活性化をもたらす（Flannery, S.ら、Biochem. Pharmacol., 80: 1981-1991 (2010)）。ＩＲＡＫ４発現を欠く下位群のヒト患者が同定された（Picard, C.ら、Science, 299: 2076-2079 (2003)）。これらの患者から由来の細胞は、ＴＬＲ３を除き、すべてのＴＬＲアゴニストに対して、ならびにＩＬ－１ファミリーの構成員（ＩＬ－１βおよび１Ｌ－１８を含む）に対して応答しない（Ku, C.ら、J. Exp. Med., 204: 2407-2422 (2007)）。マウスにおけるＩＲＡＫ４の欠失は、ＩＬ－１、ＩＬ－１８およびＴＬＲ３を除くすべてのＴＬＲの依存的応答において高度な遮断をもたらす（Suzuki, N.ら、Nature, 416: 750-754 (2002)）。反対に、ＩＲＡＫ１（Thomas, J.A.ら、J. Immunol., 163: 978-984 (1999)；Swantek, J.L.ら、J. Immunol., 164: 4301-4306 (2000) またはＩＲＡＫ２（Wan, Y.ら、J. Biol. Chem., 284: 10367-10375 (2009)）のいずれかの欠失はシグナル伝達の部分的な喪失をもたらす。さらには、ＩＲＡＫ４は、そのキナーゼ活性がシグナル伝達を開始するのに必要とするのが分かっているＩＲＡＫファミリーの唯一の構成員である。野生型ＩＲＡＫ４とキナーゼ不活性変異体（ＫＤＫＩ）とのマウスゲノムにおける置き換えは、ＩＬ－１、ＩＬ－１８、およびＴＬＲ３を除くすべてのＴＬＲを含む、あらゆるＭｙＤ８８依存的受容体を介するシグナル伝達を害する（Koziczak-Holbro, M.ら、J. Biol. Chem., 282: 13552-13560 (2007)；Kawagoe, T.ら、J. Exp. Med., 204: 1013-1024 (2007)；およびFraczek, J.ら、J. Biol. Chem., 283: 31697-31705 (2008)）。

【０００５】

野生型動物と比べると、ＩＲＡＫ４　ＫＤＫＩマウスは、多発性硬化症（Staschke, K.A.ら、J. Immunol., 183: 568-577 (2009)）、関節リウマチ（Koziczak-Holbro, M.ら、Arthritis Rheum., 60: 1661-1671 (2009)）、アテローム性動脈硬化症（Kim, T.W.ら、J. Immunol., 186: 2871-2880 (2011) およびRekhter, M.ら、Biochem. Biophys. Res. Comm., 367: 642-648 (2008)）および心筋梗塞（Maekawa, Y.ら、Circulation, 120: 1401-1414 (2009)）のマウス実験にて疾患の重篤度の著しい低下を示す。記載されるように、ＩＲＡＫ４阻害剤はあらゆるＭｙＤ８８依存的シグナル伝達を遮断するであろう。ＭｙＤ８８依存的ＴＬＲが、多発性硬化症、関節リウマチ、心臓血管疾患、代謝性症候群、敗血症、全身性エリテマトーデス、炎症性腸疾患（クローン病および潰瘍性結腸炎を含む）、自己免疫性ブドウ膜炎、喘息、アレルギー、Ｉ型糖尿病、および同種移植片拒絶反応の病因に関与していることが知られている（Keogh、B.ら、Trends Pharmacol. Sci., 32: 435-442 (2011); Mann, D.L.、Circ. Res., 108: 1133-1145 (2011); Horton, C.G.ら、Mediators Inflamm.、Article ID 498980 (2010)、doi: 10.1155/2010/498980; Goldstein, D.R.ら、J. Heart Lung Transplant., 24: 1721-1729 (2005)；およびCario, E.、Inflamm. Bowel Dis., 16: 1583-1597 (2010)）。びまん性大型Ｂ細胞リンパ腫にて腫瘍形成的に活性な、ＩＲＡＫ４阻害に対して感受的である、ＭｙＤ８８の変異が同定された（Ngo, V.N.ら、Nature, 470: 115-121 (2011)）。全ゲノムの配列決定もまた、ＩＲＡＫ４阻害剤がさらに白血病の治療において有用性がある可能性を示唆する、慢性リンパ性白血病に付随するＭｙＤ８８の変異を同定した（Puente, X.S.ら、Nature, 475: 101-105 (2011)）。

【０００６】

ＴＬＲのシグナル伝達の遮断に加えて、ＩＲＡＫ４阻害剤はＩＬ－１ファミリーの構成員によるシグナル伝達を遮断するであろう。ＩＬ－１の中和が、痛風；痛風性関節炎；２型糖尿病；クリオピリン関連周期性症候群（ＣＡＰＳ）、ＴＮＦ受容体関連周期性症候群（ＴＲＡＰＳ）、家族性地中海熱（ＦＭＦ）、成人発症スチル病を含む自己炎症性疾患；

全身型若年性突発性関節炎；脳卒中；対宿主移植片疾患（ＧＶＨＤ）；くすぶり型多発性骨髄腫；再発性心膜炎；骨関節炎；気腫を含む、多数の疾患にて効果的であることがわかった（Dinarello, C.A.、Eur. J. Immunol., 41: 1203-1217 (2011) およびCouillin, I.ら、J. Immunol., 183: 8195-8202 (2009)）。アルツハイマー病のマウス実験にて、ＩＬ－１受容体の遮断が認知障害を改善し、タウ病理を減じ、アミロイド－βのオリゴマー形成を減少させた（Kitazawa, M.ら、J. Immunol., 187: 6539-6549 (2011)）。ＩＬ－１が適応免疫に重要な関係があり、ＴＨ１７エフェクターＴ細胞サブセットを分化することもわかった（Chung, Y.ら、Immunity, 30：576-587（2009））。従って、ＩＲＡＫ４阻害剤はＴＨ１７関連疾患（多発性硬化症、乾癬、炎症性腸疾患、自己免疫ブドウ膜炎、および関節リウマチを含む）にて効能があると考えられる（Wilke, C.M.ら、Trends Immunol., 32:603-661 (2011)）。

【０００７】

ＷＯ ２０１３／１０６６１２、ＷＯ ２０１３／１０６６１４、およびＷＯ ２０１３／１０６６４１は、ＩＰＡＫ４の調節を含め、キナーゼ阻害剤として有用である置換ピリジル化合物を開示する。

【０００８】

タンパク質キナーゼの調節を含む治療により利益が得られるかもしれない症状を考慮して、ＩＲＡＫ－４などのタンパク質キナーゼの調節能を有する新規な化合物、およびこれら化合物を用いる方法が多種多様な患者に実質的な治療的有用性を提供しうることはすぐに分かることである。

【０００９】

本発明は、ＩＰＡＫ－４を含むタンパク質キナーゼの効果的な阻害剤であることが判明した、新規な一連のヘテロアリール置換のニコチンアミド化合物に関する。これらの化合物は、望ましい安定性、生物学的利用能、治療指数および毒性値（そのドラッガビリティに重要である）を有する医薬として有用なものとして提供される。

【発明の概要】

【００１０】

本発明は、ＩＲＡＫ－４の阻害剤として有用であり、かつ増殖性疾患、アレルギー疾患、自己免疫疾患、および炎症性疾患の治療に有用である、式（Ｉ）の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供する。

【００１１】

本発明はまた、医薬的に許容される担体と、本発明の少なくとも１つの化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグとを含む医薬組成物を提供する。

【００１２】

本発明はまた、ＩＲＡＫ－４の阻害方法であって、かかる処理を必要とする宿主に、治療的に効果的な量の本発明の少なくとも１つの化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグを投与することを含む、方法を提供する。

【００１３】

本発明はまた、増殖性、代謝性、アレルギー性、自己免疫性および炎症性疾患の治療方法であって、かかる処理を必要とする宿主に、治療的に効果的な量の本発明の少なくとも１つの化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグを投与することを含む、方法を提供する。

【００１４】

一の実施態様は炎症性および自己免疫性疾患の治療方法を提供し、ここでは炎症性疾患の治療がより好ましい。特に、炎症性および自己免疫性疾患として、限定されないが、クローン病、潰瘍性結腸炎、喘息、対宿主移植片疾患、同種移植片拒絶反応、慢性閉塞性肺疾患、グレーブス病、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、皮膚ルー

プス、乾癬、クリオピリン関連周期性症候群（ＣＡＰＳ）、ＴＮＦ受容体関連周期性症候群（ＴＲＡＰＳ）、家族性地中海熱（ＦＭＦ）、成人発症スチル病、全身型若年性突発性関節炎、多発性硬化症、神経因性疼痛、痛風および痛風性関節炎が挙げられる。

【００１５】

一の実施態様は、痛風および痛風性関節炎の治療方法を提供する。

【００１６】

もう一つ別の好ましい実施態様は、２型糖尿病およびアテローム性動脈硬化症を含む、代謝性疾患の治療方法である。

【００１７】

本発明はまた、治療にて用いるための、本発明の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供する。

【００１８】

本発明はまた、がんの治療用医薬を製造するための、本発明の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグの使用を提供する。

【００１９】

本発明はまた、本発明の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグを製造するための方法および中間体を提供する。

【００２０】

本発明のこれらの特徴および他の特徴は、読み進むにつれて、拡張した形態にて示されるであろう。

【図面の簡単な説明】

【００２１】

本発明を下記に示される添付した図面を用いて説明する。

【００２２】

【図１】実施例１３３の化合物のＮ－１形態の実験的（約２５℃での）および擬似的（２９６Ｋでの）ＰＸＲＤパターン（ＣｕＫαλ＝１．５４１８Å）を示す。

【００２３】

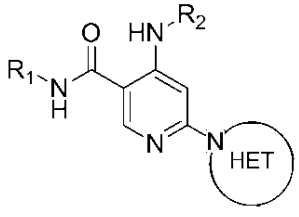
【図２】実施例１３３の化合物のＮ－２形態の実験的（約２５℃での）および擬似的（２９６Ｋでの）ＰＸＲＤパターン（ＣｕＫαλ＝１．５４１８Å）を示す。

【発明を実施するための形態】

【００２４】

本発明は、その第１の態様にて、式（Ｉ）：

【化１】



（Ｉ）

［式中：

ＨＥＴは、ピラゾリル、インドリル、ピロロ［２，３－ｂ］ピリジニル、ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジニル、ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジニル、ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジニル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジニル、イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジニル、およびプリニルより選択されるヘテロアリールであり、ここで該ヘテロアリールはR_aおよびR_bで置換され；

R_aは、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、－ＣＮ、－ＯＨ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}フルオロアルキル、C_{1-4}ヒドロキシアルキル、C_{1-4}アルコキシ、$-NH_2$、－ＮＨ（C_1

$_{-4}$アルキル）、－Ｎ（$Ｃ_{1-4}$アルキル）$_2$、－ＮＨ（$Ｃ_{1-4}$ヒドロキシアルキル）、－ＮＨ（$Ｃ_{1-4}$フルオロアルキル）、－ＮＨ（$Ｃ_{1-6}$ヒドロキシフルオロアルキル）、－Ｃ（Ｏ）$ＮＨ_2$、－$ＣＨ_2$ＮＨＣ（Ｏ）（$Ｃ_{1-6}$アルキル）、－$ＣＨ_2$ＮＨＣ（Ｏ）（$Ｃ_{1-6}$ヒドロキシアルキル）、－$ＣＨ_2$ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ（$Ｃ_{1-6}$アルキル）、－$ＣＨ_2$ＮＨＣ（Ｏ）$ＮＨＣＨ_2$（フェニル）、－$ＣＨ_2$ＮＨＣ（Ｏ）Ｎ（$Ｃ_{1-4}$アルキル）$_2$、－$ＣＨ_2$ＮＨＣ（Ｏ）Ｏ（$Ｃ_{1-4}$アルキル）、－$ＣＨ_2$ＮＨＣ（Ｏ）（$Ｃ_{3-6}$シクロアルキル）、－$ＣＨ_2$ＮＨＣ（Ｏ）（テトラヒドロフラニル）、－$ＣＨ_2$ＮＨＣ（Ｏ）$ＣＨ_2$（$Ｃ_{3-6}$シクロアルキル）、－$ＣＨ_2$ＮＨＣ（Ｏ）$ＣＨ_2$（テトラヒドロピラニル）、－$ＣＨ_2$ＮＨＣ（Ｏ）$ＣＨ_2$（フェニル）、－ＮＨＣ（Ｏ）（$Ｃ_{1-4}$アルキル）、ピロリジニル、ヒドロキシピロリジニル、またはピリダジニルであり；

$Ｒ_b$は、Ｈ、または－$ＮＨ_2$であり；

$Ｒ_1$は

（ｉ）$Ｃ_{1-6}$アルキル、$Ｃ_{1-6}$フルオロアルキル、$Ｃ_{1-6}$ヒドロキシアルキル、$Ｃ_{1-8}$ヒドロキシフルオロアルキル、－（$Ｃ_{1-6}$アルキレニル）Ｏ（$Ｃ_{1-4}$アルキル）、－（$Ｃ_{1-6}$アルキレニル）Ｏ（$Ｃ_{1-4}$フルオロアルキル）、－（$Ｃ_{1-6}$フルオロアルキレニル）Ｏ（$Ｃ_{1-4}$アルキル）、－（$Ｃ_{1-6}$フルオロアルキレニル）Ｏ（$Ｃ_{1-4}$重水素アルキル）、－（$Ｃ_{1-6}$フルオロアルキレニル）Ｏ（$Ｃ_{1-4}$フルオロアルキル）、－（$Ｃ_{1-4}$フルオロアルキレニル）Ｃ（$Ｃ_{3-6}$シクロアルキル）$_2$（ＯＨ）、－（$Ｃ_{1-4}$アルキレニル）ＮＨＣ（Ｏ）（$Ｃ_{1-4}$アルキレニル）ＯＣ（Ｏ）（$Ｃ_{1-3}$アルキル）、－（$Ｃ_{1-6}$アルキレニル）ＮＨＳ（Ｏ）$_2$（$Ｃ_{1-4}$アルキル）、－（$Ｃ_{1-6}$アルキレニル）Ｐ（Ｏ）（$Ｃ_{1-4}$アルコキシ）$_2$、－（$Ｃ_{1-6}$フルオロアルキレニル）ＮＨ（$Ｃ_{1-4}$アルキル）、－（$Ｃ_{1-6}$アルキレニル）Ｃ（Ｏ）ＮＨ（$Ｃ_{1-4}$アルキル）、－（$Ｃ_{1-6}$フルオロアルキレニル）Ｃ（Ｏ）ＮＨ（$Ｃ_{1-4}$アルキル）、－（$Ｃ_{1-6}$フルオロアルキレニル）Ｃ（Ｏ）ＮＨ（$Ｃ_{1-4}$ヒドロキシアルキル）、または－（$Ｃ_{1-6}$フルオロアルキレニル）ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）$_2$であるか；

（ｉｉ）－（$Ｃ_{1-3}$アルキレニル）$Ｒ_x$、－（$Ｃ_{1-3}$フルオロアルキレニル）$Ｒ_x$、－（$Ｃ_{1-3}$アルキレニル）Ｃ（Ｏ）$Ｒ_x$、－（$Ｃ_{1-3}$アルキレニル）Ｃ（Ｏ）ＮＨ$Ｒ_x$、－（$Ｃ_{1-3}$フルオロアルキレニル）Ｃ（Ｏ）$Ｒ_x$、または－$ＣＨ_2$ＣＦ＝（テトラヒドロピラニル）であり、ここで$Ｒ_x$は$Ｃ_{3-6}$シクロアルキル、テトラゾリル、１，１－ジオキシドテトラヒドロチオフェニル、１，１－ジオキシドチオモルホリニル、オキサジアゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピリジニル、イミダゾリル、モルホリニル、フェニル、およびトリアジニルより選択される環状基であり、各環状基はＦ、－ＯＨ、－$ＣＨ_3$、－Ｃ（$ＣＨ_2$）$_2$ＯＨ、－$ＯＣＨ_3$、－Ｃ（Ｏ）$ＣＨ_2$ＣＮ、－Ｓ（Ｏ）$_2$$ＣＨ_3$、－Ｓ（Ｏ）$_2$$ＮＨ_2$、－ＮＨＣ（Ｏ）$ＣＨ_3$、－Ｎ（Ｓ（Ｏ）$_2$$ＣＨ_3$）$_2$、－$ＣＨ_2$$ＣＨ_2$（アセタミドフェニル）、－$ＣＨ_2$$ＣＨ_2$（メトキシフェニル）、－$ＣＨ_2$$ＣＨ_2$（スルファモイルフェニル）、オキセタニル、ベンジル、およびモルホリニルより独立して選択される０ないし３個の置換基で置換されるか；

（ｉｉｉ）$Ｃ_{3-6}$シクロアルキルまたは$Ｃ_{4-6}$シクロアルケニルであり、各々、Ｆ、－ＯＨ、－ＣＮ、$Ｃ_{1-3}$アルキル、$Ｃ_{1-3}$アルコキシ、－Ｓ（$Ｃ_{1-3}$アルキル）、－$ＮＯ_2$、－Ｓ（Ｏ）$_2$（$Ｃ_{1-3}$アルキル）、$Ｃ_{1-4}$ヒドロキシアルキル、－Ｃ（$Ｃ_{1-3}$アルキル）（ＯＨ）（$Ｃ_{3-6}$シクロアルキル）、－$ＣＨ_2$Ｃ（Ｏ）ＮＨ（$Ｃ_{1-3}$アルキル）、－ＮＨＣ（Ｏ）（$Ｃ_{1-3}$アルキル）、－ＮＨＣ（Ｏ）（$Ｃ_{1-4}$ヒドロキシアルキル）、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（$Ｃ_{1-3}$アルキル）、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（$Ｃ_{1-3}$重水素アルキル）、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（$Ｃ_{3-6}$シクロアルキル）、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｏ（$Ｃ_{1-3}$アルキル）、－ＮＨＳ（Ｏ）$_2$（$Ｃ_{1-3}$アルキル）、ピリジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、メチルイミダゾリル、メチルピラゾリル、およびチアゾリルより独立して選択される０ないし３個の置換基で置換されるか；

（ｉｖ）テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピラゾリル、フェニル、ピリジニル、またはピリミジニルであり、各々、－ＯＨ、$Ｃ_{1-3}$アルキル、$Ｃ_{1-3}$フルオロアルキ

ル、C_{1-4}ヒドロキシアルキル、C_{1-3}アルコキシ、－C（O）（C_{1-4}アルキル）、－S（O）$_2$（C_{1-4}アルキル）、－S（O）$_2$NH（C_{1-4}アルキル）、－NH（C_{1-3}アルキル）、－N（C_{1-3}アルキル）$_2$、－O（C_{1-3}アルキレニル）N（C_{1-3}アルキル）$_2$、－CH_2（モルホリニル）、アゼチジニル、オキセタニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、メチルピペラジニル、メトキシピペリジニル、ピリジニル、ピリミジニル、メチルスルホニルアゼチジニル、および－C（O）（メチルスルホニルアゼチジニル）より選択される０ないし１個の置換基で置換されるか；または

（ｖ）ピロロ［２,３－ｃ］ピリジニル、ビシクロ［２.２.１］ヘプタン－１－オール、テトラヒドロベンゾ［ｄ］チアゾール－２－アミン、または１,３－ジアザスピロ［４.５］デカン－２,４－ジオンであり；および

R_2は

（ｉ）C_{1-7}アルキルまたはC_{2-6}アルケニル（各々、F、－OH、および－CNから独立して選択される０～３個の置換基で置換される）、－（C_{1-4}アルキレニル）O（C_{1-4}アルキル）、－（C_{1-4}アルキレニル）O（C_{1-4}フルオロアルキル）、－（C_{1-6}アルキレニル）NH_2、－（C_{1-6}アルキレニル）S（O）$_2$（C_{1-3}アルキル）、－（C_{1-6}フルオロアルキレニル）NH（C_{1-3}アルキル）、または－（C_{1-6}アルキレニル）NHC（O）（C_{1-4}フルオロアルキル）であるか；

（ｉｉ）（C_{1-4}アルキレニル）R_yであり、ここでR_yはC_{3-6}シクロアルキル、アゼチジニル、オキセタニル、オキサゾリル、ピリジニル、テトラヒドロピラニル、またはモルホリニルであって、各々、F、－OH、およびC_{1-3}アルキルより独立して選択される０ないし２個の置換基で置換されるか；

（ｉｉｉ）C_{3-6}シクロアルキル、アゼチジニル、オキセタニル、フラニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、ピペリジニル、またはテトラヒドロピラニルであり、各々、F、－OH、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ヒドロキシアルキル、－C（O）（C_{1-3}アルキル）、－C（O）（C_{1-3}フルオロアルキル）、－C（O）（C_{1-3}シアノアルキル）、－C（O）O（C_{1-3}アルキル）、－C（O）NH_2、－C（O）NH（C_{1-3}アルキル）、－C（O）（ジフルオロフェニル）、－NH_2、－NH（C_{1-3}アルキル）、－NH（C_{1-3}フルオロアルキル）、－NH（オキセタニル）、－NHC（O）（C_{1-3}アルキル）、－NHC（O）（C_{1-3}フルオロアルキル）、－NHC（O）（C_{3-6}シクロアルキル）、－NHC（O）（フルオロフェニル）、－S（O）$_2$（C_{1-3}アルキル）、イミダゾリル、フェニル、ピリミジニル、フルオロピリミジニル、クロロピリミジニル、およびメトキシピリミジニルより独立して選択される０ないし３個の置換基で置換されるか；

（ｉｖ）アダマンタニル、ヒドロキシアダマンタニル、ベンゾ［ｄ］イミダゾリル、ベンゾ［ｄ］オキサゾリル、ベンゾ［ｄ］トリアゾリル、ベンゾチアゾリル、ビシクロ［１.１.１］ペンタニル、またはヒドロキシ－ビシクロ［２.２.１］ヘプタニルであるか；または

（ｖ）フェニル、ピラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、またはインダゾリルであり、各々、F、Ｃｌ、－OH、－CN、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ヒドロキシアルキル、C_{1-4}フルオロアルキル、C_{1-4}シアノアルキル、C_{1-3}アルコキシ、C_{3-6}シクロアルキル、－（C_{1-3}アルキレニル）O（C_{1-3}アルキル）、－（C_{1-3}アルキレニル）O（C_{1-3}フルオロアルキル）、－C（O）NH_2、－C（O）NH（C_{1-3}アルキル）、－NHC（O）（C_{1-3}アルキル）、－NHC（O）S（O）$_2$（C_{1-3}アルキル）、－S（O）$_2$$NH_2$、－S（O）$_2$（$C_{1-3}$アルキル）、ピラゾリル、メチルピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、メチルテトラゾリル、エチルテトラゾリル、フェニル、ピリミジニル、フルオロピリミジニル、およびテトラヒドロピラニルより独立して選択される０ないし２個の置換基で置換される］

で示される少なくとも１つの化合物またはその塩を提供する。

【００２５】

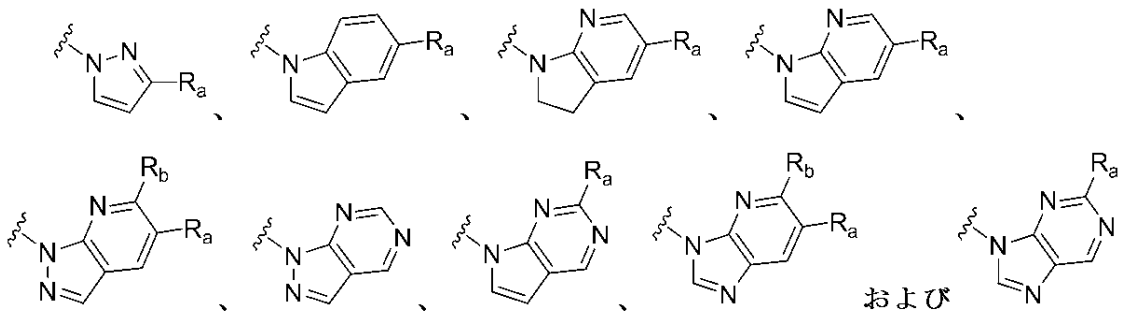
式（Ｉ）で表される化学構造式にて、ＨＥＴ基は少なくとも１個の窒素ヘテロ原子を有するヘテロアリール基であり、ここでＨＥＴ基の１個の窒素ヘテロ原子はピリジン環の窒素ヘテロ原子に隣接する炭素原子との結合を形成する。

【００２６】

一の実施態様は、式（Ｉ）の化合物であって、ここで

ＨＥＴが

【化２】



より選択されるヘテロアリールであり；

R_aが、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、－ＣＮ、－ＯＨ、$-CH_3$、$-CHF_2$、$-OCH_3$、$-NH_2$、$-N(CH_3)_2$、$-NHCH_2CH_2OH$、$-NHCH_2C(CH_3)_2OH$、$-NHCH_2CHFC(CH_3)_2OH$、－Ｃ（Ｏ）NH_2、$-CH_2NHC(O)CH_2CH_2CH_3$、$-CH_2NHC(O)CH(CH_3)_2$、$-CH_2NHC(O)CH_2CH(CH_3)_2$、$-CH_2NHC(O)CH_2C(CH_3)_3$、$-CH_2NHC(O)CH_2CH_2CH(CH_3)_2$、$-CH_2NHC(O)CH_2C(CH_3)_2OH$、$-CH_2NHC(O)NHCH_2CH_2CH_3$、$-CH_2NHC(O)NHCH_2CH_2CH_2CH_3$、$-CH_2NHC(O)NHCH_2$（フェニル）、$-CH_2NHC(O)N(CH_2CH_3)_2$、$-CH_2NHC(O)OCH_2CH_3$、$-CH_2NHC(O)OCH_2CH(CH_3)_2$、$-CH_2NHC(O)$（シクロプロピル）、$-CH_2NHC(O)$（テトラヒドロフラニル）、$-CH_2NHC(O)CH_2$（シクロペンチル）、$-CH_2NHC(O)CH_2$（シクロヘキシル）、$-CH_2NHC(O)CH_2$（テトラヒドロピラニル）、$-CH_2NHC(O)CH_2$（フェニル）、$-NHC(O)CH_3$、ヒドロキシピロリジニル、またはピリダジニルであり；

R_bが、Ｈ、または$-NH_2$であり；

R_1が

（ｉ）$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH_2CH_2CH_3$、$-CH(CH_3)_2$、$-CH_2CH_2CH_2CH_3$、$-CH_2CH(CH_3)_2$、$-C(CH_3)_3$、$-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$、$-CH_2CHFCH_3$、$-CH_2CH_2CF_2CH_3$、$-CH_2CHFCH(CH_3)_2$、$-CH_2CH_2C(CH_3)_2F$、$-CH_2CHFC(CH_3)_2F$、$-CH_2CH_2CH(OH)CH_3$、$-CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$、$-CH_2CHFCH(CH_3)OH$、$-CH_2CHFC(CH_3)_2OH$、$-CH_2CF_2C(CH_3)_2OH$、$-CH_2CHFC(CH_2CH_3)_2OH$、$-CH_2CHFC$（シクロプロピル）$_2$（ＯＨ）、$-CH_2CHFCH(OH)CH(CH_3)_2$、$-CH_2CH_2OCH_2CH_3$、$-(CH_2)_3OCH(CH_3)_2$、$-(CH_2)_3OC(CH_3)_3$、$-CH_2CHFCH_2OCH_3$、$-CH_2CHFC(CH_3)_2OCH_3$、$-CH_2CHFC(CH_3)_2OCD_3$、$-CH_2CHFC(CH_3)_2OCHF_2$、$-CH_2CHFC(CH_3)_2OCH_2CH_3$、$-CH_2CH_2C(O)OCH_3$、$-CH_2CH_2NHC(O)C(CH_3)_2OC(O)CH_3$、$-CH_2CH_2NHS(O)_2CH_3$、$-CH_2CH_2CH(CH_3)NHS(O)_2CH_3$、$-CH_2CH_2C(CH_3)_2NHS(O)_2CH_3$、$-CH_2CH_2P(O)(OCH_2CH_3)_2$、$-CH_2CHFCH(CH_3)NHCH(CH_3)_2$、$-CH_2CHFC(O)NHCH_3$、$-CH_2CH_2C(O)NHCH_2CH_3$、$-CH_2CHFC(O)NHCH(CH_3)_2$、$-CH_2C$

ＨＦＣ（Ｏ）ＮＨＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＯＨ、または－ＣＨ$_2$ＣＨＦＣ（ＣＨ$_3$）$_2$ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）$_2$であるか；

（ｉｉ）－（Ｃ$_{1-3}$アルキレニル）Ｒ$_x$、－（Ｃ$_{1-2}$フルオロアルキレニル）Ｒ$_x$、－（Ｃ$_{1-2}$アルキレニル）Ｃ（Ｏ）Ｒ$_x$、－ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ$_x$、－ＣＨ$_2$ＣＨＦＣ（Ｏ）Ｒ$_x$、または－ＣＨ$_2$ＣＦ＝（テトラヒドロピラニル）であり、ここでＲ$_x$はシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、テトラゾリル、１，１－ジオキシドテトラヒドロチオフェニル、１，１－ジオキシドチオモルホリニル、オキサジアゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピリジニル、イミダゾリル、モルホリニル、フェニル、およびトリアジニルより選択される環状基であって、各環状基はＦ、－ＯＨ、－ＣＨ$_3$、－Ｃ（ＣＨ$_2$）$_2$ＯＨ、－ＯＣＨ$_3$、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＮ、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＣＨ$_3$、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＨ$_2$、－ＮＨＣ（Ｏ）ＣＨ$_3$、－Ｎ（Ｓ（Ｏ）$_2$ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$（アセタミドフェニル）、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$（メトキシフェニル）、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$（スルファモイルフェニル）、オキセタニル、ベンジル、およびモルホリニルより独立して選択される０ないし３個の置換基で置換されるか；

（ｉｉｉ）シクロプロピル、シクロペンチル、シクロペンテニル、またはシクロヘキシルであり、各々、Ｆ、－ＯＨ、－ＣＮ、－ＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_3$、－ＳＣＨ$_3$、－ＮＯ$_2$、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＣＨ$_3$、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＯＨ、－Ｃ（ＣＨ$_3$）（ＯＨ）（シクロプロピル）、－ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）ＮＨＣＨ$_3$、－ＮＨＣ（Ｏ）ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ$_3$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＣＤ$_3$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＣＨ$_3$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（シクロプロピル）、－ＮＨＣ（Ｏ）ＣＨ$_3$、－ＮＨＣ（Ｏ）ＯＣＨ$_3$、－ＮＨＳ（Ｏ）$_2$ＣＨ$_3$、ピリジニル、メチルイミダゾリル、メチルピラゾリル、およびチアゾリルより独立して選択される０ないし２個の置換基で置換されるか；

（ｉｖ）テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピラゾリル、フェニル、ピリジニル、またはピリミジニルであり、各々、－ＯＨ、－ＯＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨＦ$_2$、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＯＨ、－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＣＨ$_3$、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＨＣＨ$_3$、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＨＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$（モルホリニル）、オキセタニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、ピペラジニル、メチルピペラジニル、メトキシピペリジニル、ピリミジニル、メチルスルホニルアゼチジニル、および－Ｃ（Ｏ）（メチルスルホニルアゼチジニル）より選択される０ないし１個の置換基で置換されるか；または

（ｖ）ピロロ［２，３－ｃ］ピリジニル、ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－オール、テトラヒドロベンゾ［ｄ］チアゾール－２－アミン、または１，３－ジアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオンであり；および

Ｒ$_2$は

（ｉ）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＯＨ、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＯＨ、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ（ＣＨ$_2$ＯＨ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ（ＣＨ$_2$ＯＨ）ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ＝ＣＨＣ（ＣＨ$_3$）$_2$ＯＨ、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＮ、－ＣＨ$_2$ＣＨＦ$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨＦＣＨ$_3$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨ$_2$ＣＨＦＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨＦＣＨ$_3$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨＦＣＨ$_3$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$Ｆ、－ＣＨ$_2$ＣＨＦＣ（ＣＨ$_3$）$_2$ＯＨ、－ＣＨ$_2$ＣＦ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＯＨ、－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）ＦＣＨ$_2$ＯＨ、－ＣＨ（ＣＨ$_2$Ｆ）ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨＦ$_2$、－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）ＯＣＨＦ$_2$、－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＯＣＨＦ$_2$、－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$

）$_2$ＯＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＨＦＣ（Ｏ）ＮＨＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨＳ（Ｏ）$_2$ＣＨ$_3$、または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨＣ（Ｏ）ＯＣ（ＣＨ$_3$）$_2$ＣＦ$_3$であるか；

（ｉｉ）－ＣＨ$_2$（アゼチジニル）、－ＣＨ$_2$（シクロプロピル）、－ＣＨ$_2$（フルオロシクロブチル）、－ＣＨ$_2$（ヒドロキシシクロブチル）、－ＣＨ$_2$（オキセタニル）、－ＣＨ$_2$（メチルオキセタニル）、－ＣＨ$_2$（オキサゾリル）、－ＣＨ$_2$（メチルピリジニル）、－ＣＨ$_2$（テトラヒドロピラニル）、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$（メチルモルホリニル）－ＣＨ（ＣＨ$_3$）（シクロプロピル）、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$（モルホリニル）、－ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）（モルホリニル）、または－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$（モルホリニル）であるか；

（ｉｉｉ）Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル（Ｆ、－ＯＨ、－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＯＨ、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、－ＮＨ（オキセタニル）、－ＮＨＣ（Ｏ）ＣＨＦ$_2$、－ＮＨＣ（Ｏ）（シクロプロピル）、－ＮＨＣ（Ｏ）（フルオロフェニル）、およびイミダゾリルより独立して選択される０ないし３個の置換基で置換される）；アゼチジニル（－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_3$、－Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ$_3$、－Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｃ（Ｏ）ＯＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＣＨ$_3$、フルオロピリミジニル、またはクロロピリミジニルで置換される）；テトラヒドロフラニル（ＦおよびーＯＨより独立して選択される０ないし２個の置換基で置換される）；ピロリジニル（－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_3$、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ$_3$、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＣＨ$_3$、－Ｃ（Ｏ）（ジフルオロフェニル）、ピリミジニル、フルオロピリミジニル、およびメトキシピリミジニルより選択される０ないし１個の置換基で置換される）；ピペリジニル（－Ｓ（Ｏ）$_2$ＣＨ$_3$、フェニル、またはフルオロピリミジニルで置換される）；テトラヒドロピラニル；フルオロテトラヒドロピラニル、またはオキセタニルであるか；

（ｉｖ）アダマンタニル、ヒドロキシアダマンタニル、ベンゾ［ｄ］イミダゾリル、ベンゾ［ｄ］オキサゾリル、ベンゾ［ｄ］トリアゾリル、ベンゾチアゾリル、ビシクロ［１．１．１］ペンタニル、またはヒドロキシ－ビシクロ［２．２．１］ヘプタニルであるか；あるいは

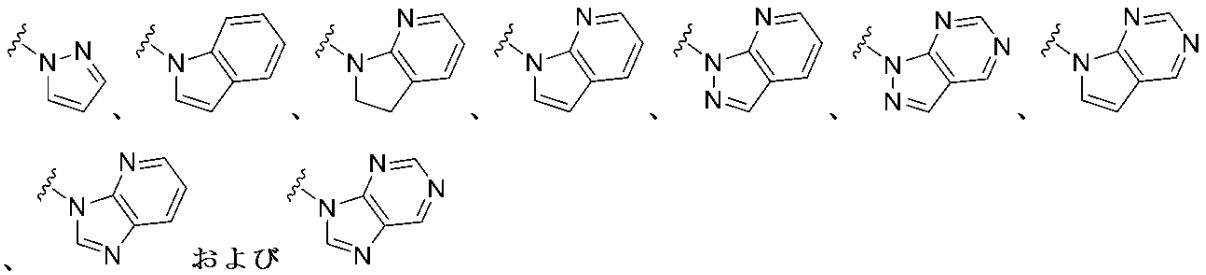
（ｖ）フェニル（Ｆ、－ＯＨ、－ＣＮ、－ＣＨ$_2$ＯＨ、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＯＨ、－ＯＣＨ$_3$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＣＨ$_3$、－ＮＨＣ（Ｏ）ＣＨ$_3$、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｓ（Ｏ）$_2$ＣＨ$_3$、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＨ$_2$、ピラゾリル、メチル ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、メチルテトラゾリル、およびエチルテトラゾリルより独立して選択される１ないし２個の置換基で置換される）；ピラゾリル（－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＨＦ$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨＦＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$Ｆ、－ＣＨ$_2$ＣＦ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＯＨ、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＯＣＨＦ$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＣＨ$_3$、シクロプロピル、オキセタニル、フェニル、ピリミジニル、フルオロピリミジニル、およびテトラヒドロピラニルより独立して選択される１ないし２個の置換基で置換される）；メチルチアジアゾリル、ヒドロキシプロピルチアゾリル；またはインダゾリルである

化合物、あるいはその塩を提供する。

【００２７】

一の実施態様は、式（Ｉ）の化合物であって、ここでＨＥＴが

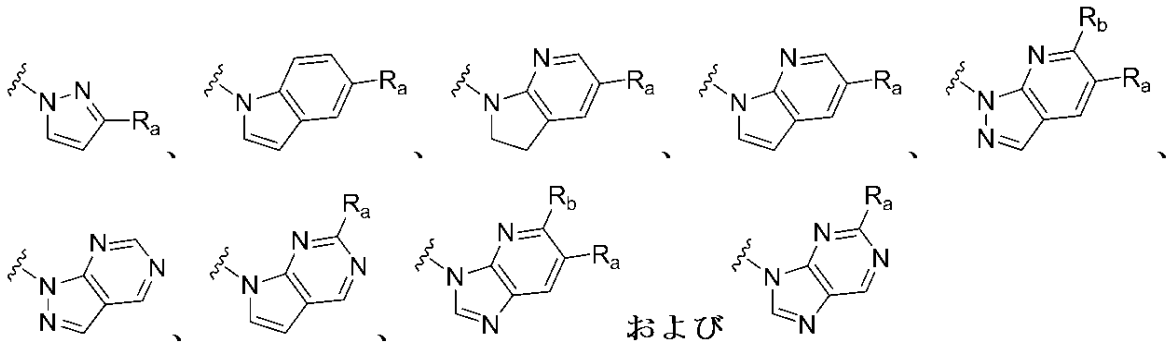
【化３】



より選択されるヘテロアリールであり；

該ヘテロアリールが、各々、R_aおよびR_bで置換され；ならびにR_1、R_2、R_a、およびR_bが第１の態様にて定義されるとおりである、化合物、あるいはその塩を提供する。この実施態様に、Ｑが

【化４】

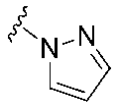


より選択される化合物が包含される。

【００２８】

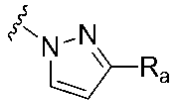
一の実施態様は、式（Ｉ）の化合物であって、ここでＱがR_aおよびR_bで置換されるピラゾリルであって、ならびにR_1、R_2、R_a、およびR_bが第１の態様にて定義されるとおりである、化合物、あるいはその塩を提供する。この実施態様に、ＱがR_aおよびR_bで置換される

【化５】



で示される基である化合物；およびＱが

【化６】

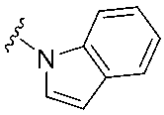


で示される基である化合物が含まれる。この実施態様にはまた、R_aがピリダジニルであり；R_bがＨであり；R_1が－$CH_2CF_2C(CH_3)_2OH$であって；およびR_2が－$CH(CH_3)_2$である化合物も包含される。

【００２９】

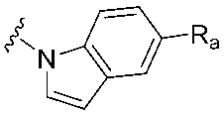
一の実施態様は、式（Ｉ）の化合物であって、ここでＱがR_aおよびR_bで置換されるインドリルであって、ならびにR_1、R_2、R_a、およびR_bが第１の態様にて定義されるとおりである、化合物、あるいはその塩を提供する。この実施態様に、Ｑが、R_aおよびR_bで置換される

【化７】



で示される基である化合物；およびＱが

【化８】

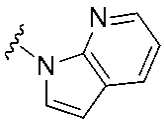


で示される基である化合物が含まれる。この実施態様にはまた、R_aがＣｌまたは－ＣＮであり；R_bがＨであり；R_1が－$CH_2CHFC(CH_3)_2OH$、あるいは－$C(CH_3)_2OH$または－$C(O)NHCH_3$で置換されるシクロヘキシルである化合物も包含される。

【００３０】

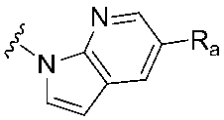
一の実施態様は、式（Ｉ）の化合物であって、ここでＱが、R_aおよびR_bで置換されるピロロ［２，３－ｂ］ピリジニルであって、ならびにR_1、R_2、R_a、およびR_bが第１の態様にて定義されるとおりである、化合物、あるいはその塩を提供する。この実施態様に、Ｑが、R_aおよびR_bで置換される

【化９】



で示される基である化合物；およびＱが

【化１０】



で示される基である化合物が含まれる。この実施態様にはまた、R_aが、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、－ＣＮ、－$C(O)NH_2$、－$NHC(O)CH_3$、－$CH_2NHC(O)CH(CH_3)_2$、－$CH_2NHC(O)CH_2C(CH_3)_2OH$、－$CH_2NHC(O)CH_2C(CH_3)_3$、－$CH_2NHC(O)CH_2CH(CH_3)_2$、－$CH_2NHC(O)CH_2CH_2CH(CH_3)_2$、－$CH_2NHC(O)CH_2CH_2CH_3$、－$CH_2NHC(O)N(CH_2CH_3)_2$、－$CH_2NHC(O)NHCH_2$（フェニル）、－$CH_2NHC(O)NHCH_2CH_2CH_2CH_3$、－$CH_2NHC(O)NHCH_2CH_2CH_3$、－$CH_2NHC(O)OCH_2CH(CH_3)_2$、－$CH_2NHC(O)OCH_2CH_3$、－$CH_2NHC(O)$（シクロプロピル）、－$CH_2NHC(O)$（テトラヒドロフラニル）、－$CH_2NHC(O)CH_2$（テトラヒドロピラニル）、－$CH_2NHC(O)CH_2$（シクロペンチル）、－$CH_2NHC(O)CH_2$（シクロヘキシル）、－$CH_2NHC(O)CH_2$（フェニル）、または－$CH_2NHC(O)NHCH_2$（フェニル）であり；$R_b$がＨであり；

R_1が、

（ｉ）－$CH_2CHFC(CH_3)_2F$、－$CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$、－$CH_2CHFCH(CH_3)OH$、－$CH_2CHFC(CH_3)_2OH$、－$(CH_2)_3OCH(CH_3)_2$、－$(CH_2)_3OC(CH_3)_3$、－$CH_2CHFCH_2OCH_3$、－$CH_2CHFC(CH_3)_2OCD_3$、－$CH_2CHFC(CH_3)_2OCH_2CH_3$、－$CH_2CH_2NHC(O)C(CH_3)_2OC(O)CH_3$、－$CH_2CH_2NHS(O)_2CH_3$、－$CH_2CHFCH(CH_3)NHCH(CH_3)_2$、または－$CH_2CHFC(O)NHCH_3$であるか；

（ｉｉ）（C_{1-2}フルオロアルキレニル）R_x、－CH_2C（Ｏ）R_x、または－CH_2C（Ｏ）ＮＨR_xであって、ここでR_xはシクロプロピル、ピペラジニル、オキセタニル、およびフェニルより選択される環状基であり、各環状基は－ＯＨ、－CH_3、および－Ｓ（Ｏ）$_2NH_2$より独立して選択される０ないし３個の置換基で置換されるか；

（ｉｉｉ）シクロペンチルまたはシクロヘキシルであって、各々、Ｆ、－ＯＨ、－CH_3、－ＳＣＨ$_3$、－NO_2、－Ｓ（Ｏ）$_2CH_3$、－Ｃ（CH_3）$_2$ＯＨ、－Ｃ（CH_3）（ＯＨ）（シクロプロピル）、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＣＤ$_3$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＣＨ$_3$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（シクロプロピル）、－ＮＨＣ（Ｏ）ＯＣＨ$_3$、ピリジニル、メチルイミダゾリル、メチルピラゾリル、およびチアゾリルより独立して選択される１ないし２個の置換基で置換されるか；

（ｉｖ）－Ｓ（Ｏ）$_2CH_3$で置換されるピペリジニルであるか；あるいは

（ｖ）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－オール、テトラヒドロベンゾ［ｄ］チアゾール－２－アミン、または１，３－ジアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオンであり；および

R_2が

（ｉ）－CH_2CH_3、－$CH_2CH_2CH_3$、－Ｃ（CH_3）$_2$、－CH_2CH_2CH（CH_3）$_2$、－Ｃ（CH_3）CH_2CH（CH_3）$_2$、－Ｃ（CH_3）CH_2ＯＨ、－CH_2CH_2CH（CH_3）ＯＨ、－Ｃ（CH_3）CH_2CH_2ＯＨ、－CH_2C（CH_3）$_2$ＯＨ、－Ｃ（CH_3）ＣＨ（ＯＨ）CH_2CH（CH_3）$_2$、－ＣＨ＝ＣＨＣ（CH_3）$_2$ＯＨ、－CH_2CF_3、－CH_2CHFCH_3、－$CH_2CH_2CF_3$、－Ｃ（CH_3）CH_2F、－Ｃ（CH_3）ＣＨＦCH_3、－Ｃ（CH_3）CH_2CH_2F、－CH_2CHFC（CH_3）$_2$ＯＨ、－Ｃ（CH_2F）CH_2ＯＨ、または－CH_2CHFC（Ｏ）ＮＨＣＨ（CH_3）$_2$であるか；

（ｉｉ）－CH_2（アゼチジニル）、－CH_2（フルオロシクロブチル）、－CH_2（ヒドロキシシクロブチル）、－CH_2（オキセタニル）、－CH_2（メチルオキセタニル）、－CH_2（メチルピリジニル）、－CH_2（テトラヒドロピラニル）、－CH_2CH_2（メチルモルホリニル）－ＣＨ（CH_3）（シクロプロピル）、または－CH_2CH_2（モルホリニル）であるか；

（ｉｉｉ）C_{3-6}シクロアルキル（Ｆ、－ＯＨ、－CH_3、－CH_2ＯＨ、－Ｃ（CH_3）$_2$ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－NH_2、－ＮＨＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、およびイミダゾリルより独立して選択される０ないし３個の置換基で置換される）；アゼチジニル（－Ｃ（Ｏ）CH_3、－Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ$_3$、－Ｃ（Ｏ）ＯＣ（CH_3）$_3$、－Ｓ（Ｏ）$_2CH_3$、またはフルオロピリミジニルで置換される）；テトラヒドロフラニル（Ｆおよび－ＯＨより独立して選択される０ないし２個の置換基で置換される）；ピロリジニル（－Ｃ（Ｏ）CH_3、－Ｃ（Ｏ）CH_2CF_3、－Ｃ（Ｏ）CH_2CN、－Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ$_3$、－Ｓ（Ｏ）$_2CH_3$、およびフルオロピリミジニルより選択される０ないし１個の置換基で置換される）；ピペリジニル（－Ｓ（Ｏ）$_2CH_3$、またはフェニルで置換される）；テトラヒドロピラニル；フルオロテトラヒドロピラニル；またはオキセタニルであるか；

（ｉｖ）アダマンタニル、ベンゾ［ｄ］イミダゾリル、ベンゾ［ｄ］オキサゾリル、ベンゾ［ｄ］トリアゾリル、ベンゾチアゾリル、またはヒドロキシ－ビシクロ［２．２．１］ヘプタニルであるか；あるいは

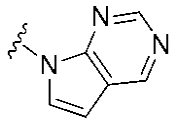
（ｖ）フェニル（Ｆ、－ＯＨ、－ＣＮ、－CH_2ＯＨ、－Ｃ（CH_3）$_2$ＯＨ、－ＯＣＨ$_3$、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＣＨ$_3$、－ＮＨＣ（Ｏ）CH_3、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｓ（Ｏ）$_2CH_3$、－Ｓ（Ｏ）$_2NH_2$、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、メチル テトラゾリル、およびエチルテトラゾリルより選択される１ないし２個の置換基で置換される）；ピラゾリル（－CH_3、－CH_2CH_3、－$CH_2CH_2CH_3$、－CH_2CHF_2、およびテトラヒドロピラニルより独立して選択される１ないし２個の置換基で置換される）；またはインダゾリルである、

化合物も包含される。

【００３１】

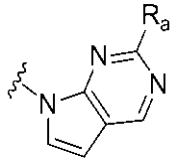
一の実施態様は、式（Ｉ）の化合物であって、ここでＱが、R_aおよびR_bで置換されるピロロ［２，３－ｄ］ピリミジニルであって、ならびにR_1、R_2、R_a、およびR_bが第１の態様にて定義されるとおりである、化合物、あるいはその塩を提供する。この実施態様に、Ｑが、R_aおよびR_bで置換される

【化１１】



で示される基である化合物；およびＱが

【化１２】

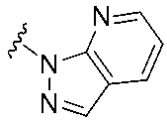


で示される基である化合物が含まれる。この実施態様にはまた、R_aがＨ、－NH_2、Ｎ（CH_3）$_2$、－$NHCH_2CH_2OH$、－$NHCH_2C(CH_3)_2OH$、またはヒドロキシピロリジニルであり；R_bがＨであり；R_1が－$CH_2CHFC(CH_3)_2OH$またはシクロヘキシル（－Ｃ（Ｏ）ＮＨCH_3で置換される）であり；およびR_2が－ＣＨ（CH_3）$_2$、－ＣＨ（CH_3）CH_2F、－$CH_2C(CH_3)_2OH$、シクロプロピル、テトラヒドロピラニル、または－$CH_2CH(CH_3)$（モルホリニル）である、化合物も包含される。

【００３２】

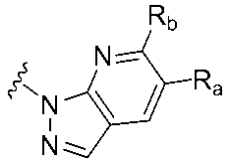
一の実施態様は、式（Ｉ）の化合物であって、ここでＱが、R_aおよびR_bで置換されるピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジニルであって、ならびにR_1、R_2、R_a、およびR_bが第１の態様にて定義されるとおりである、化合物、あるいはその塩を提供する。この実施態様に、Ｑが、R_aおよびR_bで置換される

【化１３】



で示される基である化合物；およびＱが

【化１４】



で示される基である化合物が含まれる。この実施態様にはまた、R_aが、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、－ＣＮ、－ＯＨ、－CH_3、－CHF_2、－OCH_3、－Ｃ（Ｏ）NH_2、または－$CH_2NHC(O)CH_2CH(CH_3)_2$であり；R_bがＨまたは－NH_2であり；R_1が

（ｉ）－CH_3、－CH_2CH_3、－$CH_2CH_2CH_3$、－$CH(CH_3)_2$、－$CH_2CH_2CH_2CH_3$、－$CH_2CH(CH_3)_2$、－$C(CH_3)_3$、－$CH_2CH_2CH(CH_3)_2$、－CH_2CHFCH_3、－$CH_2CH_2CF_2CH_3$、－$CH_2CHFCH(CH_3)_2$、－$CH_2CH_2C(CH_3)_2F$、－$CH_2CHFC(CH_3)_2F$、－$CH_2CH_2CH(OH)CH_3$、－$CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$、－$CH_2CHFC(CH_3)_2OH$、－$CH_2CF_2C(CH_3)_2OH$、－CH_2CHFC（

シクロプロピル）$_2$（ＯＨ）、－ＣＨ$_2$ＣＨＦＣＨ（ＯＨ）ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨＦＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨＦＣ（ＣＨ$_3$）$_2$ＯＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨＦＣ（ＣＨ$_3$）$_2$ＯＣＤ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨＦＣ（ＣＨ$_3$）$_2$ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨＳ（Ｏ）$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＮＨＳ（Ｏ）$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＮＨＳ（Ｏ）$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｐ（Ｏ）（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＨＦＣ（Ｏ）ＮＨＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨＦＣ（Ｏ）ＮＨＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＨＦＣ（Ｏ）ＮＨＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＯＨ、または－ＣＨ$_2$ＣＨＦＣ（ＣＨ$_3$）$_2$ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）$_2$であるか；

（ｉｉ）－（Ｃ$_{1-3}$アルキレニル）Ｒ$_x$、－（Ｃ$_{1-2}$フルオロアルキレニル）Ｒ$_x$、－（Ｃ$_{1-2}$アルキレニル）Ｃ（Ｏ）Ｒ$_x$、－ＣＨ$_2$ＣＨＦＣ（Ｏ）Ｒ$_x$、または－ＣＨ$_2$ＣＦ＝（テトラヒドロピラニル）であり、ここでＲ$_x$がシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、テトラゾリル、１,１－ジオキシドテトラヒドロチオフェニル、１,１－ジオキシドチオモルホリニル、オキサジアゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピリジニル、イミダゾリル、モルホリニル、フェニル、およびトリアジニルより選択される環状基であり、ここで各環状基がＦ、－ＯＨ、－ＣＨ$_3$、－Ｃ（ＣＨ$_2$）$_2$ＯＨ、－ＯＣＨ$_3$、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＮ、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＣＨ$_3$、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＨ$_2$、－ＮＨＣ（Ｏ）ＣＨ$_3$、－Ｎ（Ｓ（Ｏ）$_2$ＣＨ$_3$）$_2$、オキセタニル、およびベンジルより独立して選択される０ないし３個の置換基で置換されるか；

（ｉｉｉ）シクロプロピル、シクロペンチル、シクロペンテニル、またはシクロヘキシルであり、各々、－ＣＮ、－ＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_3$、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＣＨ$_3$、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＯＨ、－ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）ＮＨＣＨ$_3$、－ＮＨＣ（Ｏ）ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ$_3$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＣＤ$_3$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＣＨ$_3$、－ＮＨＣ（Ｏ）ＣＨ$_3$、および－ＮＨＳ（Ｏ）$_2$ＣＨ$_3$より独立して選択される０ないし１個の置換基で置換されるか；

（ｉｖ）テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピラゾリル、フェニル、ピリジニル、またはピリミジニルであり、各々、－ＯＨ、－ＯＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨＦ$_2$、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＯＨ、－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＣＨ$_3$、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＨＣＨ$_3$、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＨＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$（モルホリニル）、オキセタニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、ピペラジニル、メチルピペラジニル、メトキシピペリジニル、ピリミジニル、メチルスルホニルアゼチジニル、および－Ｃ（Ｏ）（メチルスルホニルアゼチジニル）より選択される置換基で置換されるか；または

（ｖ）ピロロ［２,３－ｃ］ピリジニル、またはテトラヒドロベンゾ［ｄ］チアゾール－２－アミンであり；および

Ｒ$_2$が

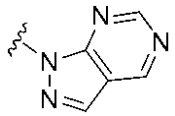
（ｉ）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＯＨ、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＣＨ$_2$ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ（ＣＨ$_2$ＯＨ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ（ＣＨ$_2$ＯＨ）ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＨＦ$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨＦＣＨ$_3$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨ$_2$ＣＨＦＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨＦＣＨ$_3$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨＦＣＨ$_3$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$Ｆ、－ＣＨ$_2$ＣＦ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＯＨ、－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）ＦＣＨ$_2$ＯＨ、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨＦ$_2$、－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）ＯＣＨＦ$_2$、－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＯＣＨＦ$_2$、－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＯＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨＳ（Ｏ）$_2$ＣＨ$_3$、または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨＣ（Ｏ）ＯＣ（ＣＨ$_3$）$_2$ＣＦ$_3$であるか；

（ｉｉ）－CH_2（シクロプロピル）、－CH_2（フルオロシクロブチル）、－CH_2（オキサゾリル）、または－$CH_2C(CH_3)_2$（モルホリニル）であるか；
（ｉｉｉ）C_{3-6}シクロアルキル（Ｆ、－ＯＨ、－CH_3、－CH_2OH、－$C(CH_3)_2OH$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＣＨ$(CH_3)_2$、－NH_2、－ＮＨ（オキセタニル）、－ＮＨＣ（Ｏ）CHF_2、－ＮＨＣ（Ｏ）（シクロプロピル）、および－ＮＨＣ（Ｏ）（フルオロフェニル）より独立して選択される０ないし３個の置換基で置換される）；アゼチジニル（－Ｃ（Ｏ）OCH_3、－Ｃ（Ｏ）OCH_2CH_3、フルオロピリミジニル、またはクロロピリミジニルで置換される）；テトラヒドロフラニル（Ｆより選択される０ないし２個の置換基で置換される）；ピロリジニル（－Ｃ（Ｏ）（ジフルオロフェニル）、ピリミジニル、フルオロピリミジニル、またはメトキシピリミジニルで置換される）；ピペリジニル（フェニルまたはフルオロピリミジニルで置換される）；テトラヒドロピラニル；またはオキセタニルであるか；
（ｉｖ）ヒドロキシアダマンタニル、ベンゾ［ｄ］オキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ビシクロ［１.１.１］ペンタニル、またはヒドロキシ－ビシクロ［２.２.１］ヘプタニルであるか；または
（ｖ）フェニル（Ｆ、－ＣＮ、トリアゾリル、およびメチルテトラゾリルより独立して選択される１ないし２個の置換基で置換される）；ピラゾリル（－CH_3、－CH_2CH_3、－$CH_2CH_2CH_3$、－$CH(CH_3)_2$、－CHF_2、－CH_2CHF_2、－$CH_2CH_2CH_2F$、－$CH_2C(CH_3)_2F$、－$CH_2CF_2CH_3$、－$CH_2C(CH_3)_2OH$、－$CH_2CH_2OCH_3$、－$CH_2CH(CH_3)OCHF_2$、－CH_2CH_2CN、－Ｃ（Ｏ）ＮＨCH_2CH_3、－Ｓ（Ｏ）$_2CH_3$、シクロプロピル、オキセタニル、フェニル、ピリミジニル、フルオロピリミジニル、およびテトラヒドロピラニルより独立して選択される１ないし２個の置換基で置換される）；メチルチアジアゾリル；またはヒドロキシプロピルチアゾリルである、
化合物も包含される。

【００３３】

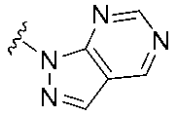
一の実施態様は、式（Ｉ）の化合物であって、ここでＱが、R_aおよびR_bで置換されるピラゾロ［３,４－ｄ］ピリミジニルであって、ならびにR_1、R_2、R_a、およびR_bが第１の態様にて定義されるとおりである、化合物、あるいはその塩を提供する。この実施態様に、Ｑが、R_aおよびR_bで置換される

【化１５】



で示される基である化合物；およびＱが

【化１６】

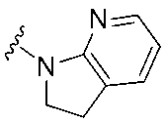


で示される基である化合物が含まれる。この実施態様にはまた、R_aが、Ｈまたは－NH_2であり；R_bがＨであり；R_1が－$CH_2CHFC(CH_3)_2OH$または－$CH_2CHFC(CH_2CH_3)_2OH$であり；およびR_2が－CH_2CH_3、－$CH(CH_3)_2$、またはシクロプロピルである、化合物も包含される。

【００３４】

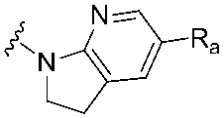
一の実施態様は、式（Ｉ）の化合物であって、ここでＱが、R_aおよびR_bで置換される２,３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジニルであって、ならびにR_1、R_2、R_a、およびR_bが第１の態様にて定義されるとおりである、化合物、あるいはその塩を提供する。この実施態様に、Ｑが、R_aおよびR_bで置換される

【化１７】



で示される基である化合物；およびＱが

【化１８】

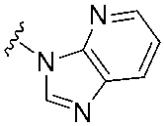


で示される基である化合物が含まれる。この実施態様にはまた、R_aが－ＣＮであり；R_bがＨであり；R_1が$-CH_2CHFC(CH_3)_2OH$であり；およびR_2が$-CH(CH_3)_2$、シクロプロピル、またはオキセタニルである、化合物も包含される。

【００３５】

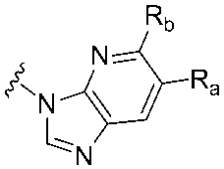
一の実施態様は、式（Ｉ）の化合物であって、ここでＱが、R_aおよびR_bで置換されるイミダゾ［４，５－ｂ］ピリジニルであって、ならびにR_1、R_2、R_a、およびR_bが第１の態様にて定義されるとおりである、化合物、あるいはその塩を提供する。この実施態様に、Ｑが、R_aおよびR_bで置換される

【化１９】



で示される基である化合物；およびＱが

【化２０】

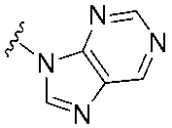


で示される基である化合物が含まれる。この実施態様にはまた、R_aがＣｌまたは－ＣＮであり；R_bがＨまたは$-NH_2$であり；R_1が$-CH_2CHFC(CH_3)_2F$または$-CH_2CHFC(CH_3)_2OH$であり；およびR_2が$-CH_2CH_3$、$-CH(CH_3)_2$、$-CH_2CH_2CN$、シクロプロピル、メチルシクロプロピル、シクロブチル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、またはピラゾリル（$-CH_3$、CHF_2、$-CH_2CH_3$、$-CH_2CH_2CN$、$-CH_2CHF_2$、$-CH_2CH_2CH_3$、CH_2CHFCH_3、$-CH_2CH_2CH_2F$、$-CH(CH_3)_2$、または$-CH_2CH(CH_3)OCHF_2$で置換される）である、化合物も包含される。

【００３６】

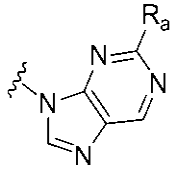
一の実施態様は、式（Ｉ）の化合物であって、ここでＱが、R_aおよびR_bで置換されるプリニルであって、ならびにR_1、R_2、R_a、およびR_bが第１の態様にて定義されるとおりである、化合物、あるいはその塩を提供する。この実施態様に、Ｑが、R_aおよびR_bで置換される

【化２１】



で示される基である化合物；およびＱが

【化２２】



で示される基である化合物が含まれる。この実施態様にはまた、R_aがH、－NH_2、－$NHCH_2CH_2OH$、または－$NHCH_2CHFC(CH_3)_2OH$であり；R_bがHであり；R_1が－$CH_2CHFC(CH_3)_2F$、または－$CH_2CF_2C(CH_3)_2OH$であり；R_2が－$CH(CH_3)_2$である、化合物も包含される。

【００３７】

一の実施態様は、式（Ｉ）の化合物であって、ここでＱがピロロ［２，３－ｂ］ピリジニル、またはピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジニルであり；R_aがH、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、－ＣＮ、－ＯＨ、－CH_3、－CHF_2、－OCH_3、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－NHＣ（Ｏ）CH_3、－$CH_2NHC(O)CH(CH_3)_2$、－$CH_2NHC(O)CH_2C(CH_3)_3$、－$CH_2NHC(O)CH_2CH(CH_3)_2$、－$CH_2NHC(O)CH_2CH_2CH_3$、－$CH_2NHC(O)N(CH_2CH_3)_2$、－$CH_2NHC(O)CH_2C(CH_3)_2OH$、－$CH_2NHC(O)CH_2CH_2CH(CH_3)_2$、－$CH_2NHC(O)NHCH_2CH_2CH_2CH_3$、－$CH_2NHC(O)NHCH_2CH_2CH_3$、－$CH_2NHC(O)OCH_2CH(CH_3)_2$、－$CH_2NHC(O)OCH_2CH_3$、－$CH_2NHC(O)$（シクロプロピル）、－$CH_2NHC(O)CH_2$（シクロペンチル）、－$CH_2NHC(O)CH_2$（シクロヘキシル）、－$CH_2NHC(O)$（テトラヒドロフラニル）、－$CH_2NHC(O)CH_2$（フェニル）、－$CH_2NHC(O)CH_2$（テトラヒドロピラニル）、または－$CH_2NHC(O)NHCH_2$（フェニル）であり；$R_b$がHまたは－$NH_2$であり；

R_1が

（ｉ）－CH_3、－CH_2CH_3、－$CH_2CH_2CH_3$、－$CH(CH_3)_2$、－$CH_2CH_2CH_2CH_3$、－$CH_2CH(CH_3)_2$、－$C(CH_3)_3$、－$CH_2CH_2CH(CH_3)_2$、－CH_2CHFCH_3、－$CH_2CH_2CF_2CH_3$、－$CH_2CHFCH(CH_3)_2$、－$CH_2CH_2C(CH_3)_2F$、－$CH_2CHFC(CH_3)_2F$、－$CH_2CH_2CH(OH)CH_3$、－$CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$、－$CH_2CHFCH(CH_3)OH$、－$CH_2CHFC(CH_3)_2OH$、－$CH_2CF_2C(CH_3)_2OH$、－CH_2CHFC（シクロプロピル）$_2$（ＯＨ）、－$CH_2CHFCH(OH)CH(CH_3)_2$、－$CH_2CH_2OCH_2CH_3$、－$(CH_2)_3OCH(CH_3)_2$、－$(CH_2)_3OC(CH_3)_3$、－$CH_2CHFCH_2OCH_3$、－$CH_2CHFC(CH_3)_2OCH_3$、－$CH_2CHFC(CH_3)_2OCD_3$、－$CH_2CHFC(CH_3)_2OCHF_2$、－$CH_2CHFC(CH_3)_2OCH_2CH_3$、－$CH_2CH_2C(O)OCH_3$、－$CH_2CH_2NHC(O)C(CH_3)_2OC(O)CH_3$、－$CH_2CH_2NHS(O)_2CH_3$、－$CH_2CH_2CH(CH_3)NHS(O)_2CH_3$、－$CH_2CH_2C(CH_3)_2NHS(O)_2CH_3$、－$CH_2CH_2P(O)(OCH_2CH_3)_2$、－$CH_2CHFCH(CH_3)NHCH(CH_3)_2$、－$CH_2CHFC(O)NHCH_3$、－$CH_2CH_2C(O)NHCH_2CH_3$、－$CH_2CHFC(O)NHCH(CH_3)_2$、－$CH_2CHFC(O)NHCH(CH_3)CH_2OH$、または－$CH_2CHFC(CH_3)_2OP(O)(OH)_2$であるか；

（ｉｉ）－（C_{1-3}アルキレニル）R_x、－（C_{1-2}フルオロアルキレニル）R_x、－（C_{1-2}アルキレニル）Ｃ（Ｏ）R_x、－$CH_2C(O)NHR_x$、－$CH_2CHFC(O)R_x$、または－CH_2CF＝（テトラヒドロピラニル）であり、ここでR_xがシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、テトラゾリル、１，１－ジオキシドテトラヒドロチオフェニル、１，１－ジオキシドチオモルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル

、ピリジニル、イミダゾリル、モルホリニル、フェニル、およびトリアジニルより選択される環状基であり、ここで各環状基がＦ、－ＯＨ、－ＣＨ$_3$、－Ｃ（ＣＨ$_2$）$_2$ＯＨ、－ＯＣＨ$_3$、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＮ、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＣＨ$_3$、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＨ$_2$、－ＮＨＣ（Ｏ）ＣＨ$_3$、－Ｎ（Ｓ（Ｏ）$_2$ＣＨ$_3$）$_2$、オキセタニル、およびベンジルより独立して選択される０ないし３個の置換基で置換されるか；

（ｉｉｉ）シクロプロピル、シクロペンチル、シクロペンテニル、またはシクロヘキシルであり、各々、Ｆ、－ＯＨ、－ＣＮ、－ＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_3$、－ＳＣＨ$_3$、－ＮＯ$_2$、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＣＨ$_3$、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＯＨ、－Ｃ（ＣＨ$_3$）（ＯＨ）（シクロプロピル）、－ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）ＮＨＣＨ$_3$、－ＮＨＣ（Ｏ）ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ$_3$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＣＤ$_3$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＣＨ$_3$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（シクロプロピル）、－ＮＨＣ（Ｏ）ＣＨ$_3$、－ＮＨＣ（Ｏ）ＯＣＨ$_3$、－ＮＨＳ（Ｏ）$_2$ＣＨ$_3$、ピリジニル、メチルイミダゾリル、メチルピラゾリル、およびチアゾリルより独立して選択される０ないし２個の置換基で置換されるか；

（ｉｖ）テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピラゾリル、フェニル、ピリジニル、またはピリミジニルであり、各々、－ＯＨ、－ＯＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨＦ$_2$、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＯＨ、－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＣＨ$_3$、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＨＣＨ$_3$、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＨＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$（モルホリニル）、オキセタニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、ピペラジニル、メチルピペラジニル、メトキシピペリジニル、ピリミジニル、および－Ｃ（Ｏ）（メチルスルホニルアゼチジニル）より選択される０ないし１個の置換基で置換されるか；または

（ｖ）　ピロロ［２,３－ｃ］ピリジニル、ビシクロ［２.２.１］ヘプタン－１－オール、テトラヒドロベンゾ［ｄ］チアゾール－２－アミン、または１,３－ジアザスピロ［４.５］デカン－２,４－ジオンであり；および

Ｒ$_2$が

（ｉ）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＯＨ、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＯＨ、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ（ＣＨ$_2$ＯＨ）ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ＝ＣＨＣ（ＣＨ$_3$）$_2$ＯＨ、－ＣＨ$_2$ＣＨＦ$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨＦＣＨ$_3$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨ$_2$ＣＨＦＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨＦＣＨ$_3$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨＦＣＨ$_3$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$Ｆ、－ＣＨ$_2$ＣＨＦＣ（ＣＨ$_3$）$_2$ＯＨ、－ＣＨ$_2$ＣＦ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＯＨ、－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）ＦＣＨ$_2$ＯＨ、－ＣＨ（ＣＨ$_2$Ｆ）ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨＦ$_2$、－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＯＣＨＦ$_2$、－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＯＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＨＦＣ（Ｏ）ＮＨＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨＳ（Ｏ）$_2$ＣＨ$_3$、または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨＣ（Ｏ）ＯＣ（ＣＨ$_3$）$_2$ＣＦ$_3$であるか；

（ｉｉ）－ＣＨ$_2$（アゼチジニル）、－ＣＨ$_2$（シクロプロピル）、－ＣＨ$_2$（フルオロシクロブチル）、－ＣＨ$_2$（ヒドロキシシクロブチル）、－ＣＨ$_2$（オキセタニル）、－ＣＨ$_2$（メチルオキセタニル）、－ＣＨ$_2$（オキサゾリル）、－ＣＨ$_2$（メチルピリジニル）、－ＣＨ$_2$（テトラヒドロピラニル）、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$（メチルモルホリニル）－ＣＨ（ＣＨ$_3$）（シクロプロピル）、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$（モルホリニル）、または－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$（モルホリニル）であるか；

（ｉｉｉ）Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル（Ｆ、－ＯＨ、－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＯＨ、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ

CH_2CF_3、－NH（オキセタニル）、－NHC（O）CHF_2、－NHC（O）（シクロプロピル）、－NHC（O）（フルオロフェニル）、およびイミダゾリルより独立して選択される０ないし３個の置換基で置換される）；アゼチジニル（－C（O）CH_3、－C（O）OCH_3、－C（O）OCH_2CH_3、－C（O）$OC(CH_3)_3$、－S（O）$_2CH_3$、フルオロピリミジニル、またはクロロピリミジニルで置換される）；テトラヒドロフラニル（Fおよび－OHより独立して選択される０ないし２個の置換基で置換される）；ピロリジニル（－C（O）CH_3、－C（O）CH_2CF_3、－C（O）CH_2CN、－C（O）OCH_3、－S（O）$_2CH_3$、－C（O）（ジフルオロフェニル）、ピリミジニル、フルオロピリミジニル、およびメトキシピリミジニルより選択される０ないし１個の置換基で置換される）；ピペリジニル（－S（O）$_2CH_3$、フェニル、またはフルオロピリミジニルで置換される）；テトラヒドロピラニル；フルオロテトラヒドロピラニル；またはオキセタニルであるか；

（ｉｖ）アダマンタニル、ヒドロキシアダマンタニル、ベンゾ［ｄ］イミダゾリル、ベンゾ［ｄ］オキサゾリル、ベンゾ［ｄ］トリアゾリル、ベンゾチアゾリル、ビシクロ［１.１.１］ペンタニル、またはヒドロキシ－ビシクロ［２.２.１］ヘプタニルであるか；または

（ｖ）フェニル（F、－OH、－CN、$-CH_2OH$、$-C(CH_3)_2OH$、$-OCH_3$、$-C(O)NH_2$、$-C(O)NHCH_3$、$-NHC(O)CH_3$、$-NHC(O)S(O)_2CH_3$、および$-S(O)_2NH_2$より独立して選択される１ないし２個の置換基で置換される）；ピラゾリル（$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH_2CH_2CH_3$、$-CH(CH_3)_2$、$-CHF_2$、$-CH_2CHF_2$、$-CH_2CF_3$、$-CH_2CH_2CH_2F$、$-CH_2C(CH_3)_2F$、$-CH_2CF_2CH_3$、$-CH_2C(CH_3)_2OH$、$-CH_2CH_2OCH_3$、$-CH_2CH_2CN$、$-C(O)NHCH_2CH_3$、$-S(O)_2CH_3$、シクロプロピル、オキセタニル、フェニル、ピリミジニル、フルオロピリミジニル、およびテトラヒドロピラニルより独立して選択される１ないし２個の置換基で置換される）；メチルチアジアゾリル；ヒドロキシプロピルチアゾリル；またはインダゾリルである、

化合物、あるいはその塩を提供する。

【００３８】

本発明の第２の態様は、第１の態様の範囲内にある、式（Ｉ）の化合物であって、ここでＨＥＴは、ピラゾール、インドール、ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン、ピロロ［２,３－ｄ］ピリミジン、ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン、ピラゾロ［３,４－ｄ］ピリミジン、またはプリンより選択されるヘテロアリールであり、ここで該ヘテロアリールはF、Ｃｌ、Ｂｒ、－OH、－CN、$-CH_3$、$-NH_2$、$-N(CH_3)_2$、$-NHCH_2C(CH_3)_2OH$、$-NHC(O)CH_3$、$-NHCH_2CH_2OH$、$-C(O)NH_2$、ヒドロキシピロリジン、およびピリダジンより選択される０または１個の置換基で置換され；

R_1は

（ｉ）C_{1-7}アルキル（F、－OH、$-OCH_3$、$-OCH(CH_3)_2$、$-OC(CH_3)_3$、$-C(O)NHCH_3$、$-NH(CH(CH_3)_2)$、$-NHS(O)_2CH_3$、$-NHC(O)C(CH_3)_2OC(O)CH_3$、$-C(O)NH$（テトラヒドロチオフェン　１,１－ジオキシド）、$-OP(O)(OH)_2$、モルホリン、および$-S(O)_2NH_2$で置換されるフェニルより独立して選択される１ないし４個の置換基で置換される）であるか；

（ｉｉ）ビシクロ［２.２.１］ヘプタン－１－オール、テトラヒドロベンゾ［ｄ］チアゾール－２－アミン、または１,３－ジアザスピロ［４.５］デカン－２,４－ジオンであるか；または

（ｉｉｉ）C_{3-6}シクロアルキル（F、－OH、$-NO_2$、$-CH_3$、$-C(CH_3)_2OH$、$-C(O)NH(CH_3)$、$-C(O)NH(CD_3)$、$-C(O)NH(CH_2CH_3)$、$-C(O)NH$（シクロプロピル）、$-NHC(O)CH_3$、$-NHC($

Ｏ）ＯＣＨ$_3$）、－ＮＨＳ（Ｏ）$_2$ＣＨ$_3$、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＣＨ$_3$、－ＳＣＨ$_3$、ピリジン、メチルイミダゾール、メチルピラゾール、およびチアゾールより独立して選択される１ないし３個の置換基で置換される）であり；

Ｒ$_2$は

（ｉ）Ｃ$_{2-6}$アルキル（Ｆおよび－ＯＨより独立して選択される０ないし３個の置換基で置換される）であるか；

（ｉｉ）（ＣＨ$_2$）$_{0-3}$－Ｒ$_x$であり、ここでＲ$_x$はＣ$_{3-6}$シクロアルキル、オキセタン、テトラヒドロフラン、またはテトラヒドロピランであって、各々、Ｆ、－ＯＨ、および－ＣＨ$_3$より選択される０ないし２個の置換基で置換されるか；

（ｉｉｉ）アダマンタン、ベンゾチアゾール、またはビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－オールであるか；または

（ｉｖ）フェニル（－ＯＨ、－ＣＮ、－ＣＨ$_2$ＯＨ、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＯＨ、－ＯＣＨ$_3$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_3$）、－ＮＨＣ（Ｏ）ＣＨ$_3$、－ＮＨＳ（Ｏ）$_2$ＣＨ$_3$、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＨ$_2$、ピラゾール、トリアゾール、またはメチルテトラゾールで置換される）である、

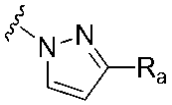
化合物、あるいはその塩を提供する。

【００３９】

一の実施態様は、式（Ｉ）の化合物であって、ここで

ＨＥＴが、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、－ＯＨ、－ＣＮ、－ＣＨ$_3$、－ＮＨ$_2$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＮＨＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＯＨ、－ＮＨＣ（Ｏ）ＣＨ$_3$、－ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、ヒドロキシピロリジン、およびピリダジンより選択される０または１個の置換基で置換されるピラゾールである、化合物またはその塩を提供する。この実施態様には、ＨＥＴがピリダジンで置換されるピラゾールである化合物が包含される。この実施態様にはまた、ＨＥＴが

【化２３】

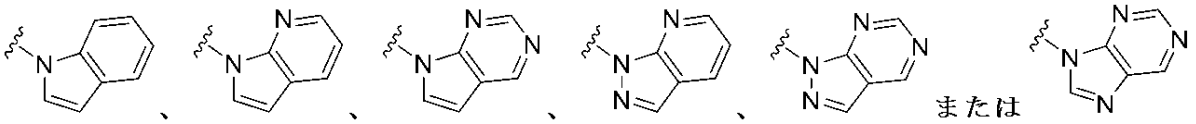


であり、ここでＲ$_a$が第２の態様にて定義されるとおりである、化合物も包含される。

【００４０】

一の実施態様は、式（Ｉ）の化合物であって、ここでＨＥＴが、インドール、ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン、ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン、ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン、ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン、またはプリンより選択される二環式ヘテロアリールであり、その二環式ヘテロアリールが、各々、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、－ＯＨ、－ＣＮ、－ＣＨ$_3$、－ＮＨ$_2$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＮＨＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＯＨ、－ＮＨＣ（Ｏ）ＣＨ$_3$、－ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、ヒドロキシピロリジン、およびピリダジンより選択される０または１個の置換基で置換される、化合物またはその塩を提供する。この実施態様に、ＨＥＴが

【化２４】

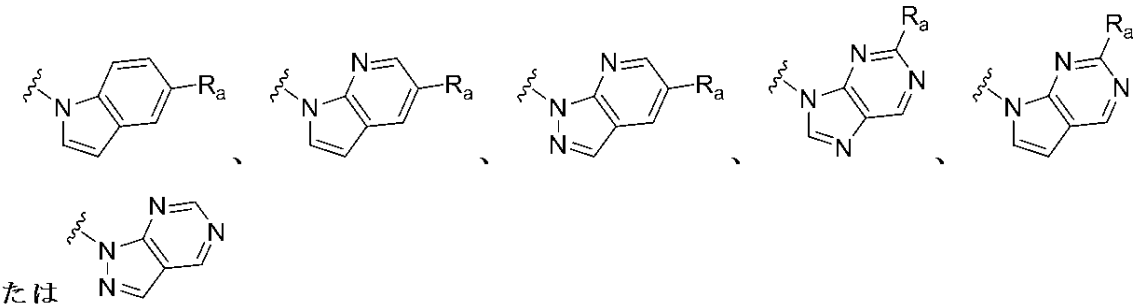


であり、そのヘテロアリールが、各々、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、－ＯＨ、－ＣＮ、－ＣＨ$_3$、－ＮＨ$_2$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＮＨＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＯＨ、－ＮＨＣ（Ｏ）ＣＨ$_3$、－ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、およびヒドロキシピロリジンより選択される０または１個の置換基で置換される、化合物が包含される。

【００４１】

一の実施態様は、式（Ｉ）の化合物であって、ここでＨＥＴが、

【化２５】



より選択される二環式ヘテロアリールであり；

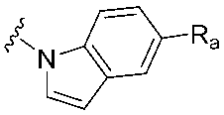
R_aがH、F、Cl、Br、－OH、－CN、－CH_3、－NH_2、－N（CH_3）$_2$、－$NHCH_2C(CH_3)_2OH$、－NHC（O）CH_3、－$NHCH_2CH_2OH$、－C（O）NH_2、またはヒドロキシピロリジンである、

化合物またはその塩を提供する。

【００４２】

一の実施態様は、式（Ｉ）の化合物であって、ここでＨＥＴが、

【化２６】

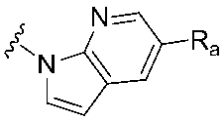


であり；R_aがＣｌまたは－ＣＮである、化合物またはその塩を提供する。

【００４３】

一の実施態様は、式（Ｉ）の化合物であって、ここでＨＥＴが、

【化２７】

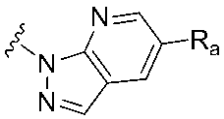


であり；R_aがH、F、Cl、－CN、－C（O）NH_2、または－NHC（O）CH_3である、化合物またはその塩を提供する。

【００４４】

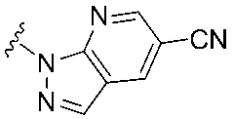
一の実施態様は、式（Ｉ）の化合物であって、ここでＨＥＴが、

【化２８】



であり；R_aがF、Cl、Br、－OH、－CN、または－CH_3である、化合物またはその塩を提供する。この実施態様に、R_aがＣｌまたは－ＣＮである化合物が包含される。この実施態様にはまた、ＨＥＴが

【化２９】

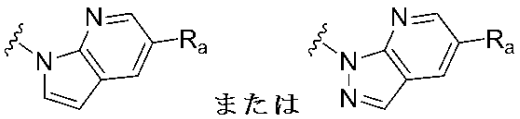


である化合物も包含される。

【００４５】

一の実施態様は、式（Ｉ）の化合物であって、ここでＨＥＴが、

【化３０】

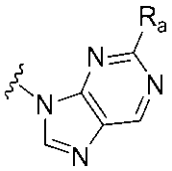


であり；R_aがH、F、Cl、Br、－CN、－OH、－CH_3、－C（O）NH_2、または－NHC（O）CH_3である、化合物またはその塩を提供する。この実施態様に、R_aがClまたは－CNである化合物が包含される。

【００４６】

一の実施態様は、式（Ｉ）の化合物であって、ここでＨＥＴが、

【化３１】

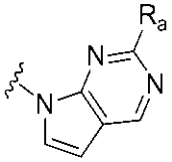


であり；R_aがH、－NH_2、または－NHCH_2CH_2OHである、化合物またはその塩を提供する。

【００４７】

一の実施態様は、式（Ｉ）の化合物であって、ここでＨＥＴが、

【化３２】

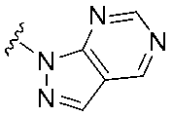


であり；R_aがH、－NH_2、－N（CH_3）$_2$、－NHCH_2CH_2OH、－NHCH_2C（CH_3）$_2$OH、またはヒドロキシピロリジンである、化合物またはその塩を提供する。

【００４８】

一の実施態様は、式（Ｉ）の化合物であって、ここでＨＥＴが、

【化３３】



である、化合物またはその塩を提供する。

【００４９】

一の実施態様は、式（Ｉ）の化合物であって、ここでR_aがH、F、Cl、または－CNである、化合物またはその塩を提供する。この実施態様に、R_aが－CNである、化合物が包含される。この実施態様にはまた、R_aがClである化合物も包含される。

【００５０】

一の実施態様は、式（Ｉ）の化合物であって、ここでR_1が、

（ｉ）－CH_2CH_2C（CH_3）$_2$OH、－CH_2CHFCH（CH_3）OH、－CH_2CHFC（CH_3）$_2$OH、－CH_2CF_2C（CH_3）$_2$OH、－CH_2CHFC（C$H_2$$CH_3$）$_2$OH、－C$H_2$CHFC（$CH_3$）$_2$OP（O）（OH）$_2$、－C$H_2$CHFC（O）NHC$H_3$、－C$H_2$CHFCH（$CH_3$）NH（CH（$CH_3$）$_2$）、－C$H_2$CHFC$H_2OCH_3$、－（C$H_2$）$_3$－O－CH（$CH_3$）$_2$、－（C$H_2$）$_3$－O－C（$CH_3$）$_3$、－C$H_2CH_2$－モルホリン、－C$H_2CH_2$（フェニル－S（O）$_2$$NH_2$）、－C$H_2CH_2$NHC（O）C（$CH_3$）$_2$OC（O）$CH_3$、－C$H_2CH_2$NHS（O）$_2$$CH_3$、または－C$H_2$C（O）NH（テトラヒドロチオフ

ェン　１,１－ジオキシド）；
（ｉｉ）ビシクロ［２.２.１］ヘプタン－１－オール、テトラヒドロベンゾ［ｄ］チアゾール－２－アミン、または１,３－ジアザスピロ［４.５］デカン－２,４－ジオン；あるいは
（ｉｉｉ）シクロヘキシル（Ｆ、－ＯＨ、－NO_2、－CH_3、－$C(CH_3)_2OH$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（CH_3）、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（CD_3）、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（CH_2CH_3）、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（シクロプロピル）、－ＮＨＣ（Ｏ）CH_3、－ＮＨＣ（Ｏ）OCH_3）、－ＮＨＳ（Ｏ）$_2CH_3$、－Ｓ（Ｏ）$_2CH_3$、－SCH_3、ピリジン、メチルイミダゾール、メチルピラゾール、およびチアゾールより独立して選択される１ないし２個の置換基で置換される）
である、化合物またはその塩を提供する。

【００５１】

一の実施態様は、式（Ｉ）の化合物であって、ここでR_1がC_{1-7}アルキル（Ｆ、－ＯＨ、－OCH_3、－$OCH(CH_3)_2$、－$OC(CH_3)_3$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨCH_3、－ＮＨ（$CH(CH_3)_2$）、－ＮＨＳ（Ｏ）$_2CH_3$、－ＮＨＣ（Ｏ）$C(CH_3)_2OC$（Ｏ）CH_3、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（テトラヒドロチオフェン　１,１－ジオキシド）、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）$_2$、モルホリン、および－Ｓ（Ｏ）$_2NH_2$で置換されるフェニルより独立して選択される１ないし４個の置換基で置換される）である、化合物またはその塩を提供する。この実施態様に、R_1が－$CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$、－$CH_2CHFCH(CH_3)OH$、－$CH_2CHFC(CH_3)_2OH$、－$CH_2CF_2C(CH_3)_2OH$、－$CH_2CHFC(CH_2CH_3)_2OH$、－CH_2CHFC（Ｏ）ＮＨCH_3、－$CH_2CHFCH(CH_3)NH(CH(CH_3)_2)$、－$CH_2CHFCH_2OCH_3$、－$(CH_2)_3-O-CH(CH_3)_2$、－$(CH_2)_3-O-C(CH_3)_3$、－$CH_2CH_2$－モルホリン、－$CH_2CH_2$（フェニル Ｓ（Ｏ）$_2NH_2$）、－$CH_2CH_2NHC$（Ｏ）$C(CH_3)_2OC$（Ｏ）$CH_3$、－$CH_2CH_2NHS$（Ｏ）$_2CH_3$、または－$CH_2C$（Ｏ）ＮＨ（テトラヒドロチオフェン　１,１－ジオキシド）である化合物が包含される。

【００５２】

一の実施態様は、式（Ｉ）の化合物であって、ここでR_1がビシクロ［２.２.１］ヘプタン－１－オール、テトラヒドロベンゾ［ｄ］チアゾール－２－アミン、または１,３－ジアザスピロ［４.５］デカン－２,４－ジオンである、化合物またはその塩を提供する。

【００５３】

一の実施態様は、式（Ｉ）の化合物であって、ここでR_1がC_{3-6}シクロアルキル（Ｆ、－ＯＨ、－NO_2、－CH_3、－$C(CH_3)_2OH$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（CH_3）、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（CD_3）、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（CH_2CH_3）、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（シクロプロピル）、－ＮＨＣ（Ｏ）CH_3、－ＮＨＣ（Ｏ）OCH_3）、－ＮＨＳ（Ｏ）$_2CH_3$、－Ｓ（Ｏ）$_2CH_3$、－SCH_3、ピリジン、メチルイミダゾール、メチルピラゾール、およびチアゾールより独立して選択される１ないし３個の置換基で置換される）である、化合物またはその塩を提供する。この実施態様に、R_1がシクロヘキシル（Ｆ、－ＯＨ、－NO_2、－CH_3、－$C(CH_3)_2OH$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（CH_3）、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（CD_3）、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（CH_2CH_3）、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（シクロプロピル）、－ＮＨＣ（Ｏ）CH_3、－ＮＨＣ（Ｏ）OCH_3）、－ＮＨＳ（Ｏ）$_2CH_3$、－Ｓ（Ｏ）$_2CH_3$、－SCH_3、ピリジン、メチルイミダゾール、メチルピラゾール、およびチアゾールより独立して選択される１ないし２個の置換基で置換される）である化合物が包含される。

【００５４】

一の実施態様は、式（Ｉ）の化合物であって、ここでR_2がＦおよび－ＯＨより独立して選択される０ないし３個の置換基で置換されるC_{2-6}アルキルである、化合物またはその塩を提供する。この実施態様に、R_2が－CH_2CH_3、－$CH_2CH_2CH_3$、－$CH(CH_3)_2$、－$CH_2CH_2CH(CH_3)_2$、－CH_2CF_3、－$CH(CH_3$

）CH_2F、－CH（CH_3）CHF（CH_3）、－CH（CH_3）CH_2CH_2OH、－CH（CH_3）CH_2OH、－CH（CH_2F）CH_2OH、－$CH_2C(CH_3)_2OH$、－$CH_2CHFC(CH_3)_2OH$、または－$CH_2CF_2C(CH_3)_2OH$である化合物が包含される。

【００５５】

一の実施態様は、式（Ｉ）の化合物であって、ここでR_2が－$(CH_2)_{0-3}$－R_xであり、R_xがC_{3-6}シクロアルキル、オキセタン、またはテトラヒドロピランであり、その各々がＦ、－ＯＨ、および－CH_3より独立して選択される０ないし２個の置換基で置換される、化合物またはその塩を提供する。この実施態様に、R_2がテトラヒドロピラン、フルオロテトラヒドロピラン、－CH_2（フルオロシクロブチル）、－CH_2（ヒドロキシシクロブチル）、－CH_2（オキセタン）、－CH_2（メチルオキセタン）、またはC_{3-6}シクロアルキル（Ｆ、－ＯＨ、および－CH_3より独立して選択される０ないし３個の置換基で置換される）である、化合物またはその塩が包含される。

【００５６】

一の実施態様は、式（Ｉ）の化合物であって、ここでR_2がアダマンタン、ベンゾチアゾール、またはビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－オールである、化合物またはその塩を提供する。

【００５７】

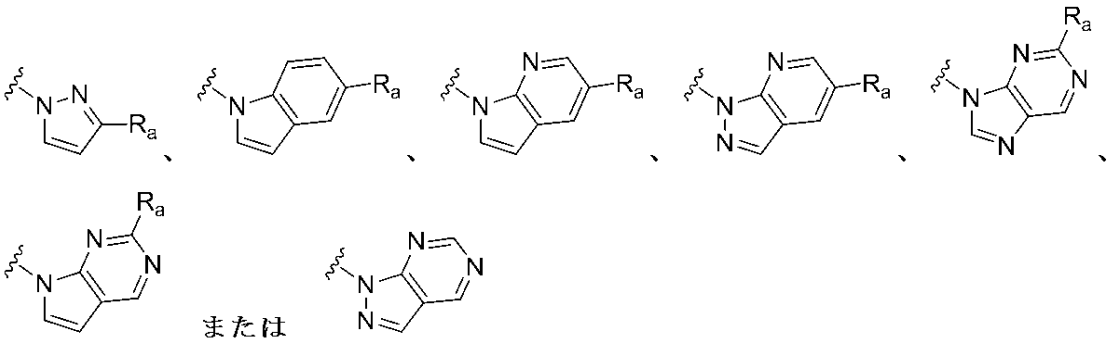
一の実施態様は、式（Ｉ）の化合物であって、ここでR_2がフェニル（－ＯＨ、－ＣＮ、－CH_2OH、－$C(CH_3)_2OH$、－OCH_3、－C（Ｏ）NH_2、－C（Ｏ）NH（CH_3）、－NHC（Ｏ）CH_3、－NHS（Ｏ）$_2CH_3$、－S（Ｏ）$_2NH_2$、ピラゾール、トリアゾール、またはメチルテトラゾールで置換される）である、化合物またはその塩を提供する。

【００５８】

本発明の第３の態様は、その第１の態様の範囲内にある、式（Ｉ）で示される化合物であって、ここで

ＨＥＴが

【化３４】



より選択されるヘテロアリールであり；

R_aが、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、－ＯＨ、－ＣＮ、－CH_3、－NH_2、－N（CH_3）$_2$、－$NHCH_2C(CH_3)_2OH$、－NHC（Ｏ）CH_3、－$NHCH_2CH_2OH$、－C（Ｏ）NH_2、ヒドロキシピロリジン、またはピリダジンであり；

R_1が

（ｉ）－$CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$、－$CH_2CHFCH(CH_3)OH$、－$CH_2CHFC(CH_3)_2OH$、－$CH_2CF_2C(CH_3)_2OH$、－$CH_2CHFC(CH_2CH_3)_2OH$、－$CH_2CHFC(CH_3)_2OP(O)(OH)_2$、－$CH_2CHFC(O)NHCH_3$、－$CH_2CHFCH(CH_3)NH(CH(CH_3)_2)$、－$CH_2CHFCH_2OCH_3$、－$(CH_2)_3$－O－$CH(CH_3)_2$、－$(CH_2)_3$－O－$C(CH_3)_3$、－$CH_2CH_2$－モルホリン、－$CH_2CH_2$（フェニル－S（Ｏ）$_2NH_2$）、－$CH_2CH_2NHC(O)C(CH_3)_2OC(O)CH_3$、－

$CH_2CH_2NHS(O)_2CH_3$、または－$CH_2C(O)NH$（テトラヒドロチオフェン　１,１－ジオキシド）；

（ｉｉ）ビシクロ［２.２.１］ヘプタン－１－オール、テトラヒドロベンゾ［ｄ］チアゾール－２－アミン、または１,３－ジアザスピロ［４.５］デカン－２,４－ジオン；あるいは

（ｉｉｉ）シクロヘキシル（Ｆ、－ＯＨ、$-NO_2$、$-CH_3$、$-C(CH_3)_2OH$、$-C(O)NH(CH_3)$、$-C(O)NH(CD_3)$、$-C(O)NH(CH_2CH_3)$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（シクロプロピル）、$-NHC(O)CH_3$、$-NHC(O)OCH_3$）、$-NHS(O)_2CH_3$、$-S(O)_2CH_3$、$-SCH_3$、ピリジン、メチルイミダゾール、メチルピラゾール、およびチアゾールより独立して選択される１ないし２個の置換基で置換される）であり；

R_2が

（ｉ）$-CH_2CH_3$、$-CH_2CH_2CH_3$、$-CH(CH_3)_2$、$-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$、$-CH_2CF_3$、$-CH(CH_3)CH_2F$、$-CH(CH_3)CHF(CH_3)$、$-CH(CH_3)CH_2CH_2OH$、$-CH(CH_3)CH_2OH$、$-CH(CH_2F)CH_2OH$、$-CH_2C(CH_3)_2OH$、$-CH_2CHFC(CH_3)_2OH$、$-CH_2CF_2C(CH_3)_2OH$；

（ｉｉ）テトラヒドロピラン、フルオロテトラヒドロピラン、$-CH_2$（フルオロシクロブチル）、$-CH_2$（ヒドロキシシクロブチル）、$-CH_2$（オキセタン）、$-CH_2$（メチルオキセタン）、またはC_{3-6}シクロアルキル（Ｆ、－ＯＨ、および$-CH_3$より独立して選択される０ないし３個の置換基で置換される）；

（ｉｉｉ）アダマンタン、ベンゾチアゾール、またはビシクロ［２.２.１］ヘプタン－１－オール；または

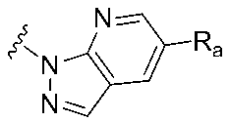
（ｉｖ）フェニル（－ＯＨ、－ＣＮ、$-CH_2OH$、$-C(CH_3)_2OH$、$-OCH_3$、$-C(O)NH_2$、$-C(O)NH(CH_3)$、$-NHC(O)CH_3$、$-NHS(O)_2CH_3$、$-S(O)_2NH_2$、ピラゾール、トリアゾール、およびメチルテトラゾールより選択される１個の置換基で置換される）

である、化合物またはその塩を提供する。

【００５９】

一の実施態様は、式（Ｉ）の化合物であって、ここでＨＥＴが

【化３５】



であり；

R_aがＦ、Ｃｌ、Ｂｒ、－ＯＨ、－ＣＮ、または$-CH_3$であり；

R_1が$-CH_2CHFCH(CH_3)OH$、$-CH_2CHFC(CH_3)_2OH$、$-CH_2CF_2C(CH_3)_2OH$、$-CH_2CHFC(CH_2CH_3)_2OH$、または$-CH_2CHFC(CH_3)_2OP(O)(OH)_2$であり；および

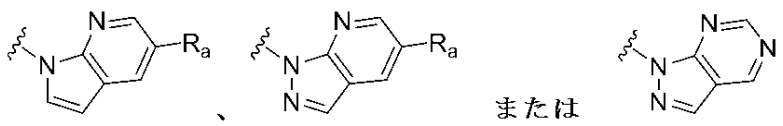
R_2が$-CH_2CH_3$、$-CH_2CH_2CH_3$、$-CH(CH_3)_2$、または$-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$である、

化合物またはその塩を提供する。

【００６０】

一の実施態様は、式（Ｉ）の化合物であって、ここでＨＥＴが

【化３６】



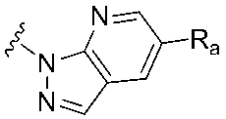
、または

であり；
R_aがH、F、Cl、－CN、－CH_3、または－C（O）NH_2であり；
R_1が－$CH_2CHFC(CH_3)_2OH$、－$CH_2CHFC(CH_3)_2OP(O)(OH)_2$、－$CH_2CHFC(O)NHCH_3$、またはシクロヘキシル（－C（O）NHCH$_3$、－NHC（O）$CH_3$、または－S（O）$_2CH_3$で置換される）であり；
R_2がC_{3-6}シクロアルキル（F、－OH、および－CH_3より独立して選択される0ないし3個の置換基で置換される）である、
化合物またはその塩を提供する。

【００６１】

一の実施態様は、式（Ｉ）の化合物であって、ここでＨＥＴが

【化３７】

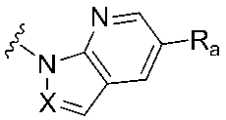


より選択されるヘテロアリールであり；
R_aがF、Cl、Br、－OH、－CN、または－CH_3であり；
R_1が－$CH_2CHFCH(CH_3)OH$、－$CH_2CHFC(CH_3)_2OH$、－$CH_2CF_2C(CH_3)_2OH$、－$CH_2CHFC(CH_2CH_3)_2OH$、または－$CH_2CHFC(CH_3)_2OP(O)(OH)_2$であり；および
R_2が－$CH(CH_3)_2$である、
化合物またはその塩を提供する。

【００６２】

一の実施態様は、式（Ｉ）の化合物であって、ここでＨＥＴが

【化３８】



であり；
Ｘが－ＣＨまたはＮであり；
R_aがＣｌまたは－ＣＮであり；
R_1が－$CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$、－$CH_2CHFC(CH_3)_2OH$、または－$CH_2CHFC(CH_3)_2OP(O)(OH)_2$であり；および
R_2が－$CH(CH_3)_2$である、
化合物またはその塩を提供する。

【００６３】

一の実施態様は、式（Ｉ）の化合物であって、ここで該化合物が：（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－インドール－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（シクロプロピルアミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（２）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）ニコチンアミド（３）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（エチルアミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（４）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（２，２，２－トリフルオロエチル）アミノ）ニコチンアミド（５）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－

１－イル）－４－（シクロブチルアミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（６）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）アミノ）ニコチンアミド（７）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｓ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）アミノ）ニコチンアミド（８）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）ニコチンアミド（９）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（シクロペンチルアミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（１０）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１１）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）ニコチンアミド（１２）；４－（（１ｓ，３Ｓ）－アダマンタン－１－イルアミノ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（１３）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（４－ヒドロキシビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１４）；Ｎ－（３－（tert－ブトキシ）プロピル）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１５）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（４－ヒドロキシビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）アミノ）ニコチンアミド（１６）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（１－メチルシクロプロピル）アミノ）ニコチンアミド（１７）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（１－メチルシクロプロピル）アミノ）ニコチンアミド（１８）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソペンチルアミノ）ニコチンアミド（１９）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（３－メチルオキセタン－３－イル）メチル）アミノ）ニコチンアミド（２０）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（４－ヒドロキシブタン－２－イル）アミノ）ニコチンアミド（２１）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｓ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（４－ヒドロキシブタン－２－イル）アミノ）ニコチンアミド（２２）；（Ｓ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（２３）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（３－ヒドロキシシクロペンチル）アミノ）ニコチンアミド（２４）：ジアステレオマー１；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（３－ヒドロキシシクロペンチル）アミノ）ニコチンアミド（２５）：ジアステレオマー２；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（３－ヒドロキシシクロペンチル

）アミノ）ニコチンアミド（２６）：ジアステレオマー３；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（３－ヒドロキシシクロペンチル）アミノ）ニコチンアミド（２７）：ジアステレオマー４；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（１－ヒドロキシシクロブチル）メチル）アミノ）ニコチンアミド（２８）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（オキセタン－３－イルメチル）アミノ）ニコチンアミド（２９）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロペンチル）アミノ）ニコチンアミド（３０）；（Ｒ）－６－（５－クロロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（シクロブチルアミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（３１）；（Ｒ）－６－（５－クロロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）ニコチンアミド（３２）；（Ｒ）－６－（５－クロロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（エチルアミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（３３）；（Ｒ）－６－（５－クロロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（シクロプロピルアミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（３４）；（Ｒ）－６－（５－クロロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）アミノ）ニコチンアミド（３５）；６－（５－クロロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）ニコチンアミド（３６）；（Ｒ）－６－（５－クロロ－１Ｈ－インドール－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（３７）；（Ｒ）－６－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（３８）；（Ｒ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）－６－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ニコチンアミド（３９）；（Ｒ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－６－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）ニコチンアミド（４０）；（Ｒ）－４－（シクロプロピルアミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－６－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ニコチンアミド（４１）；（Ｒ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）アミノ）－６－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ニコチンアミド（４２）；Ｎ－（３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－６－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）ニコチンアミド（４３）；Ｎ－（３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）－６－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ニコチンアミド（４４）；（Ｒ）－６－（５－アセタミド－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（４５）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（３－ヒドロキシフェニル）アミノ）ニコチンアミド（４６）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（３－イソプロポキシプロピル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（４７）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２

,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（２Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（４８）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（２Ｓ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（４９）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（３－スルファモイルフェニル）アミノ）ニコチンアミド（５０）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（３－メトキシフェニル）アミノ）ニコチンアミド（５１）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）アミノ）ニコチンアミド（５２）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（３,３－ジフルオロシクロブチル）アミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（５３）；（Ｒ）－４－（（３－アセタミドフェニル）アミノ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（５４）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（３－（メチルカルバモイル）フェニル）アミノ）ニコチンアミド（５５）；（Ｒ）－４－（（３－カルバモイルフェニル）アミノ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（５６）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（３－（メチルスルホンアミド）フェニル）アミノ）ニコチンアミド（５７）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（４－スルファモイルフェネチル）ニコチンアミド（５８）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（３－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）フェニル）アミノ）ニコチンアミド（５９）；（Ｒ）－４－（（４－カルバモイルフェニル）アミノ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（６０）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（１Ｓ,４Ｓ）－４－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシル）アミノ）ニコチンアミド（６１）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（トランス）－４－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシル）アミノ）ニコチンアミド（６２）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（２－（メチルスルホンアミド）エチル）ニコチンアミド（６３）；（Ｒ）－４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イルアミノ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（６４）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（１－フルオロシクロブチル）メチル）アミノ）ニコチンアミド（６５）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（３－シアノフェニル）アミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（６６）；（Ｒ）－４－（（４－（１Ｈ－１,２,４－トリアゾール－１－イル）フェニル）アミノ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（６７）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２

,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（４－（１－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル）アミノ）ニコチンアミド（６８）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（４－（１－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル）アミノ）ニコチンアミド（６９）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－（（１,１－ジオキシドテトラヒドロチオフェン－３－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（７０）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（３－（ヒドロキシメチル）フェニル）アミノ）ニコチンアミド（７１）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（２Ｓ）－３－フルオロブタン－２－イル）アミノ）ニコチンアミド（７２）；Ｎ－（２－アミノ－４,５,６,７－テトラヒドロベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（７３）；（Ｒ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）－６－（１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）ニコチンアミド（７４）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（７５）；（Ｒ）－６－（５－クロロ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（７６）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）アミノ）ニコチンアミド（７７）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（１－フルオロプロパン－２－イル）アミノ）ニコチンアミド（７８）；６－（５－シアノ－１Ｈ－インドール－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（（トランス）－４－（メチルカルバモイル）シクロヘキシル）ニコチンアミド（７９）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（（トランス）－４－（メチルカルバモイル）シクロヘキシル）ニコチンアミド（８０）；４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（（トランス）－４－（メチルカルバモイル）シクロヘキシル）－６－（７Ｈ－ピロロ［２,３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ニコチンアミド（８１）；Ｎ－（（トランス）－４－（メチルカルバモイル）シクロヘキシル）－６－（７Ｈ－ピロロ［２,３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）ニコチンアミド（８２）；Ｎ－（（トランス）－４－アセタミドシクロヘキシル）－６－（７Ｈ－ピロロ［２,３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）ニコチンアミド（８３）；Ｎ－（（トランス）－４－アセタミドシクロヘキシル）－４－（イソプロピルアミノ）－６－（７Ｈ－ピロロ［２,３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ニコチンアミド（８４）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（シクロプロピルアミノ）－Ｎ－（（トランス）－４－（メチルカルバモイル）シクロヘキシル）ニコチンアミド（８５）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（トランス）－４－（メチルカルバモイル）シクロヘキシル）－４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）ニコチンアミド（８６）；Ｎ－（（トランス）－４－アセタミドシクロヘキシル）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（シクロプロピルアミノ）ニコチンアミド（８７）；Ｎ－（（トランス）－４－アセタミドシクロヘキシル）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）ニコチンアミド（８８）；６－（５－シアノ－

１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（（１ｒ,４Ｓ）－４－（メチルカルバモイル）シクロヘキシル）ニコチンアミド（８９）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（（トランス）－４－（イソプロピルカルバモイル）シクロヘキシル）ニコチンアミド（９０）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（トランス）－４－（シクロプロピルカルバモイル）シクロヘキシル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（９１）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（トランス）－４－（エチルカルバモイル）シクロヘキシル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（９２）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）アミノ）－Ｎ－（（トランス）－４－（メチルカルバモイル）シクロヘキシル）ニコチンアミド（９３）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）アミノ）－Ｎ－（（トランス）－４－（（$^{2}H_{3}$）メチルカルバモイル）シクロヘキシル）ニコチンアミド（９４）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（（トランス）－４－ニトロシクロヘキシル）ニコチンアミド（９５）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（トランス）－４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）シクロヘキシル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（９６）；（（トランス）－４－（６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド）シクロヘキシル）カルバミン酸メチル（９７）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（トランス）－４－ヒドロキシシクロヘキシル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（９８）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（トランス）－４－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（９９）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（エチルアミノ）－Ｎ－（（トランス）－４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）シクロヘキシル）ニコチンアミド（１００）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（（トランス）－４－（メチルチオ）シクロヘキシル）ニコチンアミド（１０１）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（（トランス）－４－（メチルスルホニル）シクロヘキシル）ニコチンアミド（１０２）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（トランス）－４－（メチルスルホニル）シクロヘキシル）－４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）ニコチンアミド（１０３）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（シクロプロピルアミノ）－Ｎ－（（トランス）－４－（メチルスルホニル）シクロヘキシル）ニコチンアミド（１０４）；４－（（３－カルバモイルフェニル）アミノ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（トランス）－４－（メチルスルホニル）シクロヘキシル）ニコチンアミド（１０５）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（３－フルオロテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）ニコチンアミド（１０６）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（３－フルオロテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）ニコチンアミド（１０７）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｓ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（３－フルオロテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）ニコチンアミド（１０８）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ

－３－メチルブチル）－４－（（３－フルオロシクロペンチル）アミノ）ニコチンアミド（１０９）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｓ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（３－フルオロシクロペンチル）アミノ）ニコチンアミド（１１０）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（３，３－ジフルオロ－２－ヒドロキシシクロヘキシル）アミノ）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（１１１）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（３，３－ジフルオロ－２－ヒドロキシシクロヘキシル）アミノ）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（１１２）；Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（１－フルオロプロパン－２－イル）アミノ）－６－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ニコチンアミド（１１３）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（Ｒ）－１－フルオロプロパン－２－イル）アミノ）ニコチンアミド（１１４）；Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（Ｒ）－１－フルオロプロパン－２－イル）アミノ）－６－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ニコチンアミド（１１５）；Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（Ｓ）－１－フルオロプロパン－２－イル）アミノ）－６－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ニコチンアミド（１１６）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（Ｓ）－１－フルオロプロパン－２－イル）アミノ）ニコチンアミド（１１７）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（Ｒ）－１－フルオロプロパン－２－イル）アミノ）ニコチンアミド（１１８）；（Ｓ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（１－フルオロプロパン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（１１９）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（１－フルオロプロパン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（１２０）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（Ｓ）－１－フルオロプロパン－２－イル）アミノ）ニコチンアミド（１２１）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（（Ｓ）－１－フルオロプロパン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（（１Ｒ，４Ｓ）－４－（メチルカルバモイル）シクロヘキシル）ニコチンアミド（１２２）；（Ｒ）－１－（４－（エチルアミノ）－５－（（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）カルバモイル）ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－カルボキシアミド（１２３）；（Ｒ）－１－（４－（シクロブチルアミノ）－５－（（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）カルバモイル）ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－カルボキシアミド（１２４）；酢酸１－（（２－（６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド）エチル）アミノ）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル（１２５）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロパンアミド）エチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１２６）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－メトキシプロピル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１２７）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－メトキシプロピル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１２８）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（２Ｒ）－２－フルオロ－３－（

イソプロピルアミノ）ブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１２９）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（２Ｒ）－２－フルオロ－３－（イソプロピルアミノ）ブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１３０）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（１－フルオロ－３－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）ニコチンアミド（１３１）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（シクロプロピルアミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－（メチルアミノ）－３－オキソプロピル）ニコチンアミド（１３２）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１３３）；（Ｒ）－４－（シクロプロピルアミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－６－（１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｄ］ピリミジン－１－イル）ニコチンアミド（１３４）；（Ｒ）－６－（５－クロロ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）ニコチンアミド（１３５）；（Ｒ）－６－（５－クロロ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（シクロプロピルアミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（１３６）；（Ｒ）－６－（５－クロロ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１３７）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（エチルアミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（１３８）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（シクロプロピルアミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（１３９）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（シクロプロピルアミノ）－Ｎ－（（トランス）－４－（メチルカルバモイル）シクロヘキシル）ニコチンアミド（１４０）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）ニコチンアミド（１４１）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）アミノ）ニコチンアミド：ジアステレオマー１（１４２）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｓ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）アミノ）ニコチンアミド：ジアステレオマー２（１４３）；（Ｒ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）－６－（１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｄ］ピリミジン－１－イル）ニコチンアミド（１４４）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（シクロブチルアミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（１４５）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１４６）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（２,２,２－トリフルオロエチル）アミノ）ニコチンアミド（１４７）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（トランス）－４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）シクロヘキシル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１４８）；（Ｒ）－Ｎ－（３－エチル－２－フルオロ－３－ヒドロキシペンチル）－４－（イソプロピルアミノ）－６－（１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｄ］ピリミジン－１－イル）ニコチンアミド（１４９）；６－（５－クロロ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－

１－イル）－Ｎ－（（トランス）－４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）シクロヘキシル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１５０）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）ニコチンアミド（１５１）；６－（５－クロロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（（トランス）－４－（メチルカルバモイル）シクロヘキシル）ニコチンアミド（１５２）；（Ｒ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－６－（５－ヒドロキシ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１５３）；６－（５－クロロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（２－モルホリノエチル）ニコチンアミド（１５４）；（Ｒ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）ニコチンアミド（１５５）；（Ｒ）－４－（シクロプロピルアミノ）－６－（５－フルオロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（１５６）；（Ｒ）－６－（５－フルオロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１５７）；（Ｒ）－６－（５－ブロモ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１５８）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（トランス）－４－ヒドロキシシクロヘキシル）アミノ）ニコチンアミド（１５９）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（（トランス）－４－（メチルカルバモイル）シクロヘキシル）ニコチンアミド（１６０）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（（トランス）－４－（メチルスルホニル）シクロヘキシル）ニコチンアミド（１６１）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（（トランス）－４－（（$^{2}H_{3}$）メチルカルバモイル）シクロヘキシル）ニコチンアミド（１６２）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（４－フルオロシクロヘキシル）アミノ）ニコチンアミド（１６３）；Ｎ－（（トランス）－４－アセタミドシクロヘキシル）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１６４）；Ｎ－（２－アミノ－４，５，６，７－テトラヒドロベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１６５）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（（トランス）－４－（メチルスルホンアミド）シクロヘキシル）ニコチンアミド（１６６）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２，２－ジフルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１６７）；（Ｒ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）－６－（３－（ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ニコチンアミド（１６８）；（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（２，２－ジフルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）アミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（１６９）；（Ｒ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）－６－（９Ｈ－プリン－９－イル）ニコチンアミド（１７０）；（Ｒ）－６－（２－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチ

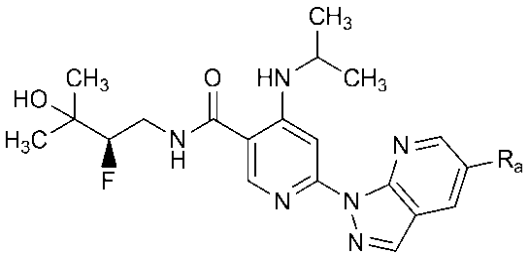
ル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１７１）；（Ｒ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－６－（２－（（２－ヒドロキシエチル）アミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１７２）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（１ｓ，４ｓ）－４－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロヘキシル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１７３）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（１ｓ，４ｓ）－４－フルオロ－４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロヘキシル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１７４）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（１ｓ，４ｓ）－４－ヒドロキシ－４－（チアゾール－２－イル）シクロヘキシル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１７５）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（１ｓ，４ｓ）－４－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）シクロヘキシル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１７６）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（１ｓ，４ｓ）－４－ヒドロキシ－４－（ピリジン－３－イル）シクロヘキシル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１７７）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（１ｓ，４ｓ）－４－ヒドロキシ－４－（ピリジン－２－イル）シクロヘキシル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１７８）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（１ｓ，４ｓ）－４－ヒドロキシ－４－（ピリジン－４－イル）シクロヘキシル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１７９）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（１ｓ，４ｓ）－４－フルオロ－４－（チアゾール－２－イル）シクロヘキシル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１８０）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（１ｓ，４ｓ）－４－フルオロ－４－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）シクロヘキシル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１８１）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（トランス）－４－フルオロ－４－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）シクロヘキシル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１８２）；６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２，４－ジオキソ－１，３－ジアザスピロ［４．５］デカン－８－イル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１８３）；（Ｓ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（４－（ピリジン－４－イル）シクロヘキサ－３－エン－１－イル）ニコチンアミド（１８４）；（Ｒ）－６－（２－（ジメチルアミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１８５）；（Ｒ）－６－（２－アミノ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１８６）；（Ｒ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－６－（２－（（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）アミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１８７）；（Ｒ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－６－（２－（（２－ヒドロキシエチル）アミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１８８）；Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－６－（２－（（Ｓ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１８９）；Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－６－（２－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１９０）；および（Ｒ）

－４－（６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド）－３－フルオロ－２－メチルブタン－２－イル二水素ホスファートより選択される。

【００６４】

一の実施態様は、式（Ｉ）の化合物であって、それが

【化３９】

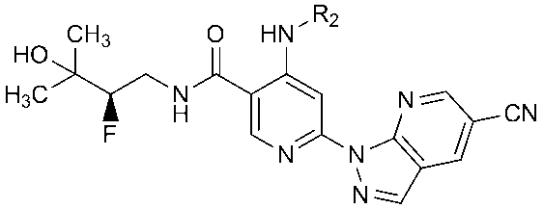


であり、ここでＲ$_{a}$が第２の態様にて定義される、化合物またはその塩を提供する。この実施態様に、Ｒ$_{a}$が－Ｃｌおよび－ＣＮである化合物が包含される。

【００６５】

一の実施態様は、式（Ｉ）の化合物であって、それが

【化４０】

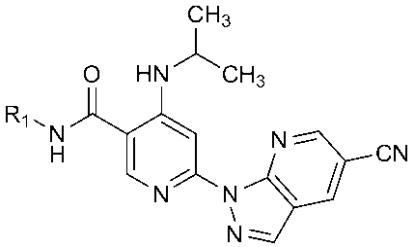


であり、ここでＲ$_{2}$が第２の態様にて定義される、化合物またはその塩を提供する。この実施態様に、Ｒ$_{2}$が、Ｆおよび－ＯＨより独立して選択される０ないし３個の置換基で置換されるＣ$_{2－6}$アルキルである化合物が包含される。この実施態様にはまた、Ｒ$_{2}$が置換されないＣ$_{2－5}$アルキルである化合物も包含される。

【００６６】

一の実施態様は、式（Ｉ）の化合物であって、それが

【化４１】

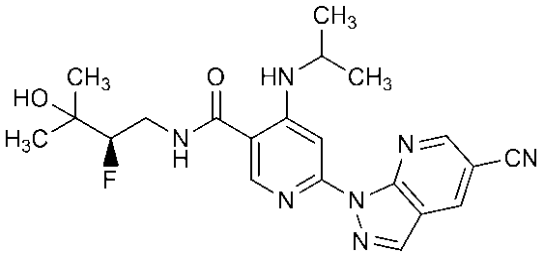


であり、ここでＲ$_{1}$が第２の態様にて定義される、化合物またはその塩を提供する。この実施態様に、Ｒ$_{1}$が、Ｆおよび－ＯＨより独立して選択される１ないし３個の置換基で置換されるＣ$_{1－7}$アルキルである化合物が包含される。この実施態様にはまた、Ｒ$_{1}$が１個のヒドロキシ基および０ないし２個のフッ素置換基で置換されるＣ$_{2－6}$アルキルである化合物も包含される。

【００６７】

一の実施態様は、式（Ｉ）の化合物であって、それが

【化４２】

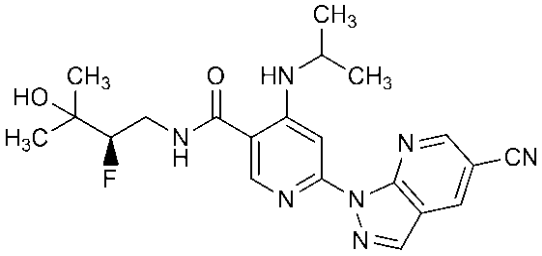


である、化合物またはその塩を提供する。

【００６８】

一の実施態様は、式（Ｉ）の化合物であって、それが

【化４３】

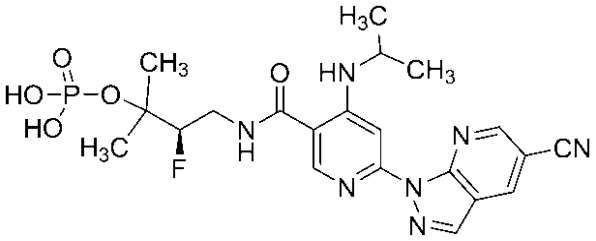


である、化合物を提供する。

【００６９】

一の実施態様は、式（Ｉ）の化合物であって、それが

【化４４】

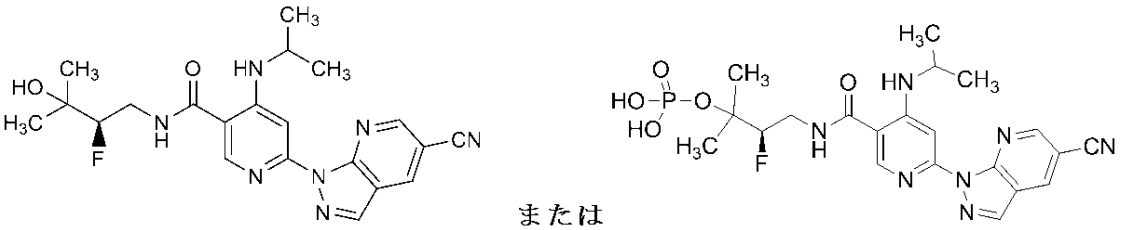


である、化合物またはその塩を提供する。本発明の該化合物は実施例１３３の化合物のプロドラッグである。

【００７０】

一の実施態様は、式（Ｉ）の化合物であって、それが

【化４５】



または

である、化合物またはその塩を提供する。

【００７１】

一の実施態様は、ＩＲＡＫ４　ＩＣ$_{50}$値が≦０．０５μＭである、式（Ｉ）の化合物を提供する。

【００７２】

一の実施態様は、ＩＲＡＫ４　ＩＣ$_{50}$値が≦０．０２５μＭである、式（Ｉ）の化合物を提供する。

【００７３】

一の実施態様は、ＩＲＡＫ４　ＩＣ$_{50}$値が≦０．０１５μＭである、式（Ｉ）の化合物を提供する。

【００７４】

一の実施態様は、ＩＲＡＫ４　ＩＣ$_{50}$値が≦０．０１μＭである、式（Ｉ）の化合物を提供する。

【００７５】

結晶形

【表１】

表１

実施例	形態
１３３	Ｎ－１
１３３	Ｎ－２

【００７６】

一の実施態様にて、実施例１３３の化合物は、形態Ｎ－１を含む結晶性材料として提供される。実施例１３３の化合物のこの結晶性形態は、本明細書にて実施例１３３の「形態Ｎ－１」または「Ｎ－１形態」と称されるニートな結晶性形態を含む。

【００７７】

一の実施態様にて、実施例１３３の化合物のＮ－１形態は、次の格子次元に略等しい単位格子パラメータで特徴付けられる。

【００７８】

格子次元：

ａ＝１４．８６Å

ｂ＝５．４１Å

ｃ＝１４．９３Å

α＝９０．０°

β＝１１５．７°

γ＝９０．０°

空間群：Ｐ２$_1$

実施例１３３の分子／非対称単位：２

単位格子中の分子の体積／数＝５４０Å^3

密度（計算値）＝１．３０８ｇ／ｃｍ^3

ここで、形態Ｎ－１の単位格子パラメータは約２９６Ｋの温度で測定される。

【００７９】

もう一つ別の実施態様において、実施例１３３のＮ－１形態は、擬似粉末ｘ－線回折（ＰＸＲＤ）パターンにより、実質的には図１に示されるパターンに従って特徴付けられる。

【００８０】

その上さらに別の実施態様にて、実施例１３３のＮ－１形態は、実質的に表２に列挙されるような分率原子座標により特徴付けられる。

【００８１】

【表２】

表２

２９６Ｋで計算される実施例１３３、形態Ｎ－１の分率原子座標；

原子座標（ｘ１０^4）

原子	X	Y	Z	原子	X	Y	Z
N(3)	6597	7363	4376	C(4)	6728	10155	3329
N(6)	6232	-333	7366	C(5)	5892	8650	2862
N(2)	5802	7040	3471	C(3)	7161	12160	3061
C(11)	6956	2759	6693	C(7)	8420	12042	4753
C(13)	7028	975	7491	C(14)	6305	-2293	8061
N(5)	6021	4153	5003	C(20)	10014	5800	7486
O(1)	7820	784	8258	C(21)	9902	6780	9070
C(10)	7679	4544	6849	N(1)	8941	16780	3491
N(4)	8011	10167	5020	F(1)	5226	-970	8689
C(8)	6729	5878	5195	C(1)	8501	15170	3595
C(12)	6156	2629	5767	C(15)	6201	-1500	8950
C(9)	7546	6178	6076	O(2)	7673	-3690	10174
C(6)	7187	9285	4316	C(16)	6696	-2680	9880
N(7)	8529	4793	7744	C(18)	5988	-4970	9417
C(2)	8019	13081	3808	C(17)	6401	-1500	10677
C(19)	9330	6603	7943	-	-	-	-

【００８２】

一の実施態様にて、実施例１３３の化合物は、形態Ｎ－２を含む結晶性材料として提供される。実施例１３３の化合物のこの結晶性形態は、本明細書にて実施例１３３の「形態Ｎ－２」または「Ｎ－２形態」と称されるニートな結晶性形態を含む。

【００８３】

一の実施態様にて、実施例１３３の化合物のＮ－２形態は、次の格子次元に略等しい単位格子パラメータで特徴付けられる。

【００８４】

格子次元：

ａ＝３６．０８Å
ｂ＝６．７２Å
ｃ＝２２．７７Å
α＝９０．０°
β＝１２５．３°
γ＝９０．０°
空間群：Ｃ２
実施例１３３の分子／非対称単位：１
単位格子中の分子の体積／数＝５６４Å^3
密度（計算値）＝１．２５３ｇ／ｃｍ^3
ここで、形態Ｎ－２の単位格子パラメータは２９６Ｋの温度で測定される。

【００８５】

もう一つ別の実施態様において、実施例１３３のＮ－２形態は、擬似粉末ｘ－線回折（ＰＸＲＤ）パターンにより、実質的には図２に示されるパターンに従って特徴付けられる。

【００８６】

その上さらに別の実施態様にて、実施例１３３のＮ－２形態は、実質的に表３に列挙されるような分率原子座標により特徴付けられる。

【００８７】

【表３－１】

表３

２９６Ｋで計算される実施例１３３、形態Ｎ－２の分率原子座標；

原子座標（ｘ１０^4）

原子	X	Y	Z
O(4)	1351	14181	10840
O(2)	1361	1591	5869
O(3)	1001	10687	8462
O(1)	992	5294	3359
F(1)	756	5049	4426
N(2)	2255	12355	3682
N(9)	2247	3548	8676
N(10)	2708	3621	9093
N(1)	2283	9430	4238
N(3)	2726	12386	4140

原子	X	Y	Z
C(11)	2510	15084	3450
C(12)	1893	19220	2200
C(7)	2430	16959	3074
C(3)	1311	9100	3294
C(18)	1143	4030	4966
C(33)	1868	-3360	7144
C(8)	1980	17450	2563
C(29)	1978	-1416	7536
C(24)	1335	6873	8311
C(32)	2454	902	8377

【表３－２】

N(14)	1623	11062	9555	C(28)	2416	-800	8050
N(8)	2267	6482	9220	C(38)	1429	12742	9725
N(7)	1597	4993	4532	C(17)	1423	3320	4676
N(4)	1692	14440	2734	C(6)	2855	14024	3953
N(11)	1661	1392	7750	C(40)	947	13730	10136
N(6)	862	8714	2813	C(30)	1613	-320	7396
N(5)	1824	20680	1906	C(13)	571	10240	2252
N(12)	1788	-4902	6863	C(27)	2844	2060	8946
C(5)	2021	10760	3742	C(9)	1623	16123	2405
C(26)	2003	5158	8719	C(20)	744	500	4695
C(2)	1619	7670	3846	C(41)	587	13000	10248
C(23)	1572	8313	8831	C(14)	111	10170	2215
C(10)	2127	14036	3267	C(15)	406	8980	1582
C(37)	1380	10080	8937	C(35)	150	5160	7282
C(22)	2046	8038	9257	C(42)	801	15490	9711
C(4)	1549	10770	3270	C(34)	520	5000	7392
C(31)	2073	1935	8208	C(21)	675	3310	5418
C(25)	1542	5270	8276	C(36)	559	5670	6860
C(16)	1367	5835	3877	C(39)	1052	12159	9792
C(1)	2059	7938	4272	F(2)	1227	10440	10251
C(19)	972	2360	5230	N(13)	880	6907	7894

【００８８】

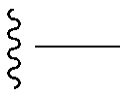
定義

本発明の特徴および利点は、以下の詳細な記載を読むことで、当業者によってさらに容易に理解され得る。理由を明確にするために、別の実施態様との関連でその前後に記載される本発明の特定の特徴も組み合わされて、単一の実施態様を形成してもよいと理解されるべきである。反対に、理由を簡潔にするために、単一の実施態様との関連で記載される本発明の種々の特徴はそのサブコンビネーションを形成するように組み合わされてもよい。典型的な、または好ましい例としての本明細書に記載の実施態様は、例示であり、発明を限定するものではないものとする。

【００８９】

本明細書中で特記されない限り、単数形でなされる言及はまた、複数形を含んでもよい。例えば、「ａ」および「ａｎ」は、１あるいは１または複数のいずれを言うものであっ

てもよい。
【００９０】
本明細書にて使用されるような、「化合物」なる語は、少なくとも１つの化合物をいう。例えば、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉ）の化合物、および式（Ｉ）の２またはそれ以上の化合物を包含する。
【００９１】
特記されない限り、原子価が充足されていないいずれのヘテロ原子も、原子価を充足するのに十分な水素原子を有するものとする。
【００９２】
本明細書に記載の定義は、出典明示により本明細書に組み込まれているいずれの特許、特許出願、および／または公開公報に記載の定義にも優先する。
【００９３】
本発明を記載するのに使用される種々の用語の定義を以下に列挙する。これらの定義は、個々に、あるいは大きな基の一部として、明細書を通して使用される用語に（それらが特定の場合に限定される場合を除き）適用される。
【００９４】
明細書を通して、基およびその置換基は、安定した部分および化合物を得るのに当業者により選択されてもよい。
【００９５】
当該分野における慣習によれば、記号：
【化４６】



は、本明細書の構造式中で、部分または置換基と、コアまたは骨格構造物との結合点である結合を示すのに使用される。
【００９６】
本明細書にて使用される「アルキル」なる語は、例えば、１～１２個の炭素原子、１～６個の炭素原子、および１～４個の炭素原子を含有する、分岐鎖および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基をいう。アルキル基の例として、限定されないが、メチル（Ｍｅ）、エチル（Ｅｔ）、プロピル（例、ｎ－プロピルおよびｉ－プロピル）、ブチル（例、ｎ－ブチル、ｉ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、およびｔ－ブチル）、およびペンチル（例、ｎ－ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル）、ｎ－ヘキシル、２－メチルペンチル、２－エチルブチル、３－メチルペンチル、および４－メチルペンチルが挙げられる。記号「Ｃ」の後に数字が下付で表されている場合、その下付文字は、特定の基が含有しうる炭素原子の数をより具体的に規定するものである。例えば、「$Ｃ_{1-6}$アルキル」は、１～６個の炭素原子を有する直鎖および分岐鎖アルキル基を意味する。
【００９７】
本明細書にて使用される「シクロアルキル」なる語は、非芳香族単環または多環式炭化水素分子より、飽和環炭素原子から１個の水素原子を除去することで誘導される基をいう。シクロアルキル基の代表例として、限定されないが、シクロプロピル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルが挙げられる。記号「Ｃ」の後に数字が下付で表されている場合、その下付文字は、特定のシクロアルキル基が含有しうる炭素原子の数をより具体的に規定するものである。例えば、「$Ｃ_{3}$－$Ｃ_{6}$シクロアルキル」は３ないし６個の炭素原子を有するシクロアルキル基を意味する。
【００９８】
「医薬的に許容される」なる語は、本明細書にて、正当な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応あるいは他の問題または合併症がなく、ヒトおよび動物の組織と接触させて使用するのに適し、合理的な利益／危険の割合に見合う、それらの化合物、材料、組成物および／または剤形をいうのに使用される。

【００９９】
式（Ｉ）の化合物は非晶質固体または結晶固体として提供され得る。凍結乾燥操作を用いて、式（Ｉ）の化合物は非晶質固体として提供され得る。
【０１００】
式（Ｉ）の化合物の溶媒和物（例、水和物）も本発明の範囲内にあるとさらに認識すべきである。「溶媒和物」なる語は、式（Ｉ）の化合物と、有機であろうと、無機であろうと１または複数の溶媒分子との物理的結合を意味する。その物理的結合は水素結合を包含する。場合によっては、例えば、１または複数の溶媒分子が結晶固体の結晶格子の中に組み込まれている場合、その溶媒和物は単離能を有するであろう。「溶媒和物」は溶液相と分離可能な溶媒和相との両方からなる。典型的な溶媒和物として、水和物、エタノール和物、メタノール和物、イソプロパノール和物、アセトニトリル溶媒和物、および酢酸エチル溶媒和物が挙げられる。溶媒和の方法は当該分野にて公知である。
【０１０１】
種々の形態のプロドラッグが当該分野にて周知であり、以下の文献：
ａ）Wermuth, C.G.ら、The Practice of Medicinal Chemistry, Chapter 31, Academic Press, (1996)；
ｂ）Bundgaard, H.編, Design of Prodrugs, Elsevier (1985)；
ｃ）Bundgaard, H., Chapter 5, 「プロドラッグの設計および用途（Design and Application of Ｐrodrugs）」, A Textbook of Drug Design and Development, pp. 113-191, Krogsgaard－Larsen, P.ら編、Harwood Academic Publishers (1991)；および
ｄ）Testa, B.ら、Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism, Wiley-VCH (2003)
に記載される。
【０１０２】
さらに、式（Ｉ）の化合物を調製した後に、該化合物を単離かつ精製し、式（Ｉ）の化合物を９９重量％以上の量で含有する（「実質的に純粋な」）組成物を得ることができ、次にそれは本明細書に記載されるように用いられるか、または処方される。そのような「実質的に純粋な」式（Ｉ）の化合物もまた、本発明の一部を形成すると考えられる。
【０１０３】
「安定な化合物」および「安定な構造」とは、反応混合物から有用な純度にまで単離し、効果的な治療薬に処方しても残存するほどに十分に強固である化合物を示すものとする。本発明の化合物は安定した化合物を具現化するものとする。
【０１０４】
「治療上有効な量」は、本発明の化合物の単独での量、または特許請求の範囲に記載の化合物を組み合わせた量、あるいはＩＲＡＫ４の阻害剤として作用するのに効果的な、または多発性硬化症および関節リウマチなどの自己免疫および／または炎症性病態を治療または予防するのに効果的な他の活性成分と併用した本発明の化合物の量を包含するものとする。
【０１０５】
本明細書で使用される「治療する」または「治療」なる語は、哺乳動物、特にヒトにおける病態の治療に及び、かかる用語として、（ａ）哺乳動物にて病態を発症することを防止すること、特にかかる哺乳動物がその病態に罹りやすいが、今のところそうであると診断されていない場合に、その病態の発症を防止すること；（ｂ）その病態を阻害すること、すなわちその発症を阻むこと；および／または（ｃ）その病態を緩和すること、すなわちその病態の退行を生じさせることが挙げられる。
【０１０６】
本発明の化合物はその化合物に存在する原子のすべての同位体を包含するものとする。同位体は原子番号が同じであるが、質量数の異なる原子を包含する。一般的な例として、限定されないが、水素の同位体は重水素（Ｄ）および三重水素（Ｔ）を含む。炭素の同位体は^{13}Ｃおよび^{14}Ｃを包含する。本発明の同位体標識された化合物は、通常、当業者に公知の一般的技法により、あるいは別の方法で使用される非標識の試薬の代わりに適切

に同位体標識された試薬を用いて、本明細書に記載の方法に類似する方法により調製され得る。例えば、メチル（－ＣＨ$_3$）はまた、－ＣＤ$_3$などの重水素化メチル基も包含する。

【０１０７】

式（Ｉ）で示される化合物は、部位特異的治療の必要性に応じて、あるいは送達される式（Ｉ）の化合物の量に応じて変化しうる、治療すべき症状に適する手段により投与され得る。

【０１０８】

また、式（Ｉ）の化合物と、１または複数の非毒性の医薬的に許容される担体および／または希釈剤および／またはアジュバント（本明細書では包括的に「担体」材料という）と、所望により他の活性成分とを含む一連の医薬組成物も本発明の範囲内に含まれる。式（Ｉ）の化合物は、いずれか適切な経路で、好ましくはかかる経路に適応する医薬組成物の形態にて、意図する治療に効果的な用量で投与されてもよい。本発明の化合物および組成物は、例えば、経口的に、経粘膜的に、あるいは血管内、静脈内、腹腔内、皮下内、筋肉内および胸骨内を含んで非経口的に、従来の医薬的に許容される担体、アジュバント、およびベヒクルを含有する投与単位製剤の形態にて投与されてもよい。例えば、医薬担体はマンニトールまたはラクトースと、微結晶セルロースとの混合物を含有してもよい。その混合物は、滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム、クロスポビドンなどの崩壊剤等のさらなる成分を含有してもよい。そのキャリア混合物はゼラチンカプセルに充填されても、錠剤として圧縮されてもよい。例えば、該医薬組成物は経口剤形としてあるいは注入剤として投与されてもよい。

【０１０９】

経口投与の場合、医薬組成物は、例えば、錠剤、カプセル、液体カプセル、懸濁液または液剤の形態であってもよい。医薬組成物は、特定量の活性成分を含有する投与単位の形態で製造されるのが好ましい。例えば、医薬組成物は、約０．１～１０００ｍｇの範囲にある、好ましくは約０．２５～２５０ｍｇの、より好ましくは約０．５～１００ｍｇの量の活性成分を含む錠剤またはカプセルとして提供されてもよい。ヒトまたは他の哺乳動物に適する日用量は、患者の状態および他の因子に応じて大きく変化してもよいが、慣用的方法を用いて決定することができる。

【０１１０】

本発明に係るいずれの医薬組成物も、例えば、許容でき、かつ適用可能ないずれかの経口製剤を介して経口的に送達され得る。典型的な経口製剤として、限定されるものではないが、例えば、錠剤、トローチ、ロゼンジ、水性および油性懸濁液、分散性粉末または顆粒、エマルジョン、ハードおよびソフトカプセル、液体カプセル、シロップおよびエリキシルが挙げられる。経口投与を意図とする医薬組成物は、経口投与向けの医薬組成物を製造するのに当該分野にて公知のいずれかの方法に従って調製され得る。医薬的に受け入れられる製剤を提供するために、本発明に係る医薬組成物は、甘味剤、矯味矯臭剤、着色剤、鎮痛剤、酸化防止剤および保存剤より選択される少なくとも１つの物質を含有しうる。

【０１１１】

錠剤は、例えば、式（Ｉ）で示される少なくとも１つの化合物を、錠剤の製造に適する非毒性の少なくとも１つの医薬的に許容される賦形剤と混合することで調製され得る。典型的な賦形剤として、限定されるものではないが、例えば、例として、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム、およびリン酸ナトリウムなどの不活性希釈剤；例として、微結晶セルロース、ナトリウムクロスカルメロース、トウモロコシデンプンおよびアルギン酸などの造粒剤および崩壊剤；例として、デンプン、ゼラチン、ポリビニルピロリドンおよびアカシアなどの結合剤；例として、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸およびタルクなどの滑沢剤が挙げられる。さらに、錠剤は、被覆されていないか、あるいは不快な味の薬物の嫌な味をマスクするか、崩壊を遅らせ、消化管での活性成分の吸収を遅らせ、それにより活性成分の作用を長期にわたって持続させるかのいずれかのために公知技法により被覆されるかのいずれかとすることができる。典型的な水溶

性の味マスキング物質として、限定されるものではないが、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびヒドロキシプロピルセルロースが挙げられる。典型的な時間遅延物質として、限定されるものではないが、エチルセルロースおよび酢酸酪酸セルロースが挙げられる。

【０１１２】

ハードゼラチンカプセルは、例えば、式（Ｉ）で示される少なくとも１つの化合物を、例えば、炭酸カルシウム；リン酸カルシウム；およびカオリンなどの少なくとも１つの不活性な固形希釈剤と混合することで調製され得る。

【０１１３】

ソフトゼラチンカプセルは、例えば、式（Ｉ）で示される少なくとも１つの化合物を、例えば、ポリエチレングリコールなどの少なくとも１つの水溶性担体；例えば、落花生油、流動パラフィンおよびオリーブ油などの少なくとも１つの油性媒体と混合することで調製され得る。

【０１１４】

水性懸濁液は、例えば、式（Ｉ）で示される少なくとも１つの化合物を、水性懸濁液の製造に適する少なくとも１つの賦形剤と混合することで調製され得る。水性懸濁液の製造に適する典型的な賦形剤として、限定されるものではないが、例えば、例として、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、ポリビニルピロリドン、トラガカントガム、およびアカシアガムなどの懸濁化剤；例として、天然に存在するホスファチド、例、レシチンなどの分散剤または湿潤剤；例として、ステアリン酸ポリオキシエチレンなどの酸化アルキレンと脂肪酸との縮合生成物；例として、ヘプタデカエチレン－オキシセタノールなどの酸化エチレンと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物；例として、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビトールなどの酸化エチレンと、脂肪酸とヘキシトールとから誘導される部分エステルとの縮合生成物；および例として、モノオレイン酸ポリエチレンソルビタンなどの酸化エチレンと、脂肪酸とヘキシトール無水物とから誘導される部分エステルとの縮合生成物が挙げられる。水性懸濁液はまた、例として、ｐ－ヒドロキシ安息香酸エチルおよびｎ－プロピルなどの少なくとも１つの保存剤；少なくとも１つの着色剤；少なくとも１つの矯味矯臭剤；および／または少なくとも１つの甘味剤（限定されるものではないが、例えば、シュークロース、サッカリンおよびアスパルタームを包含する）を含有しうる。

【０１１５】

油性懸濁液は、例えば、式（Ｉ）で示される少なくとも１つの化合物を、例として落花生油；オリーブ油；ゴマ油；およびココナッツ油などの植物油；あるいは例として、流動パラフィンなどの鉱油のいずれかに懸濁させることにより調製され得る。油性懸濁液はまた、例として、蜜ロウ；ハードパラフィン；およびセチルアルコールなどの少なくとも１つの増粘剤を含有し得る。受け入れられる油性懸濁液を提供するために、上記した少なくとも１つの甘味剤、および／または少なくとも１つの矯味矯臭剤をその油性懸濁液に添加し得る。油性懸濁液はさらに少なくとも１つの保存剤（限定されるものではないが、例えば、例として、ブチル化ヒドロキシアニソールおよびアルファ－トコフェロールなどの酸化防止剤を包含する）を含有し得る。

【０１１６】

分散性粉末または顆粒は、例えば、式（Ｉ）で示される少なくとも１つの化合物を、少なくとも１つの分散剤および／または湿潤剤と；少なくとも１つの懸濁化剤と；および／または少なくとも１つの保存剤と混合することで調製され得る。適切な分散剤、湿潤剤および懸濁化剤は上記されるとおりである。典型的な保存剤として、限定されるものではないが、例えば、酸化防止剤、例、アスコルビン酸が挙げられる。加えて、分散性粉末または顆粒はまた、少なくとも１つの賦形剤（限定されるものではないが、例えば、甘味剤；矯味矯臭剤；および着色剤を包含する）を含有し得る。

【０１１７】

式（Ｉ）で示される少なくとも１つの化合物のエマルジョンは、例えば、水中油型エマルジョンとして調製され得る。式（Ｉ）で示される化合物を含むエマルジョンの油相は既知の方法にて公知の成分より構成されてもよい。油相は、限定されるものではないが、例えば、例としてオリーブ油および落花生油などの植物油；例として、流動パラフィンなどの鉱油；およびそれらの混合油により提供され得る。油相は乳化剤だけを含むものであってもよいが、少なくとも１つの乳化剤と、脂肪または油と、あるいは脂肪および油の両方との混合物を含んでもよい。適切な乳化剤として、限定されるものではないが、例えば、天然に存在するホスファチド、例として大豆レシチン；例として、モノオレイン酸ソルビタンなどの脂肪酸と無水ヘキシトールとから誘導されるエステルまたは部分エステル；および例として、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンなどの部分エステルと酸化エチレンとの縮合生成物が挙げられる。親水性乳化剤を安定化剤として作用とする親油性乳化剤と一緒に配合することが好ましい。油と脂肪の両方を配合することも好ましい。乳化剤は安定化剤と共にまたはなしでいわゆる乳化ロウを作り、そのロウは油脂と一緒になっていわゆる乳化軟膏基剤を作り、それはクリーム製剤の油性分散相を形成する。エマルジョンも甘味剤、矯味矯臭剤、保存剤および／または酸化防止剤を含有しうる。本発明の製剤にて用いるのに適する乳化剤およびエマルジョン安定化剤として、ツィーン（Tween）６０、スパン（Span）８０、セトステアリルアルコール、ミリスチルアルコール、モノステアリン酸グリセリル、ラウリル硫酸ナトリウム、ジステアリン酸グリセリルを単独で、またはワックスと一緒に、あるいは当該分野にて周知の他の物質が挙げられる。

【０１１８】

式（Ｉ）の化合物はまた、例えば、医薬的に許容され、かつ適する注射可能ないずれかの形態を介して静脈内、皮下、および／または筋肉内に送達され得る。典型的な注射可能な形態として、限定されるものではないが、例えば、例として、水、リンガー溶液および塩化ナトリウム等張液などの許容されるベヒクルおよび溶媒を含む滅菌水溶液；滅菌水中油型マイクロエマルジョン；および水性または油性懸濁液が挙げられる。

【０１１９】

非経口投与用製剤は、水性または非水性等張滅菌注射溶液または懸濁液の形態であってもよい。これらの溶液および懸濁液は、経口投与用製剤における使用について記載の１または複数の担体または希釈剤を用いて、あるいは他の適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を用いることで、滅菌粉末または顆粒より調製されてもよい。該化合物は、水、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、エタノール、トウモロコシ油、綿実油、ピーナッツ油、ゴマ油、ベンジルアルコール、塩化ナトリウム、トラガカントガムおよび／または種々のバッファーに溶解させてもよい。他のアジュバントおよび投与方法は医薬の分野において十分に広く知られている。活性成分はまた、セイライン、デキストロースまたは水を含む適切な担体を含む、あるいはシクロデキストリン（すなわち、カプチソル（Captisol）登録商標）、共溶媒可溶化剤（すなわち、プロピレングリコール）またはミセル可溶化剤（すなわち、ツィーン８０）を含む組成物として注射により投与されてもよい。

【０１２０】

滅菌注射可能な製剤はまた、例えば１，３－ブタンジオール中溶液のような、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の滅菌注射可能な溶液または懸濁液であってもよい。許容されるベヒクルおよび溶媒の中で、利用可能なベヒクルおよび溶媒は、水、リンガー溶液および塩化ナトリウム等張溶液である。さらに、滅菌性固定油も溶媒または懸濁化媒体として慣用的に利用される。このために、合成モノまたはジグリセリドを含む、いずれの無菌性固定油が利用されてもよい。加えて、オレイン酸などの脂肪酸は注射可能な製剤の調製に有用であることが分かる。

【０１２１】

滅菌注射可能な水中油型マイクロエマルジョンは、例えば、１）式（Ｉ）で示される少なくとも１つの化合物を、例えば大豆油とレシチンの混合物などの油相に溶かし；２）式（Ｉ）の化合物を含有する油相を水とグリセロールの混合液と合わせ；および３）その組

み合わせを処理してマイクロエマルジョンを形成することで調製され得る。

【０１２２】

滅菌水性または油性懸濁液は、当該分野にて既知の方法に従って、調製され得る。例えば、滅菌水性溶液または懸濁液は、例えば、１，３－ブタンジオールなどの非毒性の非経口的に許容される希釈液または溶媒を用いて調製することができ；滅菌油性懸濁液は、例えば滅菌固定油、例、合成モノまたはジグリセリドなどの滅菌で非毒性の許容される溶媒または懸濁化媒体と；例えばオレイン酸などの脂肪酸とを用いて調製され得る。

【０１２３】

本発明の医薬組成物に用いることのできる医薬的に許容される担体、アジュバントおよびベヒクルとして、限定されるものではないが、イオン交換剤、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、ｄ－アルファ－トコフェロールポリエチレングリコール１０００スクシナートなどの自己乳化型薬物デリバリーシステム（SEDDS）、ツィーンなどの医薬剤形に使用される界面活性剤、CREMOPHOR（登録商標）界面活性剤（BASF）などのポリエトキシル化ヒマシ油または他の同様のポリマーデリバリーマトリックス、ヒト血清アルブミンなどの血清蛋白、バッファー物質、例えばホスファート、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解質、例えば硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系材料、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン－ポリオキシプロピレン－ブロックポリマー、ポリエチレングリコールおよび羊毛脂が挙げられる。また、有利には、アルファ－、ベーター およびガンマ－シクロデキストリンなどのシクロデキストリン、あるいは２－および３－ヒドロキシプロピル－シクロデキストリンを含むヒドロキシアルキルシクロデキストリンなどの化学的に修飾された誘導体、あるいは他の可溶化誘導体を使用し、本明細書に記載の製剤における化合物のデリバリーを促進してもよい。

【０１２４】

本発明の医薬的に活性な化合物は、薬学の分野における慣用的操作に従って加工処理され、ヒトおよび他の哺乳動物を含む、患者に投与するための医薬を生成することができる。医薬組成物は滅菌処理などの一般的な薬務に供してもよく、および／または保存剤、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、バッファー等などの従来のアジュバントを含有してもよい。錠剤およびピルはさらに腸溶性コーティング剤で調製され得る。かかる組成物はまた、湿潤剤、甘味剤、矯味矯臭剤、および芳香剤などのアジュバントを含んでもよい。

【０１２５】

本発明の化合物および／または組成物で病態を治療するために投与される化合物の量、および投薬計画は、対象の年齢、体重、性別、病状、疾患の型、疾患の重篤度、投与経路および頻度、および利用される個々の化合物を含む、様々な要因に依存する。かくして、投薬計画は広範囲に変化するが、標準的方法を用いて慣用的に決定することができる。体重１ｋｇ当たり約０．００１～１００ｍｇ、好ましくは体重１ｋｇ当たり約０．００２５と約５０ｍｇの間の、最も好ましくは体重１ｋｇ当たり約０．００５～１０ｍｇの日用量が適している。日用量は一日に付き１ないし４回の用量で投与され得る。他の投与計画は週に１回、および２日に１回の投与のサイクルを包含する。

【０１２６】

治療を行うためには、本発明の活性な化合物は、通常、示唆される投与経路に適する１または複数のアジュバントと組み合わされる。経口的に投与される場合、該化合物は、ラクトース、シュークロース、デンプン粉、アルカン酸のセルロースエステル、セルロースアルキルエステル、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、酸化マグネシウム、リン酸および硫酸のナトリウムおよびカルシウム塩、ゼラチン、アカシアガム、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、および／またはポリビニルアルコールと混合され、次に都合よく投与するために打錠またはカプセル化されてもよい。かかるカプセルまたは錠剤は、活性な化合物をヒドロキシプロピルメチルセルロースに分散させて提供さ

れ得るように、放出制御剤を含有してもよい。

【０１２７】

本発明の医薬組成物は、式（Ｉ）で示される少なくとも１つの化合物を含み、所望により、医薬的に許容されるいずれかの担体、アジュバントおよびベヒクルより選択されるさらなる物質を含んでもよい。あるいはまた、本発明の組成物は、本明細書に記載の式（Ｉ）の化合物またはそのプロドラッグ、および医薬的に許容される担体、アジュバントまたはベヒクルを含む。

【０１２８】

本発明の化合物は、ＩＲＡＫ－４の調節を含め、キナーゼ活性を調節する。本発明の化合物によって調節され得る他の型のキナーゼ活性は、限定されるものではないが、Ｐｅｌｌｅ／ＩＲＡＫファミリーおよびその変異体の活性を包含する。

【０１２９】

従って、式（Ｉ）の化合物は、キナーゼ活性の調節に付随する、特にＩＲＡＫ－４の選択的阻害またはＩＲＡＫおよび他のＰｅｌｌｅファミリーキナーゼの阻害に付随する症状を治療するのに有用性がある。かかる症状は、分子内シグナル伝達の結果として、サイトカインレベルが調節されるＴＬＲ／ＩＬ－１ファミリー受容体関連性疾患を包含する。その上、式（Ｉ）の化合物は、ＩＲＡＫ－４活性について、有利な選択性を有し、好ましくは少なくとも２０倍から１０００倍を超えて選択的である。

【０１３０】

本明細書で使用されるように、「治療する」または「治療」なる語は、哺乳動物、特にヒトにおける病態の治療を包含し、（ａ）特に、哺乳動物がその疾患に罹りやすいが、未だ該疾患に罹患していると診断されていない場合に、かかる哺乳動物が該病態を発症することを妨げるか、または遅らせること；（ｂ）該疾患を阻害、すなわちその進行を阻むこと；および／または（ｃ）その徴候または病態の完全または部分的な軽減を達成すること、および／または疾患または障害および／またはその兆候を緩和、改善、減少または治癒することを包含する。

【０１３１】

そのＩＲＡＫ－４の選択的阻害剤としての活性を考慮しても、式（Ｉ）の化合物は、ＴＬＲ／ＩＬ－１ファミリー受容体関連性疾患、限定されないが、各々、クローン病、潰瘍性結腸炎、喘息、対宿主移植片疾患、同種移植片拒絶反応、慢性閉塞性肺疾患などの炎症性疾患；グレーブス病、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、乾癬などの自己免疫疾患；ＣＡＰＳ、ＴＲＡＰＳ、ＦＭＦ、成人発症スチル病、全身型若年性突発性関節炎、痛風、痛風性関節炎を含む自己炎症性疾患；２型糖尿病、アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞を含む代謝性疾患；骨吸収疾患、骨関節炎、骨粗鬆症、多発性骨髄腫関連性骨障害などの破壊性骨障害；急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病などの増殖性障害；充実性腫瘍、眼新血管形成および小児血管腫を含む血管形成障害；敗血症、敗血性ショックおよび細菌性赤痢などの感染性疾患；アルツハイマー病、パーキンソン病、脳虚血などの神経変性疾患、または外傷性損傷により惹起される神経変性疾患、転移性黒色腫、カポジ肉腫、多発性骨髄腫、およびＨＩＶ感染、およびＣＭＶ網膜炎、ＡＩＤＳなどの腫瘍性およびウイルス性疾患を治療するのに有用である。

【０１３２】

より具体的には、本発明の化合物で治療され得る具体的な症状または疾患として、限定されないが、膵炎（急性または慢性）、喘息、アレルギー、成人呼吸窮迫症候群、慢性閉塞性肺疾患、糸球体腎炎、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強皮症、慢性甲状腺炎、グレーブス病、自己免疫性胃炎、糖尿病、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性好中球減少症、血小板減少症、アトピー性皮膚炎、慢性活性肝炎、重症筋無力症、多発性硬化症、炎症性腸疾患、潰瘍性結腸炎、クローン病、乾癬、対宿主移植片疾患、内毒素により誘発される炎症性反応、結核、アテローム性動脈硬化症、筋変性、カヘキシー、乾癬性関節炎、ライター症候群、痛風、外傷性関節炎、風疹性関節炎、急性滑膜炎、膵臓性β細胞疾患；大量の好中球浸潤により特徴付けられる疾患；リウマチ性脊椎炎、痛風性関節炎およ

び他の関節炎症状、脳性マラリア、綿製肺炎症性疾患、ケイ肺症、肺サルコイドーシス、骨吸収疾患、同種移植片拒絶反応、感染による発熱および筋肉痛、感染に対して二次的なカヘキシー、ケロイド形成、瘢痕組織形成、潰瘍性結腸炎、胸焼け、インフルエンザ、骨粗鬆症、骨関節炎、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、転移性黒色腫、カポジ肉腫、多発性骨髄腫、敗血症、敗血性ショックおよび細菌性赤痢；アルツハイマー病、パーキンソン病、脳虚血または外傷性損傷により惹起される神経変性疾患；充実性腫瘍、眼新血管形成および小児血管腫を含む血管形成障害；肝炎感染（Ａ型肝炎、Ｂ型肝炎およびＣ型肝炎を含む）、ＨＩＶ感染およびＣＭＶ網膜炎、ＡＩＤＳ、ＡＲＣまたは悪性腫瘍およびヘルペスを含むウイルス性疾患；脳卒中、心筋虚血、脳卒中性心臓発作における虚血、臓器低酸素症、血管過形成、心臓および腎臓再灌流傷害、血栓症、心臓肥大、トロンビン誘発性血小板凝集、内毒血症、および／または毒性ショック症候群、プロスタグランジン・エンドペルオキシダーゼ・シンダーゼ－２と関連する症状、および尋常性天疱瘡が挙げられる。好ましい治療方法は、症状がクローン病、潰瘍性結腸炎、同種移植片拒絶反応、関節リウマチ、乾癬、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、および尋常性天疱瘡より選択されるところの方法である。もう一つ別の好ましい治療方法は、症状が、脳卒中により惹起される脳虚血再灌流傷害、および心筋梗塞により惹起される心臓虚血再灌流傷害を含む虚血再灌流傷害より選択されるところの方法である。もう一つ別の好ましい治療方法は、症状が多発性骨髄腫であることころの方法である。

【０１３３】

加えて、本発明のキナーゼ阻害剤は、プロスタグランジン・エンドペルオキシダーゼ・シンターゼ－２（ＰＧＨＳ－２）（シクロオキシゲナーゼ－２（ＣＯＸ－２）とも称される）、ＩＬ－１、ＩＬ－６、ＩＬ－１８、ケモカインなどの誘発性プロ炎症性タンパク質の発現を阻害する。従って、さらなるＩＲＡＫ－４関連性症状として、浮腫、無痛覚、発熱および神経筋疼痛、頭痛、がんにより惹起される痛み、歯痛および関節炎の痛みなどの疼痛が挙げられる。本発明の化合物はまた、レンチウイルス感染（限定されないが、ウマ伝染性貧血ウイルス感染を含む）；またはレトロウイルス感染（ネコ免疫不全ウイルス、ウシ免疫不全ウイルス、およびイヌ免疫不全ウイルス感染を含む）などの獣医学的ウイルス感染の治療に使用されてもよい。

【０１３４】

そのＩＲＡＫ－４の選択的阻害剤としての活性を鑑みて、式（Ｉ）の化合物は、限定されないが、びまん性大型Ｂ細胞リンパ腫の活性化されたＢ細胞様サブセット（ＡＢＣ－ＤＬＢＣＬ）（Ngo, V.N.ら、Nature, 470: 115-121 (2011)を参照のこと）；ヴァルデンストレムのマクログロブリン血症（ＷＭ）（Treon, S.P.ら、N. Engl. J. Med., 367: 826-833 (2012)を参照のこと）；慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）；皮膚病大型Ｂ細胞リンパ腫；および原発性中枢神経系リンパ腫（Wang, J. Q.ら、Frontiers Immunol., 5: 367-377 (2014)を参照のこと）を含む、ＭｙＤ８８のＬ２６５Ｐ変異に伴うがんの治療に有用である。

【０１３５】

式（Ｉ）の化合物は、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）（Rhyasen, G.W.ら、Cancer Cell, 24: 90-104 (2013) を参照のこと）を含む、ＴＬＲ２／活性化ＩＲＡＫ１の過剰発現に伴うがんを治療するのに有用である。

【０１３６】

「ＩＲＡＫ－４関連の症状」または「ＩＲＡＫ－４関連の疾患または障害」なる語が本明細書で使用される場合、その各々は、あたかも何度も繰り返されるように、上記のすべての症状、ならびにＩＲＡＫ－４キナーゼ活性により影響を受ける他のいずれの症状も包含するものとする。

【０１３７】

本発明は、かくして、かかる症状の治療方法であって、かかる治療を必要とする対象に、治療的に効果的な量の少なくとも１つの式（Ｉ）の化合物またはその塩を投与することを含む方法を提供する。「治療的に効果的な量」は、単独で、または併用して投与した場

合に、ＩＲＡＫ－４を阻害するのに、および／または疾患を治療するのに効果的な本発明の化合物の量を包含するものとする。

【０１３８】

ＩＲＡＫ－４キナーゼ関連の症状を治療する方法は、式（Ｉ）の化合物を単独で、あるいはかかる症状を治療するのに有用な他の適切な治療薬と相互に組み合わせて投与することを含んでもよい。従って、「治療的に効果的な量」はまた、ＩＲＡＫ－４を阻害し、および／またはＩＲＡＫ－４に伴う疾患を治療するのに効果的な本発明の化合物の組み合わせの量を包含するものとする。

【０１３９】

かかる他の治療剤の代表例として、コルチコステロイド、ロリプラム、カルホスチン、サイトカイン抑制的抗炎症薬（ＣＳＡＩＤ）、インターロイキン－１０、グルココルチコイド、サリチラート、一酸化窒素、および他の免疫抑制剤；デオキシスペルグアリン（ＤＳＧ）などの核移行阻害剤；イブプロフェン、セレコキシブおよびロフェコキシブなどの非ステロイド系抗炎症薬（ＮＳＡＩＤ）；プレドニゾンまたはデキサメタゾンなどのステロイド；アバカビルなどの抗ウイルス剤；メトトレキサート、レフルノミド、ＦＫ５０６（タクロリムス、プログラフ（PROGRAF（登録商標））などの抗増殖剤；ヒドロキシクロロキンなどの抗マラリア剤；アザチオプリンおよびシクロホスファミドなどの細胞傷害性薬；テニダップなどのＴＮＦ－α、抗ＴＮＦ抗体または可溶性ＴＮＦ受容体、およびラパマイシン（シロリムスまたはラパムン（RAPAMUNE）（登録商標））あるいはそれらの誘導体が挙げられる。

【０１４０】

上記の他の治療剤が、本発明の化合物と併用して使用される場合、それは、例えば、フィジシャンズ・デスク・リファレンス（ＰＤＲ）に示されるそれらの量で使用されてもよく、あるいは別の方法として当業者が決定してもよい。本発明の方法において、そのような他の治療剤は、本発明の化合物を投与する前に、投与すると同時に、あるいは投与した後に投与されてもよい。本発明はまた、上記されるようなＴＬＲおよびＩＬ－１ファミリー受容体介在性の疾患を含む、ＩＲＡＫ－４キナーゼ関連症状の治療能を有する医薬組成物を提供する。

【０１４１】

調製方法

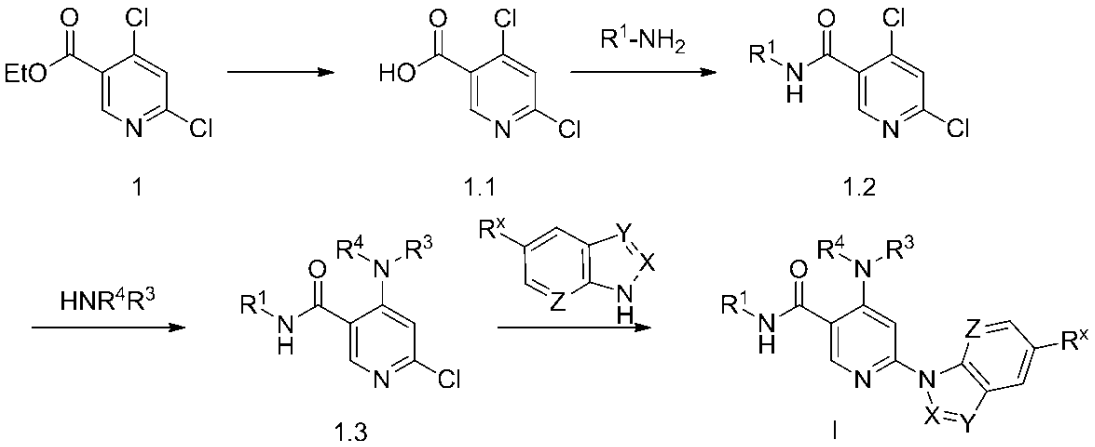
本発明の化合物は有機合成の分野における当業者に周知の多くの方法にて調製され得る。本発明の化合物は、下記の方法を、合成有機化学の分野にて公知の合成方法と一緒に用いて、あるいは当業者によって認識されるようにそれに変化を加えて合成され得る。好ましい方法は、限定されるものではないが、下記の方法を包含する。本明細書にて引用される文献はすべてその内容が出典明示により本明細書に組み込まれる。

【０１４２】

このセクションに記載の反応および方法は、使用される試薬および材料に適する溶媒中で実施され、その反応および方法は変形がなされるのに適している。また、下記の合成方法の記載において、溶媒の選択、反応温度、実験の継続時間および後処理操作を含め、提案されるすべての反応条件はその反応に標準的な条件であるように選択され、そのことは当業者であれば容易に認識すると理解すべきである。当業者であれば分子の種々の部分にある官能基が提案される試薬および反応と適合するものでなければならないことを理解する。反応条件と適合する置換基に対するかかる制限は当業者に明らかであり、制限がある場合には別の方法を用いる必要がある。このことは、時に、本発明の所望とする化合物を得るために、合成工程の順序を修飾するか、あるいは一の特定のプロセススキームを別のスキームに優先して選択する判断を要求するであろう。また、この分野における合成経路を計画するにおいてもう一つ別の大きな要因が、本発明に記載の化合物に存する官能基の保護に使用される保護基の正しい選択であることが理解されよう。当業者に対して多くの変形を教示する権威あるアカウントがGreeneら（有機合成における保護基（protective Groups in Organic Synthesis）、第3版、Wiley and Sons, 1999）である。

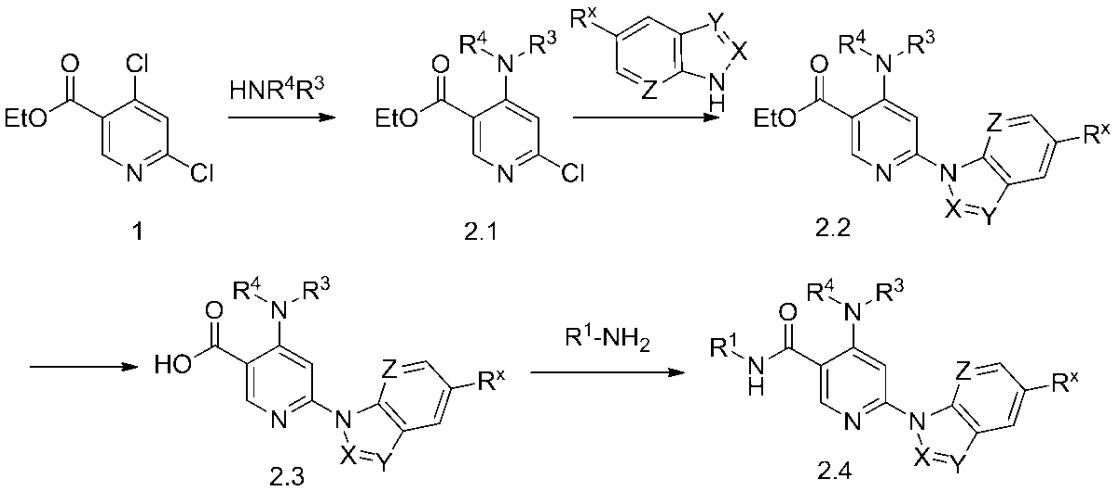
【０１４３】
式（Ｉ）の化合物はスキーム１で説明される方法に従って調製され得る。エステル（１）を酸１．１に加水分解し、つづいて標準的なアミド結合形成条件を用いてアミンと反応させ、ジクロロアミド１．２を得ることができる。アミンと反応させることでＣ４クロリドを選択的置換に供し、モノクロロ生成物１．３を得ることができる。１．３とヘテロ環状求核試薬とをパラジウムなどの触媒の存在下で反応させて一般式Ｉの化合物を得ることができる。
【０１４４】
【化４７】

スキーム１



【０１４５】
別法として、反応の順序を修飾して合成全体を変形し、その調製の異なる段階でその分子の異なる位置で変化させることを可能とし得る。例えば、スキーム２にて、クロリド１をアミンと最初に反応させ、モノ塩素化エステル２．１を形成してもよい。その後でヘテロ環状求核試薬と反応させ、ジ置換の中間体２．２を形成してもよい。エステルを加水分解して酸２．３とし、つづいてアミド結合形成に供し、最終アナログ２．４を得ることができる。
【０１４６】
【化４８】

スキーム２



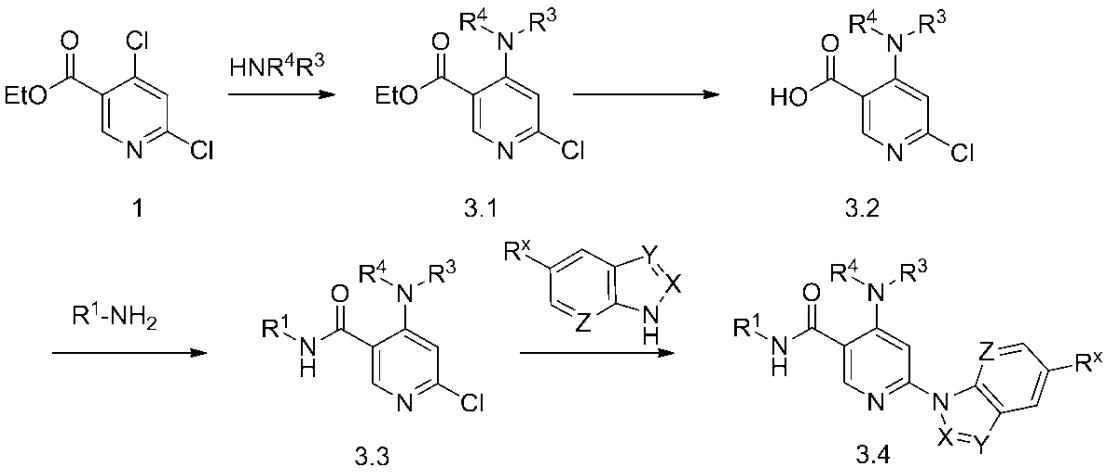
【０１４７】
置換の順序に関するさらなる変形をスキーム３に示す。第１に、ジクロリドをアミンと

反応させて化合物３．１を得てもよい。該エステルをＮａＯＨまたはＫＯＨなどの塩基で加水分解に付し、酸３．２を得てもよい。この酸を、ＨＯＢｔ、ＥＤＣおよびＤＩＰＥＡなどの標準的なアミド結合形成反応条件で、適切な溶媒中で反応させて、スキーム１のアミド１．３と類似する、アミド３．３を得てもよい。その後でパラジウムなどの金属触媒の存在下でヘテロ環状アミンとのカップリングに供し、最終化合物３．４を得てもよい。

【０１４８】

【化４９】

スキーム３



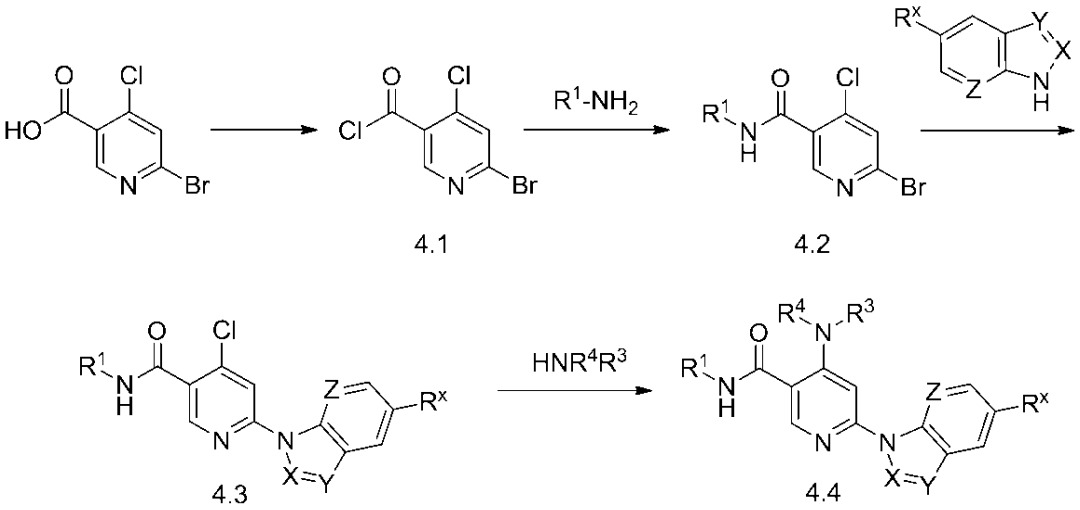
【０１４９】

もう一つ別の変化は、差別的にハロゲン化されたピリジンコアを合成し、その合成の最終段階でＨＮＲ^{3}Ｒ^{4}置換基で可変させることを含む。６－ブロモ－４－クロロニコチン酸を塩化オキサリルなどのハロゲン化試薬と反応させ、酸クロリド４．１を得てもよい。これをさらに、ＤＩＰＥＡまたはＴＥＡなどの塩基の存在下、ＤＣＭなどの適切な溶媒中でアミンと反応させてアミド４．２を得てもよい。アミド４．２を、Ｐｄなどの金属触媒の存在下、溶媒中でヘテロ環状アミンと反応させて化合物４．３を得てもよい。最後に、化合物４．３を、塩基の存在下、高温でアミンと反応させて化合物４．４を得てもよい。

【０１５０】

【化５０】

スキーム４



【０１５１】

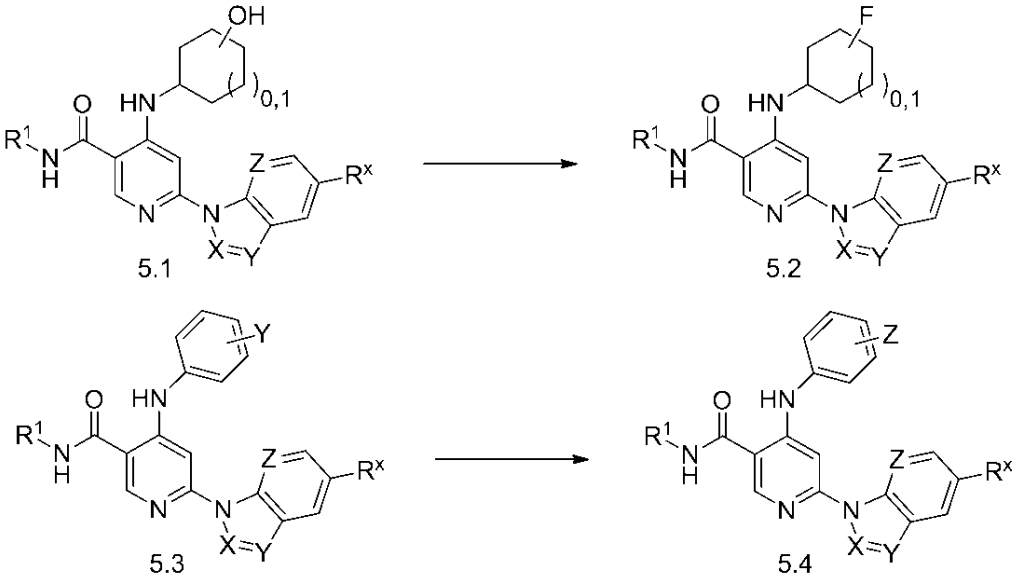
Ｒ^{1}、Ｒ^{2}およびＲ^{3}基を組み込む合成的操作が可能であることにも留意すべきであり、そのことは当業者に明らかである。その例示としての一例をスキーム５に示す。化合物

５．１に組み込まれる第２アルコールは、ＤＡＳＴなどのフッ素化剤を用いてＤＣＭなどの適切な溶媒中で処理することでフルオロアナログ５．２に変換されてもよい。アルコール以外の他の官能基がその後の官能基導入のために存在してもよい。例えば、ニトロ基はアミンに容易に変換され、その後で官能基を導入することができ、エステルは酸、アミドまたはヘテロサイクルに容易に変換され得る。さらには、化合物５．３に組み込まれるアリールまたはヘテロアリール基は、標準的な化学的操作を介して、置換度の異なるアナログに変換され得る。例えば、Ｙがニトロである場合、官能基は標準的な還元条件下でアミンに変換されてもよく、さらにアミド（Ｚ＝ＮＨＣＯＣＨ$_3$）またはスルホンアミド（Ｚ＝ＮＨＳＯ$_2$ＣＨ$_3$）として官能基導入されてもよい。合成操作の順序は、もちろん、スキーム１－３に記載の方法と矛盾しない方法で実施されてもよく、その調製例の最終工程に限定されるべきではない。

【０１５２】

【化５１】

スキーム５



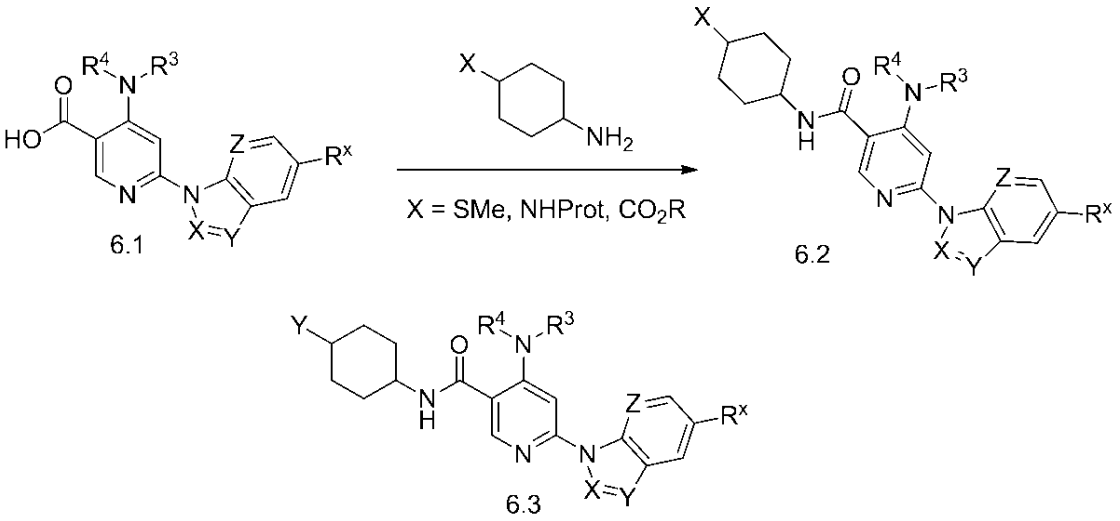
【０１５３】

さらには、Ｒ$_1$基への変形は、ピリジンスカフォードに組み込んだ後に、官能基導入を介してなされうる。例えば、スキーム６にて、適宜保護されたアミン、スルフィドまたはエステルを、標準的なアミド結合形成条件を介して、ピリジン酸６．１にカップリングさせ、６．２を形成させてもよい。さらに化合物６．２を操作（アミン脱保護／官能基導入；スルフィド酸化；エステル加水分解／アミドまたはヘテロサイクル形成）に付し、一般式６．３の化合物を形成してもよい。

【０１５４】

【化５２】

スキーム６



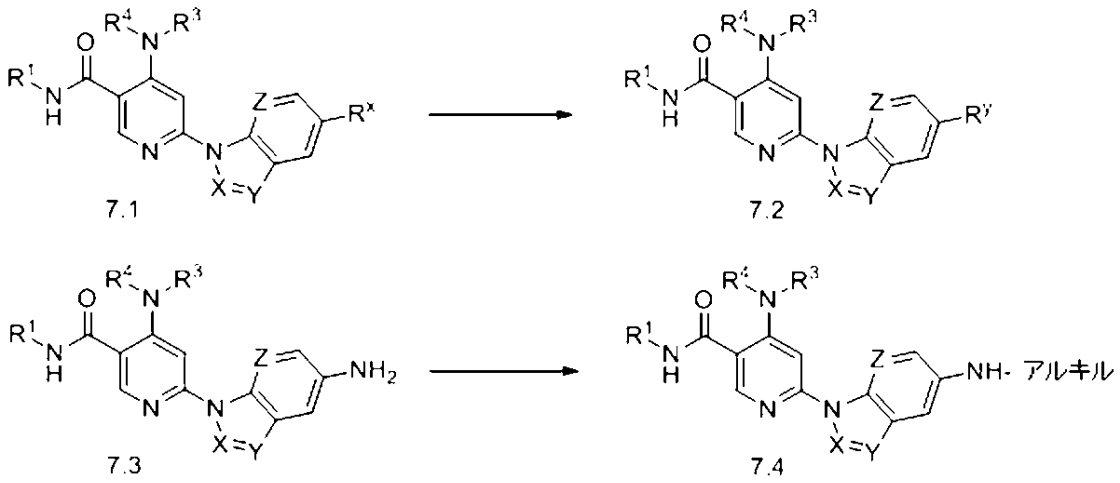
【０１５５】

ヘテロ環状置換基の置換はスキーム７に示される方法を介して達成され得る。化合物７．１（R^xはアミン、エステルまたはハロゲンなどの官能基である）などの官能基が適宜導入された先駆体を調製し、アミン、アリールクロスカップリングパートナー、シアニドなどの種々の試薬と反応させて、式９．２（R^x）の化合物を形成してもよい。例えば、化合物７．３は、還元剤の存在下、アルデヒドとの反応を介して化合物７．４に変換され得る。

【０１５６】

【化５３】

スキーム７



【０１５７】

実施例

本発明の化合物、および本発明の化合物の調製に使用される中間体は、以下の実施例に示される操作および関連する操作を用いて調製され得る。これらの実施例に使用される方法および条件、およびこれらの実施例にて調製される実際の化合物は、限定することを意図ととはせず、本発明の化合物がどのように調製され得るかを説明することを意図とする。これらの実施例にて使用される出発材料および試薬が、本明細書に記載の操作によって

調製されていない場合、それらは、一般には、商業的に入手可能であるか、または化学文献に報告されており、化学文献に記載の操作を用いることで調製されてもよい。発明は以下の実施例にてさらに定義される。実施例は単なる例示として提供されることを理解すべきである。当業者は、上記の記載と、実施例とから、発明の本質的特徴を確認することができ、発明の精神および範囲を逸脱することなく、本発明を種々の使用および条件に適応させるのに種々の変形および修飾を行うことができる。その結果、本発明は下記の本明細書に開示される例示としての実施例によって限定されるものではなく、むしろ本明細書に添付の特許請求の範囲により規定されるものである。

【０１５８】

所定の実施例において、「乾燥させて濃縮し」なる語は、一般には、有機溶媒の溶液を硫酸ナトリウムまたは硫酸マグネシウム上のいずれかで乾燥させ、つづいて濾過し、溶媒を濾液より（一般に、減圧下、および調製される材料の安定性に適する温度で）除去することをいう。

【０１５９】

カラムクロマトグラフィーは、予め充填されたシリカゲルカートリッジで、Ｉｓｃｏ中圧クロマトグラフィー装置（Teledyne Corporation）を用い、指示される溶媒または混合溶媒で溶出して行われた。プレパラティブ高性能液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）は、分離される材料の質量に適する大きさの逆相カラム（ウォーターズ・サンファイア（Waters SunFire）Ｃ１８、ウォーターズ・エックスブリッジ（Waters XBridge）Ｃ１８、フェノメネックス（登録商標）アキシア（PHENOMENEX Axia）Ｃ１８、ＹＭＣ　Ｓ５５　ＯＤＳ等）を用い、一般に、水中メタノールまたはアセトニトリルの濃度を増大させる勾配で、０.０５％または０.１％トリフルオロ酢酸または１０ｍM酢酸アンモニウムを含有する溶出液で、カラムの大きさおよび分離を達成するのに適する溶出速度で溶出して実施された。化学名はケミドロー・ウルトラ（CHEMDRAW（登録商標）Ultra）バージョン９.０.５（Cambridge Soft）を用いて測定された。以下の略語を用いる。

【０１６０】

ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ＝２－（ジシクロヘキシルホスフィノ）３,６－ジメトキシ－２’,４’,６’－トリイソプロピル－１,１’－ビフェニル

ＰｒｅｔｔＰｈｏｓプレ触媒＝［２－（２－アミノエチル）フェニル］（クロロ）パラジウム；ジシクロヘキシル（｛３,６－ジメトキシ－２－［２,４,６－トリス（プロパン－２－イル）フェニル］フェニル｝）ホスファン

Ｂｎ＝ベンジル

（ＢＯＣ）$_2$Ｏ＝ジ（tert－ブトキシカルボニル）エーテル

ＢＯＰ＝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・ヘキサフルオロホスファート

ブライン＝塩化ナトイウム飽和水溶液

ＤＡＳＴ＝（ジエチルアミノ）硫黄トリフルオリド

ＤＣＭ＝ジクロロメタン

ＤＩＰＲＡ＝Ｎ,Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン

ＤＭＡ＝Ｎ,Ｎ－ジメチルアセトアミド

ＤＭＦ＝Ｎ,Ｎ－ジメチルホルムアミド

ＤＭＳＯ＝ジメチルスルホキシド

Ｅｔ＝エチル

ＥｔＯＡｃ＝酢酸エチル

ＥｔＯＨ＝エタノール

ｇ＝グラム

ｈ＝時間

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

ＬＣＭＳ＝液体クロマトグラフィー－質量スペクトロスコピー

ＭｅＣＮ＝アセトニトリル
ＭｅＯＨ＝メタノール
ＭＴＢＥ＝メチルｔ－ブチルエーテル
$NaHCO_3$（水性）＝炭酸水素ナトリウム飽和水溶液
ｎ－ＢｕＬｉ＝ｎ－ブチルリチウム
NH_4OAc＝酢酸アンモニウム
Pd_2（ｄｂａ）$_3$＝トリス－（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム
ＰｙＢＯＰ＝ブロモトリピロリジノホスホニウム・ヘキサフルオロホスファート
ｔ－ＢｕＯＨ＝tert－ブタノール
ＴＥＡ＝トリエチルアミン
ＴＦＡ＝トリフルオロ酢酸
ＴＨＦ＝テトラヒドロフラン
Ｘａｎｔｐｈｏｓ＝４,５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９,９－ジメチルキサンテン

【０１６１】

ＨＰＬＣ条件：
方法Ａ：サンファイア（SunFire）Ｃ１８（４.６ｘ１５０ｍｍ）、３.５μ、移動相Ａ：９５：５　水／ＭｅＣＮ、０.０５％ＴＦＡ；移動相Ｂ：９５：５　ＭｅＣＮ／水、０.０５％ＴＦＡ；１ｍＬ／分、１２分間の勾配

【０１６２】

方法Ｂ：エックスブリッジ・フェニル（XBridge Phenyl）（４.６ｘ１５０ｍｍ）、３.５μ、移動相Ａ：９５：５　水／ＭｅＣＮ、０.０５％ＴＦＡ；移動相Ｂ：９５：５　ＭｅＣＮ／水、０.０５％ＴＦＡ；１ｍＬ／分、１２分間の勾配

【０１６３】

方法Ｃ：アセンティス・エクスプレス（Ascentis Express）Ｃ１８（２.１ｘ５０ｍｍ）、２.７μ、移動相Ａ：９５：５　水／ＭｅＣＮ、１０ｍＭ　NH_4OAc；移動相Ｂ：５：９５　水／ＭｅＣＮ、１０ｍＭ　NH_4OAc；１.１ｍＬ／分、３分間の勾配、５０℃

【０１６４】

方法Ｄ：アセンティス・エクスプレスＣ１８（２.１ｘ５０ｍｍ）、２.７μ、移動相Ａ：９５：５　水／ＭｅＣＮ、０.０１％ＴＦＡ；移動相Ｂ：５：９５　水／ＭｅＣＮ、０.０１％ＴＦＡ；１.１ｍＬ／分、３分間の勾配、５０℃

【０１６５】

方法Ｅ：ウォーターズ・アクイティ（Waters Acquity）ＵＰＬＣ・ＢＥＨ　Ｃ１８、２.１ｘ５０ｍｍ、１.７μ；移動相Ａ：５：９５　ＭｅＣＮ：水＋１０ｍＭ酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５　ＭｅＣＮ：水＋１０ｍＭ酢酸アンモニウム；温度：５０℃；勾配：３分間にわたって０－１００％Ｂとし、次に１００％Ｂで０.７５分間保持する；流速：１.１１ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍでのＵＶ

【０１６６】

方法Ｆ：カラム：ウォーターズ・アクイティ・ＵＰＬＣ・ＢＥＨ　Ｃ１８、２.１ｘ５０ｍｍ、１.７μ；移動相Ａ：５：９５　ＭｅＣＮ：水＋０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５　ＭｅＣＮ：水＋０.１％トリフルオロ酢酸；温度：５０℃；勾配：３分間にわたって０－１００％Ｂとし、次に１００％Ｂで０.７５分間保持する；流速：１.１１ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍでのＵＶ

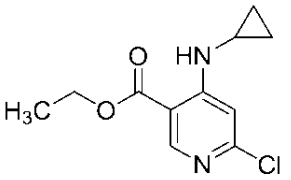
【０１６７】

方法Ｇ：アセンティス・エクスプレスＣ１８（４.６ｘ５０ｍｍ）、２.７μ、移動相Ａ：９５：５　水／ＭｅＣＮ、１０ｍＭ　NH_4OAc；移動相Ｂ：５：９５　水／ＭｅＣＮ、１０ｍＭ　NH_4OAc；４ｍＬ／分、４分間の勾配、５０℃

【０１６８】

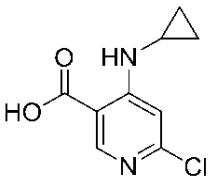
方法Ｈ：アセンティス・エクスプレスＣ１８（２.１ｘ５０ｍｍ）、２.７μ、移動相Ａ：９５：５　水／ＭｅＣＮ、０.１％ＴＦＡ；移動相Ｂ：５：９５　水／ＭｅＣＮ、０.１％

ＴＦＡ；１.１ｍＬ／分、３分間の勾配、５０℃
【０１６９】
方法Ｉ：カラム：ウォーターズ・アクイティ・ＵＰＬＣ・ＢＥＨ　Ｃ１８、２.０ｘ５０ｍｍ、１.７μ；移動相Ａ：１０：９０　ＭｅＣＮ：水＋０.１％　トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９０：１０　ＭｅＣＮ：水＋０.１％トリフルオロ酢酸；温度：４０℃；勾配：１.５分間にわたって０－１００％Ｂとし、次に１００％Ｂで０.７５分間保持する；流速：１.０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍでのＵＶ
【０１７０】
方法Ｊ：カラム：ウォーターズ・アクイティ・ＵＰＬＣ・ＢＥＨ　Ｃ１８、２.１ｘ５０ｍｍ、１.７μ；移動相Ａ：１００％　水＋０.０５％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：１００％ＭｅＣＮ＋０.０５％トリフルオロ酢酸；温度：４０℃；勾配：１.８分間にわたって２０－１００％Ｂとし、次に１００％Ｂで０.２分間保持する；流速：０.８ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍでのＵＶ
【０１７１】
中間体１
６－クロロ－４－（シクロプロピルアミノ）ニコチン酸エチル
【化５４】



（Ｉ－１）

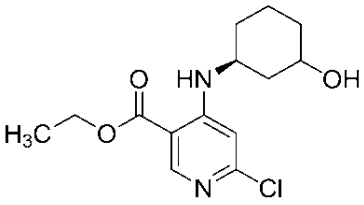
【０１７２】
４,６－ジクロロニコチン酸エチル（５０ｇ、２２７ミリモル）のＤＭＡ（５００ｍＬ）中溶液に、ＤＩＰＥＡ（３９.７ｍＬ、２２７ミリモル）およびシクロプロピルアミン（１７.６ｍＬ、２５０ミリモル）を添加した。その混合物を９０℃で５時間加熱した。反応混合物を攪拌しながらクラッシュアイスにクエンチさせた。得られたスラリーを攪拌し、濾過して粗生成物（４２ｇ、収率９１％）を得、それをさらに精製することなく用いた。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　２４１.１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８.５４（ｓ，１Ｈ）、８.０９（ｓ，１Ｈ）、７.０３（ｓ，１Ｈ）、４.２９（ｑ，Ｊ＝７.２Ｈｚ，２Ｈ）、２.６１（ｍ，１Ｈ）、１.３１（ｔ，Ｊ＝７.２Ｈｚ，３Ｈ）、０.８６（ｍ，２Ｈ）、０.５８（ｍ，２Ｈ）
【０１７３】
中間体２
６－クロロ－４－（シクロプロピルアミノ）ニコチン酸
【化５５】



（Ｉ－２）

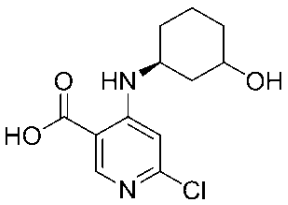
【０１７４】
６－クロロ－４－（シクロプロピルアミノ）ニコチン酸エチル（２ｇ、８.３１ミリモル）のＥｔＯＨ（１４ｍＬ）中溶液に、ＬｉＯＨ・Ｈ$_{2}$Ｏ（１.０２ｇ、２５ミリモル）および水（６ｍＬ、８.３１ミリモル）を添加した。反応混合物を室温で１時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、そのｐＨを１.５Ｎ　ＨＣｌで３－４に調整した。得られた固体を濾過し、乾燥させて６－クロロ－４－（シクロプロピルアミノ）ニコチン酸（１.５ｇ、収率８２％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　２１３.２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

【０１７５】
中間体３
６－クロロ－４－（（（１Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシル）アミノ）ニコチン酸エチル
【化５６】



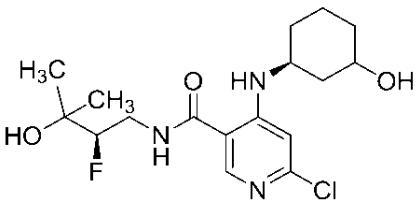
（Ｉ－３）

【０１７６】
中間体Ｉ－３は、実施例５、工程１についての一般的操作に従って、４,６－ジクロロニコチン酸エチルおよび（３Ｓ）－３－アミノシクロヘキサノールを用いて調製された。ＬＣ／ＭＳ：ゾルバックス（ZORBAX）（登録商標）ＳＢ　Ｃ１８、４.６ｘ５０ｍｍ、５μｍ；溶媒Ａ＝１０％ＭｅＯＨ：９０％H_2O：０.１％ＴＦＡ；溶媒Ｂ＝９０％ＭｅＯＨ：１０％H_2O：０.１％ＴＦＡ；勾配：２分間にわたって０－１００％Ｂとする（３分間の稼動時間）；保持時間：１.６５分；ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）　ｍ／ｚ　２９９.０（Ｍ＋Ｈ）
【０１７７】
中間体４
６－クロロ－４－（（１Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ニコチン酸
【化５７】



（Ｉ－４）

【０１７８】
中間体Ｉ－４は、実施例５、工程３についての一般的操作に従って、６－クロロ－４－（３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ニコチン酸エステルを用いて調製された。ＬＣ／ＭＳ：ゾルバックス（登録商標）ＳＢ　Ｃ１８、４.６ｘ５０ｍｍ、５μｍ；溶媒Ａ＝１０％ＭｅＯＨ：９０％H_2O：０.１％ＴＦＡ；溶媒Ｂ＝９０％ＭｅＯＨ：１０％H_2O：０.１％ＴＦＡ；勾配：２分間にわたって０－１００％Ｂとする（３分間の稼動時間）；保持時間：１.０９５分；ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）　ｍ／ｚ　２７１.０（Ｍ＋Ｈ）
【０１７９】
中間体５
６－クロロ－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（１Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ニコチンアミド
【化５８】



（Ｉ－５）

【０１８０】
中間体Ｉ－５は、実施例５、工程４についての一般的操作に従って、（Ｒ）－４－アミノ－３－フルオロ－２－メチルブタン－２－オールおよび６－クロロ－４－（（１Ｓ）－

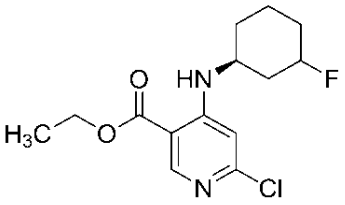
３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ニコチン酸を用いて調製された。

【０１８１】

中間体６

６－クロロ－４－（（１Ｓ）－３－フルオロシクロヘキシルアミノ）ニコチン酸エチル

【化５９】



（Ｉ－６）

【０１８２】

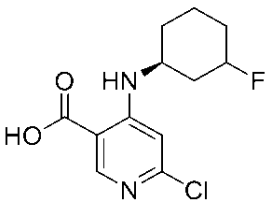
６－クロロ－４－（（３－ヒドロキシシクロヘキシル）アミノ）ニコチン酸エチル（０.３ｇ、１当量）のＤＣＭ（１０ｍＬ）中溶液を－７８℃に冷却し、その混合物を５分間攪拌した。ＸｔａｌＦｌｕｏｒ－Ｅ（１.２当量）を該反応混合物に添加した。添加終了後、反応混合物を５分間攪拌した。反応混合物を－７８℃でNH_4Cl飽和溶液でクエンチさせ、ＤＣＭ（２回）で抽出した。有機層を集めて一緒にし、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて濃縮した。得られた粗残渣をカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ：石油エーテル）に付して精製し、６－クロロ－４－（（１Ｓ）－３－フルオロシクロヘキシルアミノ）ニコチン酸エチルを得た。ＬＣ／ＭＳ：ゾルバックス（登録商標）ＳＢ　Ｃ１８、４.６ｘ５０ｍｍ、５μｍ；溶媒Ａ＝１０％ＭｅＯＨ：９０％H_2O：０.１％ＴＦＡ；溶媒Ｂ＝９０％ＭｅＯＨ：１０％H_2O：０.１％ＴＦＡ；勾配：２分間にわたって０－１００％Ｂとする（３分間の稼動時間）；保持時間：１.９８１分；ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）　ｍ／ｚ　３０１（Ｍ＋Ｈ）

【０１８３】

中間体７

６－クロロ－４－（（１Ｓ）－３－フルオロシクロヘキシルアミノ）ニコチン酸

【化６０】



（Ｉ－７）

【０１８４】

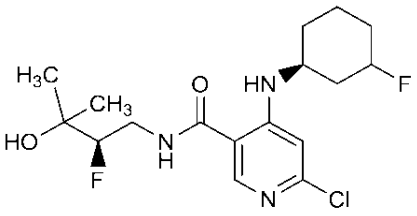
中間体Ｉ－７は、実施例５、工程３についての一般的操作に従って、６－クロロ－４－（（１Ｓ）－３－フルオロシクロヘキシルアミノ）ニコチン酸エステルを用いて調製された。ＬＣ／ＭＳ：ゾルバックス（登録商標）ＳＢ　Ｃ１８、４.６ｘ５０ｍｍ、５μｍ；溶媒Ａ＝１０％ ＭｅＯＨ：９０％H_2O：０.１％ＴＦＡ；溶媒Ｂ＝９０％ ＭｅＯＨ：１０％H_2O：０.１％ＴＦＡ；勾配：２分間にわたって０－１００％Ｂとする（３分間の稼動時間）；保持時間：１.３９３分；ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）　ｍ／ｚ　２７３.０（Ｍ＋Ｈ）

【０１８５】

中間体８

６－クロロ－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（１Ｓ）－３－フルオロシクロヘキシルアミノ）ニコチンアミド

【化６１】



（Ｉ－８）

【０１８６】

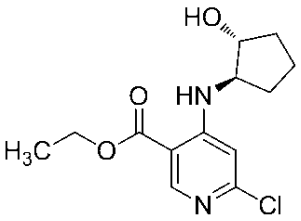
中間体８は、実施例５、工程４についての一般的操作に従って、（Ｒ）－４－アミノ－３－フルオロ－２－メチルブタン－２－オールおよび６－クロロ－４－（（１Ｓ）－３－フルオロシクロヘキシルアミノ）ニコチン酸を用いて調製された。

【０１８７】

中間体９

６－クロロ－４－（（１Ｒ,２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）ニコチン酸エチル

【化６２】



（Ｉ－９）

【０１８８】

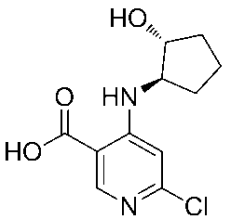
中間体９は、実施例５、工程１についての一般的操作に従って、４,６－ジクロロニコチン酸エチルおよび（１Ｒ,２Ｒ）－２－アミノシクロペンタノールを用いて調製された。ＬＣ／ＭＳ：アセンティス・エクスプレスＣ１８、５ｘ２.１ｍｍ、２.７μｍ；溶媒Ａ＝２％ＡＣＮ：９８％H_2O：１０ｍＭ　NH_4COOH；溶媒Ｂ＝９８％ＡＣＮ：２％H_2O：１０ｍＭ　NH_4COOH；勾配：１.５分間にわたって０－１００％Ｂとする；保持時間：１.７８６分；ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）　ｍ／ｚ　２８５.２（Ｍ＋Ｈ）

【０１８９】

中間体１０

６－クロロ－４－（（（１Ｒ,２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロペンチル）アミノ）ニコチン酸

【化６３】

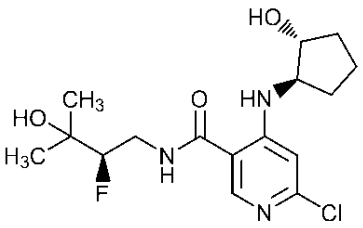


（Ｉ－１０）

【０１９０】

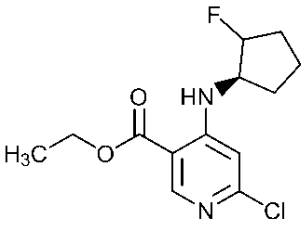
６－クロロ－４－（（（１Ｒ,２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロペンチル）アミノ）ニコチン酸エチル（１.３ｇ、４.５７ミリモル）／ＴＨＦ（１０ｍＬ）、ＭｅＯＨ（４ｍＬ）および水（２ｍＬ）をＬｉＯＨ（０.３２８ｇ、１３.７ミリモル）に加え、その混合物を室温で１８時間攪拌した。有機層を蒸発させ、その粗混合物のｐＨを１.５Ｎ　ＨＣｌを用いて６に調整し、粗酸を沈殿させた。固体を濾過し、真空下で乾燥させて６－クロロ－４－（（（１Ｒ,２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロペンチル）アミノ）ニコチン酸（０.９５ｍｇ、収率８１％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）　ｍ／ｚ　２５７.４（Ｍ＋Ｈ

)
【０１９１】
中間体１１
６－クロロ－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（１Ｒ,２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロペンチル）アミノ）ニコチンアミド
【化６４】



（Ｉ－１１）

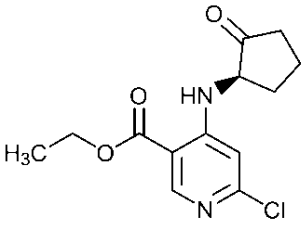
【０１９２】
６－クロロ－４－（（（１Ｒ,２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロペンチル）アミノ）ニコチン酸（９００ｍｇ、３.５１ミリモル）および（Ｒ）－４－アミノ－３－フルオロ－２－メチルブタン－２－オール（４２５ｍｇ、３.５１ミリモル）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中溶液に、ＨＡＴＵ（１３３３ｍｇ、３.５１ミリモル）およびＤＩＰＥＡ（０.６１２ｍＬ、３.５１ミリモル）を添加した。反応混合物を室温で１８時間攪拌した。ＤＭＦを真空下で除去し、その粗塊状物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を$NaHCO_3$で洗浄し、次に乾燥させて濃縮し、１.４ｇの粗塊状物を得、それをカラムクロマトグラフィー（$CHCl_3$：ＭｅＯＨ　９.５／０.５）に付して精製し、生成物を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　３６０.５（Ｍ＋Ｈ）
【０１９３】
中間体１２
６－クロロ－４－（（１Ｒ）－２－フルオロシクロペンチルアミノ）ニコチン酸エチル
【化６５】



（Ｉ－１２）

【０１９４】
６－クロロ－４－（（（２Ｓ）－２－ヒドロキシシクロペンチル）アミノ）ニコチン酸エチル（１.０ｇ、１当量）のＤＣＭ（１５ｍＬ）中溶液を０℃に冷却した。ＤＡＳＴ（０.７ｍＬ、１.５当量）を滴下して加えた。反応混合物を室温で一夜攪拌した。反応混合物を再び０℃に冷却し、１０％$NaHCO_3$溶液でクエンチさせた。生成物をＤＣＭに抽出した。水層をＤＣＭ（２回）で洗浄した。有機抽出液を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーに付し、シリカゲルおよびＥｔＯＡｃ：石油エーテルを用いて精製し、所望の生成物を得た。ＬＣ／ＭＳ：アセンティス・エクスプレスＣ１８、５ｘ２.１ｍｍ、２.７μｍ；溶媒Ａ＝２％ＡＣＮ：９８％H_2O：１０ｍＭ　NH_4COOH；溶媒Ｂ＝９８％ＡＣＮ：２％H_2O：１０ｍＭ　NH_4COOH；勾配：１.５分間にわたって０－１００％Ｂとする；保持時間：２.０１３分；ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）　ｍ／ｚ　２８７.２（Ｍ＋Ｈ）
【０１９５】
中間体１３
（Ｒ）－６－クロロ－４－（２－オキソシクロペンチルアミノ）ニコチン酸エチル

【化６６】



（Ｉ－１３）

【０１９６】

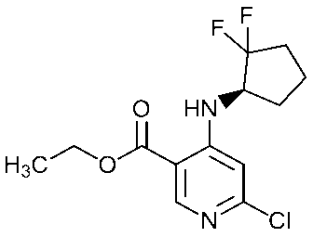
６－クロロ－４－（（（２Ｓ）－２－ヒドロキシシクロペンチル）アミノ）ニコチン酸エチル（０.５ｇ、１当量）のＤＣＭ（２０ｍＬ）中溶液に、デス－マーチン・ペルヨージナン（２.９８ｇ、４当量）を添加した。反応混合物を室温で１０分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶かし、セライト（登録商標）床を通して濾過した。濾液を濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーに付してシリカゲルおよびＥｔＯＡｃ：石油エーテルを用いて精製し、所望の生成物を得た。ＬＣ／ＭＳ：アセンティス・エクスプレスＣ１８、５ｘ２.１ｍｍ、２.７μｍ；溶媒Ａ＝２％ＡＣＮ：９８％H_2O：１０ｍＭ　NH_4COOH；溶媒Ｂ＝９８％ＡＣＮ：２％H_2O：１０ｍＭ　NH_4COOH；勾配：１.５分間にわたって０－１００％Ｂとする；保持時間：１.８６３分；ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）　ｍ／ｚ　２８３.２（Ｍ＋Ｈ）

【０１９７】

中間体１４

（Ｒ）－６－クロロ－４－（２,２－ジフルオロシクロペンチルアミノ）ニコチン酸エチル

【化６７】



（Ｉ－１４）

【０１９８】

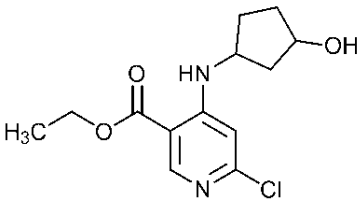
６－クロロ－４－（（２－オキソシクロペンチル）アミノ）ニコチン酸エチル（０.５７ｇ、１当量）／ＤＣＭ（１０ｍＬ）を０℃に冷却した。ＤＡＳＴ（０.６７ｍＬ、２.５当量）を該反応混合物に滴下して加え、室温で一夜攪拌させた。反応混合物をＤＣＭで希釈し、１０％$NaHCO_3$を用いて０℃でクエンチさせた。有機層を集め、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーに付し、シリカゲルおよびＥｔＯＡｃ：石油エーテルを用いて精製し、所望の生成物を得た。ＬＣ／ＭＳ：プロスフェア（PUROSPHER）（登録商標）スター（Star）ＲＰ－１８、４ｘ５５ｍｍ、３μｍ；溶媒Ａ＝１０％ＡＣＮ：９０％H_2O：２０ｍＭ　NH_4OAc；溶媒Ｂ＝９０％ＡＣＮ：１０％H_2O：２０ｍＭ　NH_4COOAc；勾配：１.５分間にわたって０－１００％Ｂとする（３.２分間の稼動時間）；保持時間：２.０１７分；ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）　ｍ／ｚ　３０５（Ｍ＋Ｈ）

【０１９９】

中間体１５

６－クロロ－４－（（１Ｓ）－３－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）ニコチン酸エチル

【化６８】



（Ｉ－１５）

【０２００】

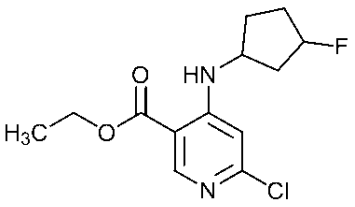
中間体１５は、３－アミノシクロペンタノールおよび４,６－ジクロロニコチン酸エチルより、実施例５に記載の標準的操作に従って調製された。ＬＣ／ＭＳ：アクイティ（Acquity）ＢＥＨ　Ｃ１８　２.１ｘ５０ｍｍ、１.８μ；溶媒Ａ＝水中０.１％ＴＦＡ；溶媒Ｂ＝ＡＣＮ中０.１％ＴＦＡ；勾配：２分間にわたって０－１００％Ｂとする；保持時間：０.７０分；ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）　ｍ／ｚ　２８５.１（Ｍ＋Ｈ）

【０２０１】

中間体１６

６－クロロ－４－（（１Ｓ）－３－フルオロシクロペンチルアミノ）ニコチン酸エチル

【化６９】



（Ｉ－１６）

【０２０２】

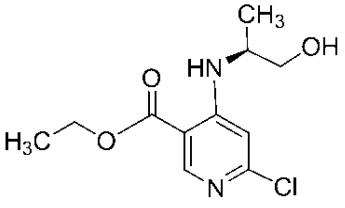
中間体１６は、６－クロロ－４－（（１Ｒ）－２－フルオロシクロペンチルアミノ）ニコチン酸エチルの調製について記載される方法に従って、６－クロロ－４－（３－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）ニコチン酸エチルとＤＡＳＴとの反応より調製された。ＬＣ／ＭＳ：エックスブリッジ・フェニル、４.６ｘ３０ｍｍ、３.５μｍ；溶媒Ａ＝２％ＡＣＮ：９８％H_2O：１０ mM　NH_4COOH；溶媒Ｂ＝９８％ＡＣＮ：２％H_2O：１０mM　NH_4COOH；勾配：１.５分間にわたって０－１００％Ｂとする（３.２分間の稼動時間）；保持時間：１.１６５分；ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）　ｍ／ｚ　２８７.０（Ｍ＋Ｈ）

【０２０３】

中間体１７

（Ｓ）－６－クロロ－４－（（１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）ニコチン酸エチル

【化７０】



（Ｉ－１７）

【０２０４】

４,６－ジクロロニコチン酸エチル（１.０ｇ、４.５４ミリモル）のＤＭＡ（５ｍＬ）中攪拌溶液に、ＤＩＰＥＡ（２.３８１ｍＬ、１３.６３ミリモル）および（Ｓ）－２－アミノプロパン－１－オール（０.４２４ｍＬ、５.４５ミリモル）を添加した。反応混合物を１００℃で３時間攪拌し、室温に冷却して溶媒を真空下で除去した。残渣を水に加え、酢酸エチルで抽出した。有機溶液を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過して濃縮した。生成物をカラムクロマトグラフィーより精製し、（Ｓ）－６－クロロ－４－（（１－ヒド

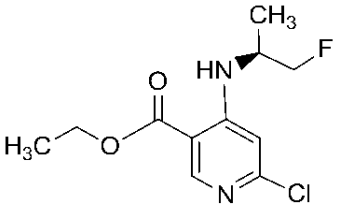
ロキシプロパン－２－イル）アミノ）ニコチン酸エチル（１．１ｇ、収率９３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　ｐｐｍ　８．５３（ｓ，１Ｈ）、８．２２（ｄ，Ｊ＝８．０３Ｈｚ，１Ｈ）、８．２０－８．２４（ｍ，１Ｈ）、６．８７（ｓ，１Ｈ）、６．８５－６．８８（ｍ，１Ｈ）、４．９７－４．９７（ｍ，１Ｈ）、４．９９（ｔ，Ｊ＝５．２７Ｈｚ，１Ｈ）、４．３０（ｑ，Ｊ＝７．０３Ｈｚ，１Ｈ）、４．２６－４．３３（ｍ，２Ｈ）、３．７３－３．８２（ｍ，１Ｈ）、３．３９－３．５２（ｍ，２Ｈ）、１．２９－１．３４（ｍ，３Ｈ）、１．１６（ｍ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ　２５９．３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

【０２０５】

中間体１８

（Ｓ）－６－クロロ－４－（（１－フルオロプロパン－２－イル）アミノ）ニコチン酸エチル

【化７１】



（Ｉ－１８）

【０２０６】

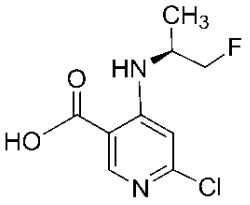
（Ｓ）－６－クロロ－４－（（１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）ニコチン酸エチル（２ｇ、７．７３ミリモル）の－７８℃でのＴＨＦ（１５ｍＬ）中撹拌溶液に、ＤＡＳＴ（２．５５ｍＬ、１９．３３ミリモル）を添加した。次に反応混合物を室温にまで加温し、一夜撹拌した。反応物を１０％水性ＮａＨＣＯ$_{3}$でクエンチさせ、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗材料を得、それをカラムクロマトグラフィーに付して精製し、生成物（１．２ｇ、収率６０％）を得た。ＬＣＭＳ　２６１．０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

【０２０７】

中間体１９

（Ｓ）－６－クロロ－４－（（１－フルオロプロパン－２－イル）アミノ）ニコチン酸

【化７２】



（Ｉ－１９）

【０２０８】

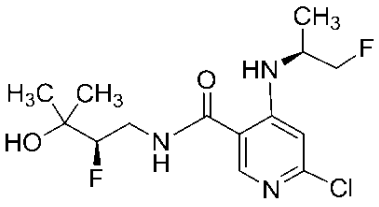
（Ｓ）－６－クロロ－４－（（１－フルオロプロパン－２－イル）アミノ）ニコチン酸エチル（１．３ｇ、４．９９ミリモル）のエタノール（１０ｍＬ）中溶液に、ＬｉＯＨ（０．６１５ｇ、１４．９６ミリモル）および水（３ｍＬ、４．９９ミリモル）を添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌した。ＴＬＣは出発材料が存在しないことを示した。混合物を濃縮し、１．５Ｎ　ＨＣｌを用いてｐＨを３－４の酸性にした。得られた固体を濾過し、（Ｓ）－６－クロロ－４－（（１－フルオロプロパン－２－イル）アミノ）ニコチン酸（１．０ｇ、収率４１％）を灰白色固体として得た。ＬＣＭＳ　２３３．２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

【０２０９】

中間体２０

６－クロロ－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（Ｓ）－１－フルオロプロパン－２－イル）アミノ）ニコチンアミド

【化７３】



（Ｉ－２０）

【０２１０】

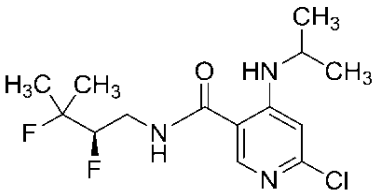
（Ｓ）－６－クロロ－４－（（１－フルオロプロパン－２－イル）アミノ）ニコチン酸（０．６５０ｇ、２．７９ミリモル）のＤＭＦ（６ｍＬ）中溶液に、ＤＩＰＥＡ（１．９５２ｍＬ、１１．１８ミリモル）、（Ｒ）－４－アミノ－３－フルオロ－２－メチルブタン－２－オール（０．４０６ｇ、３．３５ミリモル）およびＨＡＴＵ（１．０６２ｇ、２．７９ミリモル）を添加した。反応混合物を室温で１時間攪拌した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出液を合わせ、１０％炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させて濃縮した。その粗材料をカラムクロマトグラフィーに付して精製し、６－クロロ－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（Ｓ）－１－フルオロプロパン－２－イル）アミノ）ニコチンアミド（０．４ｇ、収率４２％）を淡黄色油として得た。ＬＣＭＳ　３３６．２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

【０２１１】

中間体２１

（Ｒ）－６－クロロ－Ｎ－（２，３－ジフルオロ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド

【化７４】



（Ｉ－２１）

【０２１２】

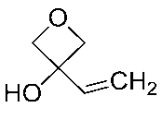
（Ｒ）－６－クロロ－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシル－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（２５０ｍｇ、０．７９ミリモル）の－４０℃でのＤＣＭ（１０ｍＬ）中溶液に、ＤＡＳＴ（０．２１ｍＬ、１．５７ミリモル）を添加した。反応物を室温にまでゆっくりと加温させた。該反応物を室温で３０分間攪拌し、次にＭｅＯＨでクエンチさせて濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーに付し、０－４０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンを用いて精製し、（Ｒ）－６－クロロ－Ｎ－（２，３－ジフルオロ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（８０ｍｇ、収率２９％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．８６（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ）、８．４１（ｍ，１Ｈ）、６．７３（ｓ，１Ｈ）、４．６０（ｍ，１Ｈ）、３．７０（ｍ，２Ｈ）、３．３９（ｍ，１Ｈ）、１．４４（ｓ，３Ｈ）、１．３８（ｓ，３Ｈ）、１．１９（ｓ，３Ｈ）、１．１７（ｓ，３Ｈ）

【０２１３】

中間体２２

３－ビニルオキセタン－３－オール

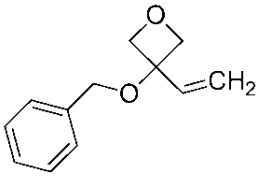
【化７５】



（Ｉ－２２）

【０２１４】
窒素雰囲気下の乾燥フラスコにて、オキセタン－３－オン（２．１ｇ、２９．１ミリモル）の無水ＴＨＦ（１００ｍＬ）中撹拌溶液を０℃に冷却し、内部温度が１０℃より低く維持される速度で臭化ビニルマグネシウム（ＴＨＦ中１Ｍ）（５０ｍＬ、５０．０ミリモル）を滴下して処理した。反応混合物を１０分間撹拌し、次に室温にまで加温させて２時間撹拌した。反応混合物を塩化アンモニウム飽和溶液（２００ｍＬ）中に注いだ。混合物を５分間撹拌し、層を分離し、水相をジエチルエーテル（７５ｍＬ）で４回抽出した。有機相を合わせ、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮して３－ビニルオキセタン－３－オール（２．６６ｇ、２６．６ミリモル、収率９１％）を淡黄色油として得、それをそのまま次の工程に用いた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）　δ　６．３１（ｄｄ，Ｊ＝１７．４、１０．８Ｈｚ，１Ｈ）、５．４４（ｄｄ，Ｊ＝１７．４、０．７Ｈｚ，１Ｈ）、５．２９（ｄｄ，Ｊ＝１０．８、０．７Ｈｚ，１Ｈ）、４．７０（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，４Ｈ）、２．３１（ｓ，１Ｈ）

【０２１５】
中間体２３
３－（ベンジルオキシ）－３－ビニルオキセタン
【化７６】

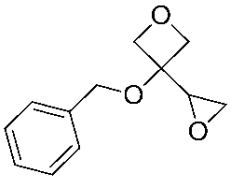


（Ｉ－２３）

【０２１６】
３－ビニルオキセタン－３－オール（１．０ｇ、９．９９ミリモル）の無水ＴＨＦ（５０ｍＬ）中撹拌溶液を５℃に冷却し、水素化ナトリウム（鉱油中６０％）（０．７９９ｇ、１９．９８ミリモル）で処理した。混合物を５℃で１時間撹拌し、次に臭化ベンジル（２．４９５ｍＬ、２０．９８ミリモル）およびヨウ化テトラブチルアンモニウム（０．３６９ｇ、０．９９９ミリモル）で処理した。反応混合物をゆっくりと室温となるようにし、１８時間撹拌し、その時点でＴＬＣ（３：１　ヘキサン／酢酸エチル；ＵＶ／$KMnO_4$）によって反応が完了していると判断された。ＴＨＦの略半分をロータリーエバポレーターで蒸発させ、残りの溶液を塩化アンモニウム飽和溶液に注いだ。その混濁した混合物をジエチルエーテルで３回抽出し、次にエーテル相を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を８０ｇのシリカゲルカラム上でＭＰＬＣを通すクロマトグラフィー操作に付し、１０倍のカラム容量にわたって５％～２５％アセトン／ヘキサンの勾配で６０ｍＬ／分で溶出した。所望の生成物を含有するフラクションをプールし、真空下で濃縮して３－（ベンジルオキシ）－３－ビニルオキセタン（１．５８ｇ、８．３１ミリモル、収率８３％を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）　δ　７．４５－７．２９（ｍ，５Ｈ）、６．１４（ｄｄ，Ｊ＝１７．６、１０．８Ｈｚ，１Ｈ）、５．５４（ｄｄ，Ｊ＝１７．６、０．７Ｈｚ，１Ｈ）、５．４９（ｄｄ，Ｊ＝１０．９、０．８Ｈｚ，１Ｈ）、４．８１（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ）、４．６５（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ）、４．４２（ｓ，２Ｈ）

【０２１７】
中間体２４
３－（ベンジルオキシ）－３－（オキシラン－２－イル）オキセタン

【化７７】



（Ｉ－２４）

【０２１８】

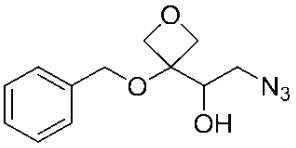
３－（ベンジルオキシ）－３－ビニルオキセタン（３.１３ｇ、１６.４５ミリモル）のジクロロメタン（５０ｍＬ）中撹拌溶液を５℃に冷却し、ｍ－ＣＰＢＡ（８.１１ｇ、３６.２ミリモル）で処理した。反応混合物をゆっくりと室温になるようにし、還流温度で１時間加熱し、次に室温に冷却し、４２時間攪拌し、その時点でＬＣＭＳによれば反応混合物は反応が終了していると判断された。混合物を５℃に冷却し、亜硫酸水素ナトリウム５０％飽和溶液（１５０ｍＬ）で処理した。該混合物を室温になるようにし、３０分間攪拌し、ついで大部分のＤＣＭをロータリーエバポレーターで蒸発させた。得られた不均一な混合物を酢酸エチル（３０ｍＬ）で３回抽出し、次に有機相を合わせ、炭酸水素ナトリウム飽和溶液で３回、ブラインで１回洗浄し、次に硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮して３－（ベンジルオキシ）－３－（オキシラン－２－イル）オキセタン（３.３２ｇ、１６.１０ミリモル、収率９８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）　δ　７.４５－７.３０（ｍ，５Ｈ）、４.７５（ｄ，Ｊ＝６.６Ｈｚ，１Ｈ）、４.６８（ｄ，Ｊ＝６.６Ｈｚ，１Ｈ）、４.６６（ｄ，Ｊ＝２.４Ｈｚ，１Ｈ）、４.６０－４.５４（ｍ，１Ｈ）、４.４８（ｄ，Ｊ＝６.６Ｈｚ，１Ｈ）、４.４０（ｄ，Ｊ＝７.３Ｈｚ，１Ｈ）、３.３５（ｄｄ，Ｊ＝３.６、２.８Ｈｚ，１Ｈ）、３.００－２.９５（ｍ，１Ｈ）、２.９４－２.９０（ｍ，１Ｈ）

【０２１９】

中間体２５

２－アジド－１－（３－（ベンジルオキシ）オキセタン－３－イル）エタノール

【化７８】



（Ｉ－２５）

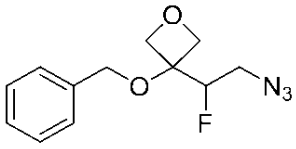
【０２２０】

３－（ベンジルオキシ）－３－（オキシラン－２－イル）オキセタン（３.７ｇ、１７.９４ミリモル）およびアジ化ナトリウム（１.７４９ｇ、２６.９ミリモル）のアセトン／水（１：１）（４０ｍＬ）中混合物を室温で６０時間攪拌した。大部分のアセトンを蒸発させ、残りの反応混合物を塩化アンモニウム飽和溶液（２０ｍＬ）で処理した。混濁した溶液をジクロロメタン（３０ｍＬ）で３回抽出し、水相を合わせ、水で１回およびブラインで１回洗浄し、次に硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を４０ｇのシリカゲルカラム上でＭＰＬＣを通すクロマトグラフィー操作に付し、１２倍のカラム容量にわたって５％～５０％塩化メチレン／ヘキサンの勾配で４０ｍＬ／分で溶出した。所望の生成物を含有するフラクションをプールし、真空下で濃縮して２－アジド－１－（３－（ベンジルオキシ）オキセタン－３－イル）エタノール（２.３１ｇ、９.２７ミリモル、収率５１.７％）をコハク色油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）　δ　７.４５－７.３１（ｍ，５Ｈ）、４.９４－４.８１（ｍ，４Ｈ）、４.７９（ｄ，Ｊ＝７.７Ｈｚ，１Ｈ）、４.６８－４.６３（ｍ，１Ｈ）、４.２２－４.０９（ｍ，１Ｈ）、３.５５－３.５０（ｍ，２Ｈ）、２.３８（ｄ，Ｊ＝６.６Ｈｚ，１Ｈ）

【０２２１】

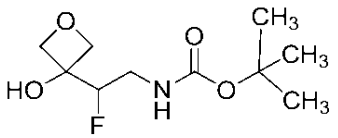
中間体２６

３－（２－アジド－１－フルオロエチル）－３－（ベンジルオキシ）オキセタン
【化７９】



（Ｉ－２６－異性体１および２）

【０２２２】
２－アジド－１－（３－（ベンジルオキシ）オキセタン－３－イル）エタノール（１．２ｇ、４．８１ミリモル）の無水ジクロロメタン（３０ｍＬ）中撹拌溶液を－７８℃に冷却し、ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド（１．２０９ｍＬ、９．１５ミリモル）で処理した。該混合物を－７８℃で２時間攪拌した、次に室温となるようにし、４２時間攪拌した。反応混合物を攪拌し、氷冷した炭酸ナトリウム飽和溶液（２００ｍＬ）に注ぎ、その混合物を３０分間攪拌した。層を分離し、水相をジクロロメタン（５０ｍＬ）で２回抽出し、有機相を合わせ、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を８０ｇのシリカゲルカラム上のＭＰＬＣを通すクロマトグラフィー操作に付し、１０倍のカラム容量に及ぶ５％～３０％アセトン／ヘキサンの勾配で６０ｍＬ／分で溶出した。生成物を含有するフラクションをプールし、真空下で濃縮して３－（２－アジド－１－フルオロエチル）－３－（ベンジルオキシ）オキセタン（０．６５ｇ、２．５９ミリモル、収率５３．７％）を無色油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）　δ　７．４６－７．３１（ｍ，５Ｈ）、５．０４－４．８２（ｍ，５Ｈ）、４．８１－４．７４（ｍ，１Ｈ）、４．６３（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ）、３．７０（ｄｄｄ，Ｊ＝１９．６、１３．６、７．０Ｈｚ，１Ｈ）、３．５８－３．４３（ｍ，１Ｈ）。エナンチオマーは次の条件：装置：タール・プレパラティブ（Thar Preparative）ＳＦＣ－３５０；カラム：キラルパック（CHIRALPAK）（登録商標）ＡＤ（５ｘ２５ｃｍ、５μｍ）；ＢＰＲ圧：１００バール；温度：３０℃；流速：２７０ｍＬ／分；移動相：CO_2／ＭｅＯＨ（８７／１３）；検出器の波長：２１２ｎｍ；分離プログラム：順序注入；注入：３．２５分のサイクル時間で０．９０ｍＬを用いる超臨界流体クロマトグラフィーにより分割された。分離で、最初に溶出する異性体：３－（２－アジド－１－フルオロエチル）－３－（ベンジルオキシ）オキセタン・異性体１（０．２５ｇ、１．００ミリモル、収率７７％）；次に溶出する異性体：３－（２－アジド－１－フルオロエチル）－３－（ベンジルオキシ）オキセタン・異性体２（０．１９ｇ、０．７３ミリモル、収率５３％）を得た。
【０２２３】
中間体２７
（２－フルオロ－２－（３－ヒドロキシオキセタン－３－イル）エチル）カルバミン酸tert－ブチル
【化８０】



（Ｉ－２７－異性体１および２）

【０２２４】
パール（Parr）ボトルに、窒素下で、炭素上２０％水酸化パラジウム（１００ｍｇ、０．１４２ミリモル）を入れ、その触媒をメタノールで湿らせた。容器に３－（２－アジド－１－フルオロエチル）－３－（ベンジルオキシ）オキセタン・異性体２（１２２ｍｇ、０．４８６ミリモル）のメタノール（５ｍＬ）中溶液およびＢＯＣ無水物（０．１３５ｍＬ、０．５８３ミリモル）を入れ、その容器を真空下でエバキュエートし、窒素で再加圧する操作を３回繰り返すことで混合物を脱気処理に供した。その混合物を５０ｐｓｉで９時間水素添加し、その時点でＬＣＭＳによれば反応が終了していると判断された。触媒を濾過により除去し、メタノールで徹底的に濯いだ。濾液およびリンス液を合わせ、真空下で

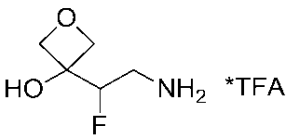
濃縮して（２－フルオロ－２－（３－ヒドロキシオキセタン－３－イル）エチル）カルバミン酸tert－ブチル・異性体２（１３５ｍｇ、０.５７４ミリモル、収率１１８％）を黄色がかった油として得、それをそのまま次の工程に使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）　δ　４.９６（ｂｄ，Ｊ＝７.３Ｈｚ，１Ｈ）、４.８９（ｄ，Ｊ＝５.７Ｈｚ，１Ｈ）、４.７６－４.６７（ｍ，２Ｈ）、４.６６－４.４８（ｍ，３Ｈ）、３.７７－３.５８（ｍ，１Ｈ）、３.４５（ｔｄｄ，Ｊ＝１５.８、６.２、４.２Ｈｚ，１Ｈ）、１.４７（ｓ，９Ｈ）

【０２２５】

中間体２８

３－（２－アミノ－１－フルオロエチル）オキセタン－３－オール・ＴＦＡ塩

【化８１】



（Ｉ－２８－異性体１および２）

【０２２６】

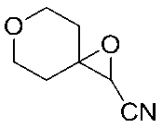
（２－フルオロ－２－（３－ヒドロキシオキセタン－３－イル）エチル）カルバミン酸tert－ブチルである中間体２７・異性体２（０.６ｇ、２.５５ミリモル）の無水塩化メチレン（３ｍＬ）中溶液を５℃に冷却し、ＴＦＡ（３ｍＬ、３８.９ミリモル）で処理した。反応混合物を５℃で１時間攪拌し、その時点でＴＬＣによれば反応混合物は反応が終了していると判断された。混合物を真空下で濃縮し、残渣を１：１　ＤＣＭ／トルエン（１０ｍＬ）より１回、次にＤＣＭ（１０ｍＬ）より２回にわたって濃縮し、残りのＴＦＡを取り除いた。残渣を真空下で３時間乾燥させ、３－（２－アミノ－１－フルオロエチル）オキセタン－３－オール・異性体２・ＴＦＡ（０.６６ｇ、２.６５ミリモル、収率１０４％）を無色油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、メタノール－$ｄ_{4}$）　δ　５.１１－４.９４（ｍ，１Ｈ）、４.７５（ｄ，Ｊ＝７.０Ｈｚ，１Ｈ）、４.６６－４.５８（ｍ，３Ｈ）、３.３０－３.２３（ｍ，１Ｈ）

【０２２７】

中間体２９

１,６－ジオキサスピロ［２.５］オクタン－２－カルボニトリル

【化８２】



（Ｉ－２９）

【０２２８】

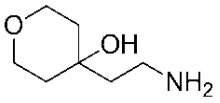
ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４（３Ｈ）－オン（２.５ｇ、２５ミリモル）および２－クロロアセトニトリル（１.８９ｇ、２５ミリモル）の混合物に、カリウムtert－ブトキシドのtert－ブタノール中溶液（１.０Ｍ、２５ｍＬ）を滴下して加えた。反応混合物を一夜攪拌し、水（５０ｍＬ）でクエンチさせた。混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ）で抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄し、次に硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（１０－６０％酢酸エチル／石油エーテル）に付して精製し、１,６－ジオキサスピロ［２.５］オクタン－２－カルボニトリル（２.９ｇ、収率８３％）を黄色油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$ＣＤＣｌ_{3}$）　δ　３.９５－３.８０（ｍ，４Ｈ）、３.３５（ｓ，１Ｈ）、２.１８－２.０１（ｍ，１Ｈ）、１.９６－１.７６（ｍ，２Ｈ）、１.６７－１.５０（ｍ，１Ｈ）

【０２２９】

中間体３０

４－（２－アミノエチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－オール

【化８３】



（Ｉ－３０）

【０２３０】

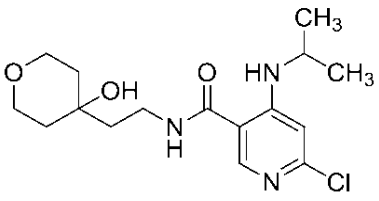
１,６－ジオキサスピロ［２.５］オクタン－２－カルボニトリル（３.０ｇ、２２ミリモル）および炭素上１０％Ｐｄ（０.３ｇ）のメタノール（４０ｍＬ）中混合物を、水素バルーンの下で２時間攪拌した。混合物をセライト（登録商標）パッドを通して濾過し、濾液を濃縮した。残渣をＴＨＦ（５０ｍＬ）に溶かした。該溶液を水素化アルミニウムリチウム（１.６ｇ、４３ミリモル）およびＴＨＦ（１００ｍＬ）の混合物に滴下して加え、その混合物を還流温度で２時間攪拌した。０℃に冷却した後、Na_2SO_4・$10H_2O$（１６ｇ）およびＫＦ（２.５ｇ）を加え、該混合物を一夜攪拌した。濾過した後、濾液を濃縮し、残渣を１,４－ジオキサン中４Ｎ　ＨＣｌで酸性にした。混合物を濃縮し、残渣をエタノール－エーテルより結晶化させた。沈殿物を濾過し、４－（２－アミノエチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－オール（２.１ｇ、収率６７％）をＨＣｌ塩として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）　δ　３.９４－３.６５（ｍ，６Ｈ）、２.５７（ｓ，２Ｈ）、１.９５－１.５１（ｍ，６Ｈ）

【０２３１】

中間体３１

６－クロロ－Ｎ－（２－（４－ヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド

【化８４】



（Ｉ－３１）

【０２３２】

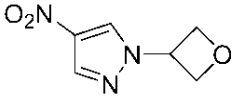
６－クロロ－４－（イソプロピルアミノ）ニコチン酸（０.１ｇ、０.４７ミリモル）のＤＭＦ（１ｍＬ）中溶液に、ＨＯＢｔ（０.７ｇ、０.５１ミリモル）およびＥＤＣ（０.１ｇ、０.５１ミリモル）を加えた。混合物を室温で０.５時間攪拌し、次に４－（２－アミノエチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－オール・塩酸塩（０.０９ｇ、０.４９ミリモル）およびＤＩＰＥＡ（０.１７ｍＬ、０.９７８ミリモル）を加えた。混合物を２時間攪拌し、水でクエンチさせ、攪拌し、濾過して６－クロロ－Ｎ－（２－（４－ヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（６７ｍ収率ｇ、４２％）を灰白色固体として得た。

【０２３３】

中間体３２

４－ニトロ－１－（オキセタン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール

【化８５】



（Ｉ－３２）

【０２３４】

４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール（４ｇ、３５ミリモル）のＴＨＦ（８０ｍＬ）中攪拌溶液に、オキセタン－３－オール（２.９ｇ、３９ミリモル）、トリフェニルホスフィン（１１.１ｇ、４２ミリモル）およびアゾジカルボン酸ジ－tert－ブチル（１０.６ｇ、４６ミリモル）を０℃で添加した。混合物を室温で１６時間攪拌した。次に反応混合物を濃縮して粗生成物を得た。該生成物をカラムクロマトグラフィーに付して精製し、４－ニトロ

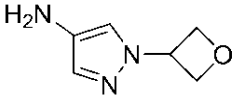
－１－（オキセタン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール（４．４ｇ、収率７４％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　９．０３（ｓ，１Ｈ）、８．４１（ｓ，１Ｈ）、５．６５（ｍ，１Ｈ）、４．９１（ｍ，４Ｈ）

【０２３５】

中間体３３

１－（オキセタン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン

【化８６】



（Ｉ－３３）

【０２３６】

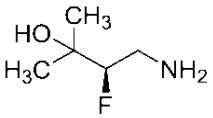
４－ニトロ－１－（オキセタン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール（４．４ｇ、２６ミリモル）のＭｅＯＨ（８０ｍＬ）中溶液に、Ｐｄ／Ｃ（２．７７ｇ、２．６ミリモル）を添加し、容器を真空下でエバキュエートし、水素で再加圧することで混合物を脱気した。該混合物をバルーン圧下で水素添加した。ＴＬＣにより反応が終了したことが示された後、該混合物を脱気し、反応混合物をファイバーグラスフィルターペーパーを通して窒素下で濾過した。濾過ケーキをメタノール（リンス液容量は合計で３００ｍＬ）で徹底的に濯ぎ、濾液とリンス液を合わせ、真空下で濃縮して１－（オキセタン－３－イル－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン（３．４ｇ、収率９４％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　７．１６（ｓ，１Ｈ）、７．０４（ｓ，１Ｈ）、５．３５（ｍ，１Ｈ）、４．８１（ｍ，４Ｈ）、３．８８（ｂｒｓ，２Ｈ）

【０２３７】

中間体３４

（Ｒ）－４－アミノ－３－フルオロ－２－メチルブタン－２－オール

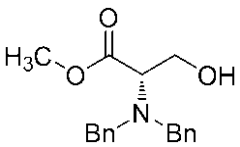
【化８７】



（Ｉ－３４）

【０２３８】

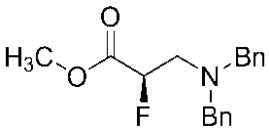
【化８８】



工程１：K_2CO_3（３４．８ｇ、２当量）のＤＭＦ（２８０ｍＬ）中溶液に、Ｌ－セリンメチルエステル・塩酸塩（１当量）、ヨウ化カリウム（１０．８ｇ、０．５当量）および臭化ベンジル（３８ｍＬ、２．５当量）を添加した。混合物を室温で１６時間攪拌した。該反応混合物を減圧下で濃縮し、過剰量のＤＭＦを除去し、次にＥｔＯＡｃで希釈した。有機層をブラインおよび水で洗浄した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して濃縮した。その粗材料をカラムクロマトグラフィー（溶出液としてＥｔＯＡｃ：石油エーテル）によりシリカゲルを通して精製し、２－（ジベンジルアミノ）－３－ヒドロキシプロパン酸メチルを得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ：４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$：δ　２．４９（ｓ，１Ｈ）、３．５８－３．５９（ｍ，１Ｈ）、３．６７－３．７０（ｍ，２Ｈ）、３．７３－３．７５（ｍ，２Ｈ）、３．７７－３．８０（ｍ，３Ｈ）、３．９０－３．９４（ｍ，２Ｈ）、７．２４－７．３８（ｍ，１０Ｈ）

【０２３９】

【化８９】

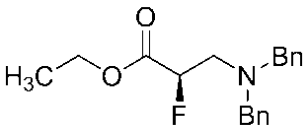


【０２４０】

工程２：２－（ジベンジルアミノ）－３－ヒドロキシプロパン酸メチル（１５ｇ、１当量）のＴＨＦ（９５ｍＬ）中氷冷溶液に、ＤＡＳＴ（１３．１ｍＬ、１．２３当量）をN_2雰囲気下で滴下して加え、該反応混合物を室温で１４時間攪拌した。反応混合物を０℃で１０％$NaHCO_3$水溶液を用いてクエンチさせ、酢酸エチル（２回）に抽出した。有機層を集め、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーに付し、シリカゲルおよびＥｔＯＡｃ：石油エーテルを用いて精製し、（Ｒ）－３－（ジベンジルアミノ）－２－フルオロプロパン酸メチルを得た。^1H ＮＭＲ：４００ＭＨｚ、$CDCl_3$：δ ２．９３－３．１１（ｍ，２Ｈ）、３．５１－３．５５（ｍ，２Ｈ）、３．７０（ｓ，３Ｈ）、３．８２－３．８５（ｍ，２Ｈ）、４．９８－５．１３（ｍ，１Ｈ）、７．２２－７．３４（ｍ，１０Ｈ）

【０２４１】

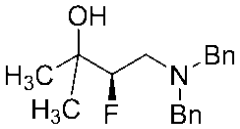
【化９０】



工程３：（Ｒ）－３－（ジベンジルアミノ）－２－フルオロプロパン酸エチルは、（Ｒ）－３－（ジベンジルアミノ）－２－フルオロプロパン酸メチルの合成について記載される方法に従って調製された。

【０２４２】

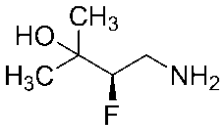
【化９１】



工程４：（Ｒ）－３－（ジベンジルアミノ）－２－フルオロプロパン酸エチル（１５ｇ、１当量）のＴＨＦ（１５０ｍＬ）中溶液に、臭化メチルマグネシウム（ジエチルエーテル中３Ｍ）（１５ｍＬ、２．５当量）を０℃にてN_2ａｔｍ下で滴下して加えた。反応混合物がゆっくりと室温に達するようにし、１時間攪拌した。反応混合物を０℃で塩化アンモニウム飽和水溶液でクエンチさせ、酢酸エチル（２回）に抽出した。有機層を集め、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーに付し、リカゲルおよびＥｔＯＡｃ：石油エーテルを用いて精製し、（Ｒ）－４－（ジベンジルアミノ）－３－フルオロ－２－メチルブタン－２－オールを得た。^1H ＮＭＲ：４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6：δ ０．９２－０．９２（ｍ，３Ｈ）、０．９８－０．９８（ｍ，３Ｈ）、２．５３－２．９４（ｍ，２Ｈ）、３．５１－３．８１（ｍ，４Ｈ）、４．３４－４．４６（ｍ，１Ｈ）、４．８０（ｓ，１Ｈ）、７．２２－７．４０（ｍ，１０Ｈ）

【０２４３】

【化９２】



工程５：（Ｒ）－４－（ジベンジルアミノ）－３－フルオロ－２－メチルブタン－２－オ

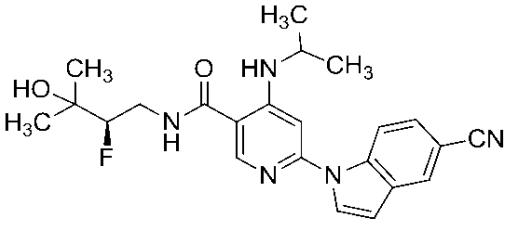
ール（４４ｇ、１４６ミリモル）のＭｅＯＨ（４００ｍＬ）中溶液に、Ｐｄ／Ｃ（３．１１ｇ、２９．２ミリモル）および$Pd(OH)_2$（２．０５ｇ、１４．６ミリモル）を添加し、その混合物をエバキュエートし、H_2気体で埋め戻しし、１８時間攪拌した。反応混合物をセライト（登録商標）を通して５００ｍＬのメタノールを用いて濾過し、濾液を濃縮して（Ｒ）－４－アミノ－３－フルオロ－２－メチルブタン－２－オール（１６．８ｇ、収率９５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ：４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6：　δ　１．０６（ｓ，３Ｈ）、１．１０（ｓ，３Ｈ）、２．６４－２．９１（ｍ，２Ｈ）、３．９６－４．１６（ｍ，１Ｈ）

【０２４４】

実施例１

（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－インドール－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド

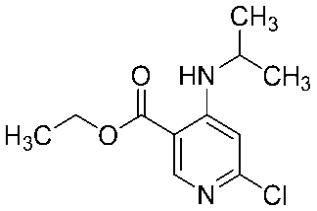
【化９３】



（１）

【０２４５】

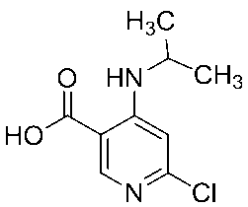
【化９４】



工程１：４,６－ジクロロニコチン酸エチル（１０ｇ、４５ミリモル）のＤＭＡ（４０ｍＬ）中溶液に、プロパン－２－アミン（５．３ｇ、９１ミリモル）およびＤＩＰＥＡ（３１．７ｍＬ、１８２ミリモル）を添加した。反応混合物を室温で４８時間攪拌した。反応混合物をＭＴＢＥで希釈し、水（３ｘ）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過して濃縮し、粗生成物を得た。生成物をシリカゲルを通してフラッシュクロマトグラフィー（溶出液として１０％ＥｔＯＡｃ：石油エーテル）により精製し、６－クロロ－４－（イソプロピルアミノ）ニコチン酸エチル（８．３ｇ、収率７５％）を結晶固体として得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　２４３．７（Ｍ＋Ｈ）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．５４（ｓ，１Ｈ）、７．９８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ）、６．８５（ｓ，１Ｈ）、４．２９（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ）、３．８６（ｍ，１Ｈ）、１．３２（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）、１．２０（ｓ，３Ｈ）、１．１９（ｓ，３Ｈ）

【０２４６】

【化９５】

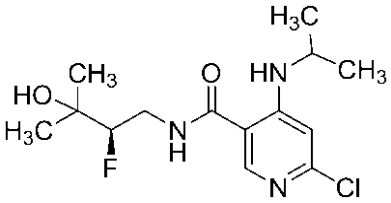


工程２：６－クロロ－４－（イソプロピルアミノ）ニコチン酸エチル（７ｇ、２８．８ミリモル）のＥｔＯＨ（７０ｍＬ）中溶液に、水（３０ｍＬ）およびＬｉＯＨ（２．１ｇ、８７ミリモル）を添加した。混合物を３時間攪拌し、濃縮して１．５Ｎ　ＨＣｌで酸性に

した。得られた固体を集め、乾燥させて６－クロロ－４－（イソプロピルアミノ）ニコチン酸（５.３ｇ、収率８５％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ　２１５.３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１３.３２（ｂｒｓ，１Ｈ）、８.５１（ｓ，１Ｈ）、８.１９（ｄ，Ｊ＝７.６Ｈｚ，１Ｈ）、６.７９（ｓ，１Ｈ）、２.５０（ｍ，１Ｈ）、１.２０（ｓ，３Ｈ）、１.１８（ｓ，３Ｈ）

【０２４７】

【化９６】



工程３：６－クロロ－４－（イソプロピルアミノ）ニコチン酸（２.９ｇ、１３.５１ミリモル）のＤＭＦ中攪拌溶液に、（Ｒ）－４－アミノ－３－フルオロ－２－メチルブタン－２－オール（１.６３７ｇ、１３.５１ミリモル）、ＨＡＴＵ（６.１６ｇ、１６.２１ミリモル）、およびＤＩＰＥＡ（９.４４ｍＬ、５４.０ミリモル）を添加した。反応混合物を１８時間攪拌した。該反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水（３ｘ）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濃縮して粗化合物を得、それをカラムクロマトグラフィー（１０－４０％ 酢酸エチル／石油エーテル）を介して精製し、（Ｒ）－６－クロロ－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（２.８ｇ、収率６５％）を灰白色固体として得た。ＬＣＭＳ　３１８.１（Ｍ＋Ｈ）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８.７５（ｔ，Ｊ＝７.６Ｈｚ，１Ｈ）、８.４４（ｂｒｄ，Ｊ＝１０.４Ｈｚ，１Ｈ）、８.３８（ｓ，１Ｈ）、６.７１（ｓ，１Ｈ）、４.２４（ｍ，１Ｈ）、３.６４（ｍ，２Ｈ）、３.４２（ｍ，１Ｈ）、１.１６（ｍ，１２Ｈ）

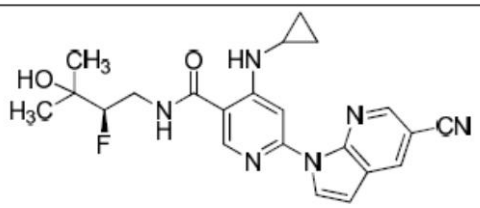
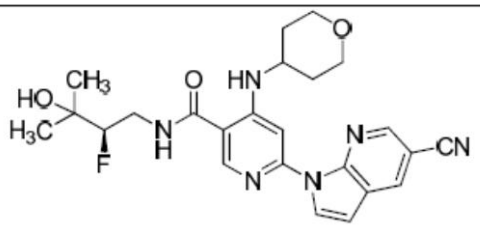
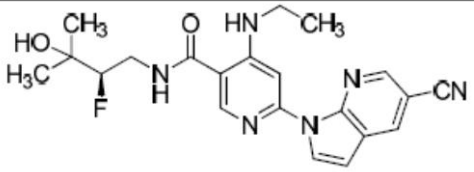
【０２４８】

実施例１：

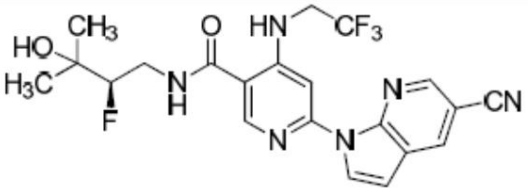
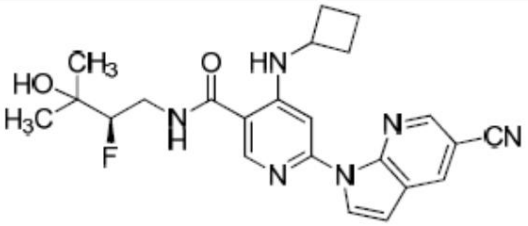
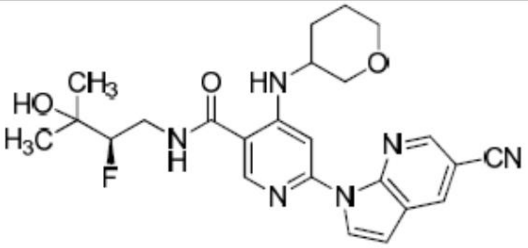
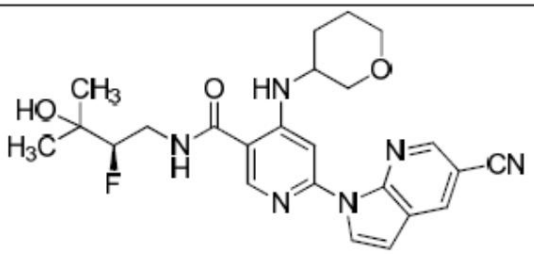
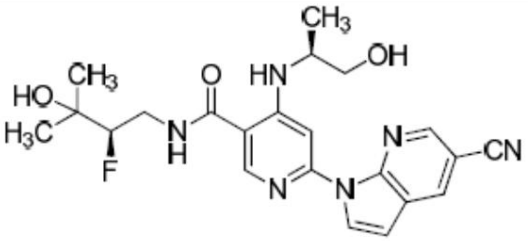
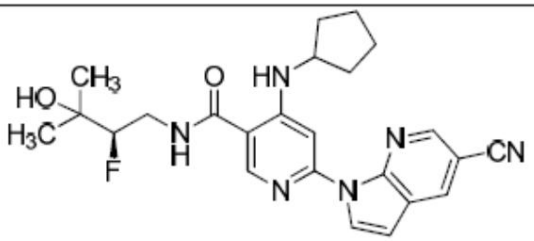
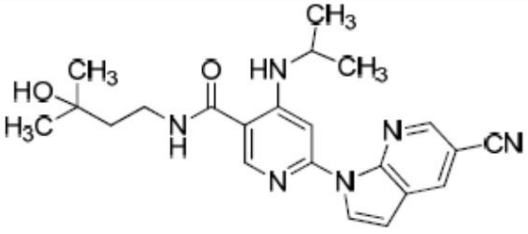
（Ｒ）－６－クロロ－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１００ｍｇ、０.３１５ミリモル）および１Ｈ－インドール－５－カルボニトリル（４４.７ｍｇ、０.３１５ミリモル）の１,４－ジオキサン（５ｍＬ）中溶液に、Cs_2CO_3（３０８ｍｇ、０.９４４ミリモル）およびＸａｎｔｐｈｏｓ（７２.８ｍｇ、０.１２６ミリモル）を添加した。反応容器にN_2を２０分間パージし、$Pd_2(dba)_3$（１１５ｍｇ、０.１２６ミリモル）を加え、再び５分間パージした。該容器を密封した管中にて１１０℃で１８時間加熱した。反応混合物を室温に冷却して、セライト（登録商標）を通して濾過し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈した。その粗混合物を水（１０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、次にNa_2SO_4上で乾燥させた。濾過した溶液を濃縮して粗化合物を得、それをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中５０％ＥｔＯＡｃ）に付して精製し、（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－インドール－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（２０ｍｇ、収率１５％）を得た。ＬＣＭＳ　４２４.２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８.７５（ｔ，Ｊ＝５.６０Ｈｚ，１Ｈ）、８.６２（ｓ，１Ｈ）、８.５７（ｄ，Ｊ＝８.００Ｈｚ，１Ｈ）、８.５２（ｄ，Ｊ＝８.８０Ｈｚ，１Ｈ）、８.２６（ｄ，Ｊ＝３.６０Ｈｚ，１Ｈ）、８.１９（ｄ，Ｊ＝１.２０Ｈｚ，１Ｈ）、７.６２（ｄｄ，Ｊ＝１.６０、８.８０Ｈｚ，１Ｈ）、６.８７－６.８９（ｍ，２Ｈ）、４.８４（ｓ，１Ｈ）、４.３７（ｄｄｄ，Ｊ＝２.００、９.２０、４９.２０Ｈｚ，１Ｈ）、３.９５－４.００（ｍ，１Ｈ）、３.６２－３.７８（ｍ，１Ｈ）、３.４０－３.４５（ｍ，１Ｈ）、１.２３（ｄ，Ｊ＝６.００Ｈｚ，６Ｈ）、１.１８（ｄ，Ｊ＝６.８０Ｈｚ，６Ｈ）；ＬＣ／ＭＳ：４２４.２（Ｍ＋Ｈ）；ＨＰＬＣ　ｒｔ　９.４７分、条件Ａ

【０２４９】
表４に挙げられる実施例は、実施例１について概説される方法に従って、適切な出発材料およびアミンを用いて調製された。ジアステレオマーの絶対立体化学は決定されなかった。
【０２５０】
【表４－１】

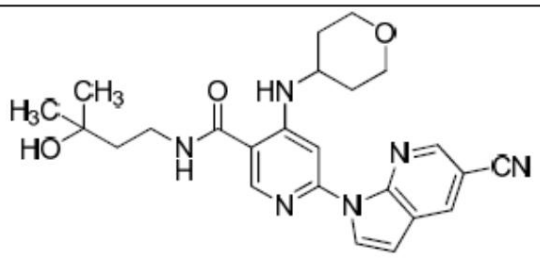
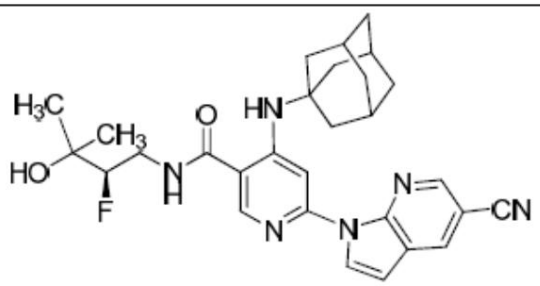
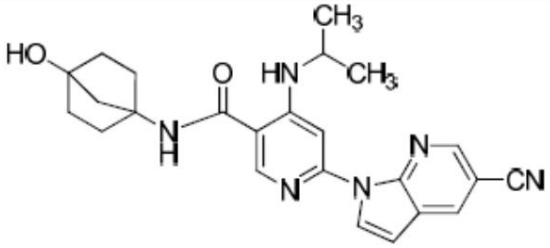
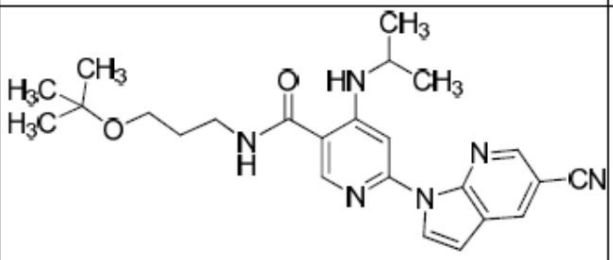
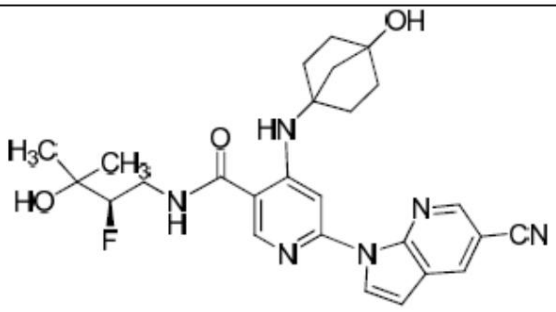
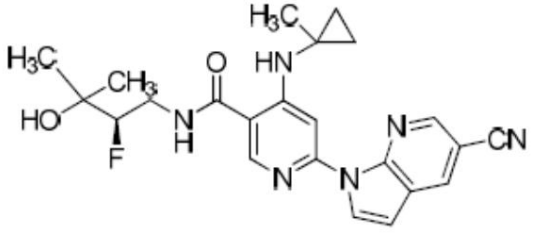
表４

実施例番号	構造式	HPLC rt (分)	HPLC 条件	LCMS
2		8.60	A	423.2
3		7.62	A	467.2
4		7.35	A	411.2

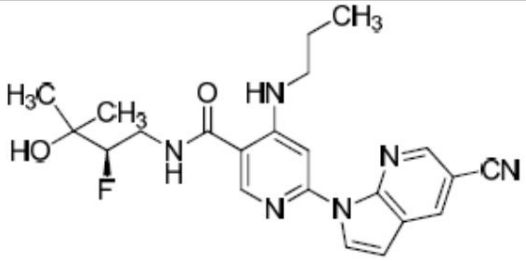
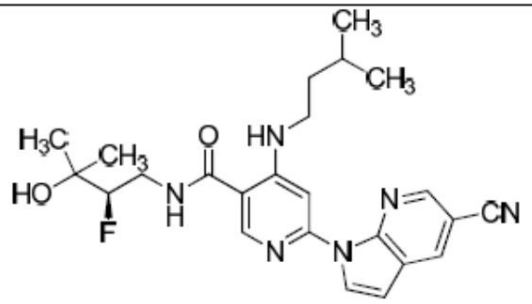
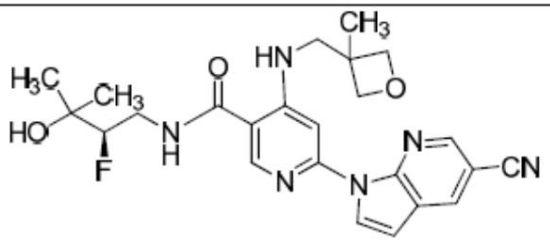
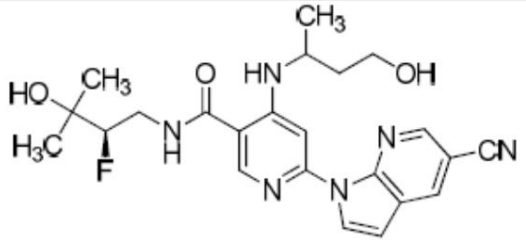
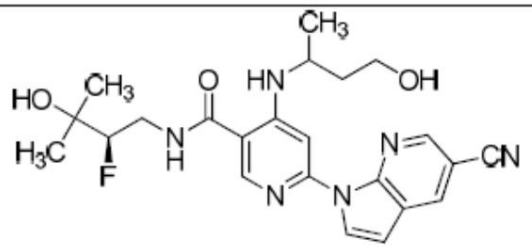
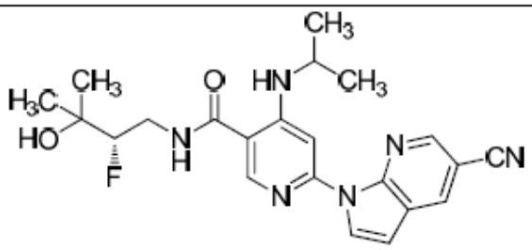
【表４－２】

5		9.12	B	465.5
6		14.2	A 25 分間 の勾配	437.2
7 ジアステレ オマー１		7.92	A	467.2
8 ジアステレ オマー２		7.91	A	467.1
9		6.22	A	441.4
10		9.37	A	451.6
11		1.70	E	406.9

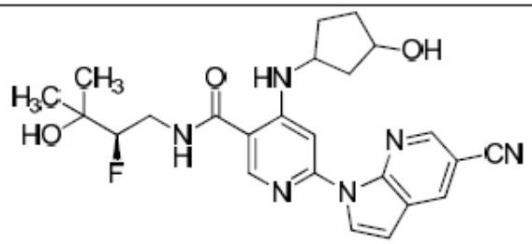
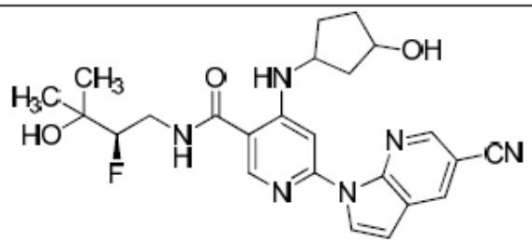
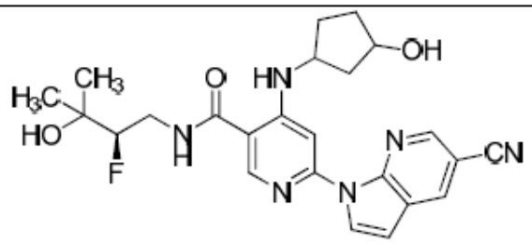
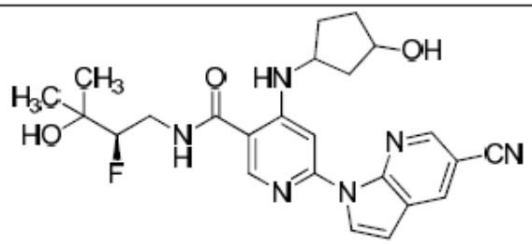
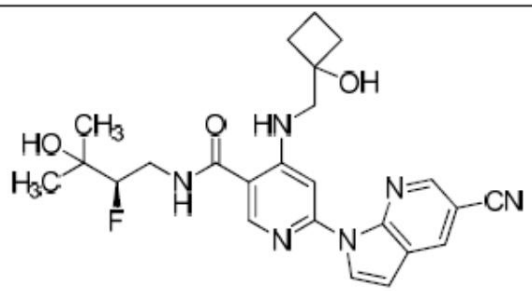
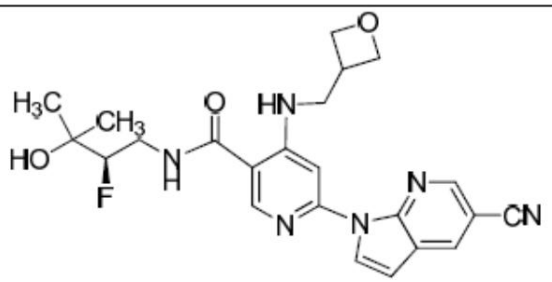
【表４－３】

12		1.56	E	449.2
13		2.40	E	517.2
14		1.78	E	431.2
15		2.29	E	435.2
16		1.52	E	493.3
17		8.56	B	437.0

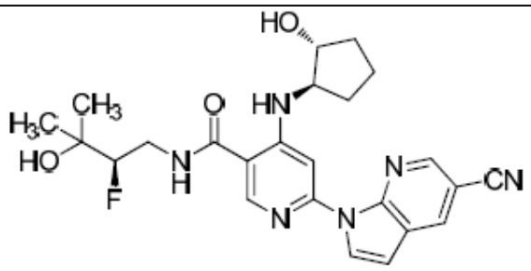
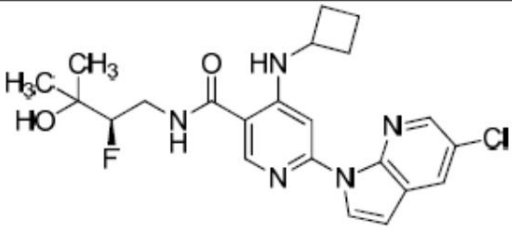
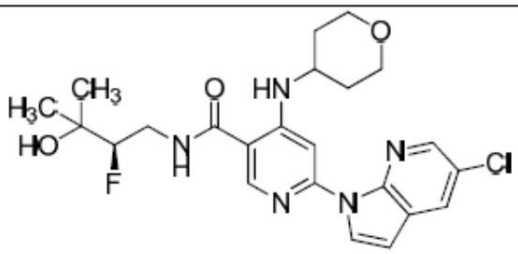
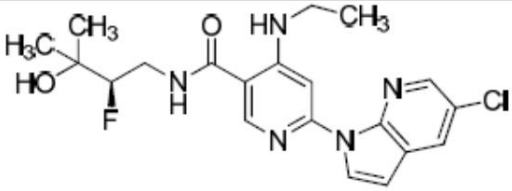
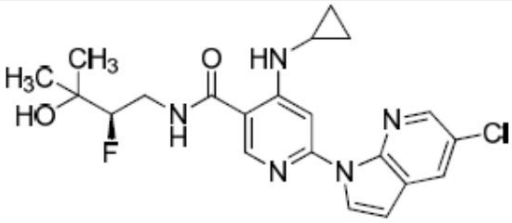
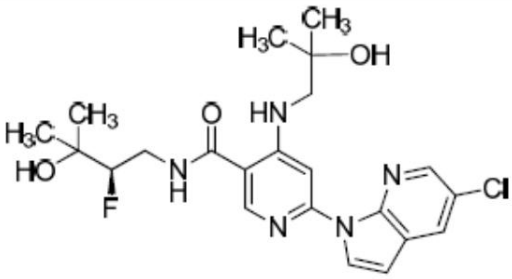
【表４－４】

18		1.89	E	425.4
19		2.07	E	453.3
20		1.55	E	467.4
21 ジアステレオマー１		6.34	A	453.2 (M-H)
22 ジアステレオマー２		6.35	A	453.2 (M-H)
23		8.21	B	425.0

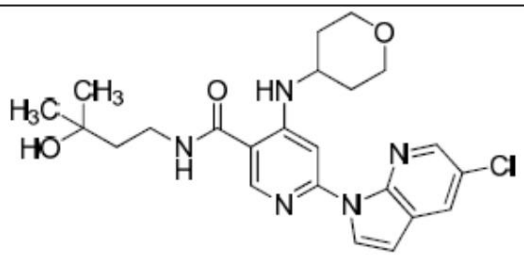
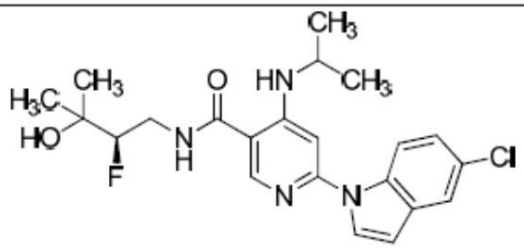
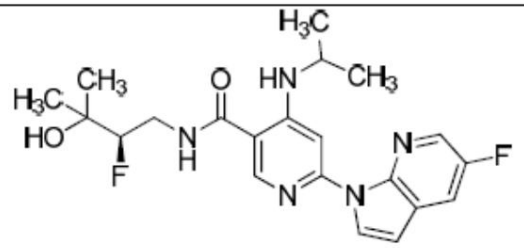
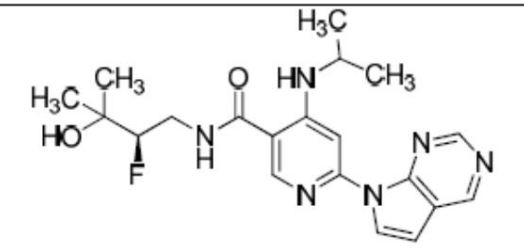
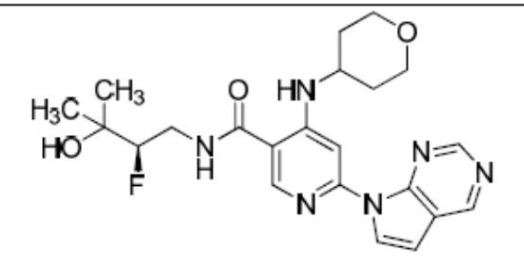
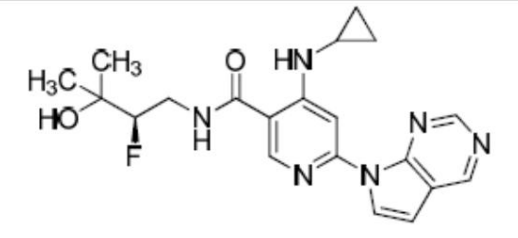
【表４－５】

24 ジアステレオマー１		6.15	A	467.0
25 ジアステレオマー２		6.15	A	467.0
26 ジアステレオマー３		6.35	A	467.0
27 ジアステレオマー４		6.35	A	467.0
28		7.13	A	467.2
29		1.35	E	453.3

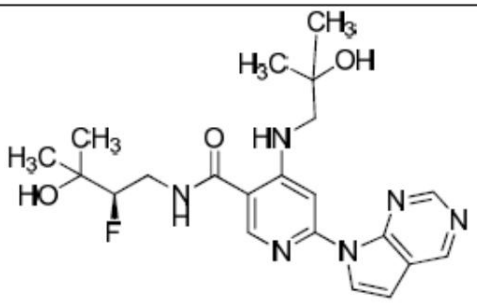
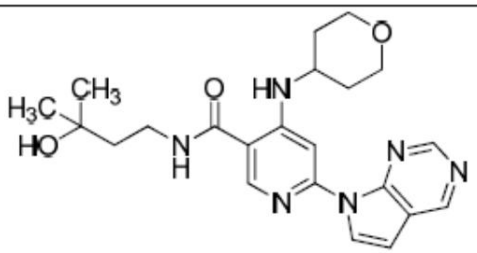
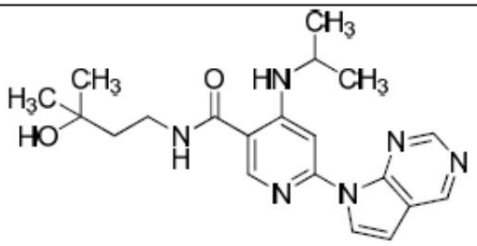
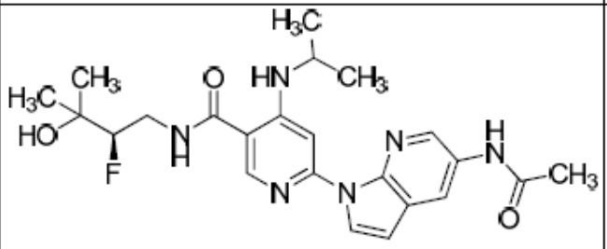
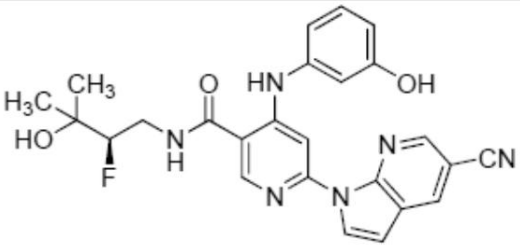
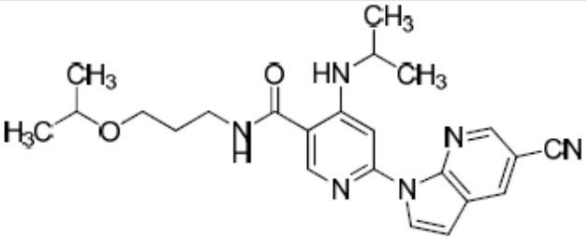
【表４－６】

30		6.89	A	467.5
31		1.99	E	446.0
32		1.72	E	476.1
33		2.06	E	420.2
34		2.06	E	432.2
35		1.80	E	464.0

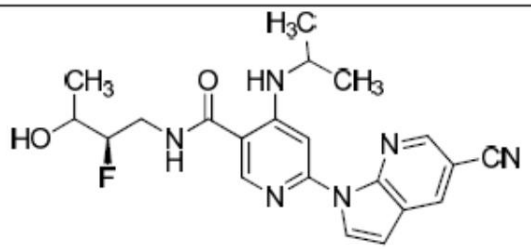
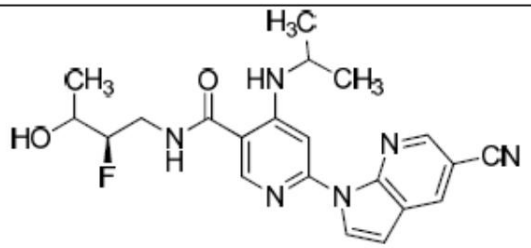
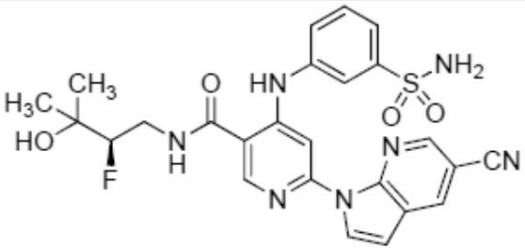
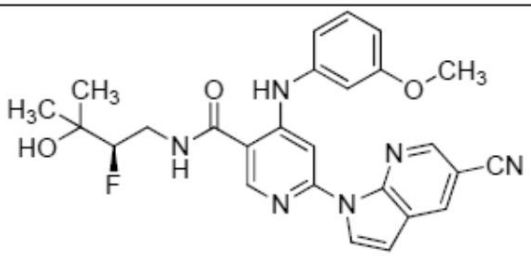
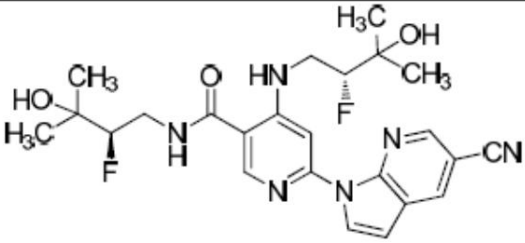
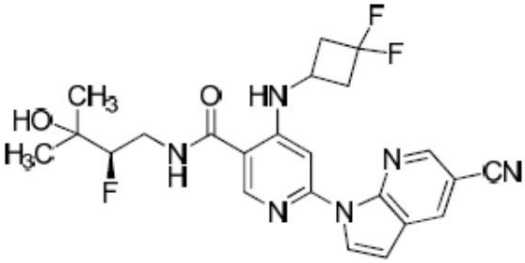
【表４－７】

36		2.02	E	458.1
37		2.14	E	433.2
38		7.55	B	418.2
39		1.39	E	401.2
40		1.19	E	443.2
41		1.28	E	399.1

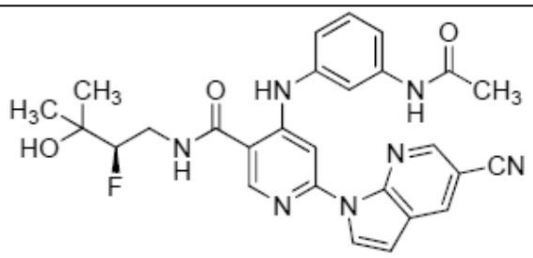
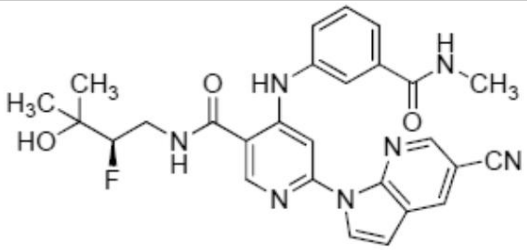
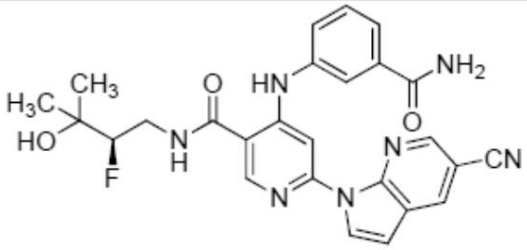
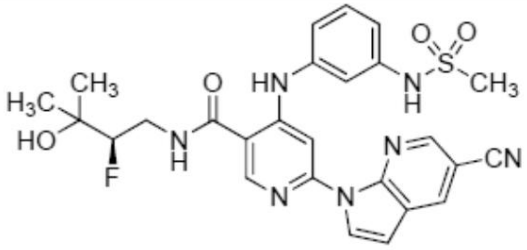
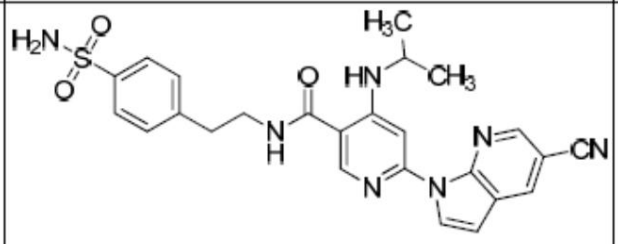
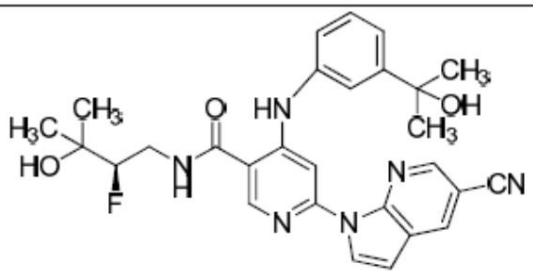
【表４－８】

42		1.06	E	431.1
43		1.30	E	425.2
44		1.36	E	383.2
45		12.28	B, 15 分 勾配	457.0
46		1.61	E	475.1
47		2.17	E	421.2

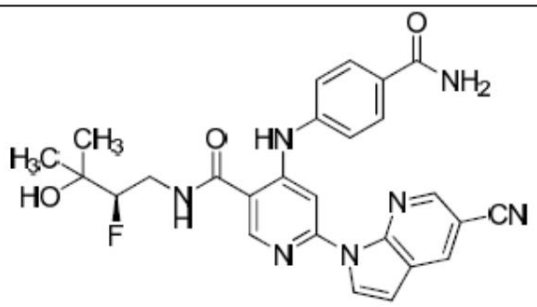
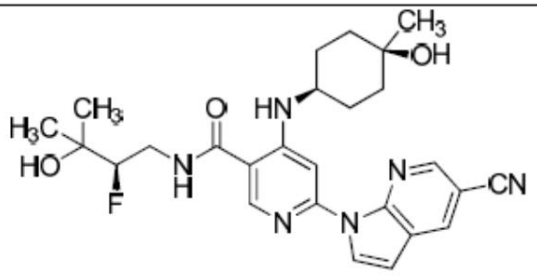
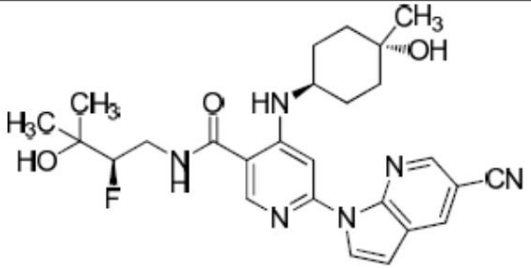
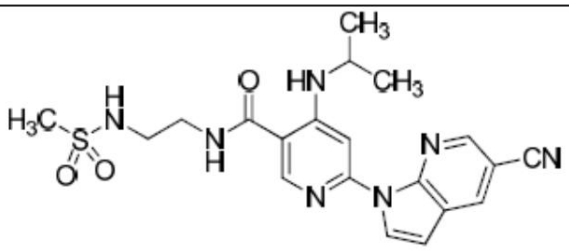
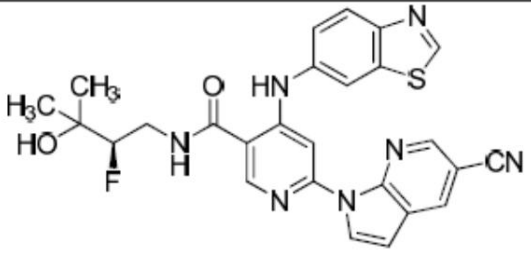
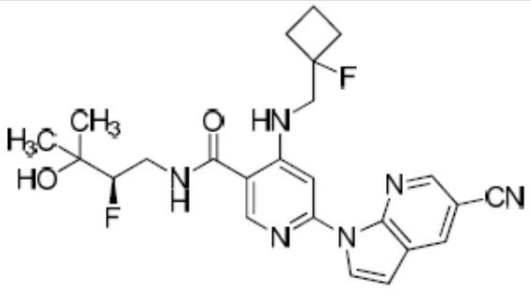
【表４－９】

48 ジアステレオマー１		7.78	B	411.2
49 ジアステレオマー２		8.00	B	411.2
50		1.48	E	538.1
51		1.92	E	490.2
52		1.39	C	487.0
53		1.80	E	473.1

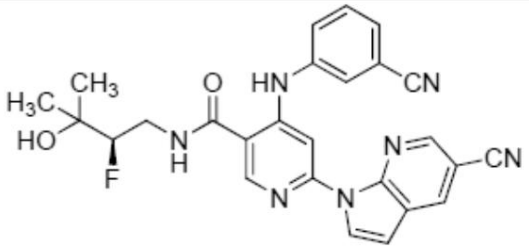
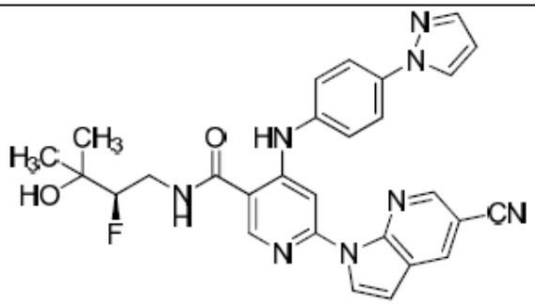
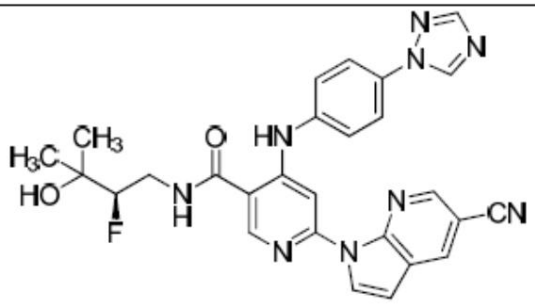
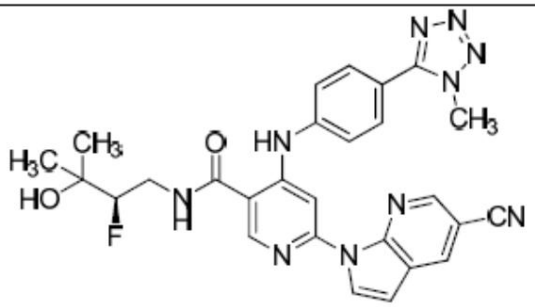
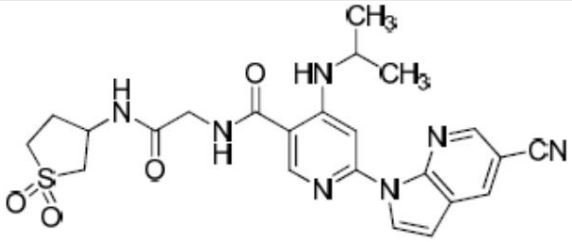
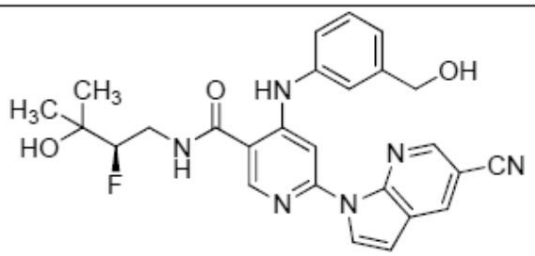
【表４－１０】

54		1.54	E	516.2
55		1.51	E	516.2
56		1.42	E	502.2
57		1.59	E	552.2
58		8.65	B	504.0
59		1.74	E	517.3

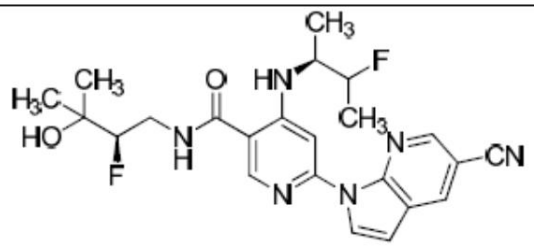
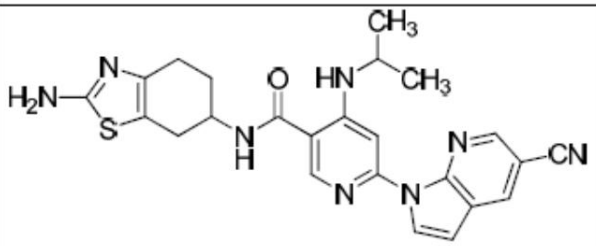
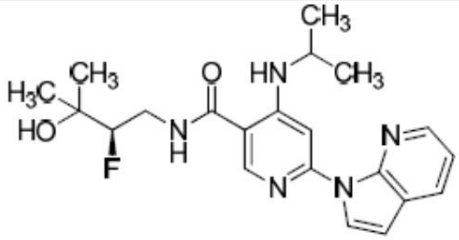
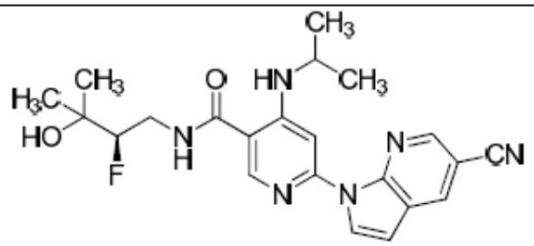
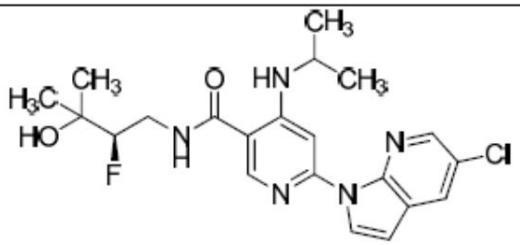
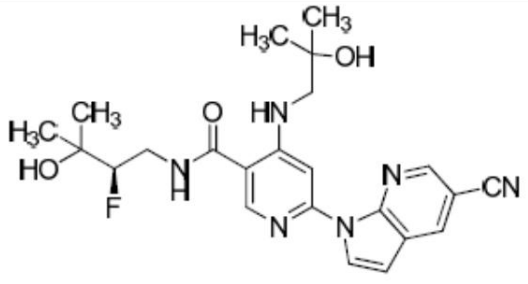
【表４－１１】

60		1.37	E	502.2
61		1.66	E	495.3
62		1.52	E	495.2
63		7.43	A	442.2
64		1.76	E	516.1
65		9.04	A	469.0

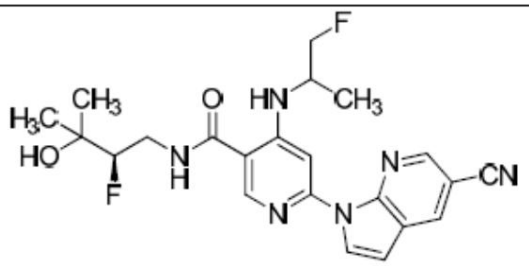
【表４－１２】

66		1.78	E	484.2
67		1.90	E	525.3
68		1.65	E	526.3
69		1.58	E	541.1
70		7.14	B	495.8 (M+)
71		1.51	E	489.3

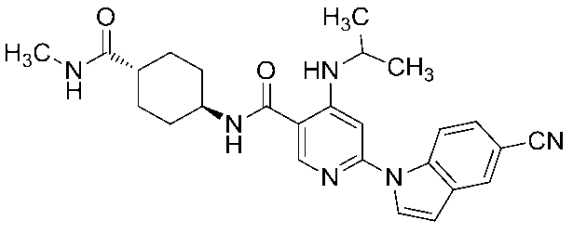
【表４－１３】

72		1.35	C	457.0
73		1.73	E	473.2
74		1.85	E	400.1
75		7.59	B	425.6
76		1.90	E	433.6 (M+)
77		6.71	B	455.5

【表４－１４】

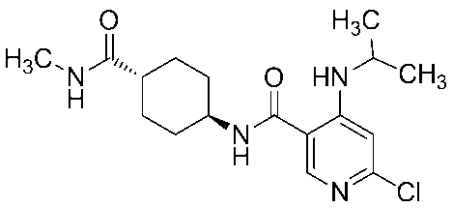
78		1.72	E	443.2

【０２５１】
実施例７９
６－（５－シアノ－１Ｈ－インドール－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（（トランス）－４－（メチルカルバモイル）シクロヘキシル）ニコチンアミド
【化９７】



（７９）

【０２５２】
工程１：（トランス）－４－（（tert－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキサンカルボン酸（２５０ｍｇ、１．０３ミリモル）、ＰｙＢＯＰ（５３５ｍｇ、１．０３ミリモル）およびヒューニッヒ塩基（０．５３８ｍＬ、３．０８ミリモル）の２５℃でのＤＭＦ（５ｍＬ）中撹拌溶液に、メタナミン・ＨＣｌ（１０４ｍｇ、１．５４１ミリモル）を添加した。２時間後、該反応混合物を酢酸エチルで希釈し、１０％ＬｉＣｌ（３ｘ）で濯いだ。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濃縮して（（トランス）－４－（メチルカルバモイル）シクロヘキシル）カルバミン酸tert－ブチル（２５０ｍｇ、収率８５％）を白色固体の生成物として得た。ＬＣＭＳ（ＴＦＡ）　２０１．１（Ｍ＋Ｈ－ｔ－ブチル）$^+$
【０２５３】
工程２：（（トランス）－４－（メチルカルバモイル）シクロヘキシル）カルバミン酸tert－ブチル（２５０ｍｇ、０．９７５ミリモル）の２５℃でのジオキサン（５ｍＬ）中撹拌溶液に、ジオキサン中４Ｎ　ＨＣｌ（２．４３８ｍＬ、９．７５ミリモル）を添加した。反応混合物を３時間撹拌し、ついで塩化メチレン（５ｘ）より濃縮し、（トランス）－４－アミノ－Ｎ－メチルシクロヘキサンカルボキシアミド・ＨＣｌ（１５０ｍｇ、収率７１．８％）を黄褐色固体として得た。
【０２５４】
【化９８】



工程３：６－クロロ－４－（イソプロピルアミノ）ニコチン酸（１００ｍｇ、０．４６６ミリモル）、ＰｙＢＯＰ（２４２ｍｇ、０．４６６ミリモル）およびヒューニッヒ塩基（０．２４４ｍＬ、１．３９８ミリモル）の２５℃でのＤＭＦ（３ｍＬ）中撹拌溶液に、（トランス）－４－アミノ－Ｎ－メチルシクロヘキサンカルボキシアミド・ＨＣｌ（９０ｍｇ

、０．４６６ミリモル）を添加した。１時間後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、１０％ＬｉＣｌ（３ｘ）で濯いだ。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濃縮して６－クロロ－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（（トランス）－４－（メチルカルバモイル）シクロヘキシル）ニコチンアミド（１３０ｍｇ、収率７１．２％）を灰白色固体として得た。

【０２５５】

工程４：６－クロロ－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（（トランス）－４－（メチルカルバモイル）シクロヘキシル）ニコチンアミド（２０ｍｇ、０．０５７ミリモル）の室温での６：１　tert－ブタノール／ＤＭＡ（１ｍＬ）中攪拌溶液に、１Ｈ－インドール－５－カルボニトリル（８．０６ｍｇ、０．０５７ミリモル）およびK_2CO_3（２３．５０ｍｇ、０．１７０ミリモル）を加えた。反応容器をN_2で５分間パージし、次にＢｒｅｔｔＰｈｏｓプレ触媒（２．２６４ｍｇ、２．８３マイクロモル）を添加し、再び５分間パージした。該容器をマイクロ波管中にて１５０℃で４０分間加熱した。反応混合物を室温に冷却した。反応混合物を濾過し、次に濾液を濃縮し、プレパラティブＨＰＬＣを介して精製し、６－（５－シアノ－１Ｈ－インドール－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（（トランス）－４－（メチルカルバモイル）シクロヘキシル）ニコチンアミド・２ＴＦＡ（１１ｍｇ、２８％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）　δ　^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、メタノール－d_4）　δ　８．２５（ｓ，１Ｈ）、７．８４－７．７９（ｍ，２Ｈ）、７．５４（ｄ，Ｊ＝３．５Ｈｚ，１Ｈ）、７．３８（ｓ，１Ｈ）、７．３０（ｄ，Ｊ＝９．９Ｈｚ，１Ｈ）、６．６１（ｄ，Ｊ＝３．５Ｈｚ，１Ｈ）、６．４７（ｓ，１Ｈ）、３．７０－３．５５（ｍ，２Ｈ）、３．０９（ｄｔ，Ｊ＝３．３、１．５Ｈｚ，３Ｈ）、１．９８－１．８９（ｍ，１Ｈ）、１．８９－１．８２（ｍ，２Ｈ）、１．７１（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ）、１．４０（ｑｄ，Ｊ＝１３．０、３．０Ｈｚ，２Ｈ）、１．１８（ｑｄ，Ｊ＝１２．６、３．２Ｈｚ，２Ｈ）、１．１０（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ　４５８．５５（Ｍ＋Ｈ）$^+$；ＨＰＬＣ　ｒｔ　１．７２分、条件Ｅ

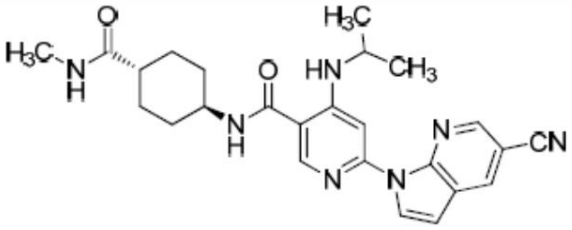
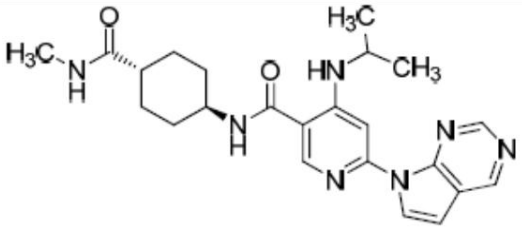
【０２５６】

表５に挙げられる実施例は、実施例７９について概説される方法に従って、適切な出発材料およびアミンを用いて調製された。

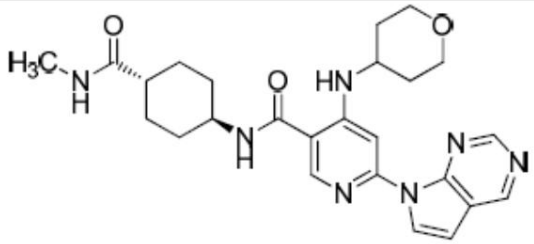
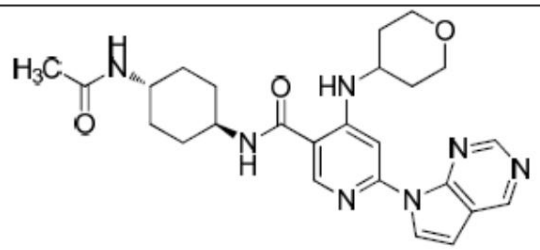
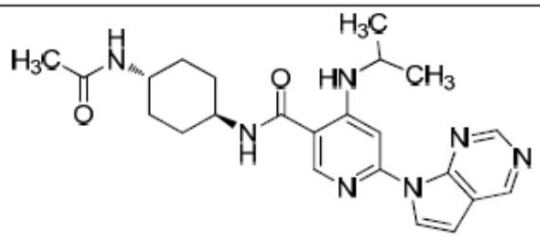
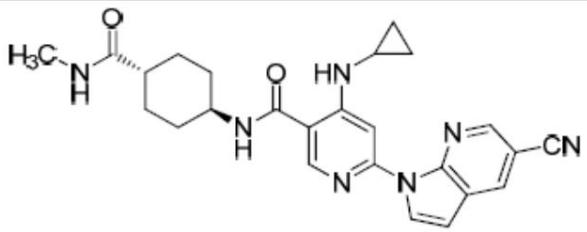
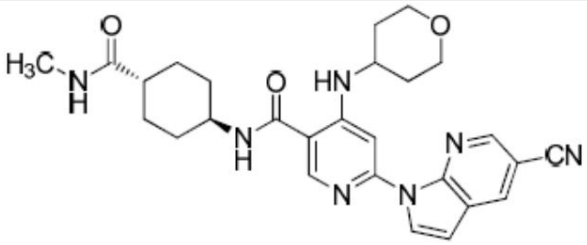
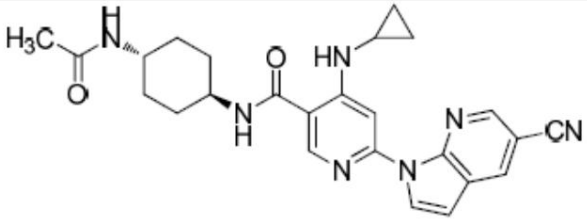
【０２５７】

【表５－１】

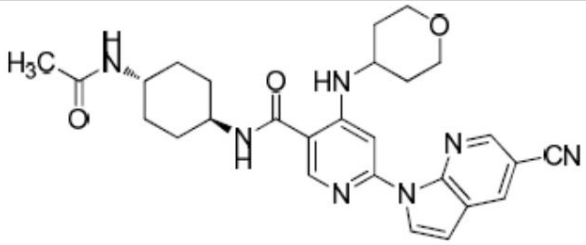
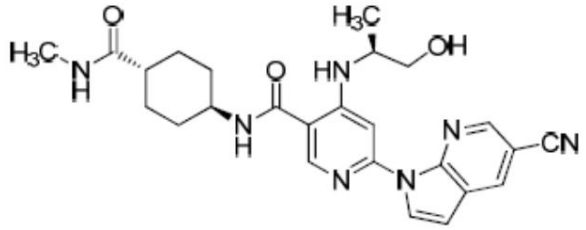
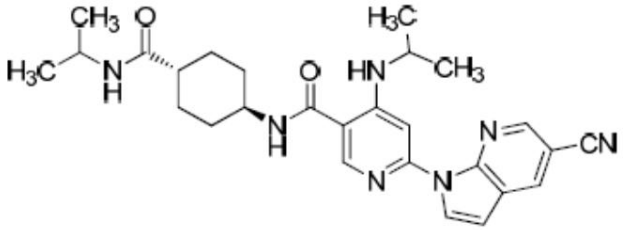
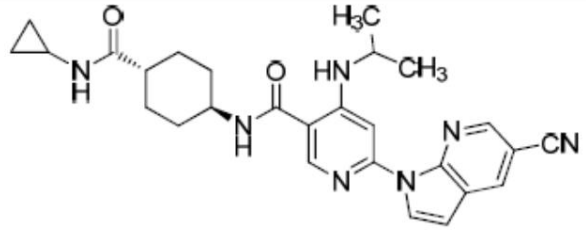
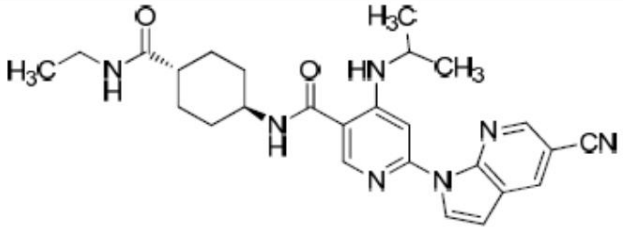
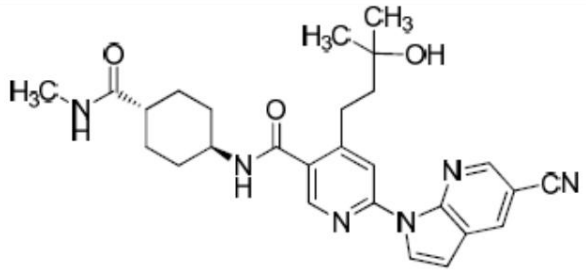
表５

Ex. No.	構造式	HPLC rt (分)	HPLC 条件	LCMS
80		1.58	E	460.2
81		1.27	E	436.2

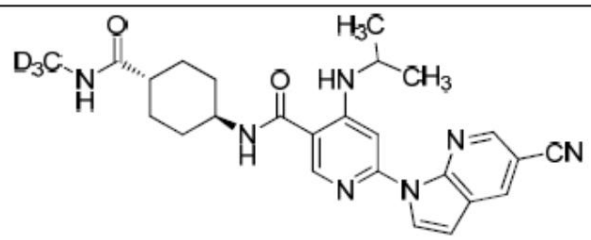
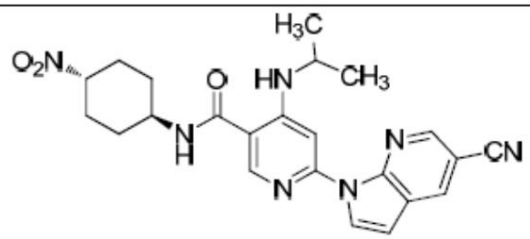
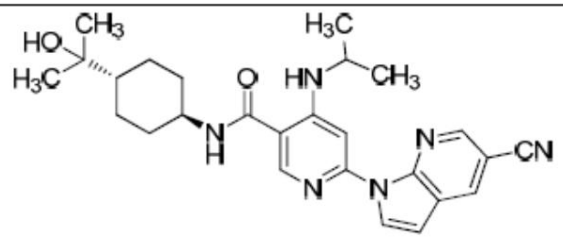
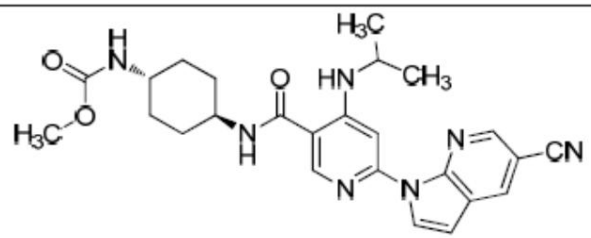
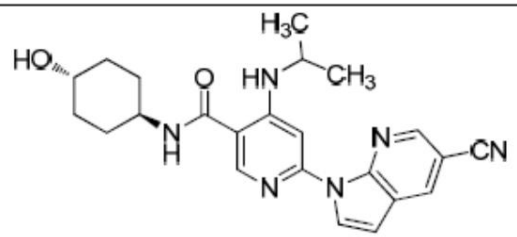
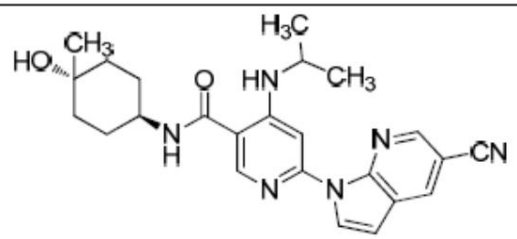
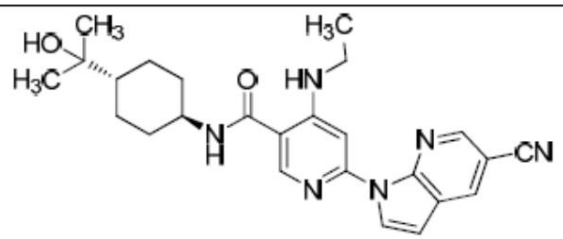
【表５－２】

82		1.10	E	478.2
83		1.11	E	478.2
84		1.29	E	436.2
85		7.25	B	458.8
86		1.40	E	501.8 (M+)
87		1.63	E	458.2

【表５－３】

88		1.55	E	502.2
89		11.20	B 18 分間 の勾配	476.0
90		1.82	E	488.3
91		1.73	E	486.3
92		1.71	E	474.3
93		11.74	A 18 分間 の勾配	490.0

【表５－４】

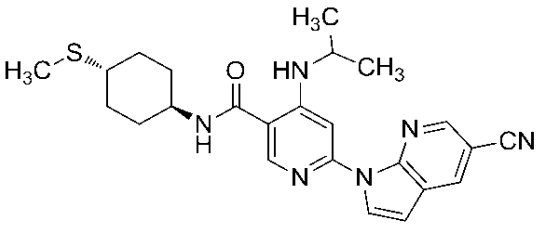
94		1.69	E	463.0
95		2.13	E	448.2
96		8.35	B	461.0
97		1.90	E	476.2
98		7.19	B	419.2
99		1.91	E	433.3
100		8.21	A	447.0

【０２５８】

実施例１０１

６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（（トランス）－４－（メチルチオ）シクロヘキシル）ニコチンアミド

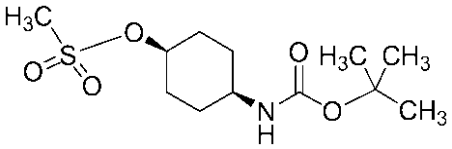
【化９９】



（１０１）

【０２５９】

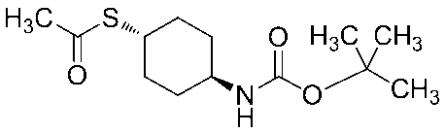
【化１００】



工程１：（（１ｓ,４ｓ）－４－ヒドロキシシクロヘキシル）カルバミン酸tert－ブチル（１.００ｇ、４.６４ミリモル）およびトリエチルアミン（３.２４ｍＬ、２３.２２ミリモル）の０℃でのCH_2Cl_2（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、塩化メタンスルホニル（０.５４３ｍＬ、６.９７ミリモル）を滴下して加えた。該混合物を０℃で１５分間撹拌し、次に水で希釈した。層を分離し、有機層を炭酸水素ナトリウム飽和溶液（１ｘ）で、つづいてブライン（１ｘ）で濯いだ。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濃縮して（１ｓ,４ｓ）－４－（（tert－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキシルメタンスルホナート（３.２０ｇ、収率８９％）を明琥珀色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＴＦＡ）　２３８.０（Ｍ＋Ｈ－ｔ－ブチル）$^+$

【０２６０】

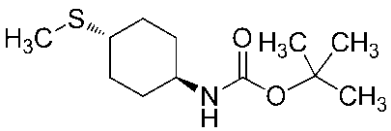
【化１０１】



工程２：（１ｓ,４ｓ）－４－（（tert－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキシルスルホナート（３.２０ｇ、１０.９１ミリモル）の室温でのＤＭＦ（４０ｍＬ）中撹拌溶液に、チオ酢酸カリウム（１.８６９ｇ、１６.３６ミリモル）を添加した。反応混合物を防護壁の後で８０℃で７時間加熱し、ついで室温で４８時間放置した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、１０％ＬｉＣｌ（２ｘ）、塩化アンモニウム飽和溶液（１ｘ）、炭酸水素ナトリウム飽和溶液（１ｘ）およびブライン（２ｘ）で濯いだ。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濃縮して粗生成物をダーク油として得た。カラムクロマトグラフィーに付して精製し、Ｓ－（（トランス）－４－（（tert－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキシル）エタンチオアート（８２０ｍｇ、収率２７.５％）を得た。ＬＣＭＳ（ＴＦＡ）　２１８.０（Ｍ＋Ｈ－ｔ－ブチル）$^+$

【０２６１】

【化１０２】

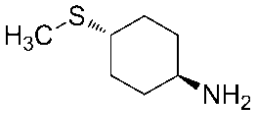


工程３：Ｓ－（（トランス）－４－（（tert－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキシル）エタンチオアート（８２０ｍｇ、３.００ミリモル）の室温でのＭｅＯＨ（５ｍＬ

）中攪拌溶液に、ナトリウムメトキシド（６４８ｍｇ、１２.００ミリモル）を、つづいてヨードメタン（０.２８１ｍＬ、４.５０ミリモル）を添加した。ついでフラスコに栓をし、１６時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、次に酢酸エチル（３ｘ）で抽出した。有機層を合わせ、塩化アンモニウム飽和溶液（１ｘ）、炭酸水素ナトリウム飽和溶液（１ｘ）、およびブライン（１ｘ）で濯いだ。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濃縮して（（トランス）－４－（メチルチオ）シクロヘキシル）カルバミン酸tert－ブチル（６５０ｍｇ、収率７９％）を琥珀色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＴＦＡ）１９０.０（Ｍ＋Ｈ）$^+$

【０２６２】

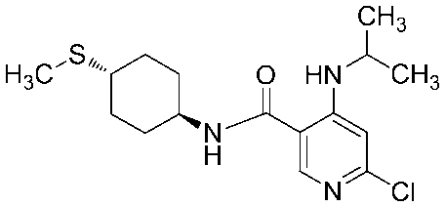
【化１０３】



工程４：（（トランス）－４－（メチルチオ）シクロヘキシル） カルバミン酸tert－ブチル（６５０ｍｇ、２.６５ミリモル）の室温でのジオキサン（５ｍＬ）およびメタノール（１ｍＬ）中攪拌溶液に、ジオキサン中４Ｎ ＨＣｌ（３.３１ｍＬ、１３.２４ミリモル）を添加した。２０時間後、該反応混合物を塩化メチレン（５ｘ）より濃縮し、（トランス）－４－（メチルチオ）シクロヘキサンアミン・ＨＣｌ（４９０ｍｇ、収率９２％）の生成物を黄褐色として得た。

【０２６３】

【化１０４】



工程５：６－クロロ－４－（イソプロピルアミノ）ニコチン酸（２３６ｍｇ、１.１０１ミリモル）、ＢＯＰ（４８７ｍｇ、１.１０１ミリモル）およびＴＥＡ（０.３０７ｍＬ、２.２０１ミリモル）の２５℃でのＤＭＦ（０.５ｍＬ）中攪拌溶液に、（トランス）－４－（メチルチオ）シクロヘキサンアミン・ＨＣｌ（２００ｍｇ、１.１０１ミリモル）を添加した。２時間後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、１０％ＬｉＣｌ（２ｘ）、炭酸水素ナトリウム飽和溶液（１ｘ）で、最後に１０％ＬｉＣｌ（１ｘ）で濯いだ。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濃縮して（（トランス）－４－（メチルカルバモイル）シクロヘキシル）カルバミン酸tert－ブチル（３２０ｍｇ、収率７７％）を琥珀色油の生成物として得た。ＬＣＭＳ ３４２.２（Ｍ＋Ｈ）$^+$

【０２６４】

工程６：６－クロロ－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（（トランス）－４－（メチルチオ）シクロヘキシル）ニコチンアミド（１００ｍｇ、０.２９２ミリモル）、１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－５－カルボニトリル（４１.９ｍｇ、０.２９２ミリモル）、炭酸カリウム（２９.４ｍｇ、０.２１３ミリモル）および６：１ ｔ－ＢｕＯＨ／ＤＭＡ（２ｍＬ）の混合物を、磁気攪拌棒を含有する５ｍＬのマイクロ波バイアル中で混合し、窒素を５分間吹き込むことで脱気処理に付した。該混合物をＢｒｅｔｔＰｈｏｓプレ触媒（２３.３６ｍｇ、０.０２９ミリモル）で処理し、さらに５分間脱気処理に付した。バイアルを密封し、反応物をマイクロ波中で攪拌しながら１４５℃で１５分間加熱した。該反応混合物を蒸発させ、ＤＭＦで希釈し、濾過し、プレパラティブＨＰＬＣを介して精製し、生成物（１６.８ｍｇ、収率１２％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6） δ ８.８０（ｄ，Ｊ＝１.８Ｈｚ，１Ｈ）、８.６６（ｄ，Ｊ＝１.８Ｈｚ，１Ｈ）、８.６０－８.５３（ｍ，２Ｈ）、８.５１（ｄ，Ｊ＝３.７Ｈｚ，１Ｈ）、８.３４（ｄ，Ｊ＝７.９Ｈｚ，１Ｈ）、８.０７（ｓ，１Ｈ）、６.８７（ｄ，Ｊ＝４.３Ｈｚ，

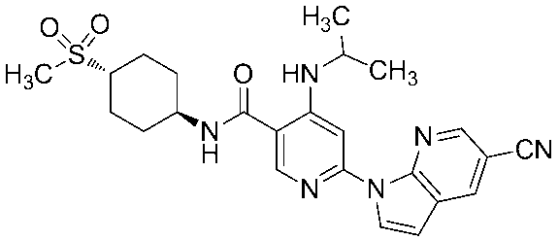
１Ｈ）、３．８２－３．７１（ｍ，２Ｈ）、２．０６（ｓ，３Ｈ）、２．０２（ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，２Ｈ）、１．９０（ｄ，Ｊ＝１３．４Ｈｚ，２Ｈ）、１．４７－１．３０（ｍ，５Ｈ）、１．２８（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ　４４９．２０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$；ＨＰＬＣ　ｒｔ　２．３１分分、条件Ｅ

【０２６５】

実施例１０２

６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（（トランス）－４－（メチルスルホニル）シクロヘキシル）ニコチンアミド

【化１０５】



（１０２）

【０２６６】

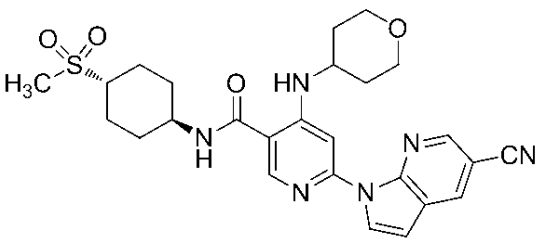
６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（（トランス）－４－（メチルチオ）シクロヘキシル）ニコチンアミド（４０ｍｇ、０．０８９ミリモル）の０℃でのメタノール（３．５ｍＬ）中撹拌溶液に、オキソン（登録商標）（OXONE）（１１０ｍｇ、０．１７８ミリモル）の水（１．５ｍＬ）中溶液を添加した。反応混合物を０℃で１時間撹拌し、ついで室温で一夜撹拌した。存在する固体を濾去し、メタノールでよく濯いだ。濾液を濃縮してメタノールを取り除き、次に塩化メチレン（２ｘ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濃縮して粗生成物を琥珀色油として得た。プレパラティブＨＰＬＣに付して精製し、生成物（２９ｍｇ、収率６５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．８０（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ）、８．６６（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ）、８．５９－８．５４（ｍ，２Ｈ）、８．５１（ｄ，Ｊ＝３．７Ｈｚ，１Ｈ）、８．４０（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ）、８．０７（ｓ，１Ｈ）、６．８８（ｄ，Ｊ＝３．７Ｈｚ，１Ｈ）、３．７６（ｄｑ，Ｊ＝１３．１、６．６Ｈｚ，２Ｈ）、３．１３－３．０１（ｍ，１Ｈ）、２．９４（ｓ，３Ｈ）、２．１５（ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，２Ｈ）、２．０１（ｄ，Ｊ＝９．８Ｈｚ，２Ｈ）、１．５８－１．４６（ｍ，２Ｈ）、１．４６－１．３６（ｍ，２Ｈ）、１．２８（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ　４８１．３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$；ＨＰＬＣ　ｒｔ　１．７０分、条件Ｅ

【０２６７】

実施例１０３

６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（トランス）－４－（メチルスルホニル）シクロヘキシル）－４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）ニコチンアミド

【化１０６】



（１０３）

【０２６８】

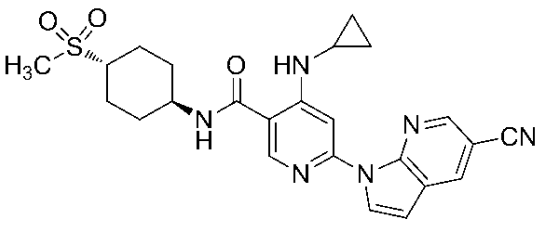
実施例１０３は、実施例１０２について記載される一般的操作に従って、必要に応じて合成にて必須となるアミンを代わりに用いて調製された。ＬＣＭＳ　５２３．４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$；ＨＰＬＣ　ｒｔ　１．５１分、条件Ｅ

【０２６９】

実施例１０４

６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（シクロプロピルアミノ）－Ｎ－（（トランス）－４－（メチルスルホニル）シクロヘキシル）ニコチンアミド

【化１０７】



（１０４）

【０２７０】

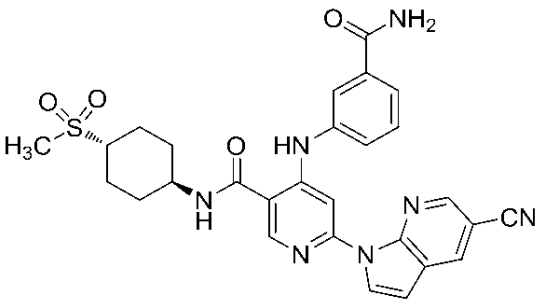
実施例１０４は、実施例１０２について記載される一般的操作に従って、必要に応じて合成にて必須となるアミンを代わりに用いて調製された。ＬＣＭＳ　４７９．２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$；ＨＰＬＣ　ｒｔ　１．７２分、条件Ｅ

【０２７１】

実施例１０５

４－（（３－カルバモイルフェニル）アミノ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（トランス）－４－（メチルスルホニル）シクロヘキシル）ニコチンアミド

【化１０８】



（１０５）

【０２７２】

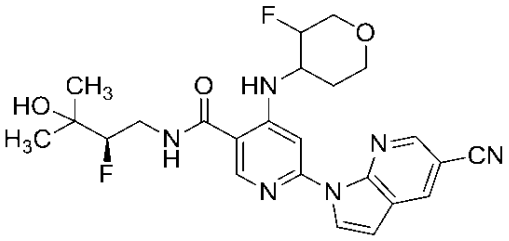
実施例１０６は、実施例１０２について記載される一般的操作に従って、必要に応じて合成にて必須となるアミンを代わりに用いて調製された。ＬＣＭＳ　５５８．２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$；ＨＰＬＣ　ｒｔ　１．３６分、条件Ｅ

【０２７３】

実施例１０６

６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（３－フルオロテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）ニコチンアミド

【化１０９】



（１０６）

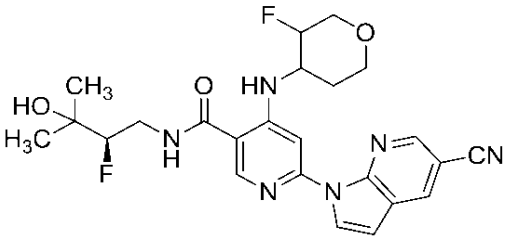
【０２７４】

６－クロロ－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（３－フルオロテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）ニコチンアミド（０．１ｇ、０．２６５ミリモル）のジオキサン（５ｍＬ）：水（１ｍＬ）中溶液に、１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－カルボニトリル（０．０４９ｇ、０．３４４ミリモル）、Cs_2CO_3（０．２５９ｇ、０．７９４ミリモル）およびＸａｎｔｐｈｏｓ（０．０７７ｇ、０．１３２ミリモル）を添加して１０分間脱気処理に供した。反応混合物に$Pd_2(dba)_3$（０．１２１ｇ、０．１３２ミリモル）を添加し、再び１０分間脱気処理に供した。次にそれを１１０℃で１８時間加熱した。その反応物を冷却し、セライト（登録商標）の小パッドを通して濾過した。得られた濾液を濃縮して粗材料を得た。その粗材料を、フラッシュカラムクロマトグラフィーに付し、シリカゲルを通して溶出液としてＭｅＯＨ：$CHCl_3$を用いて精製した。キラルＨＰＬＣを介してさらに精製し、２種の異性体を得、後で溶出した物質が所望の生成物、６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（３－フルオロテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）ニコチンアミド（２．５ｍｇ、４．８５マイクロモル、収率１．８％）である。ＬＣＭＳ　４８３．２（Ｍ－Ｈ）$^+$；ＨＰＬＣ　ｒｔ　７．６８分、条件Ｂ

【０２７５】

実施例１０７および１０８（ジアステレオマー１および２）

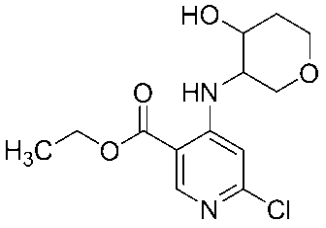
【化１１０】



（１０７および１０８）

【０２７６】

【化１１１】

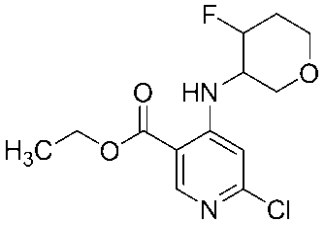


工程１：３－アミノテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－オール・塩酸塩（１．２６ｇ、８．２０ミリモル）および４，６－ジクロロニコチン酸エチル（１．８０５ｇ、８．２０ミリモル）のＤＭＡ（２０ｍＬ）中溶液に、ＤＩＰＥＡ（７．１６ｍＬ、４１．０ミリモル）を添加し、反応混合物を１００℃で４時間加熱した。水（２０ｍＬ）を加え、生成物を酢酸エチル（２ｘ５０ｍＬ）で抽出した。その抽出物を冷水（３０ｍＬ）およびブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、次にNa_2SO_4上で乾燥させた。抽出液を濃縮し、シリカゲル上にてヘキサン中５０％ＥｔＯＡｃで溶出して精製し、６－クロロ－４－（（４－ヒドロキシテ

トラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）アミノ）ニコチン酸エチル（１．６７ｇ、５．５５ミリモル、収率６８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．５４－８．５７（ｍ，１Ｈ）、８．２９（ｄ，Ｊ＝８．５３Ｈｚ，１Ｈ）、６．９４－７．００（ｍ，１Ｈ）　５．１９－５．２４（ｍ，１Ｈ）、４．２８－４．３６（ｍ，２Ｈ）、３．８７－３．９７（ｍ，１Ｈ）、３．７２－３．８２（ｍ，１Ｈ）、３．４５－３．６９（ｍ，４Ｈ）、１．７２－１．９２（ｍ，１Ｈ）、１．４７－１．５８（ｍ，１Ｈ）、１．３０－１．３６（ｍ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）　３０１．０

【０２７７】

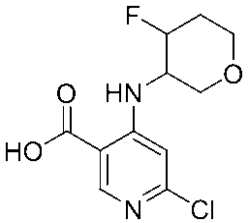
【化１１２】



工程２：６－クロロ－４－（（４－ヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）アミノ）ニコチン酸エチル（１．０ｇ、３．３３ミリモル）のＤＣＭ（２０ｍＬ）中溶液に、ＤＡＳＴ（０．８７９ｍＬ、６．６５ミリモル）を２０℃で添加し、同じ温度で１時間攪拌した。反応物を水性ＮａＨＣＯ$_{3}$でクエンチさせ、ＤＣＭ（５０ｍＬ）で抽出した。抽出液を水（３０ｍＬ）およびブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、次にＮａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥させて濃縮した。化合物をシリカゲル上にて１：９　ＥｔＯＡｃおよびヘキサンで溶出して精製し、６－クロロ－４－（（４－フルオロテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）アミノ）ニコチン酸エチル（０．３８ｇ、１．２５ミリモル、収率３８％）を無色シロップとして得、それをキラル分離することなく次の工程に用いた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）　δ　８．６９－８．７２（ｍ，１Ｈ）、８．５７（ｄ，Ｊ＝８．２８Ｈｚ，１Ｈ）、６．６６（ｓ，１Ｈ）、４．５９－４．７７（ｍ，１Ｈ）、４．３６（ｑ，Ｊ＝７．０３Ｈｚ，２Ｈ）、４．０７（ｄｔ，Ｊ＝１１．９２、３．８３Ｈｚ，１Ｈ）、３．８９－３．９６（ｍ，１Ｈ）、３．６２－３．７１（ｍ，２Ｈ）、３．５１（ｄｄ，Ｊ＝１１．９２、５．９０Ｈｚ，１Ｈ）、２．１０－２．２５（ｍ，１Ｈ）、１．９２（ｄｄｄｄ，Ｊ＝１４．３０、１０．７９、７．１５、３．８９Ｈｚ，１Ｈ）、１．７２（ｄ，Ｊ＝０．５０Ｈｚ，１Ｈ）、１．３６－１．４２（ｍ，３Ｈ）、１．０６－１．１７（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）　３０３．０

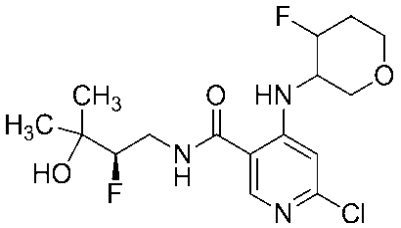
【０２７８】

【化１１３】



工程３：６－クロロ－４－（（４－フルオロテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）アミノ）ニコチン酸エチル（０．３８ｇ、１．２５ミリモル）のＭｅＯＨ（５ｍＬ）中溶液に、ＬｉＯＨ（０．０９０ｇ、３．７７ミリモル）を２Ｎ水溶液として０℃で添加し、６０℃で１時間攪拌した。冷却後、ＭｅＯＨを除去し、水（２ｍＬ）を加え、１．５Ｎ　ＨＣｌでｐＨを４の酸性にした。沈殿した固体（０．２６ｇ、収率７５％）を集め、次工程にて直接用いた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１３．４８（ｂｒｓ，１Ｈ）、８．４４－８．５６（ｍ，２Ｈ）、７．０３（ｓ，１Ｈ）、４．６７－４．９４（ｍ，１Ｈ）、３．７６－４．０４（ｍ，３Ｈ）、３．３９－３．６０（ｍ，２Ｈ）、２．０４（ｄ，Ｊ＝１５．３０Ｈｚ，１Ｈ）、１．８１（ｄ，Ｊ＝９．８２Ｈｚ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）　２７５．０

【０２７９】
【化１１４】



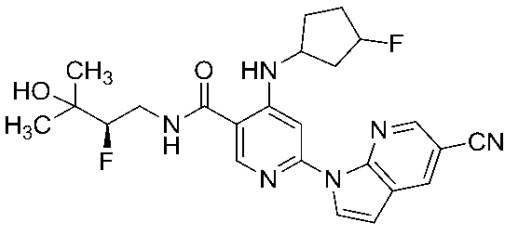
工程４：６－クロロ－４－（（４－フルオロテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）アミノ）ニコチン酸（０.２６ｇ、０.９４７ミリモル）および４－アミノ－３－フルオロ－２－メチルブタン－２－オール（０.１１５ｇ、０.９４７ミリモル）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中溶液に、ＤＩＰＥＡ（０.４９６ｍＬ、２.８４ミリモル）およびＨＡＴＵ（０.７２０ｇ、１.８９３ミリモル）を０℃で添加した。その反応混合物を室温にまで加温し、２時間攪拌した。ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）を加え、有機層を冷水（３ｘ２０ｍＬ）、ブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、次にNa_2SO_4上で乾燥させて濃縮した。粗生成物をシリカゲル上でヘキサン中５０％ＥｔＯＡｃで溶出して精製し、６－クロロ－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（４－フルオロテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）アミノ）ニコチンアミド（０.２１ｇ、収率５９％）を得、それをキラル分離することなく次の工程に用いた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）　δ　８.７４（ｄ，Ｊ＝８.３１Ｈｚ，１Ｈ）、８.２５－８.２８（ｍ，１Ｈ）、６.８５（ｂｒｓ，１Ｈ）、６.６７（ｓ，１Ｈ）、４.７３－４.８１（ｍ，１Ｈ）、４.５０－４.６５（ｍ，２Ｈ）、３.８９－４.１９（ｍ，３Ｈ）、３.４１－３.７１（ｍ，４Ｈ）、２.１１－２.３１（ｍ，１Ｈ）、２.０５（ｄ，Ｊ＝６.５２Ｈｚ，１Ｈ）、１.８４－１.９８（ｍ，１Ｈ）、１.３１－１.３９（ｍ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）　３７８.２
【０２８０】
工程５：６－クロロ－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（４－フルオロテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）アミノ）ニコチンアミド（３００ｍｇ、０.７９４ミリモル）および１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－５－カルボニトリル（１１４ｍｇ、０.７９４ミリモル）の１,４－ジオキサン（６ｍＬ）中溶液に、Cs_2CO_3（７７６ｍｇ、２.３８２ミリモル）およびＸａｎｔｐｈｏｓ（１８４ｍｇ、０.３１８ミリモル）を添加した。該混合物を窒素で１５分間脱気処理に供し、次にPd_2dba_3（２９１ｍｇ、０.３１８ミリモル）を該反応混合物に添加し、５分間再び脱気処理に供した。反応容器を密封し、１１０℃で１６時間加熱した。該反応混合物を冷却し、セライト（登録商標）の小パッドを通して濾過した。濾液を濃縮し、カラムクロマトグラフィーに付し、シリカゲルを通してＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨで溶出して６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（４－フルオロテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）アミノ）ニコチンアミドのジアステレオマー混合物を得た。２種のジアステレオマーをＳＦＣで分離した。
【０２８１】
ジアステレオマー１：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８.９９（ｄ，Ｊ＝８.５３Ｈｚ，１Ｈ）、８.８１－８.８５（ｍ，２Ｈ）、８.６４－８.７０（ｍ，２Ｈ）、８.５３（ｄ，Ｊ＝３.５１Ｈｚ，１Ｈ）、８.２１（ｓ，１Ｈ）、６.９０（ｄ，Ｊ＝４.０２Ｈｚ，１Ｈ）、４.８５（ｓ，２Ｈ）、４.２９－４.４６（ｍ，１Ｈ）、４.００－４.０７（ｍ，１Ｈ）、３.６６－３.９０（ｍ，３Ｈ）、３.５８（ｂｒｓ，１Ｈ）、３.３５－３.４９（ｍ，２Ｈ）、２.０７－２.２０（ｍ，１Ｈ）、１.７７－１.８９（ｍ，１Ｈ）、１.１８（ｄｄ，Ｊ＝５.７７、１.２５Ｈｚ，６Ｈ）；ＬＣ／ＭＳ　４８５.０（Ｍ＋Ｈ）；１５ｍｇ、収率５％
【０２８２】

ジアステレオマー２：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　９.０１（ｄ，Ｊ＝８.０３Ｈｚ，１Ｈ）、８.８９（ｔ，Ｊ＝５.５２Ｈｚ，１Ｈ）、８.８１（ｄ，Ｊ＝２.０１Ｈｚ，１Ｈ）、８.６５－８.６９（ｍ，２Ｈ）、８.５３（ｄ，Ｊ＝４.０２Ｈｚ，１Ｈ）、８.２０（ｓ，１Ｈ）、６.９０（ｓ，１Ｈ）、４.８０－４.９９（ｍ，２Ｈ）、４.３０－４.４７（ｍ，１Ｈ）、４.０４（ｄｔ，Ｊ＝１１.５５、４.５２Ｈｚ，１Ｈ）、３.６６－３.８９（ｍ，３Ｈ）、３.５５－３.６２（ｍ，１Ｈ）、３.４０－３.５０（ｍ，２Ｈ）、２.０６－２.１８（ｍ，１Ｈ）、１.７８－１.９０（ｍ，１Ｈ）、１.１８（ｄｄ，Ｊ＝６.０２、１.５１Ｈｚ，６Ｈ）；ＬＣ／ＭＳ　４８５.０（Ｍ＋Ｈ）；２５ｍｇ、収率６.５％

【０２８３】

実施例１０９および１１０（ジアステレオマー１および２）

【化１１５】



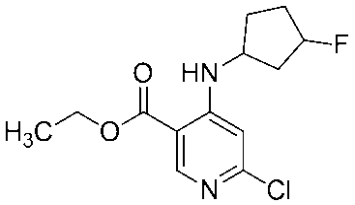
（１０９および１１０）

【０２８４】

工程１：３－アミノシクロペンタノール・塩酸塩（１.０５ｇ、７.６３ミリモル）および４,６－ジクロロニコチン酸エチル（１.６７９ｇ、７.６３ミリモル）のＤＭＡ（１０ｍＬ）中溶液に、ＤＩＰＥＡ（６.６６ｍＬ、３８.２ミリモル）を添加し、次に該反応混合物を１００℃で４時間加熱した。水（５０ｍＬ）を加え、混合物を酢酸エチル（２ｘ１５０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、冷水（２ｘ５０ｍＬ）およびブライン溶液（４０ｍＬ）で洗浄し、次にNa_2SO_4上で乾燥させた。濾液を濃縮し、生成物をシリカゲルを用い、ヘキサン中４０％酢酸エチルで溶出して６－クロロ－４－（（３－ヒドロキシシクロペンチル）アミノ）ニコチン酸エチル（１.５ｇ、５.２７ミリモル、収率６９％）を得、それをキラル分離することなく次の工程に用いた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　ｐｐｍ　８.５４（ｂｒｓ，１Ｈ）、８.０３－８.４２（ｍ，１Ｈ）、６.７８（ｄ，Ｊ＝９.５４Ｈｚ，１Ｈ）、４.６２－４.７７（ｍ，１Ｈ）、３.９９－４.３３（ｍ，４Ｈ）、１.８６－２.２９（ｍ，３Ｈ）、１.３８－１.７８（ｍ，３Ｈ）、１.３１（ｔｄ，Ｊ＝７.０３、１.００Ｈｚ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）２８５.０

【０２８５】

【化１１６】



工程２：６－クロロ－４－（（３－ヒドロキシシクロペンチル）アミノ）ニコチン酸エチル（１.５ｇ、５.２７ミリモル）のＤＣＭ（２０ｍＬ）中溶液に、ＤＡＳＴ（１.３９２ｍＬ、１０.５４ミリモル）を－２０℃でゆっくりと添加した、反応混合物を室温で２時間攪拌した。反応が終了した後、混合物を$NaHCO_3$水溶液でクエンチさせ、ＤＣＭ（５０ｍＬ）で抽出した。有機層を水（３０ｍＬ）およびブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させた。その粗化合物をシリカゲル上にて１：９　ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出して精製し、所望の生成物の２種のジアステレオマーを別個に得た。収量：ジアステレオマー１：５４０ｍｇ、ジアステレオマー２：３２０ｍｇ

【０２８６】

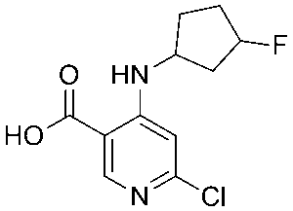
ジアステレオマー１：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）　δ　ｐｐｍ　８.６７（ｓ，１Ｈ）、８.２２（ｂｒｓ，１Ｈ）、６.５８（ｓ，１Ｈ）、５.１６－５.３４（ｍ，１Ｈ）、４.３３（ｑ，Ｊ＝７.０３Ｈｚ，２Ｈ）、４.０６－４.１５（ｍ，１Ｈ）、２.４７－２.６０（ｍ，１Ｈ）、２.３５（ｄｑ，Ｊ＝１３.１８、７.９９Ｈｚ，１Ｈ）、２.００－２.１６（ｍ，２Ｈ）、１.５９－１.８４（ｍ，２Ｈ）、１.３６－１.４１（ｍ，３Ｈ）；ＬＣ／ＭＳ　２８７.０（Ｍ＋Ｈ）

【０２８７】

ジアステレオマー２：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）　δ　ｐｐｍ　８.６７（ｓ，１Ｈ）、８.４２（ｂｒｓ，１Ｈ）、６.５２（ｓ，１Ｈ）、５.１６－５.３３（ｍ，１Ｈ）、４.３０－４.３８（ｍ，２Ｈ）、３.９３－４.００（ｍ，１Ｈ）、１.８１－２.３５（ｍ，６Ｈ）、１.３７（ｔ，Ｊ＝７.０３Ｈｚ，３Ｈ）；ＬＣ／ＭＳ　２８７.０（Ｍ＋Ｈ）

【０２８８】

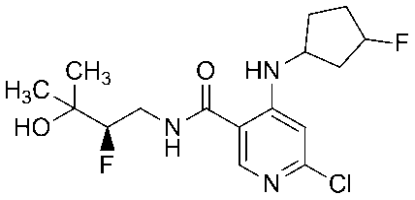
【化１１７】



工程３：６－クロロ－４－（（３－フルオロシクロペンチル）アミノ）ニコチン酸エチル（１.０ｇ、３.４９ミリモル）のＥｔＯＨ（１０ｍＬ）中溶液に、ＬｉＯＨ（０.１６７ｇ、６.９８ミリモル）を２Ｎ水溶液として０℃で添加し、次に室温で３時間攪拌した。反応が終了した後、ＥｔＯＨを除去し、水（１ｍＬ）を添加し、１.５Ｎ　ＨＣｌでｐＨを４の酸性にした。沈殿した固体をフィルター上に集め、キラル分離することなく次の工程に用いた。収量：８８％（０.７９ｇ）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　ｐｐｍ　１３.３７（ｂｒｓ，１Ｈ）、８.５２（ｄ，Ｊ＝９.０４Ｈｚ，１Ｈ）、８.３２（ｄ，Ｊ＝７.０３Ｈｚ，１Ｈ）、６.８３（ｓ，１Ｈ）、５.１７－５.３５（ｍ，１Ｈ）、４.１９（ｄｑ，Ｊ＝１３.６８、６.９９Ｈｚ，１Ｈ）、２.２１－２.４７（ｍ，２Ｈ）、１.７３－２.１７（ｍ，３Ｈ）、１.４７－１.５７（ｍ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）　２５９.０

【０２８９】

【化１１８】

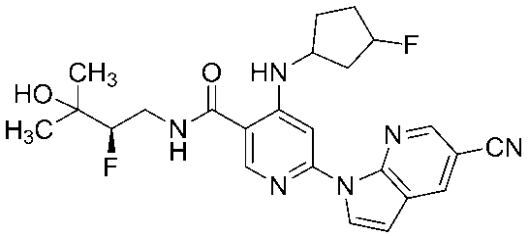


工程４：６－クロロ－４－（（３－フルオロシクロペンチル）アミノ）ニコチン酸（０.９１ｇ、３.５２ミリモル）および（Ｒ）－４－アミノ－３－フルオロ－２－メチルブタン－２－オール（０.５１１ｇ、４.２２ミリモル）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中溶液に、ＤＩＰＥＡ（１.８４３ｍＬ、１０.５５ミリモル）およびＨＡＴＵ（２.６８ｇ、７.０４ミリモル）を添加した。反応混合物を室温で２時間攪拌した。次に反応混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、有機層を冷水水（３ｘ２０ｍＬ）およびブライン（１５ｍＬ）で洗浄した。抽出液をNa_2SO_4上で乾燥させて濃縮し、粗化合物を得、それをシリカゲル上にてヘキサン中６０％ＥｔＯＡｃで溶出して精製し、６－クロロ－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（３－フルオロシクロペンチル）アミノ）ニコチンアミド（０.９８ｇ、２.７１ミリモル、収率７７％）を灰白色固体として得、それをキラル分離することなく次の工程に用いた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　４００ＭＨｚ

、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$：　δ　８.７１（ｔ，Ｊ＝７.２０Ｈｚ，２Ｈ）、８.３８（ｓ，１Ｈ）、６.７１（ｓ，１Ｈ）、５.１４－５.２７（ｍ，１Ｈ）、４.８３（ｓ，１Ｈ）、４.２４－４.３９（ｍ，１Ｈ）、４.０３（ｄ，Ｊ＝２.８０Ｈｚ，１Ｈ）、３.６０－３.６９（ｍ，１Ｈ）、３.３１－３.３７（ｍ，１Ｈ）、２.２５－２.４２（ｍ，１Ｈ）、２.１４－２.１８（ｍ，１Ｈ）、１.５９－１.９７（ｍ，４Ｈ）、１.１５（ｄｄ，Ｊ＝０.８０、６.００Ｈｚ，６Ｈ）、ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）　３６２.２

【０２９０】

【化１１９】



工程５：６－クロロ－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（３－フルオロシクロペンチル）アミノ）ニコチンアミド（１２０ｍｇ、０.３３２ミリモル）および１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－５－カルボニトリル（４７.５ｍｇ、０.３３２ミリモル）の１,４－ジオキサン（６ｍＬ）中溶液に、Ｃｓ$_2$ＣＯ$_3$（３２４ｍｇ、０.９９５ミリモル）およびＸａｎｔｐｈｏｓ（７７ｍｇ、０.１３３ミリモル）を添加した。該混合物を窒素で１５分間脱気処理に供し、次にＰｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（１２１ｍｇ、０.１３３ミリモル）を添加し、再び５分間脱気処理に供した。容器を密封し、反応混合物を１１０℃で１６時間加熱した。反応混合物を冷却し、セライト（登録商標）の小パッドを通して濾過した。濾液を濃縮し、粗材料をカラムクロマトグラフィーに付し、シリカゲルに通し、ＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨで溶出して精製し、６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（４－フルオロテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）アミノ）ニコチンアミドのジアステレオマー混合物を得た。その２種のジアステレオマーをＳＦＣで分離した。

【０２９１】

ジアステレオマー１：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　８.８２－８.８７（ｍ，２Ｈ）、８.７４（ｔ，Ｊ＝５.５２Ｈｚ，１Ｈ）、８.６８（ｓ，１Ｈ）、８.６１（ｓ，１Ｈ）、８.５６（ｄ，Ｊ＝４.０２Ｈｚ，１Ｈ）、８.１６（ｓ，１Ｈ）、６.９０（ｄ，Ｊ＝４.０２Ｈｚ，１Ｈ）、５.１８－５.３７（ｍ，１Ｈ）、４.２８－４.４５（ｍ，１Ｈ）、４.０６（ｂｒｓ，１Ｈ）、３.６３－３.８０（ｍ，１Ｈ）、３.３５－３.４８（ｍ，１Ｈ）、２.４３（ｄｄ，Ｊ＝８.０３、５.０２Ｈｚ，１Ｈ）、２.２８－２.３７（ｍ，１Ｈ）、１.７２－２.１１（ｍ，４Ｈ）、１.１７（ｄｄ，Ｊ＝５.７７、１.２５Ｈｚ，６Ｈ）；ＬＣ／ＭＳ　４６９.２（Ｍ＋Ｈ）；ＨＰＬＣ　条件Ａ、ＲＴ　８.０１５分；２０ｍｇ、収率１３％

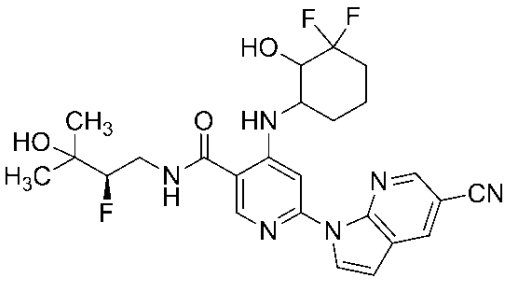
【０２９２】

ジアステレオマー２：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　８.８２－８.８７（ｍ，２Ｈ）、８.７４（ｔ，Ｊ＝５.５２Ｈｚ，１Ｈ）、８.６８（ｄ，Ｊ＝２.０１Ｈｚ，１Ｈ）、８.６２（ｓ，１Ｈ）、８.５６（ｄ，Ｊ＝４.０２Ｈｚ，１Ｈ）、８.１６（ｓ，１Ｈ）、６.９０（ｄ，Ｊ＝３.５１Ｈｚ，１Ｈ）、５.１９－５.３７（ｍ，１Ｈ）、４.８３（ｓ，１Ｈ）、４.２８－４.４５（ｍ，１Ｈ）、４.０２－４.１１（ｍ，１Ｈ）、３.６４－３.８１（ｍ，１Ｈ）、３.３４－３.４６（ｍ，１Ｈ）、２.５３－２.５９（ｍ，１Ｈ）、２.２８－２.３７（ｍ，１Ｈ）、１.７２－２.１０（ｍ，４Ｈ）、１.１７（ｄｄ，Ｊ＝６.２７、１.２５Ｈｚ，６Ｈ）；ＬＣ／ＭＳ　４６９.２（Ｍ＋Ｈ）；ＨＰＬＣ　条件Ａ、ＲＴ　７.９９３分；２０ｍｇ、収率１４％

【０２９３】

実施例１１１および１１２（ジアステレオマー１および２）

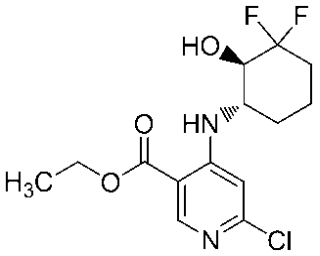
【化１２０】



（１１１および１１２）

【０２９４】

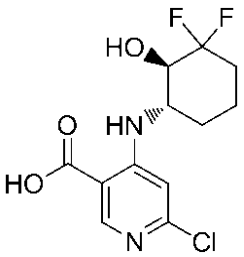
【化１２１】



工程１：４,６－ジクロロニコチン酸エチル（６５０ｍｇ、２.９５ミリモル）のＤＭＡ（１０ｍＬ）中攪拌溶液に、（１Ｓ,６Ｒ）－６－アミノ－２,２－ジフルオロシクロヘキサノール（４９１ｍｇ、３.２５ミリモル）およびＤＩＰＥＡ（２.０６４ｍＬ、１１.８２ミリモル）を添加した。反応混合物を１３０℃で２時間加熱し、室温に冷却した。ＤＭＡを真空下で除去し、残渣を酢酸エチルと水との間に分配した。層を分け、有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過して蒸発させた。生成物をシリカゲルカラムにより１０％酢酸エチル／石油エーテルを用いて精製し、所望の生成物を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　３３５.３（Ｍ＋Ｈ）

【０２９５】

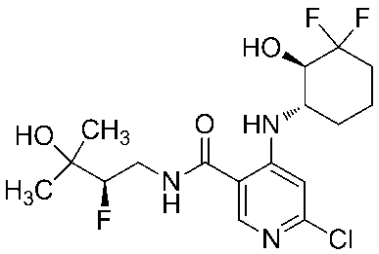
【化１２２】



工程２：６－クロロ－４－（（（１Ｓ,２Ｒ）－３,３－ジフルオロ－２－ヒドロキシシクロヘキシル）アミノ）ニコチン酸エチル（７００ｍｇ、２.０９１ミリモル）のエタノール（５ｍＬ）、ＴＨＦ（１０ｍＬ）および水（５ｍＬ）中攪拌溶液に、水酸化リチウム・一水和物（２６３ｍｇ、６.２７ミリモル）を添加し、２５℃で２時間攪拌した。反応混合物を蒸発乾固させ、１.５Ｎ　ＨＣｌで中和して白色固体を得、それを濾過し、乾燥させて所望の生成物を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　３０７.３（Ｍ＋Ｈ）

【０２９６】

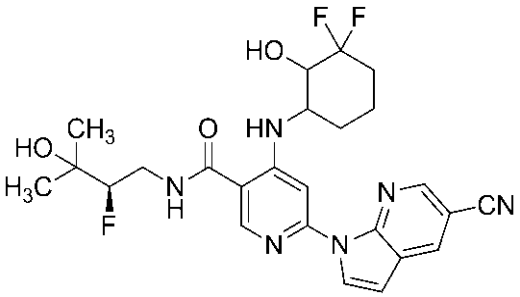
【化１２３】



工程３：６－クロロ－４－（（（１Ｓ,２Ｒ）－３,３－ジフルオロ－２－ヒドロキシシクロヘキシル）アミノ）ニコチン酸（５００ｍｇ、１.６３０ミリモル）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、（Ｒ）－４－アミノ－３－フルオロ－２－メチルブタン－２－オール（１９８ｍｇ、１.６３０ミリモル）、ＤＩＰＥＡ（０.７１２ｍＬ、４.０８ミリモル）およびＨＡＴＵ（６２０ｍｇ、１.６３０ミリモル）を添加した。混合物を２５℃で１４時間攪拌した。反応混合物を蒸発乾固させ、酢酸エチル（３回）で抽出した。有機層を合わせ、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮させた。残渣をカラムクロマトグラフィーに付し、２％ＭｅＯＨ：ＤＣＭを用いて精製し、所望の生成物（５５０ｍｇ、収率８２％）を単離した。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４１０.４（Ｍ＋Ｈ）

【０２９７】

【化１２４】



工程４：６－クロロ－４－（（３,３－ジフルオロ－２－ヒドロキシシクロヘキシル）アミノ）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（１００ｍｇ、０.２４４ミリモル）、１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－５－カルボニトリル（３４.９ｍｇ、０.２４４ミリモル）、Ｘａｎｔｐｈｏｓ（８５ｍｇ、０.１４６ミリモル）およびCs_2CO_3（１５９ｍｇ、０.４８８ミリモル）の１,４－ジオキサン（１０ｍＬ）中撹拌溶液を５分間脱気処理に供した。$Pd_2(dba)_3$（６７.０ｍｇ、０.０７３ミリモル）を加え、その混合物をさらに５分間脱気処理に供し、次に１１０℃で１２時間加熱した。反応混合物を濾過し、蒸発させ、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、３％ＭｅＯＨ：ＤＣＭを用いて精製し、所定のジアステレオマーの混合物の生成物（５５ｍｇ）を単離し、それをキラル分離に供し、所望のキラル化合物を得た。

【０２９８】

ジアステレオマー１：^1H　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、メタノール－d_4）　δ　８.７１（ｄ，Ｊ＝２.０１Ｈｚ，１Ｈ）、８.５２（ｓ，１Ｈ）、８.４７－８.５０（ｍ，２Ｈ）、８.２８（ｓ，１Ｈ）、６.８６（ｄ，Ｊ＝４.０２Ｈｚ，１Ｈ）、４.３６－４.５４（ｍ，１Ｈ）、３.７９－３.９９（ｍ，３Ｈ）、３.４３－３.５７（ｍ，２Ｈ）、２.１５－２.４０（ｍ，２Ｈ）、１.６７－１.９９（ｍ，３Ｈ）、１.４８－１.６３（ｍ，１Ｈ）、１.３２（ｄ，Ｊ＝１.５１Ｈｚ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　５１７.４（Ｍ＋Ｈ）、２６ｍｇ（収率２０％）

【０２９９】

ジアステレオマー２：^1H　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、メタノール－d_4）　δ　８.７１（ｄ，Ｊ＝２.００Ｈｚ，１Ｈ）、８.５２（ｓ，１Ｈ）、８.４８－８.４９（ｍ，２Ｈ）、８.２８（ｓ，１Ｈ）、６.８６（ｄ，Ｊ＝４.００Ｈｚ，１Ｈ）、４.４５（ｄｄｄ，Ｊ

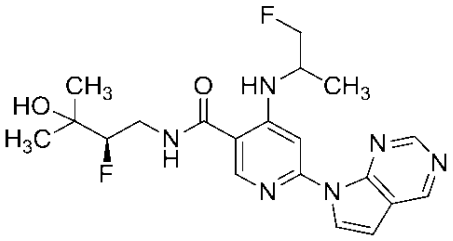
＝２．４０、９．２０、４８．８０Ｈｚ，１Ｈ）、３．８２－３．９８（ｍ，３Ｈ）、３．４５－３．５５（ｍ，１Ｈ）、２．１８－２．３９（ｍ，２Ｈ）、１．８２－１．９９（ｍ，２Ｈ）、１．７４－１．８１（ｍ，１Ｈ）、１．５４－１．６９（ｍ，１Ｈ）、１．３１－１．３２（ｍ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　５１７．４（Ｍ＋Ｈ）；２５ｍｇ（収率１９％）

【０３００】

実施例１１３

Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（１－フルオロプロパン－２－イル）アミノ）－６－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ニコチンアミド

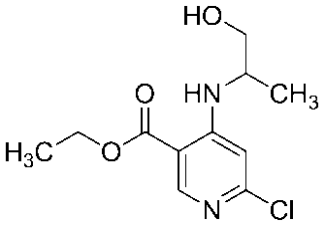
【化１２５】



（１１３）

【０３０１】

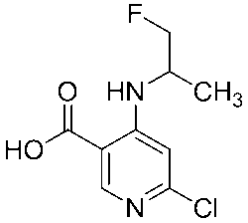
【化１２６】



工程１：密封したバイアルにおいて、４，６－ジクロロニコチン酸エチル（２７０ｍｇ、１．２２７ミリモル）、１－アミノプロパン－２－オール（１１１ｍｇ、１．４７２ミリモル）およびＤＩＰＥＡ（０．２６２ｍＬ、１．４７２ミリモル）を２－プロパノール（１ｍＬ）中で撹拌し、１００℃で３時間加熱した。該混合物を室温に冷却し、濃縮し、フラッシュカラムで溶出液としてヘキサン中２０－４０％ＥｔＯＡｃを用いて精製した。６－クロロ－４－（（２－ヒドロキシプロピル）アミノ）ニコチン酸エチル（２６９ｍｇ、１．０４０ミリモル、収率８５％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）　δ　９．３４（ｓ，１Ｈ）、９．１４（ｂｒｓ，１Ｈ）、７．９７（ｓ，１Ｈ）、５．０４（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ）、４．８１（ｄｔ，Ｊ＝６．５、３．４Ｈｚ，１Ｈ）、４．０４－３．９４（ｍ，１Ｈ）、３．９１－３．８２（ｍ，１Ｈ）、３．１１（ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，１Ｈ）、２．５７（ｓ，１Ｈ）、２．０８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）、２．０２（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ　２５９．０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

【０３０２】

【化１２７】

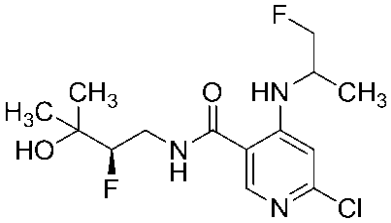


工程２：６－クロロ－４－（（１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）ニコチン酸エチル（２７０ｍｇ、１．０４４ミリモル）の－４０℃でのＤＣＭ（１０ｍＬ）中溶液に、ＤＡＳＴ（０．２７６ｍＬ、２．０８７ミリモル）を添加し、その混合物を室温で１時間撹拌し、室温に加温し、一夜撹拌した。反応物を炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチさせた。該混合物をＤＣＭ（５０ｍＬ）で抽出し、濃縮して黄色固体を得た。該エステルを

ＴＨＦ（２ｍＬ）およびＭｅＯＨ（２ｍＬ）の混合溶媒中の水酸化ナトリウム（１Ｎ、４.１７ｍＬ、４.１７ミリモル）にて室温にて一夜加水分解に付し、その反応混合物を１Ｎ　ＨＣｌで中和した。生成物が混合物より沈殿した。固体を濾過により集め、水およびエーテルで洗浄し、真空下で乾燥させて６－クロロ－４－（（１－フルオロプロパン－２－イル）アミノ）ニコチン酸（１８９ｍｇ、０.８１２ミリモル、収率７８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１３.４０（ｂｒｓ，１Ｈ）、８.５２（ｓ，１Ｈ）、８.４０（ｄ，Ｊ＝７.２Ｈｚ，１Ｈ）、７.９２（ｓ，１Ｈ）、４.５９－４.３６（ｍ，２Ｈ）、４.１９－４.１１（ｍ，１Ｈ）、２.２１（ｄ，Ｊ＝６.４Ｈｚ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ　２３３.０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

【０３０３】

【化１２８】



工程３：６－クロロ－４－（（１－フルオロプロパン－２－イル）アミノ）ニコチン酸（１８９ｍｇ、０.８１２ミリモル）のＤＭＦ（１ｍＬ）中溶液に、（Ｒ）－４－アミノ－３－フルオロ－２－メチルブタン－２－オール（１０３ｍｇ、０.８５３ミリモル）、ＢＯＰ（３９６ｍｇ、０.８９４ミリモル）およびＤＩＰＥＡ（０.３０１ｍＬ、１.７０６ミリモル）を添加した。混合物を室温で１時間攪拌し、次に水を加え、ＥｔＯＡｃで抽出し、水性ＮａＨＣＯ$_{3}$およびブラインで洗浄して濃縮した。生成物をフラッシュクロマトグラフィーに付し、シリカゲル（溶出液としてヘキサン中３０％ＥｔＯＡｃ）を通して精製し、６－クロロ－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（１－フルオロプロパン－２－イル）アミノ）ニコチンアミド（２２１ｍｇ、０.６５８ミリモル、収率８１％）を得た。ＬＣＭＳ　３３６.１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

【０３０４】

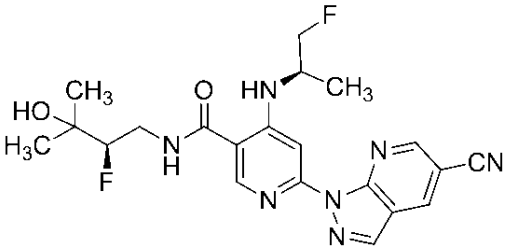
工程４：６－クロロ－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（１－フルオロプロパン－２－イル）アミノ）ニコチンアミド（２０ｍｇ、０.０６０ミリモル）のｔ－ＢｕＯＨ（０.６ｍＬ）およびＤＭＡ（０.１ｍＬ）中溶液に、７Ｈ－ピロロ［２,３－ｄ］ピリミジン（７.８０ｍｇ、０.０６６ミリモル）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（０.９６０ｍｇ、１.７８７マイクロモル）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓプレ触媒（１.４２８ｍｇ、１.７８７マイクロモル）およびＫ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（２４.６６ｍｇ、０.１７９ミリモル）を添加した。その混合物のバイアルをＮ$_{2}$でパージし、密封し、１３５℃で１時間加熱し、室温に冷却した。残渣をプレパラティブＨＰＬＣに付して精製し、ジアステレオマーのＮ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（１－フルオロプロパン－２－イル）アミノ）－６－（７Ｈ－ピロロ［２,３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ニコチンアミド（７.３ｍｇ、０.０１６ミリモル、収率２７.５％）の混合物を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　９.１７（ｓ，１Ｈ）、９.０１（ｓ，１Ｈ）、８.９０（ｂｒｓ，１Ｈ）、８.８１（ｔ，Ｊ＝５.４Ｈｚ，１Ｈ）、８.６１（ｓ，１Ｈ）、８.４４（ｄ，Ｊ＝４.０Ｈｚ，１Ｈ）、８.１３（ｓ，１Ｈ）、６.９１（ｓ，１Ｈ）、５.１０－４.９１（ｍ，１Ｈ）、４.４５－４.２８（ｍ，１Ｈ）、３.８３－３.４９（ｍ，２Ｈ）、２.８８（ｓ，１Ｈ）、２.７３（ｓ，１Ｈ）、１.４７－１.３６（ｍ，３Ｈ）、１.１８（ｄ，Ｊ＝６.４Ｈｚ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ　４１９.２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$；ＨＰＬＣ　ｒｔ　１.３９分、条件Ｅ

【０３０５】

実施例１１４

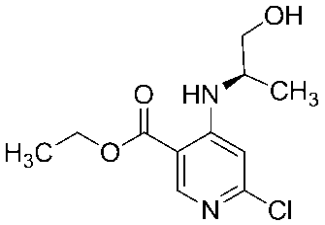
６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（Ｒ）－１－フルオロ

プロパン－２－イル）アミノ）ニコチンアミド
【化１２９】



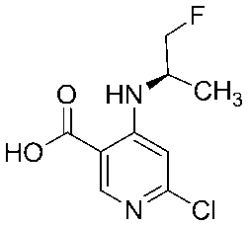
（１１４）

【０３０６】
【化１３０】



工程１：密封したバイアルにて、４,６－ジクロロニコチン酸エチル（４００ｍｇ、１.８１８ミリモル）、（Ｒ）－２－アミノプロパン－１－オール（１５０ｍｇ、２.０００ミリモル）およびＤＩＰＥＡ（０.６７８ｍＬ、３.８２ミリモル）のイソプロパノール（２ｍＬ）中撹拌混合物を１００℃で一夜加熱した。混合物を濃縮した。残渣をフラッシュカラムに付し、ヘキサン中３０－６０％ＥｔＯＡｃを用いて精製し、（Ｒ）－６－クロロ－４－（（１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）ニコチン酸エチル（４１８ｍｇ、１.６１６ミリモル、収率８９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）　δ　９.３４（ｓ，１Ｈ）、９.１４（ｂｒｓ，１Ｈ）、７.９７（ｓ，１Ｈ）、５.０４（ｑ，Ｊ＝７.２Ｈｚ，２Ｈ）、４.８１（ｄｔ，Ｊ＝６.５、３.４Ｈｚ，１Ｈ）、４.０４－３.９４（ｍ，１Ｈ）、３.９１－３.８２（ｍ，１Ｈ）、３.１１（ｄ，Ｊ＝４.２Ｈｚ，１Ｈ）、２.５７（ｓ，１Ｈ）、２.０８（ｔ，Ｊ＝７.２Ｈｚ，３Ｈ）、２.０２（ｄ，Ｊ＝６.４Ｈｚ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ　２５９.０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

【０３０７】
【化１３１】

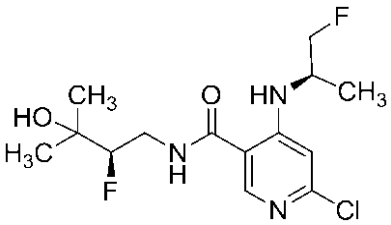


工程２：（Ｒ）－６－クロロ－４－（（１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）ニコチン酸エチル（０.３９ｇ、１.５０８ミリモル）の－７８℃でのＤＣＭ（１０ｍＬ）中溶液に、ＤＡＳＴ（０.３９８ｍＬ、３.０２ミリモル）を添加した。該混合物を撹拌し、一夜にわたって室温に加温した。反応物を$NaHCO_3$でクエンチさせ、ＤＣＭ（３０ｍＬ）で抽出し、水性$NaHCO_3$およびブラインで洗浄して濃縮した。その残渣にＴＨＦ（２ｍＬ）、ＭｅＯＨ（２ｍＬ）および１Ｎ　ＮａＯＨ（６.０３ｍＬ、６.０３ミリモル）を添加した。該混合物を室温で３時間撹拌し、次に１Ｎ　ＨＣｌで中和した。沈殿した固体を濾過し、乾燥させて（Ｒ）－６－クロロ－４－（（１－フルオロプロパン－２－イル）アミノ）ニコチン酸（２００ｍｇ、０.８６０ミリモル、収率５７.０％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１３.４０（ｂｒｓ，１Ｈ）、８.５２（ｓ，１Ｈ）、８.４０（ｄ，Ｊ＝７.２Ｈｚ，１Ｈ）、７.９２（ｓ，１Ｈ）、４.５９－４.３６（ｍ，２Ｈ）、４.１９－４.１１（ｍ，１Ｈ）、２.２１（ｄ

，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）＝２３３．２（Ｍ＋Ｈ）

【０３０８】

【化１３２】



工程３：（Ｒ）－６－クロロ－４－（（１－フルオロプロパン－２－イル）アミノ）ニコチン酸（４０ｍｇ、０．１７２ミリモル）のＴＨＦ（２ｍＬ）中溶液に、（Ｒ）－４－アミノ－３－フルオロ－２－メチルブタン－２－オール（２０．８３ｍｇ、０．１７２ミリモル）、ＢＯＰ（８４ｍｇ、０．１８９ミリモル）、ＤＩＰＥＡ（０．０６３ｍＬ、０．３６１ミリモル）を加え、混合物を室温で２時間攪拌して濃縮した。残渣をフラッシュカラムに付し、ヘキサン中３０－６０％ＥｔＯＡｃを用いて精製し、６－クロロ－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（Ｒ）－１－フルオロプロパン－２－イル）アミノ）ニコチンアミド（４３ｍｇ、０．１２８ミリモル、収率７４．５％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）＝４１６．２（Ｍ＋Ｈ）；ＨＰＬＣ　ｒｔ　１．２５分、条件Ｅ

【０３０９】

工程４：密封したバイアルにて、６－クロロ－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（Ｒ）－１－フルオロプロパン－２－イル）アミノ）ニコチンアミド（２０ｍｇ、０．０６０ミリモル）、１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－５－カルボニトリル（９．０１ｍｇ、０．０６３ミリモル）、ジ－tert－ブチル（２’，４’，６’－トリイソプロピル－３，４，５，６－テトラメチル－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）ホスフィンオキシド（８．８８ｍｇ、０．０１８ミリモル）、$Pd_2(dba)_3$（８．１８ｍｇ、８．９３マイクロモル）、K_2CO_3（２４．７０ｍｇ、０．１７９ミリモル）のジオキサン（１ｍＬ）中混合物を窒素でパージし、攪拌し、１００℃で一夜加熱した。混合物を冷却して濃縮した。残渣をプレパラティブＨＰＬＣに供して精製し、６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（Ｒ）－１－フルオロプロパン－２－イル）アミノ）ニコチンアミド（５．１ｍｇ、１０．９３マイクロモル、収率１８．３４％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）　δ　９．０３（ｓ，１Ｈ）、８．９９（ｓ，１Ｈ）、８．８６（ｂｒｓ，１Ｈ）、８．８３－８．７８（ｍ，１Ｈ）、８．６３（ｍ，２Ｈ）、７．４０－７．３４（ｍ，１Ｈ）、５．０２－４．８５（ｍ，２Ｈ）、４．４７－４．２７（ｍ，１Ｈ）、３．８３－３．６３（ｍ，１Ｈ）、１．３８（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ）、１．３３（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ）、１．２５（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ）、１．１７（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，９Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）＝４４３．２（Ｍ＋Ｈ）；ＨＰＬＣ　ｒｔ　１．２７分、条件Ｅ

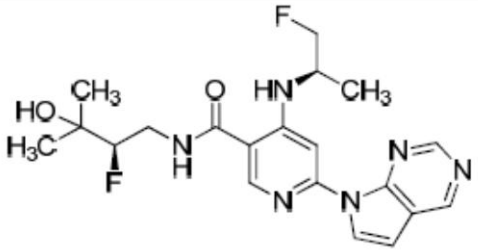
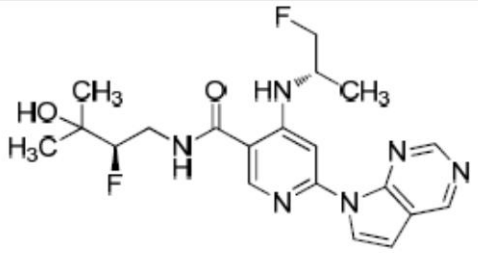
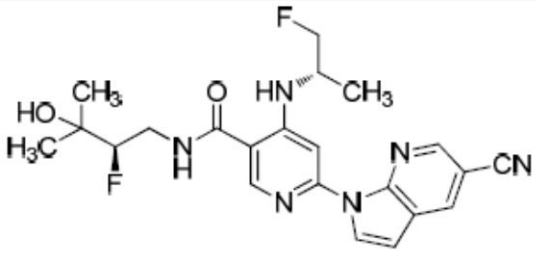
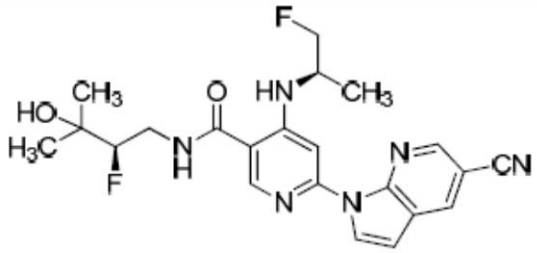
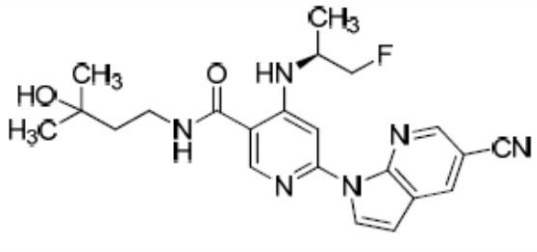
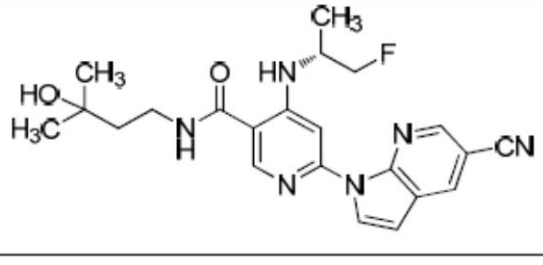
【０３１０】

表６に挙げられる実施例は、実施例１１５－１２２についての一般的方法に従って、適切な出発材料およびアミンを用いて調製された。

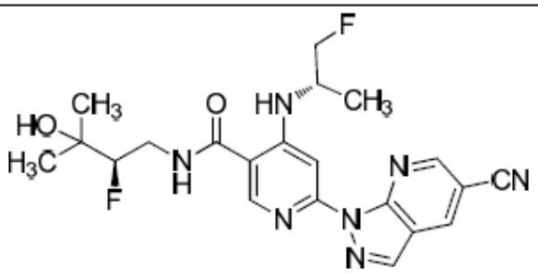
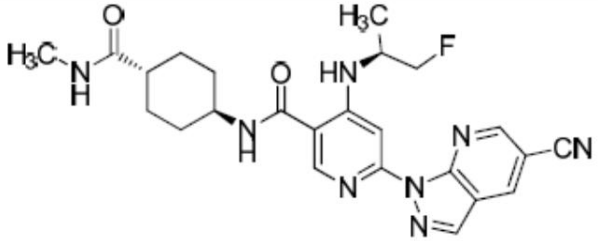
【０３１１】

【表６－１】

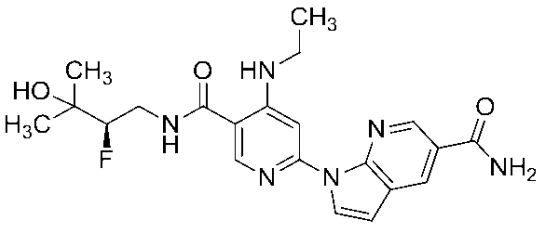
表６

Ex. No.	構造式	HPLC rt (分)	HPLC 条件	LCMS
115		1.24	E	419.2
116		1.29	E	419.2
117		1.56	E	443.3
118		1.56	E	443.3
119		1.65	E	425.2
120		1.57	E	425.3

【表６－２】

Ex. No.	構造式	HPLC rt (分)	HPLC 条件	LCMS
121		1.32	E	444.1
122		6.45	B	479.4

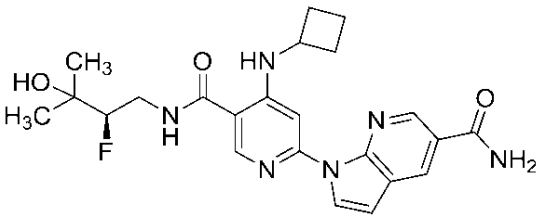
【０３１２】
実施例１２３
（Ｒ）－１－（４－（エチルアミノ）－５－（（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）カルバモイル）ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－カルボキシアミド
【化１３３】



（１２３）

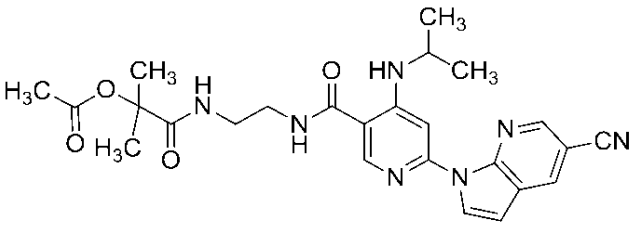
【０３１３】
（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（エチルアミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（２５ｍｇ、０．０６１ミリモル）の室温でのＤＭＳＯ（１ｍＬ）中撹拌溶液に、５Ｍ　ＫＯＨ（０．０６１ｍＬ、０．３０５ミリモル）を、ついで３５％過酸化水素（６９．１ｍｇ、０．６０９ミリモル）を添加した。１時間後、反応混合物を濾過し、次に濾液を濃縮し、プレパラティブＨＰＬＣに付して精製し、生成物の（Ｒ）－１－（４－（エチルアミノ）－５－（（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）カルバモイル）ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－カルボキシアミド（３．３ｍｇ、収率１２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．９４（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ）、８．７３（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ）、８．６０－８．５１（ｍ，３Ｈ）、８．４７（ｄ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，１Ｈ）、８．２９（ｓ，１Ｈ）、８．１４（ｂｒｓ，１Ｈ）、７．９５（ｓ，１Ｈ）、７．４８（ｂｒｓ，１Ｈ）、６．８４（ｄ，Ｊ＝３．７Ｈｚ，１Ｈ）、６．６０－６．５８（ｍ，１Ｈ）、４．８５（ｓ，１Ｈ）、４．４４－４．２８（ｍ，１Ｈ）、３．８１－３．６３（ｍ，１Ｈ）、３．４５－３．３６（ｍ，１Ｈ）、１．３０（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）、１．１７（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４２９．１；ＨＰＬＣ　ｒｔ　１．２２分、条件Ｅ

【０３１４】
実施例１２４
（Ｒ）－１－（４－（シクロブチルアミノ）－５－（（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）カルバモイル）ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－５－カルボキシアミド
【化１３４】



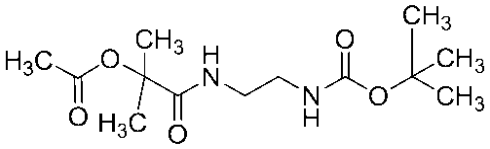
（１２４）

【０３１５】
実施例１２４は、実施例１２３についての一般的操作に従って、必要に応じて合成にて必須となるアミンを代わりに用いて調製された。ＬＣＭＳ　４５５.１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$；ＨＰＬＣ　ｒｔ　１.４１分、条件Ｅ
【０３１６】
実施例１２５
酢酸１－（（２－（６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド）エチル）アミノ）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル
【化１３５】



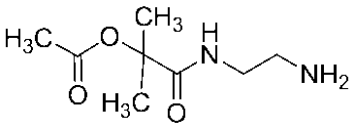
（１２５）

【０３１７】
【化１３６】



工程１：酢酸１－クロロ－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル（２.０ｇ、１２.１５ミリモル）のＤＣＭ（２０ｍＬ）およびＴＥＡ（３.３９ｍＬ、２４.３０ミリモル）中混合物に、（２－アミノエチル）カルバミン酸tert－ブチル（１.９５ｇ、１２.１５ミリモル）を０℃で添加した。反応混合物を室温で２時間攪拌し、ついでＤＣＭで希釈し、水で洗浄した。有機層を乾燥（Na_2SO_4）させ、濾過して濃縮し、酢酸１－（（２－（（tert－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）アミノ）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル（２.７ｇ、９.３６ミリモル、収率７７％）を褐色油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）　δ　６.８５（ｂｒｓ，１Ｈ）、４.９１（ｂｒｓ，１Ｈ）、３.３６（ｍ，４Ｈ）、２.１０（ｓ，３Ｈ）、１.６０（ｓ，６Ｈ）、１.４４（ｓ，９Ｈ）；ＬＣＭＳ　２８９.４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$
【０３１８】

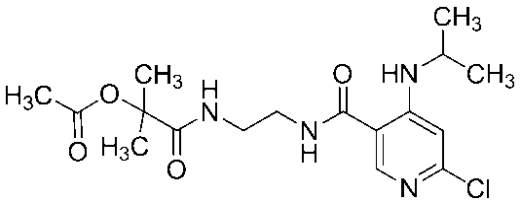
【化１３７】



工程２：酢酸１－（（２－（（tert－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）アミノ）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル（２.５ｇ、８.６７ミリモル）を１,４－ジオキサン（１０ｍＬ）に溶かし、－１０℃に冷却し、ＨＣｌ（０.１３２ｍＬ、４.３４ミリモル、ジオキサン中４Ｎ）を滴下して加えた。次に反応混合物を室温で１時間攪拌させた。反応混合物を濃縮し、乾燥させて酢酸（（２－アミノエチル）アミノ）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル（１.５ｇ、７.９７ミリモル、収率９２％）を得、それをさらに精製することなく用いた。

【０３１９】

【化１３８】



工程３：６－クロロ－４－（イソプロピルアミノ）ニコチン酸（０.５ｇ、２.３２９ミリモル）および酢酸１－（（２－アミノエチル）アミノ）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル（０.４３８ｇ、２.３２９ミリモル）をＤＭＦ（１０ｍＬ）に溶かし、ＤＩＰＥＡ（２.０３４ｍＬ、１１.６５ミリモル）およびＨＡＴＵ（０.８８６ｇ、２.３２９ミリモル）を添加し、反応混合物を室温で一夜攪拌した。反応混合物からすべての溶媒を除去し、粗生成物をＩＳＣＯ（２４ｇシリカカラム、ＭｅＯＨ／$CHCl_3$）に付して精製し、酢酸１－（（２－（６－クロロ－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド）エチル）アミノ）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル（０.７３ｇ、収率８１％）を無色ゲルとして得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）　δ　８.２９（ｓ，１Ｈ）、６.７１（ｓ，１Ｈ）、３.７７－３.７１（ｍ，１Ｈ）、３.４９－３.３２（ｍ，４Ｈ）、２.０２（ｓ，３Ｈ）、１.５５（ｓ，６Ｈ）、１.４１（ｄ，６Ｈ，Ｊ＝８Ｈｚ）；ＬＣＭＳ　３８５.４（Ｍ＋Ｈ）$^+$

【０３２０】

工程４：酢酸１－（（２－（６－クロロ－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド）エチル）アミノ）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル（０.０７ｇ、０.１８２ミリモル）および１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－５－カルボニトリル（０.０２６ｇ、０.１８２ミリモル）を１,４－ジオキサン（１０ｍＬ）に溶かした。この混合物に、Na_2CO_3（０.０１９ｇ、０.１８２ミリモル）および水（１ｍＬ）を加えた。容器をN_2でパージし、Ｘａｎｔｐｈｏｓ（０.１０５ｇ、０.１８２ミリモル）を、つづいて$Pd_2(dba)_3$（０.１６７ｇ、０.１８２ミリモル）を添加した。反応混合物を１１０℃で１８時間加熱し、ついで室温に冷却した。生成物をカラムクロマトグラフィーを通して分離し、プレパラティブＨＰＬＣを介して再度精製し、生成物（２７ｍｇ、収率３０％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$MeOD_4$）　δ　８.７（ｓ，１Ｈ）、８.４９－８.４７（ｍ，３Ｈ）、８.１８（ｓ，１Ｈ）、６.８５（６、１Ｈ，Ｊ＝４Ｈｚ）、３.９１－３.８８（ｍ，１Ｈ）、３.５４－３.５０（ｍ，２Ｈ），３.４６－３.４３（ｍ，２Ｈ）、２.０８（ｓ，３Ｈ）、１.５７（ｓ，６Ｈ）、１.３８（ｄ，６Ｈ，Ｊ＝８Ｈｚ）；ＬＣＭＳ　４９０.２（Ｍ＋Ｈ）$^+$

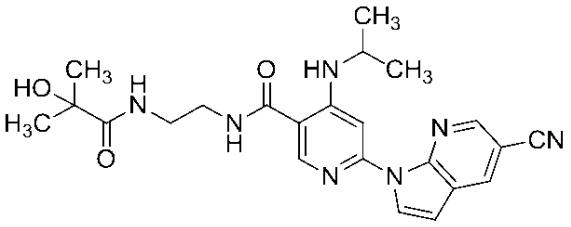
【０３２１】

実施例１２６

６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－（２

－ヒドロキシ－２－メチルプロパンアミド）エチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド

【化１３９】



（１２６）

【０３２２】

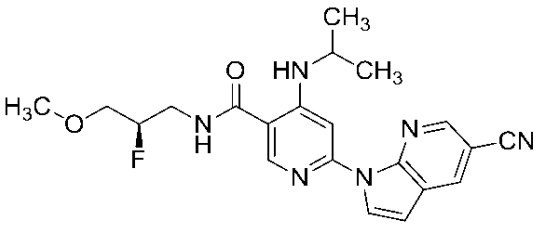
酢酸１－（（２－（６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド）エチル）アミノ）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル（０．１ｇ、０．２０３ミリモル）のＭｅＣＮ（１０ｍＬ）中溶液に、K_2CO_3（０．０５６ｇ、０．４０７ミリモル）を添加した。混合物を室温で３０分間攪拌した。混合物を濾過し、残渣を濃縮して、プレパラティブＴＬＣに付して精製し、生成物（１１ｍｇ、収率１２％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$MeOD_4$）　δ　^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、CD_3OD）　δ　８．７（ｓ，１Ｈ）、８．４７－８．４４（ｍ，３Ｈ）、８．１５（ｓ，１Ｈ）、６．８３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝４Ｈｚ）、３．９０－３．８５（ｍ，１Ｈ）、３．５２－３．４４（ｍ，４Ｈ）、１．３７－１．３５（ｍ，１２Ｈ）；ＬＣＭＳ　４５０．２（Ｍ＋Ｈ）$^+$

【０３２３】

実施例１２７

（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－メトキシプロピル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド

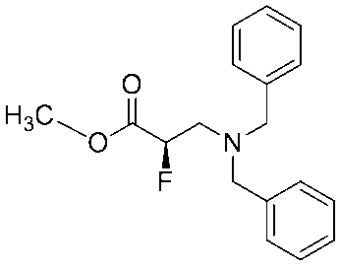
【化１４０】



（１２７）

【０３２４】

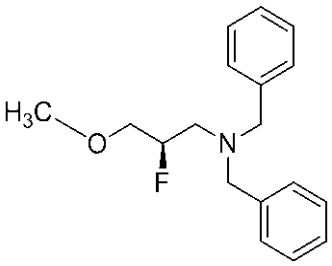
【化１４１】



工程１：（Ｒ）－３－（ジベンジルアミノ）－２－フルオロプロパン酸メチル（１．００ｇ、３．３２ミリモル）の０℃での無水ＴＨＦ（１５ｍＬ）中撹拌溶液に、ＴＨＦ中２Ｎテトラヒドロホウ酸リチウム（１．６５９ｍＬ、３．３２ミリモル）を添加した。反応混合物を室温で４８時間攪拌し、ついでNH_4Cl飽和水溶液を添加してクエンチさせた。生成物を酢酸エチルで抽出し、有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濃縮して（Ｒ）－３－（ジベンジルアミノ）－２－フルオロプロパン－１－オール（８００ｍｇ、収率７９％）を無色油として得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝２７４．３

【０３２５】

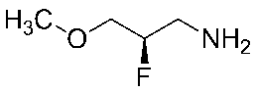
【化１４２】



工程２：（Ｒ）－３－（ジベンジルアミノ）－２－フルオロプロパン－１－オール（４００ｍｇ、１．４６３ミリモル）の０℃、窒素下でのＴＨＦ（１０ｍＬ）およびＤＭＦ（１０ｍＬ）中攪拌溶液に、ＮａＨ（７０．２ｍｇ、１．７５６ミリモル）を添加した。１０分後、ヨードメタン（０．０９２ｍＬ、１．４６３ミリモル）を添加した。さらに３０分経過した後、さらなるＮａＨ（７０．２ｍｇ、１．７５６ミリモル）を添加した。さらに１０分経過した後、ヨードメタン（０．０９２ｍＬ、１．４６３ミリモル）を再び添加した。水を滴下して加えることで反応物を注意してクエンチさせた。該混合物を酢酸エチルで希釈し、１０％ＬｉＣｌ（２ｘ）、炭酸水素ナトリウム飽和溶液（１ｘ）で、最後に１０％ＬｉＣｌ（１ｘ）で濯いだ。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濃縮して（Ｒ）－Ｎ,Ｎ－ジベンジル－２－フルオロ－３－メトキシプロパン－１－アミン（４００ｍｇ、８６％）を無色油として得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝２８７．７

【０３２６】

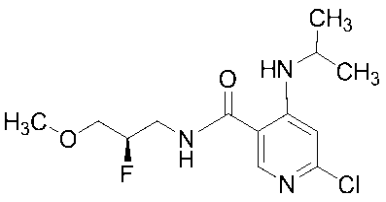
【化１４３】



工程３：窒素雰囲気下、パール瓶に１０％Ｐｄ／Ｃ（７４．１ｍｇ、０．０７０ミリモル）を注意して入れ、その触媒をメタノール（１０ｍＬ）で注意してウェットな状態にした。容器に（Ｒ）－Ｎ,Ｎ－ジベンジル－２－フルオロ－３－メトキシプロパン－１－アミン（４００ｍｇ、１．３９２ミリモル）のメタノール（１０ｍＬ）溶液を入れ、容器を真空下でエバキュエートし、窒素で減圧させることにより該混合物を脱気処理に付した。混合物を５０ｐｓｉの下で４時間振盪させた。該混合物を上記されるように脱気処理に付し、該反応混合物を窒素下でファイバーグラスのフィルターペーパーを通して濾過した。濾過ケーキをメタノール（２５ｍＬ）で徹底して濯ぎ、濾液を真空下で濃縮し、（Ｒ）－２－フルオロ－３－メトキシプロパン－１－アミン（１２５ｍｇ、収率７５％）を無色油の生成物として得た。

【０３２７】

【化１４４】



工程４：６－クロロ－４－（イソプロピルアミノ）ニコチン酸（２５０ｍｇ、１．１６７ミリモル）、ＢＯＰ（５１６ｍｇ、１．１６７ミリモル）およびＴＥＡ（０．３２５ｍＬ、２．３３４ミリモル）の２５℃でのＤＭＦ（５ｍＬ）中攪拌溶液に、（Ｒ）－２－フルオロ－３－メトキシプロパン－１－アミン（１２５ｍｇ、１．１６７ミリモル）を添加した。２０時間後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、１０％ＬｉＣｌ（２ｘ）、炭酸水素ナトリウム飽和溶液（１ｘ）で、最後に１０％ＬｉＣｌ（１ｘ）で濯いだ。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濃縮して（Ｒ）－６－クロロ－Ｎ－（２－フルオロ－３－メトキシプロピル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（３００ｍｇ、収率７１％）を

黄褐色固体として得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝３０４．２

【０３２８】

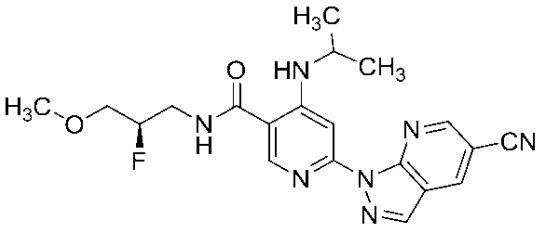
工程５：磁気攪拌棒を入れた５ｍＬのマイクロ波バイアルにおいて、（Ｒ）－６－クロロ－Ｎ－（２－フルオロ－３－メトキシプロピル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（３５ｍｇ、０．１１５ミリモル）、１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－カルボニトリル（１６．４９ｍｇ、０．１１５ミリモル）、炭酸カリウム（３１．８ｍｇ、０．２３０ミリモル）および６：１　ｔ－ＢｕＯＨ／ＤＭＡ（２ｍＬ）の混合物を窒素を５分間吹き込むことで脱気処理に付した。該混合物をＢｒｅｔｔＰｈｏｓプレ触媒（４．６ｍｇ、０．１１５ミリモル）で処理し、さらに５分間脱気処理に付した。バイアルを密封し、該反応混合物を１４５℃で１５分間攪拌しながらマイクロ波にて加熱した。反応混合物を蒸発させ、ＤＭＦで希釈し、濾過し、プレパラティブＨＰＬＣに付して精製し、生成物（１２ｍｇ、収率２４％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．８０（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，２Ｈ）、８．６６（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ）、８．５８（ｓ，１Ｈ）、８．５２（ｄ，Ｊ＝３．７Ｈｚ，２Ｈ）、８．０９（ｓ，１Ｈ）、６．８８（ｄ，Ｊ＝３．７Ｈｚ，１Ｈ）、４．８７－４．６９（ｍ，１Ｈ）、３．７７（ｄｑ，Ｊ＝１３．０、６．４Ｈｚ，１Ｈ）、３．６５－３．４５（ｍ，４Ｈ）、３．３１（ｓ，３Ｈ）、１．２９（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４１１．３（生成物について）；ＨＰＬＣ　ｒｔ　１．８８分、条件Ｅ

【０３２９】

実施例１２８

（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－メトキシプロピル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド

【化１４５】



（１２８）

【０３３０】

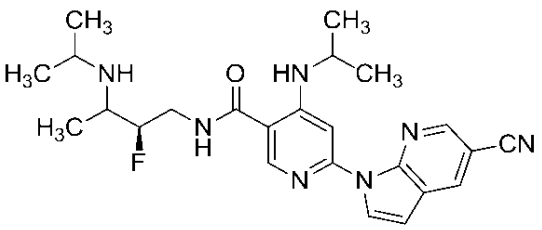
実施例１２８は、実施例１２７についての一般的操作に従って、最終工程にて１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－５－カルボニトリルを利用して調製された。ＬＣＭＳ　４１２．２（Ｍ＋）$^{+}$、ＨＰＬＣ　ｒｔ　１．４７分、条件Ｅ

【０３３１】

実施例１２９

６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（２Ｒ）－２－フルオロ－３－（イソプロピルアミノ）ブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド

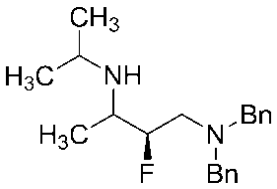
【化１４６】



（１２９）

【０３３２】

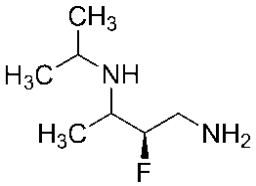
【化１４７】



工程１：４－（ジベンジルアミノ）－３－フルオロブタン－２－オン（１.０ｇ、３.５０ミリモル）の０℃でのＤＣＭ（４ｍＬ）中溶液に、ＴＥＡ（２.４４２ｍＬ、１７.５２ミリモル）を添加した。５分後、プロパン－２－アミン（１.０３６ｇ、１７.５２ミリモル）およびＴｉＣｌ$_4$（１.１５９ｍＬ、１０.５１ミリモル）を添加し、攪拌を室温で一夜続けた。ＮａＣＮＢＨ$_4$（１.１０ｇ、１７.５２ミリモル）を該反応混合物に０℃で添加し、再び室温で１時間攪拌した。反応混合物をセライト（登録商標）を通して１：１　メタノールおよびジクロロメタンを用いて濾過し、濃縮して褐色油を得た。炭酸水素ナトリウムを該混合物に加え、酢酸エチル（３回）で抽出した。有機抽出液を合わせ、水およびブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過して濃縮し、褐色の液体を得た。この粗生成物をカラムクロマトグラフィーに付して精製し、Ｎ１,Ｎ１－ジベンジル－２－フルオロ－Ｎ３－イソプロピルブタン－１,３－ジアミン（１.０６ｇ、収率９２％）を得た。ＬＣＭＳ　３２９.０（Ｍ＋Ｈ）$^+$

【０３３３】

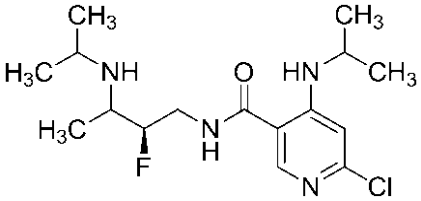
【化１４８】



工程２：（２Ｓ）－Ｎ１,Ｎ１－ジベンジル－２－フルオロ－Ｎ３－イソプロピルブタン－１,３－ジアミン（１.０ｇ、３.０４ミリモル）のＭｅＯＨ（３０ｍＬ）中溶液に、Ｐｄ／Ｃ（０.２ｇ、１.８７９ミリモル）およびＰｄＯＨ$_2$（０.２ｇ、１.４２４ミリモル）を添加した。容器にＨ$_2$気体を入れ、一夜攪拌した。反応混合物をセライト（登録商標）を通して５００ｍＬのメタノールを用いて濾過し、濾液を濃縮して生成物（０.４２ｇ、収率９３％）を褐色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　５.４０－５.２０（ｍ，１Ｈ）、３.７２－３.４０（ｍ，１Ｈ）、３.５５－３.４５（ｍ，３Ｈ）、１.３１－１.２１（ｍ，９Ｈ）

【０３３４】

【化１４９】



工程３：６－クロロ－４－（イソプロピルアミノ）ニコチン酸（０.２２ｇ、１.０２５ミリモル）／ＤＭＦ（５ｍＬ）に、ＨＡＴＵ（０.５８５ｇ、１.５３７ミリモル）、ＤＩＰＥＡ（０.８９５ｍＬ、５.１２ミリモル）および（２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ３－イソプロピルブタン－１,３－ジアミン（０.１８２ｇ、１.２３０ミリモル）を添加した。反応混合物を室温で４時間攪拌した。炭酸水素ナトリウムを該反応混合物に加え、それを酢酸エチル（３回）で抽出した。有機抽出液を合わせ、水、ブラインで洗浄し、次に無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させた。有機層を濾過して濃縮して粗生成物を得、それをカラムクロマトグラフィーに付して精製し、６－クロロ－Ｎ－（（２Ｒ）－２－フルオロ－３－（イソプロピルアミノ）ブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（０.３４ｇ、

収率９６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８.７９－８.７６（ｍ，１Ｈ）、８.４１－８.３２（ｍ，２Ｈ）、６.７０（ｓ，１Ｈ）、４.６５－４.４０（ｍ，１Ｈ）、３.７８－３.７３（ｍ，１Ｈ）、３.５５－３.４５（ｍ，２Ｈ）、２.９２－２.８５（ｍ，３Ｈ）、１.１６（ｄ，６Ｈ，Ｊ＝８.０Ｈｚ）、１.０７－０.９３（ｍ，９Ｈ）；ＬＣＭＳ　３４５.４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

【０３３５】

工程４：６－クロロ－Ｎ－（（２Ｒ）－２－フルオロ－３－（イソプロピルアミノ）ブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（０.２ｇ、０.５８０ミリモル）および１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－５－カルボニトリル（０.１２５ｇ、０.８７０ミリモル）の１,４－ジオキサン（５ｍＬ）中溶液に、Ｘａｎｔｐｈｏｓ（０.１６８ｇ、０.２９０ミリモル）および３当量のＫ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（０.２４０ｇ、１.７４０ミリモル）を添加した。混合物にＮ$_{2}$をパージし、次にＰｄ$_{2}$ｄｂａ$_{3}$（０.２６６ｇ、０.２９０ミリモル）を添加し、再び１０分間パージした。次に容器を１１０℃で１８時間加熱した。混合物を冷却し、セライト（登録商標）を通して１：１　メタノールおよびジクロロメタンを用いて濾過し、１.５Ｎ　ＨＣｌおよび酢酸エチルを用いて抽出した。水層を炭酸ナトリウムで中和し、酢酸エチル（３回）で抽出した。有機抽出液を合わせ、水、ブラインで洗浄し、次に無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥させた。有機液を濾過して濃縮して褐色固体を得、それをカラムクロマトグラフィーに、ついでプレパラティブＨＰＬＣに付して精製し、１２ｍｇのジアステレオマー混合物を得た。この材料をＳＦＣキラルクロマトグラフィーを通して分離し、実施例１２９（５ｍｇ）を灰白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８.８１－８.７７（ｍ，３Ｈ）、８.６７（ｄ，１Ｈ；Ｊ＝２.０Ｈｚ）、８.５８－８.５２（ｍ，３Ｈ）、８.３１（ｓ，１Ｈ）、８.１０（ｓ，１Ｈ）、６.８７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝４Ｈｚ）、４.５５－４.３９（ｍ，１Ｈ）、３.７９－３.７６（ｍ，１Ｈ）、３.７０－３.４０（ｍ，３Ｈ）、２.９０－２.８５（ｍ，２Ｈ）、１.２７（ｄ，６Ｈ，Ｊ＝８.０Ｈｚ）、１.０８－０.９４（ｍ，９Ｈ）；ＬＣＭＳ　４５２.０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

【０３３６】

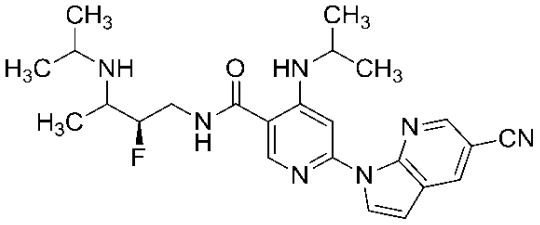
２番目のジアステレオマー（３ｍｇ）を実施例１３０として単離した。

【０３３７】

実施例１３０

６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（２Ｒ）－２－フルオロ－３－（イソプロピルアミノ）ブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド

【化１５０】



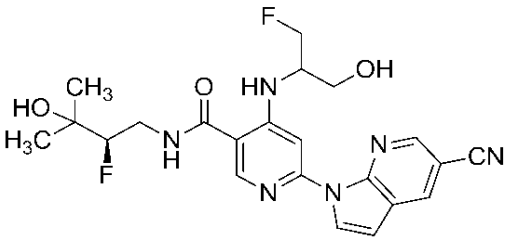
（１３０）

【０３３８】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８.８１－８.８０（ｍ，２Ｈ）、８.６７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２.０Ｈｚ）、８.５９－８.５７（ｍ，２Ｈ）、８.５３－８.５２（ｍ，１Ｈ）、８.３１（ｓ，１Ｈ）、８.１０（ｓ，１Ｈ）、６.８７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝４Ｈｚ）、４.６１－４.４６（ｍ，１Ｈ）、３.８０－３.７６（ｍ，１Ｈ）、３.５５－３.４５（ｍ，２Ｈ）、２.９５－２.８０（ｍ，３Ｈ）、１.２９（ｄ，６Ｈ，Ｊ＝８.０Ｈｚ）、１.０７（ｄ，３Ｈ，Ｊ＝８.０Ｈｚ）、１.０１（ｄ，３Ｈ，Ｊ＝８.０Ｈｚ）、０.９５（ｄ，３Ｈ，Ｊ＝８.０Ｈｚ）；ＬＣＭＳ　４５２.０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

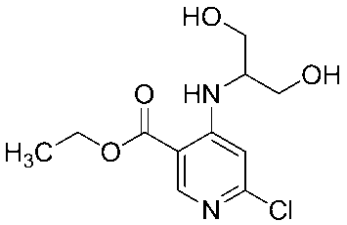
【０３３９】

実施例１３１
６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（１－フルオロ－３－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）ニコチンアミド
【化１５１】

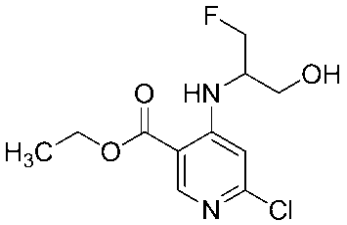


（１３１）

【０３４０】
【化１５２】

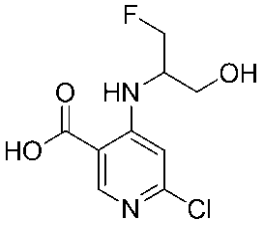


工程１：４,６－ジクロロニコチン酸エチル（６.０ｇ、２７.３ミリモル）のＤＭＡ（１００ｍＬ）中攪拌溶液に、ＤＩＰＥＡ（２３.８１ｍＬ、１３６ミリモル）および２－アミノプロパン－１,３－ジオール（２.９８ｇ、３２.７ミリモル）を添加し、丸底フラスコ中にて６０℃で４時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水を加え、酢酸エチル（３回）で抽出した。有機抽出液を合わせ、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮して所望の粗生成物を褐色液体として得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィーに付し、シリカゲルを通し、溶出液としてＥｔＯＡｃ：石油エーテル（７０％）を用いて精製し、６－クロロ－４－（（１,３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）ニコチン酸エチル（７.１ｇ、収率９５％）を得た。ＬＣ／ＭＳ：２７５.４（Ｍ＋Ｈ）$^+$
【０３４１】
【化１５３】



工程２：６－クロロ－４－（（１,３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）ニコチン酸エチル（０.１ｇ、０.３６４ミリモル）／ＤＣＭ（３ｍＬ）も、－７８℃でＤＡＳＴ（０.０９６ｍＬ、０.７２８ミリモル）を添加し、次に室温で１０分間攪拌させた。炭酸水素ナトリウム／氷水を反応混合物にゆっくりと添加し、次にＤＣＭで３回抽出した。有機抽出液を合わせ、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、それをカラムクロマトグラフィーに付して精製し、６－クロロ－４－（（１－フルオロ－３－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）ニコチン酸エチル（０.０９０ｇ、収率８９％）を得た。ＬＣＭＳ　２７７.０（Ｍ＋Ｈ）$^+$
【０３４２】

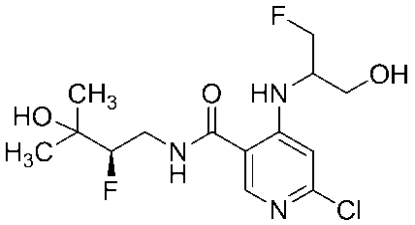
【化１５４】



工程３：６－クロロ－４－（（１－フルオロ－３－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）ニコチン酸エチル（０．１２ｇ、０．４３４ミリモル）のＥｔＯＨ（４ｍＬ）および水（１ｍＬ）中溶液に、ＬｉＯＨ（０．０５２ｇ、２．１６８ミリモル）を添加し、反応混合物を室温で２時間攪拌した。該反応混合物を濃縮し、残渣を１．５Ｎ　ＨＣｌで酸性にし、生成物を沈殿させた。その白色固体を濾過し、洗浄して６－クロロ－４－（（１－フルオロ－３－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）ニコチン酸（０．１ｇ、収率９３％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ　２４９．４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

【０３４３】

【化１５５】



工程４：６－クロロ－４－（（１－フルオロ－３－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）ニコチン酸（０．１ｇ、０．４０ミリモル）のＤＭＦ（３ｍＬ）中溶液に、ＨＡＴＵ（０．２３ｇ、０．６０ミリモル）、ＤＩＰＥＡ（０．３５ｍＬ、２．０１ミリモル）および（Ｒ）－４－アミノ－３－フルオロ－２－メチルブタン－２－オール（０．０５８ｇ、０．４８ミリモル）を添加した。反応混合物を室温で一夜攪拌した。炭酸水素ナトリウムを添加し、その反応混合物を酢酸エチル（３回）で抽出した。有機抽出液を合わせ、水およびブラインで洗浄し、次にNa_2SO_4上で乾燥させた。その溶液を濾過し、濃縮して褐色液体を得、それをカラムクロマトグラフィーに付して精製し、６－クロロ－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（１－フルオロ－３－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）ニコチンアミド（０．１３ｇ、収率９２％）を得た。ＬＣＭＳ　３５２．３（Ｍ＋Ｈ）

【０３４４】

工程５：６－クロロ－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（１－フルオロ－３－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）ニコチンアミド（０．１５ｇ、０．４２６ミリモル）および１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－カルボニトリル（０．０９２ｇ、０．６４０ミリモル）の１，４－ジオキサン（３ｍＬ）中溶液に、Ｘａｎｔｐｈｏｓ（０．１２３ｇ、０．２１３ミリモル）およびK_2CO_3（０．１７７ｇ、１．２７９ミリモル）を添加した。該混合物をエバキュエートとし、N_2で埋め戻し、次に$Pd_2(dba)_3$（０．１９５ｇ、０．２１３ミリモル）を加えた。混合物をエバキュエートし、N_2で再び埋め戻し、次に１１０℃で１８時間加熱した。混合物を室温に冷却し、セライト（登録商標）を通し、１：１　メタノールおよびジクロロメタンを用いて濾過した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーおよびプレパラティブＨＰＬＣに付して精製し、６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（１－フルオロ－３－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）ニコチンアミド（３ｍｇ、収率１．５％）を得た。ＬＣＭＳ　４５９．２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．８２－８．８０（ｍ，１Ｈ）、８．７０－８．６４（ｍ，２Ｈ）、８．５４－８．５３（ｍ，１Ｈ）、８．３３－８．３２（ｍ，１Ｈ）、８．１８－８．１６（ｍ，

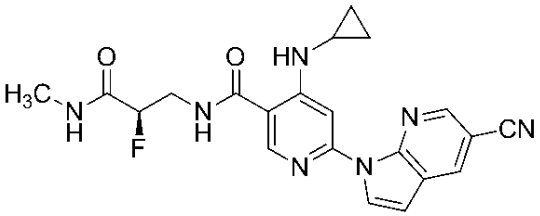
１Ｈ）、６．９１－６．９０（ｍ，１Ｈ）、５．２３－５．１９（ｍ，１Ｈ）、４．７４－４．５８（ｍ，３Ｈ）、３．４５－３．３７（ｍ，４Ｈ）、１．２０－１．１７（ｍ，６Ｈ）

【０３４５】

実施例１３２

（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（シクロプロピルアミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－（メチルアミノ）－３－オキソプロピル）ニコチンアミド

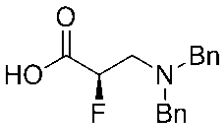
【化１５６】



（１３２）

【０３４６】

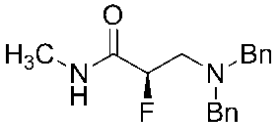
【化１５７】



工程１：（Ｒ）－３－（ジベンジルアミノ）－２－フルオロプロパン酸エチル（５ｇ、１５．８５ミリモル）をエタノール（１５ｍＬ）および水（３ｍＬ）に溶かし、これにＬｉＯＨ（１．１３９ｇ、４７．６ミリモル）を加え、一夜攪拌させた。エタノールおよび水を真空下で除去し、粗反応混合物を１．５Ｎ　ＨＣｌを用いて酸性にした。水層を酢酸エチルで抽出し、その酢酸エチル層を水で洗浄し、乾燥かつ蒸発させた。粗材料をコンビフラッシュにより５％ＭｅＯＨ／ＣＨＣｌ$_3$を用いて精製し、褐色油状生成物（３．５ｇ、収率７７％）を得た。ＬＣＭＳ　２８８．１（Ｍ＋Ｈ）$^+$

【０３４７】

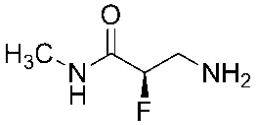
【化１５８】



工程２：（Ｒ）－３－（ジベンジルアミノ）－２－フルオロプロパン酸（０．５ｇ、１．７４０ミリモル）をＤＭＦ（２ｍＬ）に溶かし、この溶液に、メタナミン（０．０５４ｇ、１．７４０ミリモル）をＨＡＴＵ（０．６６２ｇ、１．７４０ミリモル）およびＤＩＰＥＡ（１．２１６ｍＬ、６．９６ミリモル）と一緒に添加した。該反応混合物を４時間攪拌させた。ＤＭＦを真空下で除去し、その粗製物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を１０％ＮａＨＣＯ$_3$で洗浄し、乾燥かつ蒸発させた。その粗褐色固体をコンビフラッシュ（１２ｇカラム）に付し、５％ＭｅＯＨ／ＣＨＣｌ$_3$を用いて精製し、次の反応にて直接使用した（出発材料が生成物中にいくらか残存した）。

【０３４８】

【化１５９】

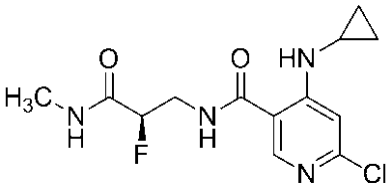


工程３：（Ｒ）－３－（ジベンジルアミノ）－２－フルオロ－Ｎ－メチルプロパンアミド（８００ｍｇ、２．６６ミリモル）のＭｅＯＨ（５ｍＬ）中溶液に、Ｐｄ／Ｃ（１４２ｍ

ｇ、１.３３２ミリモル）およびＰｄ（ＯＨ）$_2$（１８７ｍｇ、１.３３２ミリモル）を添加した。該溶液を１ａｔｍ圧で６時間水素添加した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、セライト（登録商標）の小プラグを通した。濾液を濃縮し、粗生成物（１５０ｍｇ、収率４７％）をさらに精製することなく用いた。

【０３４９】

【化１６０】



工程４：６－クロロ－４－（シクロプロピルアミノ）ニコチン酸（５００ｍｇ、２.３５１ミリモル）をＤＭＦ（３ｍＬ）に溶かし、この溶液に、（Ｒ）－３－アミノ－２－フルオロ－Ｎ－メチルプロパンアミド（２８２ｍｇ、２.３５１ミリモル）をＨＡＴＵ（８９４ｍｇ、２.３５１ミリモル）およびＤＩＰＥＡ（０.４１１ｍＬ、２.３５１ミリモル）と一緒に添加した。該反応混合物を室温で４時間攪拌した。ＴＬＣは出発材料が存在しないことを示した。該反応混合物を１０％ＮａＨＣＯ$_3$で希釈し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水で洗浄し、乾燥かつ蒸発させて粗生成物を得、それをカラムクロマトグラフィー（１２ｇ、５％ＭｅＯＨ／ＣＨＣｌ$_3$）に付して精製した。該化合物（３４０ｍｇ、収率４６％）をさらに精製することなく用いた。

【０３５０】

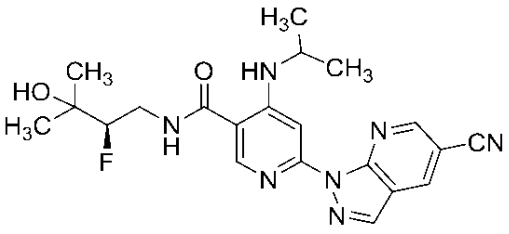
工程５：１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－５－カルボニトリル（５４.６ｍｇ、０.３８１ミリモル）のジオキサン（５ｍＬ）：水（１ｍＬ）中溶液に、１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－５－カルボニトリル（５４.６ｍｇ、０.３８１ミリモル）、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（１３２ｍｇ、０.９５３ミリモル）およびＸａｎｔｐｈｏｓ（９２ｍｇ、０.１５９ミリモル）を加え、１０分間脱気処理に付した。該反応混合物にＰｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（１１６ｍｇ、０.１２７ミリモル）を添加し、再び１０分間脱気処理に供し、ついで圧力管中で１１０℃で一夜加熱した。反応混合物を冷却し、セライト（登録商標）の小パッドを通して濾過した。得られた濾液を濃縮して粗材料を得た。その粗生成物をプレパラティブＨＰＬＣに付して精製し、（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（シクロプロピルアミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－（メチルアミノ）－３－オキソプロピル）ニコチンアミド（８ｍｇ、０.０１８ミリモル、収率５.５６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　８.８６－８.８１（ｍ, １Ｈ）、８.６９（ｄ, Ｊ＝２.０Ｈｚ, １Ｈ）、８.６１－８.５６（ｍ, ４Ｈ）、８.２４（ｂｒｓ, １Ｈ）、６.９１（ｄ, Ｊ＝４.０Ｈｚ, １Ｈ）、５.１１－４.９３（ｍ, １Ｈ）、３.８８－３.７２（ｍ, １Ｈ）、３.６１－３.４８（ｍ, １Ｈ）、２.６９－２.５９（ｍ, ４Ｈ）、０.９８－０.９２（ｍ, ２Ｈ）、０.６３－０.５８（ｍ, ２Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝４２２.２；ＨＰＬＣ　ｒｔ　７.４９分、条件Ｂ

【０３５１】

実施例１３３

（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド

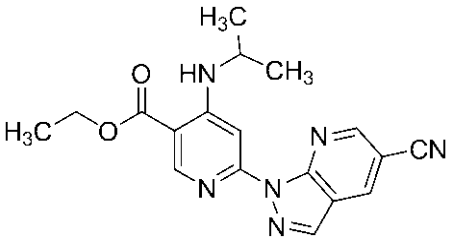
【化１６１】



（１３３）

【０３５２】

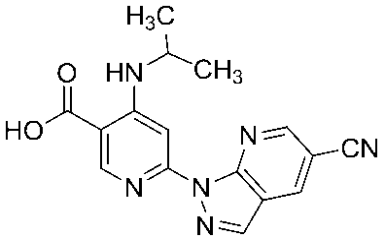
【化１６２】



工程１：６－クロロ－４－（イソプロピルアミノ）ニコチン酸エチル（１ｇ、４.１２ミリモル）および１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－５－カルボニトリル（０.５９４ｇ、４.１２ミリモル）を１,４－ジオキサン（１０ｍＬ）に圧力管中にて室温で溶解させた。該反応混合物に窒素を吹き込むことで反応混合物を脱気処理に供した。２－ジ－tert－ブチルホスフィノ－２’,４’,６’－トリイソプロピルビフェニル（０.５２５ｇ、１.２３６ミリモル）および二塩基性リン酸カリウム（２.１５３ｇ、１２.３６ミリモル）を加え、該混合物をさらに２０分間脱気処理に供した。Pd_2（ｄｂａ）$_3$（０.７５５ｇ、０.８２４ミリモル）を加え、窒素パージを５分間続けた。次に反応混合物を１１０℃で１８時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃ（１５０ｍＬ）で希釈し、セライト（登録商標）を通して濾過し、１００ｍＬのＥｔＯＡｃで洗浄した。濾液を濃縮し、その粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィーに付し、固定相としてシリカゲルを、溶出液としてＥｔＯＡｃ：石油エーテル（１：１）を用いて精製して化合物を得た。該材料を逆相ＨＰＬＣに付してさらに精製し、６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチン酸エチル（１００ｍｇ、収率６.４４％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ,ＤＭＳＯ－d_6） δ ９.０８（ｄ，Ｊ＝１.５Ｈｚ，２Ｈ）、９.０３（ｄ，Ｊ＝２.０Ｈｚ，２Ｈ）、８.８２（ｓ，２Ｈ）、８.６８（ｓ，１Ｈ）、８.１０（ｄ，Ｊ＝７.５Ｈｚ，１Ｈ）、７.４８（ｓ，１Ｈ）、４.３６（ｑ，Ｊ＝７.０Ｈｚ，２Ｈ）、４.１２－４.０７（ｍ，１Ｈ）、３.９２－３.８３（ｍ，２Ｈ）、１.３６（ｔ，Ｊ＝７.０Ｈｚ，３Ｈ）、１.３２－１.２９（ｍ，６Ｈ）

【０３５３】

【化１６３】



工程２：６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチン酸エチル（０.７ｇ、１.９９８ミリモル）のエタノール（２ｍＬ）およびＴＨＦ（１０ｍＬ）中溶液に、水酸化リチウム（０.５ｇ）／水（０.５００ｍＬ）を室温で２回に分けて（４時間間隔で）添加した。反応混合物を室温で１時間

攪拌した。反応混合物の温度を６５℃に上げ、１８時間攪拌した。過剰量の溶媒を減圧下で除去し、水（１０ｍＬ）で希釈し、０℃に冷却した。反応混合物のｐＨを０℃でクエン酸飽和溶液を用いて（滴下して加えて）ｐＨ７に調整した。生成物を溶液より沈殿させ、濾過して６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチン酸（０.６ｇ、１.８６１ミリモル、収率９３％）を得た。ＬＣ／ＭＳ　３２１（Ｍ－Ｈ）

【０３５４】

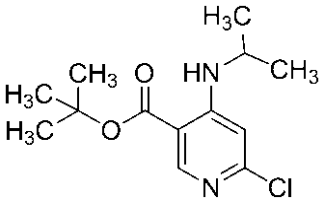
工程３：６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチン酸（０.６ｇ、１.８６１ミリモル）のＤＭＦ（２ｍＬ）中攪拌溶液に、ＤＩＰＥＡ（０.９７５ｍＬ、５.５８ミリモル）およびＨＡＴＵ（１.４１６ｇ、３.７２ミリモル）を加え、室温で２０分間攪拌した。（Ｒ）－４－アミノ－３－フルオロ－２－メチルブタン－２－オール（０.２２６ｇ、１.８６１ミリモル）／ＤＭＦ（２ｍＬ）を該反応混合物に添加し、室温で１時間攪拌した。過剰量のＤＭＦを減圧下で除去した。残渣を酢酸エチル（１００ｍＬ）で希釈し、１０％$NaHCO_3$溶液（２０ｍＬ）で、つづいてブライン（２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を集め、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗材料を得、それをＲＰ－ＨＰＬＣに付して精製し、（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（０.３０１５ｇ、収率３７.７％）を得た。ＨＰＬＣ：９９％、条件Ａ；ＬＣ／ＭＳ：４２６（Ｍ＋Ｈ）；^1H　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ,ＤＭＳＯ－d_6）　δ＝９.０５（ｄｄ，Ｊ＝２.０、１３.６Ｈｚ，１Ｈ）、８.８５－８.７９（ｍ，１Ｈ）、８.６６－８.６４（ｍ，１Ｈ）、８.６０－８.５５（ｍ，１Ｈ）、７.３４（ｓ，１Ｈ）、４.８５（ｓ，１Ｈ）、４.４７－４.２９（ｍ，１Ｈ）、３.８２－３.７４（ｍ，１Ｈ）、１.２９－１.１７（ｍ，６Ｈ）

【０３５５】

別法として、最後から２番目のカルボン酸を以下の操作に従って調製した：

【０３５６】

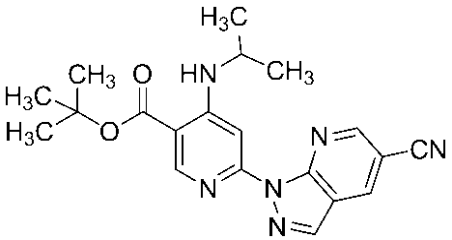
【化１６４】



工程１：１Ｌの丸底フラスコにて、６－クロロ－４－（イソプロピルアミノ）ニコチン酸（２４０ｇ、１１１８ミリモル）のトルエン（１８００ｍＬ）中懸濁液を９０℃に加熱した。Ｎ,Ｎ－ジメチルホルムアミドジ－tert－ブチルアセタール（１６０９ｍＬ、６７０９ミリモル）／トルエン（１８００ｍＬ）を８－９時間にわたってゆっくりと添加した。反応混合物を９０℃で１２時間加熱した。１２時間経過した後、該反応混合物を冷却し、減圧下で濃縮して過剰量の溶媒を除去して粗材料を得た。該粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィーに付し、シリカゲルを固定相として、ＥｔＯＡｃ：石油エーテル（２：８）を溶出液として用いて精製し、標記化合物、６－クロロ－４－（イソプロピルアミノ）ニコチン酸tert－ブチル（２７５ｇ、収率９１％）を得た。ＬＣ／ＭＳ　２７１.０（Ｍ＋Ｈ）；^1H　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）　δ＝８.５９（ｓ，１Ｈ）、８.１４－８.０８（ｍ，１Ｈ）、６.５１（ｓ，１Ｈ）、３.７１－３.６１（ｍ，１Ｈ）、１.５７（ｓ，９Ｈ）、１.２８（ｄ，Ｊ＝６.５Ｈｚ，６Ｈ）

【０３５７】

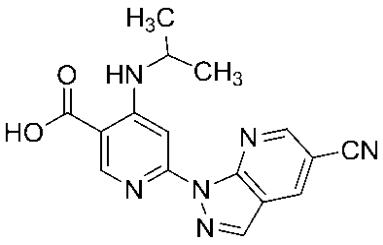
【化１６５】



工程２：１０Ｌのオートクレーブにて、１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－５－カルボニトリル（６９.２ｇ、４８０ミリモル）および６－クロロ－４－（イソプロピルアミノ）ニコチン酸tert－ブチル（１３０ｇ、４８０ミリモル）の１,４－ジオキサン（４２００ｍＬ）中溶液を、該反応混合物に窒素気体を１０分間パージすることにより、脱気処理に供した。Ｘａｎｔｐｈｏｓ（１１１ｇ、１９２ミリモル）および炭酸カリウム（１９９ｇ、１４４０ミリモル）を該オートクレーブに加え、脱気処理をさらに１０分間続けた。ビス（ジベンジリジンアセトン）パラジウム（１１０ｇ、１９２ミリモル）を該反応混合物に添加した。反応混合物を窒素気体でさらに１０分間パージした。ついで該オートクレーブを１０ｋｇの圧力下にて１２０℃で１２時間加熱した。１２時間経過した後、オートクレーブを室温に冷却し、反応物の塊を無負荷（unloaded）の状態にした。真空下で溶媒を取り除いた。酢酸エチル（２.５Ｌ）および水（２.５Ｌ）を該残渣に加え、得られた混合物をセライト（登録商標）床を通して濾過した。そのセライト（登録商標）を１ｘ１０００ｍＬの酢酸エチルで洗浄した。有機層を分離し、水（１Ｌ）で、つづいてブライン（０.５Ｌ）で洗浄した。有機層を集め、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して暗緑色の粗材料を得た。その粗材料をカラムクロマトグラフィーに付し、シリカゲルを固定相として、ＥｔＯＡｃ：石油エーテル（２：８）を溶出液として用いて精製し、所望の化合物を得た。精製後に得られた材料をＭＴＢＥで処理し、生成物の６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチン酸tert－ブチル（５０ｇ、２７.５％）を沈殿させた。ＬＣ／ＭＳ　３７９.２（Ｍ＋Ｈ）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ＝８.９７－８.９３（ｍ，２Ｈ）、８.４８（ｄ，Ｊ＝２.０Ｈｚ，１Ｈ）、８.３６（ｓ，１Ｈ）、８.２７－８.２２（ｍ，１Ｈ）、７.４９（ｓ，１Ｈ）、３.９１－３.８２（ｍ，１Ｈ）、１.６１－１.５２（ｍ，９Ｈ）、１.３７（ｄ，Ｊ＝６.５Ｈｚ，６Ｈ）

【０３５８】

【化１６６】



工程３：１Ｌの圧力管にて、室温での６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチン酸tert－ブチル（４２ｇ、１１１ミリモル）のＤＣＥ（２７７ｍＬ）中溶液に、ＴＦＡ（８６ｍＬ、１１１０ミリモル）を添加した。反応混合物を８０℃で２時間加熱した。２時間経過した後、反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮し、過剰量の溶媒を除去した。得られた残渣を３５０ｍＬの水で希釈し、その反応混合物のｐＨをを$Ｎａ_{2}ＣＯ_{3}$溶液（２１ｍＬ）で５に調整した。固形混合物を室温で１０分間攪拌し、濾過し、２００ｍＬの水で洗浄し、風乾させた。該粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィーに付し、シリカゲル（２３０－４００メッシュ）固定相として、ＭｅＯＨ：ＤＣＭ（１：９）を溶出液として用いて精製し、６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピ

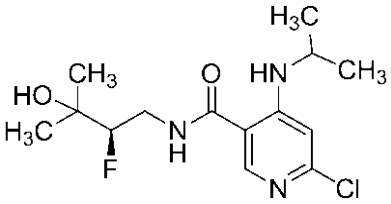
ルアミノ）ニコチン酸（３１.０５ｇ、収率８１％）を得た。ＬＣ／ＭＳ　３２３.４（Ｍ＋Ｈ）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ＝１３.３９－１３.１９（ｂｓ，１Ｈ）、９.０５（ｄ，Ｊ＝１９.１Ｈｚ，２Ｈ）、８.８０－８.６４（ｍ，２Ｈ）、８.３２（ｄ，Ｊ＝７.５Ｈｚ，１Ｈ）、７.４４（ｓ，１Ｈ）、３.８６－３.８１（ｍ，１Ｈ）、１.３０（ｄ，Ｊ＝６.０Ｈｚ，６Ｈ）

【０３５９】

工程４：（Ｒ）－４－アミノ－３－フルオロ－２－メチルブタン－２－オール（２７.８ｇ、２２９ミリモル）のＤＭＦ（５７９ｍＬ）中溶液に、６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチン酸（６１.６３ｇ、１９１ミリモル）を、つづいてＤＩＰＥＡ（１００ｍＬ、５７４ミリモル）およびＨＡＴＵ（１０９ｇ、２８７ミリモル）を添加した。反応混合物を合計で６０分間撹拌し、次に水（２０ｍＬ）を滴下漏斗を介してゆっくりと添加した。添加終了後、その混合物はゆっくりと混濁し始め、約１時間撹拌させ、ついでさらに２０ｍＬの水を添加し、０.５時間撹拌して濾過した。該固体を水（２ｘ２０ｍＬ）で洗浄し、フィルター上で乾燥させ、（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（７６ｇ、１７２ミリモル、収率９０％）を得た。

【０３６０】

【化１６７】



５ｍＬのマイクロ波バイアルにて、窒素を５分間吹き込むことで、（Ｒ）－６－クロロ－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（３３ｍｇ、０.１０４ミリモル）、１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－５－カルボニトリル（１７.９６ｍｇ、０.１２５ミリモル）、三塩基性リン酸カリウム（６６.１ｍｇ、０.３１２ミリモル）のジオキサン（１ｍＬ）中混合物を脱気処理に供した。密封した分離バイアルにて、脱気処理に供したＰｄ$_{2}$（ｄｂａ）$_{3}$（４.７５ｍｇ、５.１９マイクロモル）およびテトラメチルｔ－Ｂｕ　ＸＰｈｏｓ（５.９９ｍｇ、０.０１２ミリモル）の５：１　トルエン／ジオキサン（０.１ｍＬ）中撹拌混合物を１２０℃で５分間加熱した。室温に冷却した後、この溶液を反応混合物を含有するバイアルに移した。該バイアルを密封し、反応混合物を８０℃で３時間加熱し、次に室温に冷却して１８時間撹拌した。ＬＣＭＳは３.５：１の割合で所望の生成物と出発材料のクロロピリジンの存在を示した。反応混合物を８０℃でさらに４時間加熱し、その時点でＬＣＭＳによれば反応混合物は反応が本質的に終了していると判断された。溶媒を蒸発させ、残渣をＤＭＦ（５ｍＬ）に溶かした。固体を濾過で除去し、ＤＭＦ（１ｍＬ）で３回濯ぎ、濾液とリンス液を合わせて真空下で濃縮した。残渣を１２ｇのシリカゲルカラムでのＭＰＬＣに付し、３０ｍＬ／分の速度で０－５％メタノール／塩化メチレンで溶出するクロマトグラフィーに供した。所望の生成物を含有するフラクションをプールし、真空下で濃縮して（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（２７ｍｇ、０.０６３ミリモル、収率６１.１％）を淡黄色のフィルムとして得た。ＬＣＭＳ　４２６.３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－ｄ$_{4}$）　δ　８.９８（ｄ，Ｊ＝２.０Ｈｚ，１Ｈ）、８.８３（ｄ，Ｊ＝２.０Ｈｚ，１Ｈ）、８.５３（ｓ，１Ｈ）、８.５２（ｓ，１Ｈ）、７.７５（ｓ，１Ｈ）、４.４５（ｄｄｄ，Ｊ＝４９.１、９.３、２.４Ｈｚ，１Ｈ）、３.９９－３.８３（ｍ，２Ｈ）、３.５１（ｄｄｄ，Ｊ＝１６.４、１４.５、９.１Ｈｚ，１Ｈ）、１.３７（ｄ，Ｊ＝６.４Ｈｚ，

６Ｈ）、１．３２（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，６Ｈ）

【０３６１】

結晶形態Ｎ－１の調製

１．１５グラムの（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミドの水（１８ｍＬ）中スラリーに、アセトン（２ｍＬ）を添加した。該混合物を室温で１８時間攪拌した。細かな白色固体を濾過で集め、水で濯いだ。乾燥後、１．１０ｇ（９６％回収）の実施例１３３を白色結晶固体として得た。

【０３６２】

実施例１３３（５０ｍｇ）のＤＭＦ（１ｍｌ）中溶液を室温（約２２～２５℃）で調製した。該溶液を室温で蒸発乾固させ、針状晶（needle like crystal）を得た。

【０３６３】

結晶形態Ｎ－２の調製

実施例１３３（２５ｍｇ）を６０－７０℃で２－プロパノール（２．５ｍｌ）に溶かした。その飽和溶液を冷却して針型結晶（needle shaped crystal）を得た。

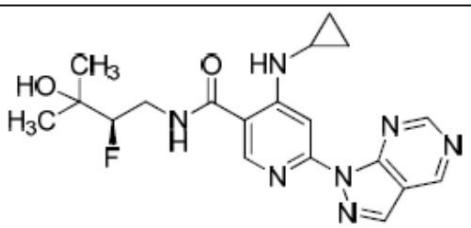
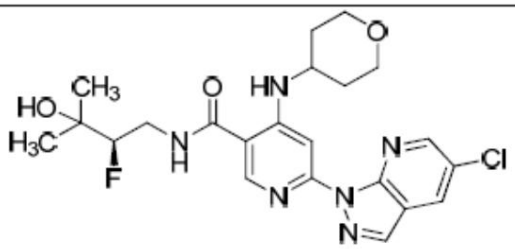
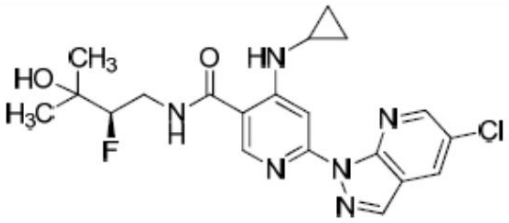
【０３６４】

表７に挙げられる実施例は、実施例１３３についての一般的操作に従って、適切な出発材料およびアミンを用いて調製された。

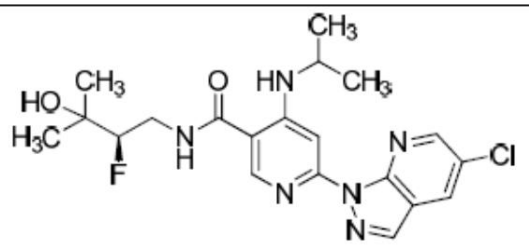
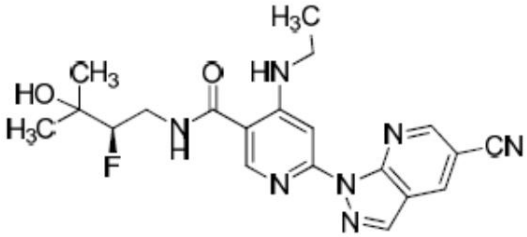
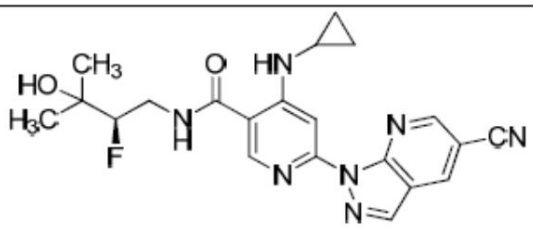
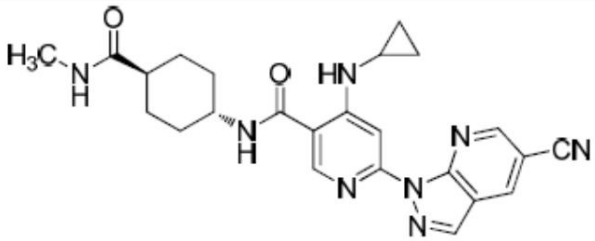
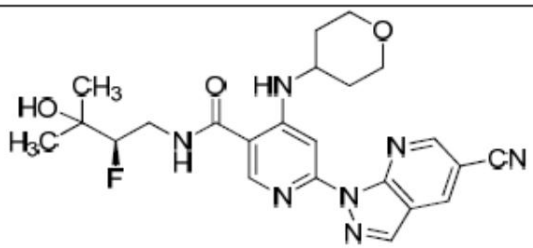
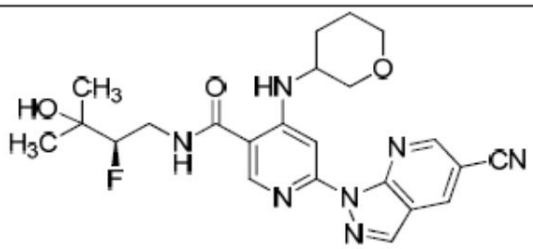
【０３６５】

【表７－１】

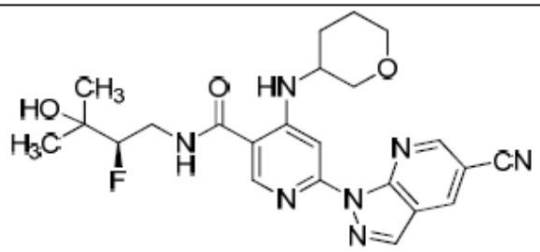
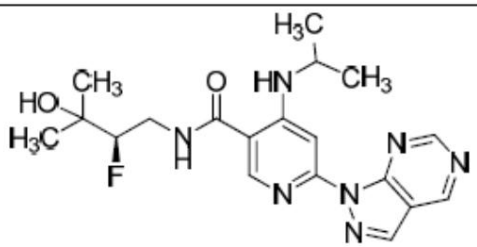
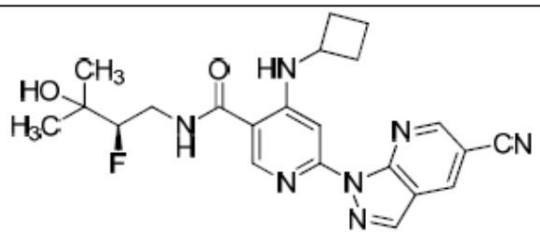
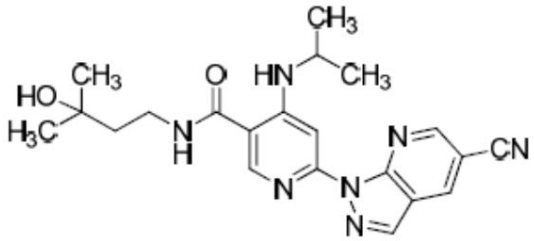
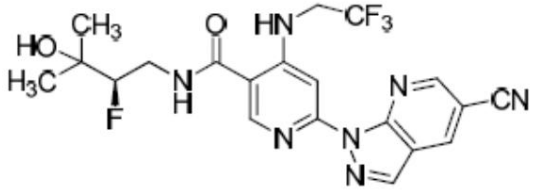
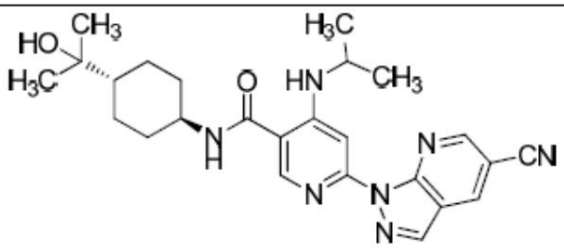
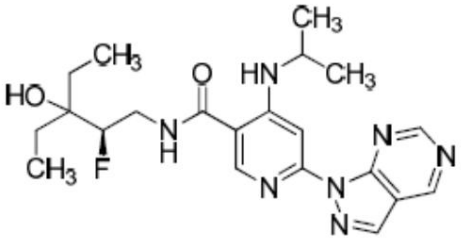
表７

Ex. No.	構造式	HPLC rt (分)	HPLC 条件	LCMS
134		10.84	B 18 分間の勾配	400.2
135		6.32	A	477.9
136		6.81	A	433.9

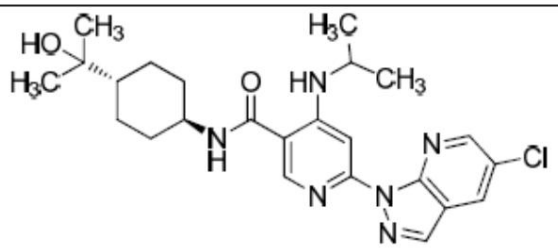
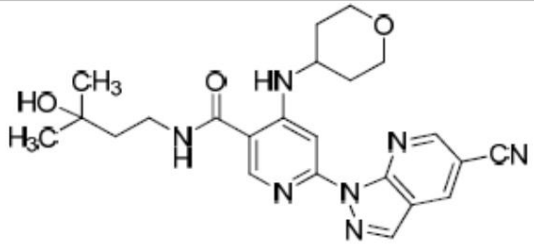
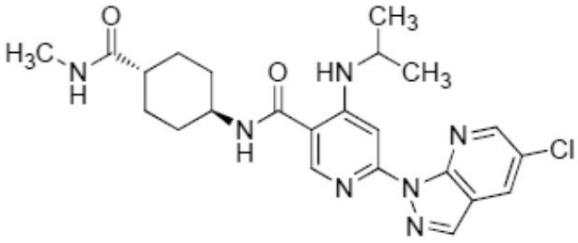
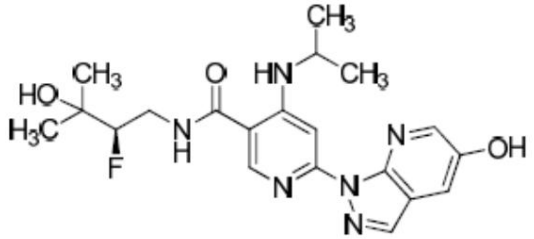
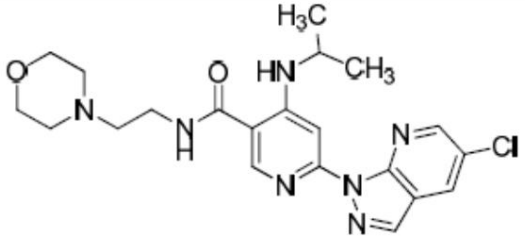
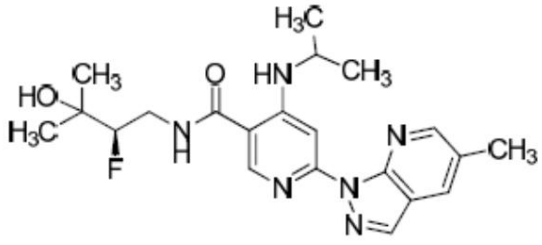
【表７－２】

137		6.97	A	435.9
138		6.67	A	412.0
139		6.29	A	424.4
140		6.53	B	459.6
141		9.13	A	466.5 (M-H)
142 ジアステレオマー１		9.47	A	468.5

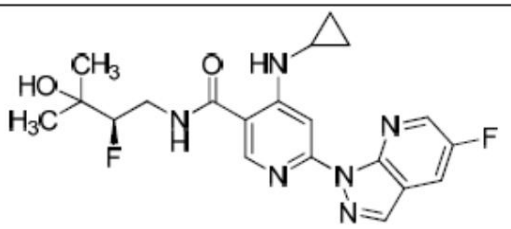
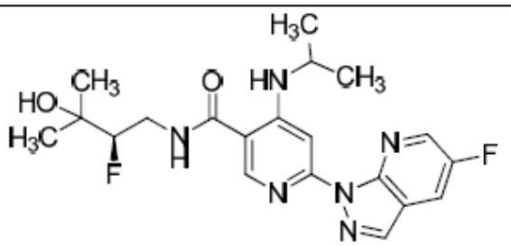
【表７－３】

143 ジアステレオマー２		9.50	A	468.5
144		10.68	A 18 分間の勾配	402.0
145		13.42	A 18 分間の勾配	438.0
146		1.44	E	408.2
147		7.50	B	465.8 (M+)
148		7.83	B	462.0
149		6.63	A	430.0

【表７－４】

150		7.09	A	471.2 (M+)
151		1.21	E	450.2
152		6.11	A	470.2 (M+)
153		1.05	D	418.0
154		1.52	C	444.0
155		1.49	C	415.0

【表７－５】

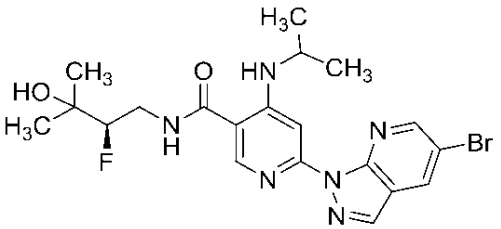
156		1.09	D	417.0
157		1.16	D	419.0

【０３６６】

実施例１５８

（Ｒ）－６－（５－ブロモ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド

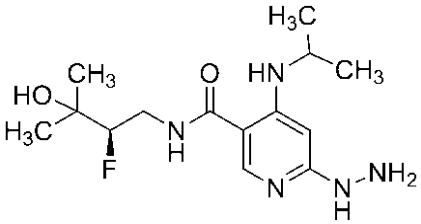
【化１６８】



（１５８）

【０３６７】

【化１６９】



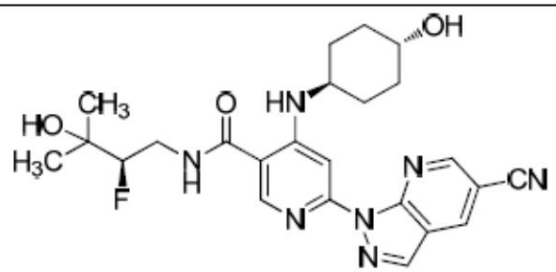
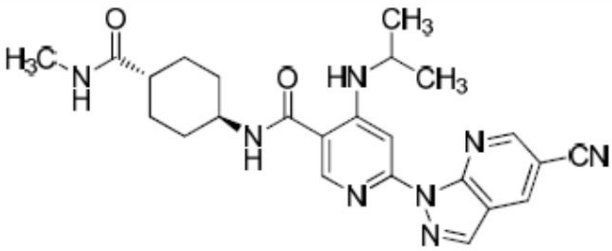
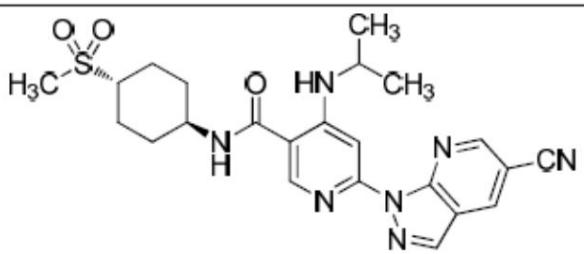
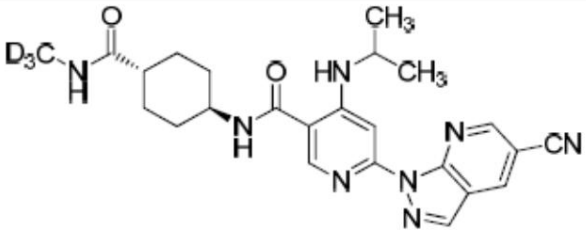
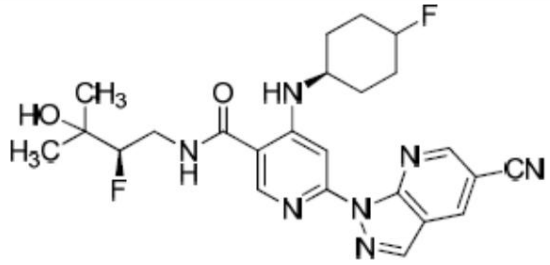
工程１：（Ｒ）－６－クロロ－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１００ｍｇ、０.３１５ミリモル）およびヒドラジン・水和物（３ｍＬ、０.３１５ミリモル）を丸底フラスコ中１２０℃で２時間加熱した。ＴＬＣは出発材料が消費されたことを示し、その混合物をトルエン（２ｘ）と一緒に濃縮した。粗材料を次の工程に直接用いた。

【０３６８】

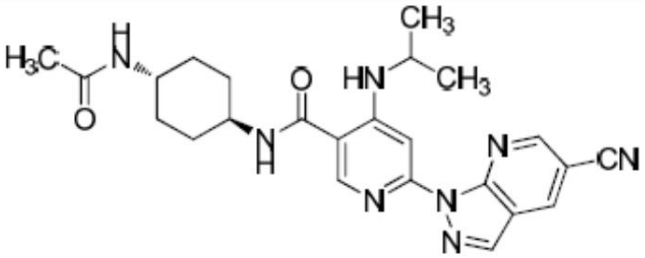
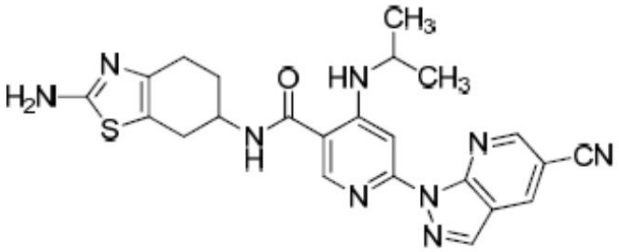
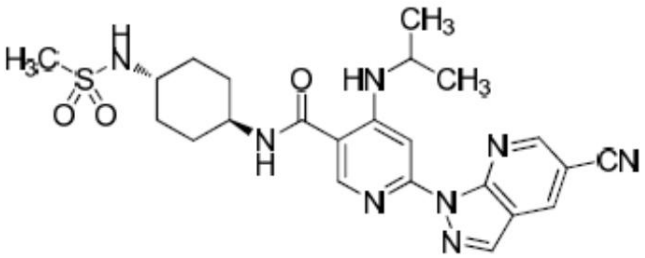
工程２：（Ｒ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－６－ヒドラジニル－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（５０ｍｇ、０.１６０ミリモル）の１,４－ジオキサン（１ｍＬ）中攪拌溶液に、５－ブロモ－２－フルオロニコチンアルデヒド（３２.５ｍｇ、０.１６０ミリモル）、K_2CO_3（４４.１ｍｇ、０.３１９ミリモル）およびＣｕＩ（３.０４ｍｇ、０.０１６ミリモル）を添加した。該混合物を密封管中にて１１０℃で１３時間加熱し、室温に冷却して濾過した。濾液を濃縮し、生成物をプレパラティブＨＰＬＣに付して精製し、所望の生成物（１０ｍｇ、収率１３％）を得た。ＬＣＭＳ　４７９.０（Ｍ＋）

【０３６９】
表８に挙げられる実施例は、実施例１３３についての一般的操作に従って、適切な出発材料およびアミンを用いて調製された。
【０３７０】
【表８－１】

表８

Ex. No.	構造式	HPLC rt (分)	HPLC 条件	LCMS
159		1.00	C	482.0
160		1.31	E	461.3
161		1.48	E	482.1
162		1.31	E	464.3
163		1.41	C	484.2

【表８－２】

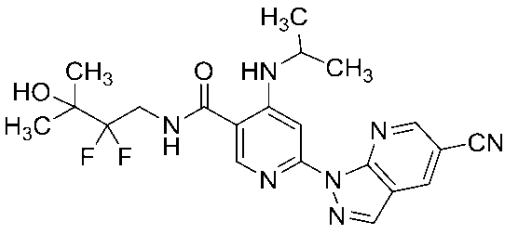
Ex. No.	構造式	HPLC rt (分)	HPLC 条件	LCMS
164		1.35	E	461.3
165		1.41	E	474.2
166		1.51	E	497.3

【０３７１】

実施例１６７

６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２，２－ジフルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド

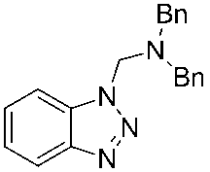
【化１７０】



（１６７）

【０３７２】

【化１７１】

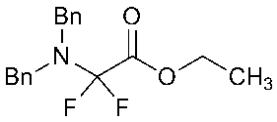


工程１：１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，２，３］トリアゾール（２ｇ、１６．７９ミリモル）の

ＭｅＯＨ（２８ｍＬ）中撹拌溶液に、ジベンジルアミン（１７.６ｍＬ、１６.７９ミリモル）およびホルムアルデヒド（８.１ｍＬ、１６.７９ミリモル）を添加した。反応混合物にＥｔ２Ｏ（１０ｍＬ）を添加することで該反応混合物を均一にし、１８時間還流させた。冷却した後、反応混合物をH_2O（１００ｍＬ）で、つづいてブライン溶液で希釈した。ブラインでの洗浄の間に白色固体が形成し、それを濾過した。残渣をＥｔ２Ｏで洗浄し、高真空下で乾燥させて所望の生成物、Ｎ－（（１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１,２,３］トリアゾール－１－イル）メチル）－Ｎ－ベンジル－１－フェニルメタナミン（４.９ｇ、収率９０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$－ｄ）　δ＝８.１１（ｔｄ，Ｊ＝１.１、８.１Ｈｚ，１Ｈ）、７.４６－７.３６（ｍ，１０Ｈ）、７.３４－７.２５（ｍ，２Ｈ）、７.２４－７.２０（ｍ，１Ｈ）、５.４９（ｓ，２Ｈ）、３.８２（ｓ，４Ｈ）

【０３７３】

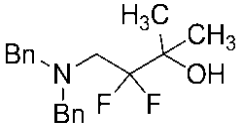
【化１７２】



工程２：亜鉛末（０.７９５ｇ、１２.１８ミリモル）のＴＨＦ（２０ｍＬ）中撹拌懸濁液に、ＴＭＳＣｌ（０.６６２ｇ、６.０９ミリモル）を、つづいて２－ブロモ－２,２－ジフルオロ酢酸エチル（１.３６０ｇ、６.７０ミリモル）を添加した。反応混合物を１５分間攪拌し、Ｎ－（（１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１,２,３］トリアゾール－１－イル）メチル）－Ｎ－ベンジル－１－フェニルメタナミン（２ｇ、６.０９ミリモル）のＴＨＦ（２０ｍＬ）中溶液を滴下して加えた。反応混合物を室温で２時間攪拌させた。反応混合物を水性$NaHCO_3$およびＥｔＯＡｃで希釈した。水層をＥｔＯＡｃ（２回）で抽出した。有機抽出液を合わせ、Na_2SO_4上で乾燥させて濃縮した。粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィーに付し、シリカゲルを固定相として、ＥｔＯＡｃ：石油エーテル（０－１０％）を溶出液として用いて精製し、３－（ジベンジルアミノ）－２,２－ジフルオロプロパン酸エチル（１.８ｇ、収率９４.６％）を得た。ＬＣ／ＭＳ：３３４.６（Ｍ＋Ｈ）

【０３７４】

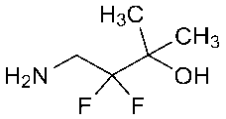
【化１７３】



工程３：３－（ジベンジルアミノ）－２,２－ジフルオロプロパン酸エチル（５.５ｇ、１６.５０ミリモル）の０℃でのＴＨＦ（５０ｍＬ）中溶液に、臭化メチルマグネシウム（ジエチルエーテル中３Ｍ）（１６.５０ｍＬ、４９.５ミリモル）を滴下して加えた。添加終了後、反応混合物を室温で２時間攪拌した。混合物を０℃に冷却し、塩化アンモニウム飽和溶液でクエンチさせた。水層を酢酸エチルで抽出し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮して４－（ジベンジルアミノ）－３,３－ジフルオロ－２－メチルブタン－２－オール（５ｇ、収率９０％）を得た。ＬＣ／ＭＳ：３２０.２（Ｍ＋Ｈ）

【０３７５】

【化１７４】

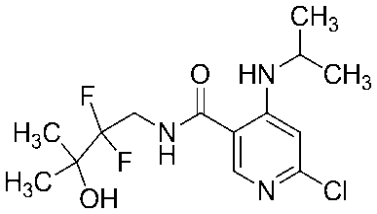


工程４：４－（ジベンジルアミノ）－３,３－ジフルオロ－２－メチルブタン－２－オール（５ｇ、１５.６５ミリモル）のＭｅＯＨ（５０ｍＬ）中溶液に、Ｐｄ／Ｃ（（２.５ｇ、２３.４９ミリモル）および$PdOH_2$（２.５ｇ、１５.６５ミリモル）を添加し、１

ａｔｍで４時間水素添加に供した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、セライト（登録商標）の小プラグを通した。濾液を濃縮し、４－アミノ－３,３－ジフルオロ－２－メチルブタン－２－オール（２ｇ、収率９１％）を得た。生成物をさらに精製することなく用いた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、メタノール－ｄ$_{4}$）　δ＝３.１４（ｔ，Ｊ＝１６.３Ｈｚ，２Ｈ）、１.３０（ｔ，Ｊ＝１.１Ｈｚ，６Ｈ）

【０３７６】

【化１７５】



工程５：６－クロロ－４－（イソプロピルアミノ）ニコチン酸（１ｇ、４.６６ミリモル）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中溶液に、ＤＩＰＥＡ（２.４４１ｍＬ、１３.９８ミリモル）、ＨＡＴＵ（１.７７１ｇ、４.６６ミリモル）および４－アミノ－３,３－ジフルオロ－２－メチルブタン－２－オール（０.７７８ｇ、５.５９ミリモル）を添加した。反応混合物を２時間攪拌し、水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３ｘ７５ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、１０％ＮａＨＣＯ$_{3}$で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥させた。濾液を濃縮し、６－クロロ－Ｎ－（２,２－ジフルオロ－３－ヒドロキシ－３－エチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１ｇ、収率６０％）を得た。ＬＣ／ＭＳ　３３６.２（Ｍ＋Ｈ）

【０３７７】

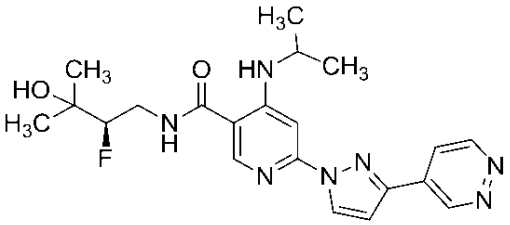
工程６：６－クロロ－Ｎ－（２,２－ジフルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（０.１５ｇ、０.４４７ミリモル）および１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－５－カルボニトリル（０.０６４ｇ、０.４４７ミリモル）を圧力管中の１,４－ジオキサン（１０ｍＬ）に室温で溶かした。Ｘａｎｔｐｈｏｓ（０.２５８ｇ、０.４４７ミリモル）およびＮａ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（０.１４２ｇ、１.３４０ミリモル）を添加し、その混合物を窒素で２０分間パージした。Ｐｄ$_{2}$（ｄｂａ）$_{3}$（０.２０５ｇ、０.２２３ミリモル）を該反応混合物に加え、パージをさらに５分間続けた。反応容器を密封し、１００℃で１８時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、１５％ＭｅＯＨ：ＤＣＭ（１５０ｍＬ）で希釈し、セライト（登録商標）を通して濾過した。該セライト（登録商標）を１５％ＭｅＯＨ：ＤＣＭ（５０ｍＬ）で洗浄し、濾液を濃縮して粗材料を得た。該粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィーに付し、シリカゲルを固定相として、５－６％ＭｅＯＨ／ＣＨＣｌ$_{3}$を溶出液として用いて精製して該化合物を得た。得られた材料を逆相ＨＰＬＣでさらに精製した。ＬＣ／ＭＳ　４４４.４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$；ＨＰＬＣ　７.３２２分、条件Ａ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　９.０９－９.０３（ｍ，２Ｈ）、８.８９－８.８５（ｍ，１Ｈ）、８.６７（ｄ，Ｊ＝１０.５Ｈｚ，２Ｈ）、８.５８－８.５３（ｍ，１Ｈ）、７.４２（ｓ，１Ｈ）、５.４１（ｂｓ，１Ｈ）、３.９２（ｄ，Ｊ＝６.５Ｈｚ，３Ｈ）、１.２９－１.２２（ｍ，１２Ｈ）

【０３７８】

実施例１６８

（Ｒ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）－６－（３－（ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ニコチンアミド

【化１７６】



（１６８）

【０３７９】

工程１：厚肉ガラスバイアルにて、４－ブロモピリダジン・臭化水素酸塩（１５６ｍｇ、０．６５０ミリモル）、５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール（４２２ｍｇ、１．３０１ミリモル）（Raultら、Tetrahedron Letters, 47: 4665-4669（2006）の方法で調製）、脱気処理に付した０．５Ｍリン酸カリウム（水性）（５．２０ｍＬ、２．６０ミリモル）およびＴＨＦ（５ｍＬ）の混合物を、窒素を５分間吹き込むことで脱気処理に供した。第二世代ＸＰｈｏｓプレ触媒（ＣＡＳ番号［１３１０５８４－１４－５］）（５１．２ｍｇ、０．０６５ミリモル）を加え、該混合物をさらに５分間脱気処理に供した。バイアルを密封し、反応混合物を室温で９６時間攪拌し、その時点でＬＣＭＳによれば反応混合物は反応が終了していると判断された。ＴＨＦを窒素流で蒸発させ、残りの水性混合物をジエチルエーテル（５ｍＬ）で３回抽出した。エーテル相を合わせ、炭酸ナトリウム飽和溶液で１回およびブラインで１回洗浄し、次に硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を２４ｇのシリカゲルカラムのＭＰＬＣを用い、４０ｍＬ／分の速度で１５－９５％酢酸エチル／ヘキサンで溶出するクロマトグラフィーに供した。生成物を含有するフラクションをプールし、真空下で濃縮し、４－（１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）ピリダジン（１２３ｍｇ、０．４４５ミリモル、収率６８．４％）を無色油として得た。ＬＣＭＳ＝２７６．５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

【０３８０】

工程２：４－（１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）ピリダジン（１２３ｍｇ、０．４４５ミリモル）のジクロロメタン（１ｍＬ）中溶液を室温で２時間攪拌し、その時点でＬＣＭＳによれば反応混合物は、出発材料が完全に消費されていること、およびｍ／ｚ＝１７７の単一の生成物のピークがあることに基づき、反応が終了していると判断された。混合物を真空下で濃縮し、残渣をジクロロメタンより２回濃縮し、残りのＴＦＡを除去した。残渣を炭酸水素ナトリウム飽和溶液（１．５ｍＬ）中で５分間攪拌し、次にその混濁した混合物を酢酸エチル（３ｍＬ）で４回抽出した。有機相を合わせ、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をジエチルエーテル（３ｍＬ）でトリチュレートし、得られた琥珀色粉末を濾過により集め、ジエチルエーテル（０．５ｍＬ）で２回濯ぎ、真空下で乾燥させ、４２ｍｇの琥珀色粉末を得た。この材料のＬＣＭＳはｍ／ｚ＝１７７．０を検出し、それはＳＥＭ保護基の部分的分解より得られる、（３－（ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メタノールと矛盾するものではなかった。２－ドラムバイアルにて、粉末をエタノール（１ｍＬ）に懸濁させ、その混合物を水中５Ｍ　ＨＣｌ（０．４４５ｍＬ、２．２２５ミリモル）（５当量）で処理した。バイアルに栓をし、反応混合物を６０℃で１８時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮し、残渣を炭酸水素ナトリウム飽和溶液（１ｍＬ）で注意して処理した。混濁した混合物を１０分間攪拌し、次に酢酸エチル（２ｍＬ）で４回抽出した。有機相を合わせ、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮して４－（１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリダジン（２９ｍｇ、０．１９８ミリモル、収率４４．６％）を得た。ＬＣＭＳ＝１４７．３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

【０３８１】

工程３：２ｍＬのマイクロ波バイアルにて、６－クロロ－４－（イソプロピルアミノ）ニ

コチン酸エチル（４６.８ｍｇ、０.１９３ミリモル）、４－（１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリダジン（３１ｍｇ、０.２１２ミリモル）およびＮａＯｔＢｕ（３７.１ｍｇ、０.３８６ミリモル）のトルエン（１ｍＬ）中混合物を窒素を５分間吹き込むことで脱気処理に供した。混合物を第一世代のｔＢｕ　ＸＰｈｏｓプレ触媒（ＣＡＳ番号［１１４２８１１－１２－８］）（１３.２４ｍｇ、０.０１９ミリモル）で処理し、さらに５分間脱気処理に供した。バイアルに栓をし、該反応混合物を攪拌しながら１５０℃で２０分間加熱し、その時点でＬＣＭＳによれば反応混合物は反応が終了していると判断された。トルエンを蒸発させ、残渣を１：１　メタノール／水（２ｍＬ）に溶かした。該混合物をＬｉＯＨ（６.９３ｍｇ、０.２８９ミリモル）で処理し、反応混合物をヒートガンで時折緩やかに加熱しながら２時間攪拌した。ＬＣＭＳは反応が本質的に完了したことを示す。混合物を真空下で濃縮し、残渣をイソプロパノールより２回濃縮し、真空下で乾燥させ、４－（イソプロピルアミノ）－６－（３－（ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ニコチン酸リチウムを褐色固体として得、それを次の工程にそのまま使用した。ＬＣＭＳ＝３２５.２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$（保護カルボン酸）

【０３８２】

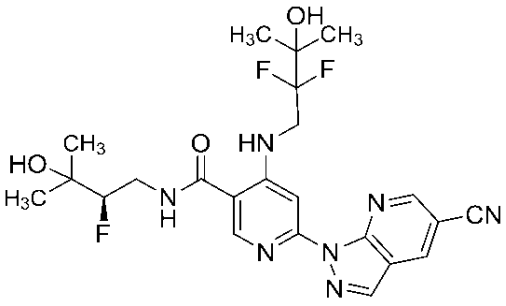
工程４：（Ｒ）－４－アミノ－３－フルオロ－２－メチルブタン－２－オール（４６.０ｍｇ、０.３８０ミリモル）、４－（イソプロピルアミノ）－６－（３－（ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ニコチン酸ナトリウム（６５.８ｍｇ、０.１９ミリモル）およびＴＥＡ（０.０５３ｍＬ、０.３８０ミリモル）の攪拌混合物をＢＯＰ（１２６ｍｇ、０.２８５ミリモル）で処理した。反応混合物を室温で２時間攪拌し、その時点でＬＣＭＳによれば反応混合物は、出発材料のニコチン酸塩が完全に消費されていることに基づき、反応が終了していると判断された。反応混合物を真空下で濃縮した。その粗材料をプレパラティブＬＣ／ＭＳに付し、次の条件：カラム：１９ｘ２００ ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５　アセトニトリル：水＋０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５　アセトニトリル：水＋０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：２０分間にわたって０－１００％Ｂとし、次に１００％Ｂで０分間保持する；流速：２０ｍＬ／分で精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心蒸発を介して乾燥させ、（Ｒ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）－６－（３－（ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ニコチンアミド（２１ｍｇ、０.０４５ミリモル、収率２３.５３％）、９８２６４－０７２－０１を得た。ＬＣＭＳ＝４２８.２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$；ＨＰＬＣ　ｒｔ＝１.３２分、条件Ｅ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　９.８８（ｓ，１Ｈ）、９.３５（ｄ，Ｊ＝４.９Ｈｚ，１Ｈ）、８.８５－８.７６（ｍ，２Ｈ）、８.６９（ｄ，Ｊ＝７.９Ｈｚ，１Ｈ）、８.５６（ｓ，１Ｈ）、８.２３（ｄｄ，Ｊ＝５.５、１.８Ｈｚ，１Ｈ）、７.４０（ｄ，Ｊ＝２.４Ｈｚ，１Ｈ）、７.３０（ｓ，１Ｈ）、４.４５－４.２８（ｍ，１Ｈ）、３.９９－３.８８（ｍ，１Ｈ）、３.８１－３.６６（ｍ，１Ｈ）、１.２７（ｄ，Ｊ＝６.１Ｈｚ，６Ｈ）、１.１８（ｄ，Ｊ＝６.７Ｈｚ，６Ｈ）；フルオロ－アルキル側鎖から由来の１個のプロトンおよびイソプロピルメチルのプロトンが、このスペクトルの３.７－３.３ｐｐｍにて水のシグナルにより遮蔽されていることに留意する。

【０３８３】

実施例１６９

（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（２,２－ジフルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）アミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド

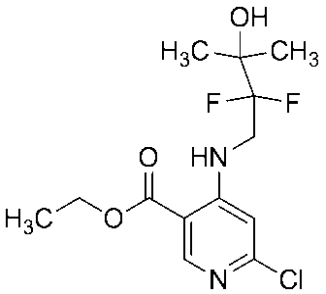
【化１７７】



（１６９）

【０３８４】

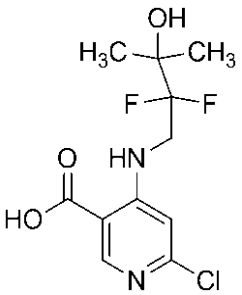
【化１７８】



工程１：４，６－ジクロロニコチン酸エチル（０．５ｇ、２．２７２ミリモル）および４－アミノ－３，３－ジフルオロ－２－メチルブタン－２－オール（０．３７９ｇ、２．７３ミリモル）のＤＭＡ（２ｍＬ）中撹拌溶液に、ＤＩＰＥＡ（１．１９１ｍＬ、６．８２ミリモル）を添加した。反応混合物を１８時間撹拌し、次に水で希釈し、酢酸エチル（３ｘ７５ｍＬ）で抽出した。抽出液をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過して濃縮し、粗材料を得、それをカラムクロマトグラフィー（１２ｇ、４０％ ＥｔＯＡｃ：石油エーテル）に付して精製した。６－クロロ－４－（（２，２－ジフルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）アミノ）ニコチン酸エチル（０．７ｇ、収率９５％）を得た。ＬＣ／ＭＳ　３２３．２（Ｍ＋Ｈ）

【０３８５】

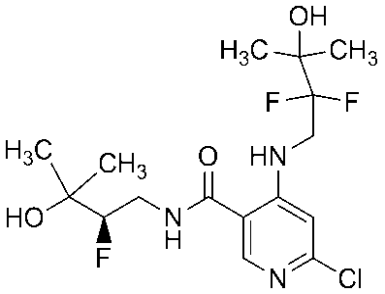
【化１７９】



工程２：６－クロロ－４－（（２，２－ジフルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）アミノ）ニコチン酸エチル（０．３ｇ、０．９３０ミリモル）のエタノール（５ｍＬ）および水（２ｍＬ）中溶液に、水酸化リチウム（０．０６７ｇ、２．７９ミリモル）を添加し、反応混合物を室温で２時間撹拌した。反応混合物を完全に濃縮して乾固させ、残渣を１．５Ｎ　ＨＣｌ溶液でｐＨ４－５の酸性にした。得られた固体を濾過して６－クロロ－４－（（２，２－ジフルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）アミノ）ニコチン酸（０．２５ｇ、収率９０％）を灰白色固体として得た。ＬＣ／ＭＳ　２９５（Ｍ＋Ｈ）

【０３８６】

【化１８０】



工程３：６－クロロ－４－（（２,２－ジフルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）アミノ）ニコチン酸（０.４ｇ、１.３５７ミリモル）のＤＭＦ（５ｍＬ）中溶液に、ＤＩＰＥＡ（０.７１１ｍＬ、４.０７ミリモル）、ＨＡＴＵ（０.５１６ｇ、１.３５７ミリモル）および（Ｒ）－４－アミノ－３－フルオロ－２－メチルブタン－２－オール（０.１９７ｇ、１.６２９ミリモル）を添加し、反応混合物を室温で２時間攪拌した。該反応混合物を水（８０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３ｘ８０ｍＬ）で抽出した。抽出液をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗材料を得、それをカラムクロマトグラフィー（２４ｇ、８０％ ＥｔＯＡｃ：石油エーテル）に付して精製した。化合物の（Ｒ）－６－クロロ－４－（（２,２－ジフルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）アミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（１８０ｍｇ、収率３２.７％）を明褐色油として単離した。ＬＣ／ＭＳ ３９８.２（Ｍ＋Ｈ）

【０３８７】

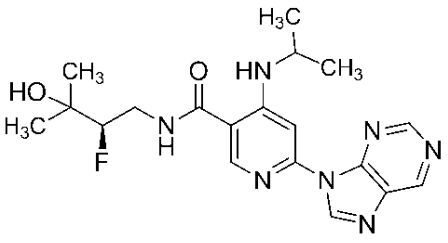
工程４：圧力管において、１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－５－カルボニトリル（３６.２ｍｇ、０.２５１ミリモル）の室温でのジオキサン（１０ｍＬ）中混合物を、窒素気体を該反応混合物に５分間吹き込むことで、脱気処理に供した。Ｘａｎｔｐｈｏｓ（２９.１ｍｇ、０.０５０ミリモル）およびK_2CO_3（１０４ｍｇ、０.７５４ミリモル）を該反応混合物に加え、さらに５分間脱気処理に供した。（Ｒ）－６－クロロ－４－（（２,２－ジフルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）アミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（１００ｍｇ、０.２５１ミリモル）を該反応混合物に加え、さらに５分間脱気処理に供した。$Pd_2(dba)_3$（４６.０ｍｇ、０.０５０ミリモル）を該反応混合物に添加し、パージをさらに５分間続けた。反応混合物の温度を１００℃に上げ、密閉した条件にて１８時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、１５％ＭｅＯＨ：ＤＣＭ（１５０ｍＬ）で希釈し、セライト（登録商標）を通して濾過した。セライト（登録商標）を１５％ＭｅＯＨ：ＤＣＭ（５０ｍＬ）で洗浄し、濾液を濃縮し、粗材料を得た。該粗材料を逆相ＨＰＬＣに付して精製した。ＬＣ／ＭＳ ５０６.２（Ｍ＋Ｈ）$^+$；ＨＰＬＣ ７.３２２分、条件Ｆ；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4） δ＝８.９８（ｄ，Ｊ＝２.０Ｈｚ，１Ｈ）、８.８４（ｄ，Ｊ＝２.０Ｈｚ，１Ｈ）、８.６１－８.５４（ｍ，２Ｈ）、７.９２（ｓ，１Ｈ）、４.５５－４.３８（ｍ，１Ｈ）、４.０３（ｔ，Ｊ＝１６.１Ｈｚ，４Ｈ）、３.５１（ｄ，Ｊ＝１.５Ｈｚ，２Ｈ）、１.４２－１.３８（ｍ，６Ｈ）、１.３２（ｄ，Ｊ＝２.０Ｈｚ，６Ｈ）

【０３８８】

実施例１７０

（Ｒ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）－６－（９Ｈ－プリン－９－イル）ニコチンアミド

【化１８１】



（１７０）

【０３８９】

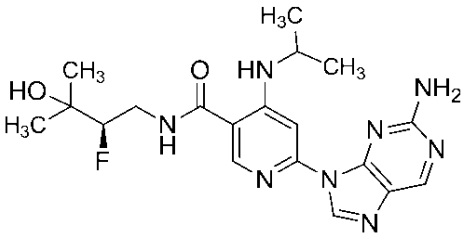
表記化合物が実施例１に使用される条件を介して（Ｒ）－６－クロロ－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミドおよびプリンより調製された。ＬＣＭＳはｍ／ｚ＝４０１．６（Ｍ＋）を検出する。ＨＰＬＣ　ｒｔ＝１．１７、方法Ｆ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　９．３２（ｓ，１Ｈ）、９．３０（ｓ，１Ｈ）、９．１２（ｓ，１Ｈ）、８．８５（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ）、８．７２（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ）、８．６３（ｓ，１Ｈ）、７．９２（ｓ，１Ｈ）、４．８９（ｂｒｓ，１Ｈ）、４．５０－４．２７（ｄｄｄ，Ｊ＝１．５、９．９、４９．４Ｈｚ，１Ｈ）、３．８９－３．６４（ｍ，２Ｈ）、１．３１（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，６Ｈ）、１．１８（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，６Ｈ）

【０３９０】

実施例１７１

（Ｒ）－６－（２－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド

【化１８２】



（１７１）

【０３９１】

５ｍＬのマイクロ波バイアルにおいて、（Ｒ）－６－クロロ－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（３５ｍｇ、０．１１０ミリモル）、７Ｈ－プリン－２－アミン（２２．３２ｍｇ、０．１６５ミリモル）、およびリン酸カリウム粉末（５８．４ｍｇ、０．２７５ミリモル）のトルエン（１ｍＬ）中混合物を、窒素を５分間吹き込むことで、脱気処理に供した。混合物をジ－ｔｅｒｔ－ブチル（２’，４’，６’－トリイソプロピル－３，４，５，６－テトラメチル－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）ホスフィン（２１．１８ｍｇ、０．０４４ミリモル）およびＰｄ$_{2}$（ｄｂａ）$_{3}$（１０．０９ｍｇ、０．０１１ミリモル）で処理し、さらに５分間脱気処理に供した。バイアルを密封し、反応混合物を撹拌しながら１００℃で１８時間加熱し、その時点でＬＣＭＳによれば反応混合物は反応が終了していると判断された。トルエンを蒸発させ、残渣をＤＭＦ（２ｍＬ）に溶かした。溶液を濾過し、プレパラティブＬＣ／ＭＳに付して以下の条件：カラム：ウォーターズ（Waters）エックスブリッジ　Ｃ１８、１９ｘ１００ ｍｍ、５μｍ粒子；ガードカラム：ウォーターズ・エックスブリッジ　Ｃ１８、１９ｘ１０ ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５　アセトニトリル：水＋１０ｍＭ酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５　アセトニトリル：水＋１０ｍＭ酢酸アンモニウム；勾配：１０分間にわたって０－１００％Ｂとし、次に１００％Ｂを５分間保持する；流速：２０ｍＬ／分で精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥させ、（Ｒ）－６－（２－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコ

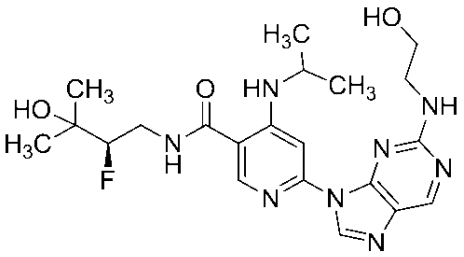
チンアミド（１４ｍｇ、収率２９％）を得た。ＬＣＭＳ＝４１７.２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$；ＨＰＬＣ　ｒｔ＝１.１３分、条件Ｅ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８.８２－８.７５（ｍ，２Ｈ）、８.７１（ｓ，１Ｈ）、８.６４（ｄ，Ｊ＝７.４Ｈｚ，１Ｈ）、８.５７（ｓ，１Ｈ）、７.９７（ｓ，１Ｈ）、６.７９（ｂｒｓ，２Ｈ）、４.８７（ｓ，１Ｈ）、４.４４－４.２９（ｍ，１Ｈ）、３.９０（ｄｑ，Ｊ＝１２.９、６.４Ｈｚ，１Ｈ）、３.７９－３.６５（ｍ，２Ｈ）、１.２８（ｄ，Ｊ＝６.４Ｈｚ，６Ｈ）、１.１８（ｄ，Ｊ＝６.９Ｈｚ，６Ｈ）

【０３９２】

実施例１７２

（Ｒ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－６－（２－（（２－ヒドロキシエチル）アミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド

【化１８３】



（１７２）

【０３９３】

工程１：密封したバイアルにおいて、２－クロロ－９Ｈ－プリン（６９ｍｇ、０.４４６ミリモル）および２－アミノエタノール（０.２４３ｍＬ、４.０２ミリモル）のエタノール（０.７５ｍＬ）中撹拌混合物を１６０℃で１時間加熱し、その時点でＬＣＭＳによれば反応混合物は反応が終了していると判断された。エタノールを蒸発させ、残渣を１２ｇシリカゲルカラムのＭＰＬＣを用い、３０ｍＬ／分の速度で１２倍のカラム容量で５％～１５％メタノール／塩化メチレンの勾配で溶出し、ついで１５％メタノール／塩化メチレンで溶出するクロマトグラフィーに付し、主生成物の溶出を完了した。生成物を含有するフラクションをプールし、真空下で濃縮して２－（（９Ｈ－プリン－２－イル）アミノ）エタノール（４３ｍｇ、０.２４０ミリモル、収率５３.８％）を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝１８０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

【０３９４】

工程２：５ｍＬのマイクロ波バイアルにおいて、（Ｒ）－６－クロロ－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（３０ｍｇ、０.０９４ミリモル）、２－（（９Ｈ－プリン－２－イル）アミノ）エタノール（２０.３０ｍｇ、０.１１３ミリモル）、およびリン酸カリウム粉末（４０.１ｍｇ、０.１８９ミリモル）のトルエン（０.５ｍＬ）中混合物を、窒素を５分間吹き込むことで脱気処理に供した。該混合物をジ－tert－ブチル（２’,４’,６’－トリイソプロピル－３,４,５,６－テトラメチル－［１,１’－ビフェニル］－２－イル）ホスフィン（９.０８ｍｇ、０.０１９ミリモル）およびＰｄ$_{2}$（ｄｂａ）$_{3}$（４.３２ｍｇ、４.７２マイクロモル）で処理し、さらに５分間脱気処理に供した。バイアルを密封し、反応混合物を撹拌しながら１１０℃で６時間加熱し、その時点でＬＣＭＳによれば反応混合物は反応が終了していると判断された。溶媒を蒸発させ、残渣をＤＭＦ（２ｍＬ）に溶かした。生成物をプレパラティブＬＣ／ＭＳに付し、次の条件：カラム：ウォーターズ・エックスブリッジＣ１８、１９ｘ２００ ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５　アセトニトリル：水＋１０ｍＭ酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５　アセトニトリル：水＋１０ｍＭ酢酸アンモニウム；勾配：２５分間にわたって５－５０％Ｂとし、次に５０％Ｂで１０分間保持する；流速：２５ｍＬ／分を用いて溶液より単離させた。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥させて（Ｒ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒド

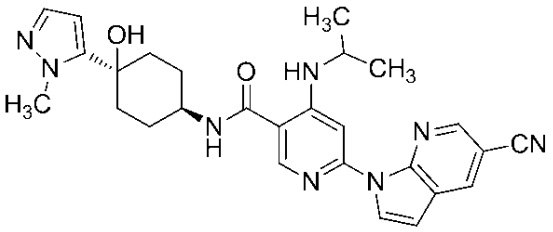
ロキシ－３－メチルブチル）－６－（２－（（２－ヒドロキシエチル）アミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（２４ｍｇ、０．０５２ミリモル、収率５５．２％）を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４６１．２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$；ＨＰＬＣ　ｒｔ＝１．１８分、条件Ｅ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．８２（ｓ，１Ｈ）、８．７８（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ）、８．７４（ｓ，１Ｈ）、８．６６（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ）、８．５７（ｓ，１Ｈ）、８．０４（ｂｒｓ，１Ｈ）、７．３３（ｂｒｓ，１Ｈ）、４．８９（ｓ，１Ｈ）、４．７７（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ）、４．４４－４．２８（ｍ，１Ｈ）、３．８４（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ）、３．７８－３．６４（ｍ，１Ｈ）、３．６１（ｑ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ）、３．５１－３．４５（ｍ，３Ｈ，水のピークで一部遮蔽されたピーク）、１．２８（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，６Ｈ）、１．１７（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，６Ｈ）

【０３９５】

実施例１７３

６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（１ｓ，４ｓ）－４－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロヘキシル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド

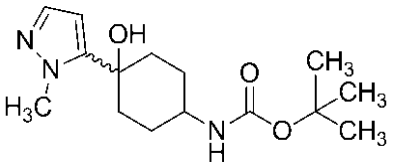
【化１８４】



（１７３）

【０３９６】

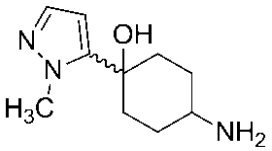
【化１８５】



工程１：１－メチル－１Ｈ－ピラゾール（１．０１２ｍＬ、１２．１８ミリモル）のＴＨＦ（５０ｍＬ）中溶液を－７８℃に冷却し、ｎ－ＢｕＬｉ（４．８７ｍＬ、１２．１８ミリモル）を添加した。混合物を室温で１時間攪拌させた。次に、（４－オキソシクロヘキシル）カルバミン酸tert－ブチル（１．２９９ｇ、６．０９ミリモル）のＴＨＦ（１０ｍＬ）中溶液を加え、該混合物を室温で一夜攪拌した。反応混合物を水でクエンチすることで後処理を行い、ＴＨＦを蒸発させ、ＥｔＯＡｃを添加し、該生成物を水（２ｘ）で洗浄した。有機層を乾燥（硫酸ナトリウム）させ、溶媒を真空下で除去し、１．０６１ｇの粘性黄色油を得、それをカラムクロマトグラフィーに付して精製し、シスおよびトランス異性体の混合物（０．８５ｇ、収率４６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$－ｄ）　δ　７．４０－７．３３（ｍ，１Ｈ）、６．２４－６．００（ｍ，１Ｈ）、５．３１（ｓ，１Ｈ）、４．４８（ｂｒｓ，１Ｈ）、４．１２－４．００（ｍ，３Ｈ）、２．２３－１．８０（ｍ，６Ｈ）、１．７３－１．５９（ｍ，２Ｈ）、１．５０－１．４３（ｍ，９Ｈ）；ビニルの２セットのピークが３：１の割合で存在し、それはトランス／シス生成物の割合を示すことに留意する。

【０３９７】

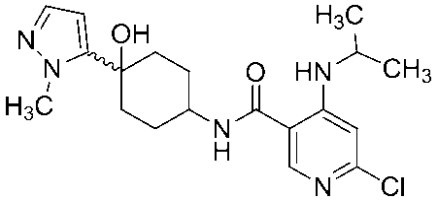
【化１８６】



工程２：（４－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロヘキシル）カルバミン酸tert－ブチル（０.８５ｇ、２.８８ミリモル）をＤＣＭ（２０ｍＬ）に溶かし、この溶液にＨＣｌ（ジオキサン中４Ｎ）（７.１９ｍＬ、２８.８ミリモル）を添加した。内容物を室温で撹拌した。反応物が沈殿しかけており、ＭｅＯＨを添加して生成物がより可溶性となる助けを行った。反応混合物を蒸発させ、残渣を塩化メチレンから３回蒸発させ、微量のＨＣｌを除去した。そうして得られた固体をハウス真空下で乾燥させ、０.７５ｇの明黄色固体を得、それをさらに精製することなく用いた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８.３１－８.１４（ｍ，３Ｈ）、７.３９（ｄ，Ｊ＝２.０Ｈｚ，１Ｈ）、６.１４（ｄ，Ｊ＝２.０Ｈｚ，１Ｈ）、３.９８（ｓ，３Ｈ）、３.０８－２.９５（ｍ，１Ｈ）、２.０８－１.９６（ｍ，２Ｈ）、１.８２（ｂｒｓ，５Ｈ）

【０３９８】

【化１８７】



工程３：４－アミノ－１－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロヘキサノール・ＨＣｌ（２００ｍｇ、０.８６３ミリモル）、６－クロロ－４－（イソプロピルアミノ）ニコチン酸（１８５ｍｇ、０.８６３ミリモル）、ヒューニッヒ塩基（０.７５４ｍＬ、４.３２ミリモル）およびＰｙＢＯＰ（８９８ｍｇ、１.７２６ミリモル）を混合し、ＤＭＦ（３ｍＬ）中室温で撹拌した。反応混合物を１Ｎ　ＮａＯＨでクエンチさせ、ＥｔＯＡｃを添加した。層を分離し、有機層を１Ｎ　ＮａＯＨ（２ｘ）、ブライン（１ｘ）で濯ぎ、乾燥（硫酸ナトリウム）させ、溶媒を真空下で除去し、１.２５ｇの褐色油性固体を得た。残渣をカラムクロマトグラフィーに付して精製し、２４５ｍｇ（収率６９％）の４－５：１割合のトランス／シス異性体の混合物を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８.４６（ｄ，Ｊ＝７.７Ｈｚ，１Ｈ）、８.４２－８.２５（ｍ，２Ｈ）、７.３３－７.１９（ｍ，１Ｈ）、６.７４－６.６１（ｍ，１Ｈ）、６.２５－６.０２（ｍ，１Ｈ）、５.２２－５.０８（ｍ，１Ｈ）、４.０１－３.９１（ｍ，３Ｈ）、３.８８－３.６９（ｍ，２Ｈ）、２.１１－１.６０（ｍ，７Ｈ）、１.２０（ｄ，Ｊ＝６.６Ｈｚ，１Ｈ）、１.１６（ｄ，Ｊ＝６.４Ｈｚ，５Ｈ）、１.０９－１.０９（ｍ，１Ｈ）

【０３９９】

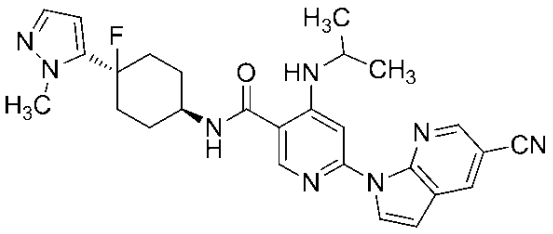
工程４：６－クロロ－Ｎ－（４－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロヘキシル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（４０ｍｇ、０.１０２ミリモル）、１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－５－カルボニトリル（２９.２ｍｇ、０.２０４ミリモル）、炭酸カリウム（５６.４ｍｇ、０.４０８ミリモル）、および６：１　ｔ－ＢｕＯＨ／ＤＭＡ（１.５ｍＬ）の混合物を、磁気撹拌棒を含有する５ｍＬのマイクロ波バイアル中で混合し、窒素を５分間吹き込むことで脱気処理に供した。混合物をＢｒｅｔｔＰｈｏｓプレ触媒（４.０８ｍｇ、５.１０マイクロモル）で処理し、さらに５分間脱気処理に供した。バイアルを密封し、反応物を撹拌しながら１４５℃で１５分間マイクロ波で加熱した。該反応混合物を蒸発させ、ＤＭＦで希釈し、濾過し、プレパラティブＨＰＬＣに付して精製し、トランス異性体の生成物（１７.５ｍｇ、収率３３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８.８１（ｄ，Ｊ＝

１.７Ｈｚ，１Ｈ）、８.６８（ｄ，Ｊ＝１.７Ｈｚ，１Ｈ）、８.６５－８.５９（ｍ，２Ｈ）、８.５３（ｄ，Ｊ＝４.０Ｈｚ，１Ｈ）、８.４２（ｄ，Ｊ＝７.７Ｈｚ，１Ｈ）、８.０８（ｓ，１Ｈ）、７.２６（ｓ，１Ｈ）、６.８９（ｄ，Ｊ＝４.０Ｈｚ，１Ｈ）、６.１１（ｄ，Ｊ＝１.３Ｈｚ，１Ｈ）、３.９７（ｓ，３Ｈ）、３.８８－３.７１（ｍ，２Ｈ）、２.０５（ｄ，Ｊ＝１２.１Ｈｚ，２Ｈ）、１.９５－１.８２（ｍ，２Ｈ）、１.７８－１.６５（ｍ，４Ｈ）、１.２９（ｄ，Ｊ＝６.４Ｈｚ，７Ｈ）；ＬＣＭＳ　４９９.３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$；ＨＰＬＣ　ｒｔ　２.１０分、条件Ｅ
少量のシス異性体の生成物が８％の収率で得られた。

【０４００】

実施例１７４
６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（１ｓ,４ｓ）－４－フルオロ－４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロヘキシル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド

【化１８８】



（１７４）

【０４０１】

６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（１ｓ,４ｓ）－４－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロヘキシル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（８.３ｍｇ、０.０１７ミリモル）の０℃でのN_2下にある乾燥ＤＣＭ（０.５ｍＬ）中懸濁液に、ＤＡＳＴ（４.４０μｌ、０.０３３ミリモル）を添加した。該混合物を０℃で０.５時間保持した。さらなるＤＡＳＴ（４.４０μｌ、０.０３３ミリモル）を添加し、３０分間攪拌した。１Ｍ水性ＮａＯＨを添加することで反応混合物をクエンチさせた。混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、層を分離し、有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮して１０.６ｍｇの明黄色固体を得た。該粗材料をプレパラティブＨＰＬＣに付して精製し、２.１ｍｇ（収率２３％）の所望の生成物を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）　δ ８.８０（ｓ，１Ｈ）、８.６６（ｓ，１Ｈ）、８.６０－８.５５（ｍ，２Ｈ）、８.５２（ｄ，Ｊ＝３.７Ｈｚ，１Ｈ）、８.４７（ｄ，Ｊ＝７.７Ｈｚ，１Ｈ）、８.０８（ｓ，１Ｈ）、７.３５（ｓ，１Ｈ）、６.８９（ｄ，Ｊ＝４.０Ｈｚ，１Ｈ）、６.２７（ｓ，１Ｈ）、３.９９－３.８７（ｍ，４Ｈ）、３.８３－３.７２（ｍ，１Ｈ）、２.３０（ｂｒｓ，２Ｈ）、２.０８－１.７１（ｍ，６Ｈ）、１.２８（ｄ，Ｊ＝６.１Ｈｚ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ　５０１.４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$；ＨＰＬＣ　ｒｔ　１.７１分、条件Ｅ
別のＨＰＬＣフラクションはシス異性体を含有し、それも収率２０％で単離された。

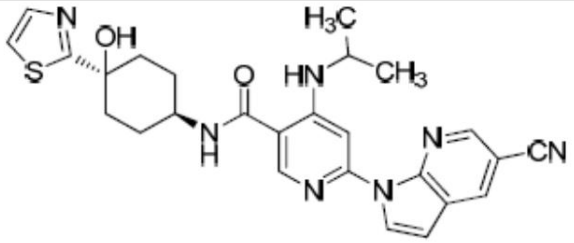
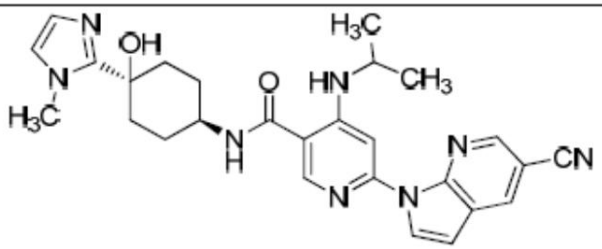
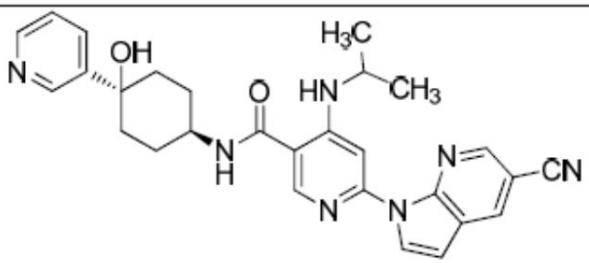
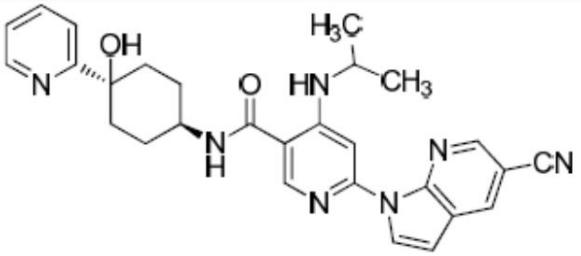
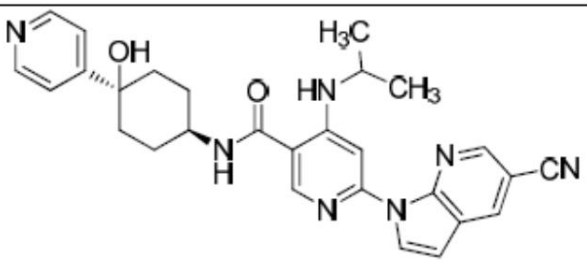
【０４０２】

表９に挙げられる実施例は、実施例１７３について概説される方法に従って、適切な出発材料およびアミンを用いて調製された。

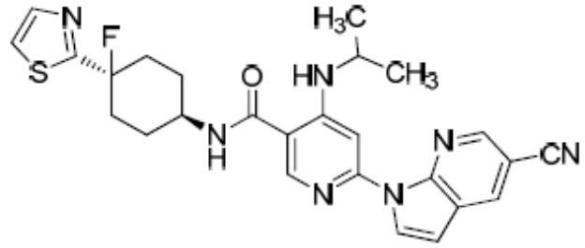
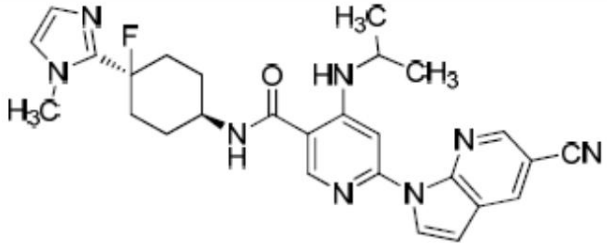
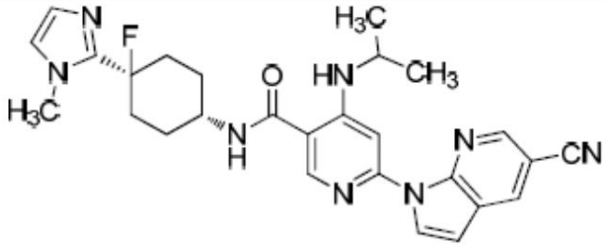
【０４０３】

【表９－１】

表９

Ex. No.	構造式	HPLC rt (分)	HPLC 条件	LCMS
175		1.90	E	502.1
176		1.55	E	499.3
177		1.74	E	496.3
178		1.92	E	496.3
179		1.75	E	496.4

【表９－２】

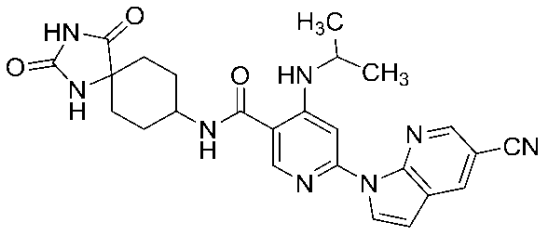
Ex. No.	構造式	HPLC rt (分)	HPLC 条件	LCMS
180		2.22	E	504.4
181		1.92	E	501.3
182		2.04	E	501.3

【０４０４】

実施例１８３

６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２，４－ジオキソ－１，３－ジアザスピロ［４．５］デカン－８－イル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド

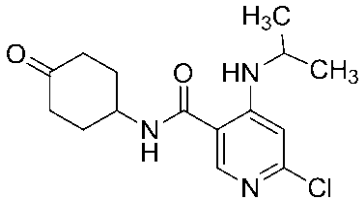
【化１８９】



（１８３）

【０４０５】

【化１９０】

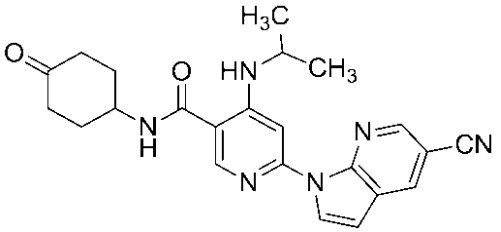


工程１：４－アミノシクロヘキサノン・ＨＣｌ（２００ｍｇ、１．３３７ミリモル）、６

－クロロ－４－（イソプロピルアミノ）ニコチン酸（２８７ｍｇ、１．３３７ミリモル）、ヒューニッヒ塩基（２．３３５ｍＬ、１３．３７ミリモル）、およびＰｙＢＯＰ（１３９１ｍｇ、２．６７ミリモル）をＤＭＦ（５ｍＬ）に加えた。該混合物を室温で一夜攪拌した。反応混合物を１Ｎ　ＮａＯＨでクエンチさせ、ＥｔＯＡｃを添加した。層を分離し、有機層を１Ｎ　ＮａＯＨ（２ｘ）、ブライン（１ｘ）で濯ぎ、乾燥（硫酸ナトリウム）させ、溶媒を真空下で除去し、１．１０ｇの琥珀色油を得、それをカラムクロマトグラフィーに付して精製し、所望の生成物（０．３１４ｇ、収率７６％）を灰白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．４７－８．４１（ｍ，１Ｈ）、８．３７（ｓ，２Ｈ）、６．６９（ｓ，１Ｈ）、４．４０－４．１２（ｍ，１Ｈ）、３．７６（ｄｄ，Ｊ＝１３．８、６．５Ｈｚ，１Ｈ）、２．４９－２．４２（ｍ，２Ｈ）、２．３６－２．２３（ｍ，２Ｈ）、２．１３－１．９７（ｍ，２Ｈ）、１．８６－１．７０（ｍ，２Ｈ）、１．１７（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ　３１０．１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

【０４０６】

【化１９１】



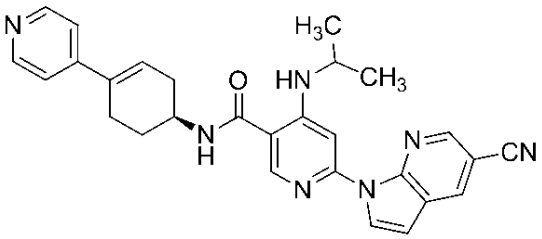
工程２：６－クロロ－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（４－オキソシクロヘキシル）ニコチンアミド（４０ｍｇ、０．１２９ミリモル）、１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－カルボニトリル（３７．０ｍｇ、０．２５８ミリモル）、炭酸カリウム（７１．４ｍｇ、０．５１６ミリモル）、および６：１　ｔ－ＢｕＯＨ／ＤＭＡ（１．５ｍＬ）の混合物を磁気攪拌棒を含有する５ｍＬのマイクロ波バイアル中にて混合し、窒素を５分間吹き込むことで脱気処理に供した。その混合物をＢｒｅｔｔＰｈｏｓプレ触媒（５．１６ｍｇ、６．４６マイクロモル）で処理し、さらに５分間脱気処理に供した。バイアルを密封し、反応物を攪拌しながら１４５℃で１５分間マイクロ波にて加熱した。水およびＥｔＯＡｃを添加し、固体を濾去し、層を分離し、有機層を水（２ｘ）、ブライン（１ｘ）で洗浄し、乾燥（硫酸ナトリウム）させ、溶媒を真空下で除去することにより反応混合物を後処理に付し、０．０８００ｇの褐色ガラスを得た。その生成物をさらに精製することなく用いた。ＬＣＭＳ　４１７．３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

【０４０７】

工程３：６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（４－オキソシクロヘキシル）ニコチンアミド（０．０８０ｇ、０．１９２ミリモル）をＥｔＯＨ（０．４ｍＬ）に溶かした。炭酸アンモニウム（０．２４０ｇ、２．４９７ミリモル）およびＫＣＮ（０．０３１ｇ、０．４８０ミリモル）を水（０．４ｍＬ）に溶かした。その２つの混合物を混合し、磁気攪拌棒を備えた２０ｍＬのセプタムで栓をしたバイアル中、８０℃で３時間攪拌した。水およびＥｔＯＡｃを該混合物に添加した。層を分離し、有機層を水（２ｘ）、ブライン（１ｘ）で洗浄し、乾燥（硫酸ナトリウム）させ、溶媒を真空下で除去して黄褐色ガラスを得た。残渣をＤＭＦに溶かし、プレパラティブＨＰＬＣに付して精製し、所望の生成物（１２．７ｍｇ、収率１３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１０．６６（ｂｒｓ，１Ｈ）、８．８１（ｓ，１Ｈ）、８．６７（ｓ，１Ｈ）、８．６３－８．５５（ｍ，１Ｈ）、８．５４－８．４６（ｍ，３Ｈ）、８．３８（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ）、８．０８（ｓ，１Ｈ）、６．８９（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ）、３．８３－３．６５（ｍ，２Ｈ）、３．３６－３．３２（ｍ，１Ｈ）、２．０７－１．４９（ｍ，７Ｈ）、１．２９（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ　４８７．１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$；ＨＰＬＣ　ｒｔ　１．２３分、条件Ｆ

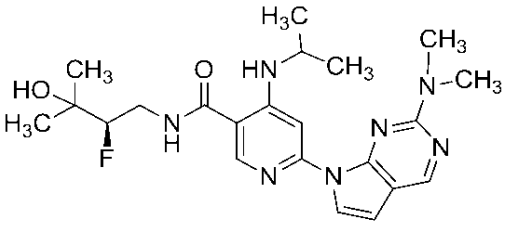
【０４０８】

実施例１８４
（Ｓ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）－Ｎ－（４－（ピリジン－４－イル）シクロヘキサ－３－エン－１－イル）ニコチンアミド
【化１９２】



（１８４）

【０４０９】
６－（５－シアノ－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（１ｓ,４ｓ）－４－ヒドロキシ－４－（ピリジン－４－イル）シクロヘキシル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（７.７７ｍｇ、０.０１６ミリモル）の０℃でN_2下での乾燥ＤＣＭ（０.５ｍＬ）中溶液に、ＤＡＳＴ（４.１４μＬ、０.０３１ミリモル）を添加した。該混合物を０℃で１.５時間保持した。次に１Ｍ水性ＮａＯＨを添加することで反応混合物をクエンチさせた。混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、層を分離し、有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮して８.６ｍｇの桃色固体を得た。粗固体をプレパラティブＨＰＬＣに付して精製し、所望の生成物（６.２ｍｇ、収率７９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８.８１（ｓ，１Ｈ）、８.７６（ｄ，Ｊ＝５.７Ｈｚ，２Ｈ）、８.６８（ｓ，１Ｈ）、８.６０（ｓ，１Ｈ）、８.５２（ｄ，Ｊ＝４.０Ｈｚ，２Ｈ）、８.１０（ｓ，１Ｈ）、７.９６（ｄ，Ｊ＝５.７Ｈｚ，２Ｈ）、６.９４－６.８１（ｍ，２Ｈ）、４.１２（ｂｒｓ，１Ｈ）、３.８４－３.７３（ｍ，１Ｈ）、３.５１（ｂｒｓ，１Ｈ）、２.７２－２.５８（ｍ，３Ｈ）、２.４３（ｄ，Ｊ＝１１.１Ｈｚ，１Ｈ）、２.０７（ｂｒｓ，１Ｈ）、１.８１（ｄ，Ｊ＝１１.１Ｈｚ，１Ｈ）、１.３０（ｄ，Ｊ＝６.１Ｈｚ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ　４７８.３（Ｍ＋Ｈ）$^+$；ＨＰＬＣ　ｒｔ　２.０５分、条件Ｅ
【０４１０】
実施例１８５
（Ｒ）－６－（２－（ジメチルアミノ）－７Ｈ－ピロロ［２,３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド
【化１９３】



（１８５）

【０４１１】
５ｍＬのマイクロ波バイアルにおいて、窒素を５分間吹き込むことで、（Ｒ）－６－クロロ－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（２４ｍｇ、０.０７６ミリモル）、Ｎ,Ｎ－ジメチル－７Ｈ－ピロロ［２,３－ｄ］ピリミジン－２－アミン（１４.７０ｍｇ、０.０９１ミリモル）およびK_2CO_3（４１.８ｍｇ、０.３０２ミリモル）のtert－ブタノール／ジオキサン（３：１）（０.６ｍＬ）中混合物を脱気処理に供した。混合物をＢｒｅｔｔＰｈｏｓプレ触媒（３.０２ｍｇ、３.７８マイクロモル）で処理し、さらに５分間脱気処理に供し、その

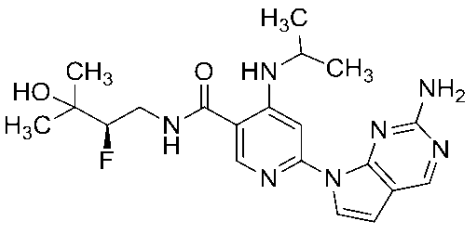
バイアルを密封した。反応混合物を攪拌しながら１２０℃で１８時間加熱し、その時点でＬＣＭＳによれば反応混合物は反応が終了していると判断された。溶媒を蒸発させ、残渣をＤＭＦ（２ｍＬ）に溶かした。溶液を濾過し、プレパラティブＨＰＬＣに付して精製し、（Ｒ）－６－（２－（ジメチルアミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（２０ｍｇ、０．０４４ミリモル、収率５７．９％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）＝４４４．３（Ｍ＋Ｈ）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．７４－８．６８（ｍ，２Ｈ）、８．６３（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ）、８．５６（ｓ，１Ｈ）、８．２８（ｓ，１Ｈ）、８．０６（ｄ，Ｊ＝３．７Ｈｚ，１Ｈ）、６．６０（ｄ，Ｊ＝３．７Ｈｚ，１Ｈ）、４．８５（ｂｒｓ，１Ｈ）、４．４６－４．２７（ｍ，１Ｈ）、３．８７－３．７９（ｍ，１Ｈ）、３．７８－３．６４（ｍ，１Ｈ）、３．２３（ｓ，６Ｈ）、１．２８（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，６Ｈ）、１．１８（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）＝４４４．３（Ｍ＋Ｈ）；ＨＰＬＣ　ｒｔ　１．８２分、条件Ｅ

【０４１２】

実施例１８６

（Ｒ）－６－（２－アミノ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド

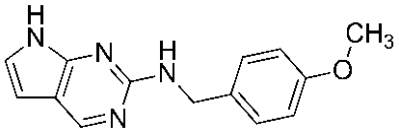
【化１９４】



（１８６）

【０４１３】

【化１９５】



工程１：密封したバイアルにおいて、２－クロロ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（１６７ｍｇ、１．０８７ミリモル）および（４－メトキシフェニル）メタナミン（０．５６３ｍＬ、４．３５ミリモル）のエタノール（２ｍＬ）中攪拌混合物を１２０℃で３８時間加熱した。混合物のＬＣＭＳは、両方の出発材料のピークと、予想される生成物と一致するｍ／ｚ＝２５５での新たなピークとを検出する。冷却すると、生成物が混合物より沈殿した。固体を濾過で集め、エタノール（０．５ｍＬ）で２回洗浄し、真空下で乾燥させてＮ－（４－メトキシベンジル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－アミン（８７ｍｇ、０．３４２ミリモル、収率３１．５％）を灰白色粉末として得た。濾液とリンス液とを合わせ、その反応バイアルに戻し、次にそれに栓をした。バイアルの中身を１３０℃で７時間攪拌し、ついで室温に冷却した。溶液の体積を約１ｍＬにまで減少させた。得られた沈殿物を濾過で集め、エタノールで２回濯ぎ、真空下で乾燥させ、５５ｍｇの第２クロップを無色粉末として得た。２つのクロップを合わせ、Ｎ－（４－メトキシベンジル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－アミン（１４２ｍｇ、０．５５８ミリモル、収率５１．４％）を得た。ＬＣＭＳ　２５５．０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

【０４１４】

工程２：５ｍＬのマイクロ波バイアルにおいて、（Ｒ）－６－クロロ－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（３５ｍｇ、０．１１０ミリモル）、Ｎ－（４－メトキシベンジル）－７Ｈ－ピロロ［２，

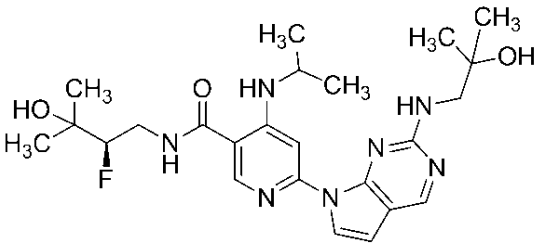
３－ｄ］ピリミジン－２－アミン（３３.６ｍｇ、０.１３２ミリモル）およびK_2CO_3（６０.９ｍｇ、０.４４１ミリモル）のtert－ブタノール／ジオキサン（３：１）（０.６ｍＬ）中混合物を窒素を５分間吹き込むことで脱気処理に供した。混合物をＢｒｅｔｔＰｈｏｓプレ触媒（４.４０ｍｇ、５.５１マイクロモル）で処理し、さらに５分間脱気処理に供し、バイアルを密封した。反応混合物を攪拌しながら１２０℃で３時間加熱し、その時点でＬＣＭＳによれば反応混合物は反応が終了していると判断された。混合物を室温に冷却し、ＤＭＦ（５ｍＬ）で希釈し、濾過し、濾液を真空下で濃縮した。残渣を１２ｇのシリカゲルカラムのＭＰＬＣを用い、３０ｍＬ／分の速度で３％メタノール／塩化メチレンで溶出するクロマトグラフィーに付した。所望の生成物を含有するフラクションをプールし、真空下で濃縮して（Ｒ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）－６－（２－（（４－メトキシベンジル）アミノ）－７Ｈ－ピロロ［２,３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ニコチンアミド（３４ｍｇ、０.０６３ミリモル、収率５７.６％）を得た。２４ｍｇを塩化メチレンに懸濁させ、ＴＦＡ（０.２ｍＬ、２.６０ミリモル）で処理し、反応混合物を室温で３時間攪拌した。ＬＣＭＳは脱保護された化合物に変換していないことを検出する。５０μＬのアリコートを取り出し、ＤＣＭを窒素流で蒸発させた。残渣をＴＦＡ（１００μＬ）に溶かし、その混合物を８０℃の密封したバイアルにおいて２０分間攪拌した。ＬＣＭＳは脱保護された材料に完全に変換されたことを示す。ＤＣＭをそのバルク反応混合物より蒸発させ、残渣をＴＦＡ（１ｍＬ）で処理した。反応混合物を還流温度で２０分間攪拌し、その時点でＬＣＭＳによれば反応混合物は反応が終了していると判断された。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣をＤＣＭから２回、ＩＰＡから１回濃縮し、残りのＴＦＡを除去した。残渣をプレパラティブＨＰＬＣを介して精製し、（Ｒ）－６－（２－アミノ－７Ｈ－ピロロ［２,３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１１ｍｇ、０.０２６ミリモル、収率２４％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８.６９（ｔ，Ｊ＝５.５Ｈｚ，１Ｈ）、８.５９（ｓ，１Ｈ）、８.５６－８.４９（ｍ，２Ｈ）、８.２３（ｓ，１Ｈ）、７.９７（ｄ，Ｊ＝３.７Ｈｚ，１Ｈ）、６.５６（ｄ，Ｊ＝３.７Ｈｚ，１Ｈ）、６.５１（ｂｒｓ，２Ｈ）、４.８６（ｓ，１Ｈ）、４.４５－４.２７（ｍ，１Ｈ）、３.９９－３.８７（ｍ，１Ｈ）、３.８１－３.６１（ｍ，１Ｈ）、１.２８（ｄ，Ｊ＝６.１Ｈｚ，６Ｈ）、１.１７（ｄ，Ｊ＝６.７Ｈｚ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）＝４１６.２（Ｍ＋Ｈ）；ＨＰＬＣ　ｒｔ　１.２５分、条件Ｅ

【０４１５】

実施例１８７

（Ｒ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－６－（２－（（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）アミノ）－７Ｈ－ピロロ［２,３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド

【化１９６】



（１８７）

【０４１６】

５ｍＬのマイクロ波バイアルにおいて、窒素を５分間吹き込むことで、（Ｒ）－６－クロロ－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（２５ｍｇ、０.０７９ミリモル）、１－（（７Ｈ－ピロロ［２,３－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－メチルプロパン－２－オール（１９.５ｍｇ、０.０９４ミリモル）およびK_2CO_3（４３.５ｍｇ、０.３１５ミリモル）のter

t－ブタノール／ジオキサン（３：１）（０．６ｍＬ）中混合物を脱気処理に供した。その混合物をＢｒｅｔｔＰｈｏｓプレ触媒（３．１４ｍｇ、３．９３マイクロモル）で処理し、さらに５分間脱気処理に供し、バイアルを密封した。反応混合物を攪拌しながら１３０℃で２時間加熱し、その時点でＬＣＭＳによれば反応混合物は反応が終了していると判断された。溶媒を蒸発させ、残渣をＤＭＦ（２ｍＬ）に溶かした。該溶液を濾過し、プレパラティブＨＰＬＣに付して精製し、（Ｒ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－６－（２－（（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）アミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（２５ｍｇ、０．０５０ミリモル、収率６３．９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．７１（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ）、８．６５－８．５８（ｍ，２Ｈ）、８．５５（ｓ，１Ｈ）、８．２６（ｓ，１Ｈ）、８．０１（ｄ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，１Ｈ）、６．６７－６．５４（ｍ，２Ｈ）、４．８７（ｓ，１Ｈ）、４．６７（ｓ，１Ｈ）、４．４８－４．２８（ｍ，１Ｈ）、３．９８－３．８５（ｍ，１Ｈ）、３．７９－３．６１（ｍ，１Ｈ）、１．２９（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，６Ｈ）、１．２２－１．１０（ｍ，１２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）＝４８８．２（Ｍ＋Ｈ）；ＨＰＬＣ　ｒｔ　１．５０分、条件Ｅ

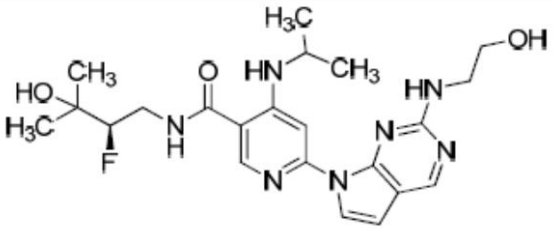
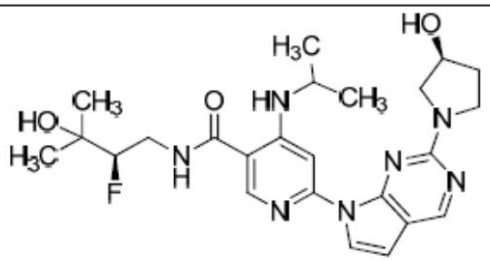
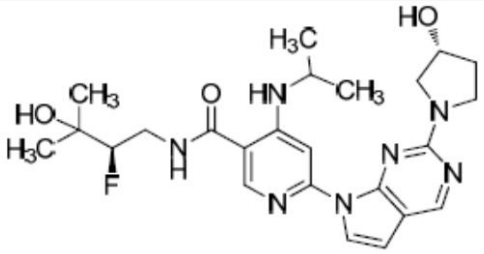
【０４１７】

表１０に挙げられる実施例は、実施例１８６および１８７について概説される方法に従って、適切な出発材料およびアミンを用いて調製された。

【０４１８】

【表１０】

表１０

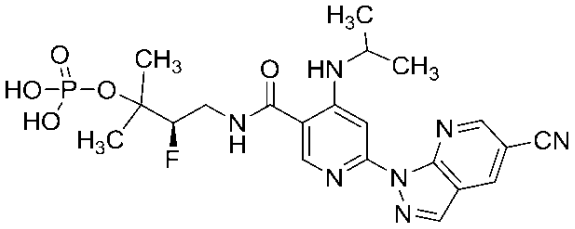
Ex. No.	構造式	HPLC rt (分)	HPLC 条件	LCMS
188		1.34	E	460.2
189		1.43	E	486.3
190		1.42	E	486.2

【０４１９】

実施例１９１

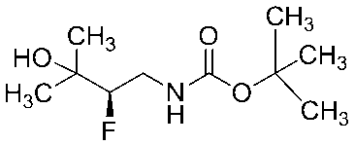
（Ｒ）－リン酸二水素４－（６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド）－３－フルオロ－２－メチ

ルブタン－２－イル
【化１９７】

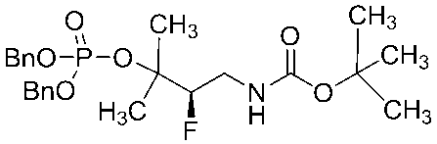


（１９１）

【０４２０】
【化１９８】

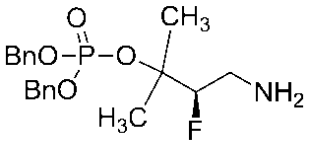


工程１：（Ｒ）－４－アミノ－３－フルオロ－２－メチルブタン－２－オール（１０ｇ、８３ミリモル）のＤＣＭ（１００ｍＬ）中溶液に、ＴＥＡ（２３．０１ｍＬ、１６５ミリモル）および（ＢＯＣ）$_2$Ｏ（２１．０８ｍＬ、９１ミリモル）を添加した。反応混合物を室温で一夜攪拌させた。該混合物を水とＤＣＭとの間に分配し、有機層を水、１．５Ｎ　ＨＣｌおよびブラインで連続して洗浄した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濃縮して（Ｒ）－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）カルバミン酸tert－ブチル（１６．２ｇ、７３．２ミリモル、収率８９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6、４００ＭＨｚ）　δ　６．９３（ｍ，１Ｈ）、４．７１（ｍ，１Ｈ）、４．１４（ｍ，１Ｈ）、３．２６（ｍ，１Ｈ）、３．０５（ｍ，１Ｈ）、１．３８（ｓ，９Ｈ）、１．１０（ｍ，６Ｈ）
【０４２１】
【化１９９】



工程２：（Ｒ）－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）カルバミン酸tert－ブチル（１３．０ｇ、５８．８ミリモル）のＤＣＭ（１３０ｍＬ）中溶液に、ジベンジルジイソプロピルホスホラミダイト（２９．６ｍＬ、８８ミリモル）および１Ｈ－テトラゾール（２６１ｍＬ、１１８ミリモル）を添加した。得られた混合物を室温で１時間攪拌した。混合物を０℃に冷却し、H_2O_2（４．８７ｍＬ、５８．８ミリモル）を添加した。その混合物を１時間攪拌した。該混合物をＤＣＭ（１００ｍＬ）で希釈し、ブラインで洗浄した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ中１０％ＥｔＯＡｃ）に付して精製し、（Ｒ）－（３－（（ビス（ベンジルオキシ）ホスホリル）オキシ）－２－フルオロ－３－メチルブチル）カルバミン酸tert－ブチル（１８ｇ、３７．４ミリモル、収率６４％）を無色油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6、４００ＭＨｚ）　δ　７．３５（ｍ，１０Ｈ）、７．０８（ｍ，１Ｈ）、５．００（ｄｄ，Ｊ＝３．２、８．０Ｈｚ，４Ｈ）、４．４２（ｍ，１Ｈ）、３．０７（ｍ，１Ｈ）、１．４６（ｓ，３Ｈ）、１．４３（ｓ，３Ｈ）、１．３８（ｓ，９Ｈ）；ＬＣＭＳ　４８２．５（Ｍ＋Ｈ）$^+$
【０４２２】

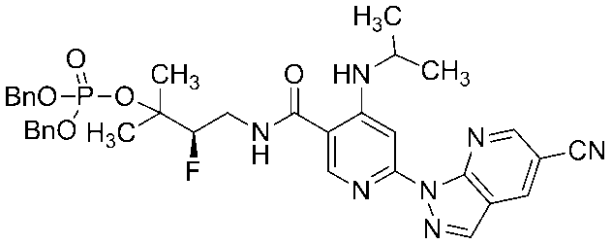
【化２００】



工程３：（Ｒ）－（３－（（ビス（ベンジルオキシ）ホスホリル）オキシ）－２－フルオロ－３－メチルブチル）カルバミン酸tert－ブチル（３．２ｇ、６．６５ミリモル）のＤＣＭ（５ｍＬ）中溶液に、ＨＣｌ（２０ｍＬ、８０ミリモル）をジオキサン中４Ｍ溶液として添加し、次に０℃で３０分間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣をＤＣＭに溶かし、アンモニア水溶液で塩基性にした。層を分離し、有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過して濃縮して（Ｒ）－４－アミノ－３－フルオロ－２－メチルブタン－２－イルリン酸ジベンジル（２．２ｇ、５．７７ミリモル、収率８７％）を得た。ＬＣＭＳ　３８２．１$(M+H)^+$

【０４２３】

【化２０１】



工程４：６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチン酸（１．１ｇ、３．４１ミリモル）のＤＣＭ（２０ｍＬ）中溶液に、ＤＩＰＥＡ（２．９８ｍＬ、１７．０６ミリモル）およびＨＡＴＵ（２．６０ｇ、６．８３ミリモル）を添加した。混合物を１０分間撹拌し、（Ｒ）－４－アミノ－３－フルオロ－２－メチルブタン－２－イルリン酸ジベンジル（１．６６５ｇ、３．７５ミリモル）を添加した。該反応混合物を室温で３時間撹拌した。次に該混合物を水とＤＣＭとの間に分配させ、有機層を水およびブラインで洗浄した。有機抽出液をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過して濃縮した。生成物をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ）に付して精製し、（Ｒ）－（４－（６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド）－３－フルオロ－２－メチルブタン－２－イル）リン酸ジベンジル（１．６５ｇ、２．４０６ミリモル、収率７０．５％）を得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）　δ　９．０６（ｄ，Ｊ＝２．０１Ｈｚ，１Ｈ）　９．０２（ｄ，Ｊ＝２．０１Ｈｚ，１Ｈ）、８．９２（ｔ，Ｊ＝５．５２Ｈｚ，１Ｈ）、８．６５－８．６６（ｍ，２Ｈ）、８．５７（ｄ，Ｊ＝７．５３Ｈｚ，１Ｈ）、７．３４－７．４１（ｍ，１１Ｈ）、５．０５（ｄｄ，Ｊ＝７．５３、５．０２Ｈｚ，４Ｈ）、４．５８－４．７４（ｍ，１Ｈ）、３．６９－３．８４（ｍ，２Ｈ）、３．３６－３．５２（ｍ，１Ｈ）、１．５４（ｄ，Ｊ＝９．０４Ｈｚ，６Ｈ）、１．２３－１．２６（ｍ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ　６８６．２（Ｍ＋Ｈ）

【０４２４】

工程５：（Ｒ）－（４－（６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド）－３－フルオロ－２－メチルブタン－２－イル）リン酸ジベンジル（２．５５ｇ、３．７２ミリモル）の１，２－ジクロロエタン中溶液に、ＴＦＡ（５７．３ｍＬ、７４４ミリモル）の１，２－ジクロロエタン（１５ｍＬ）中溶液を添加し、得られた混合物を３５℃で１８時間撹拌した。その混合物を真空下３５℃で濃縮し、トルエン（２回）と、$CHCl_3$（２回）と一緒に共蒸留に付した。生成物をプレパラティブＨＰＬＣを介して単離し、リン酸二水素（Ｒ）－４－（６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド）－３－フルオロ－２－メチルブタン－２－イル（１．３６ｇ

、収率７２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$／Ｄ$_{2}$Ｏ、４００ＭＨｚ）　δ９.０２（ｄ，Ｊ＝２.０Ｈｚ，１Ｈ）、８.９５（ｄ，Ｊ＝２.０Ｈｚ，１Ｈ）、８.６２（ｍ，２Ｈ）、７.３６（ｓ，１Ｈ）、４.５７（ｍ，１Ｈ）、３.７８（ｍ，３Ｈ）、１.４６（ｓ，３Ｈ）、１.４０（ｓ，３Ｈ）、１.２９（ｓ，３Ｈ）、１.２６（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ　５０４.０（Ｍ－Ｈ）$^{+}$

【０４２５】

実施例１９２

（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド・塩酸塩

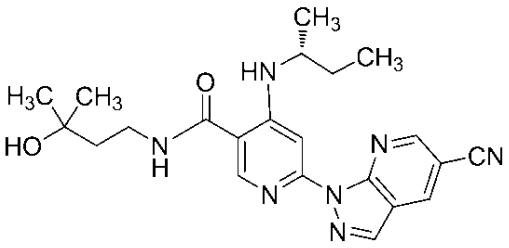
実施例１３３、（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（４５ｍｇ、０.１０６ミリモル）のアセトニトリル（５ｍＬ）中溶液を－２０℃に冷却した。ＨＣｌ／ジエチルエーテル（０.１０６ｍＬ、０.１０６ミリモル）を添加した。その混合物を２分間攪拌し、次に－５０℃に冷却した。水（５ｍＬ）を添加し、該混合物を凍結させた。溶媒を凍結乾燥により除去し、（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド・塩酸塩（４０ｍｇ、収率８１％）を灰白色粉末として得た。

【０４２６】

実施例１９３

（Ｒ）－４－（sec－ブチルアミノ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド

【化２０２】

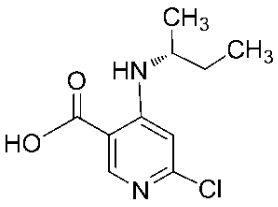


（１９３）

【０４２７】

中間体１９３Ａ：（Ｒ）－４－（sec－ブチルアミノ）－６－クロロニコチン酸

【化２０３】



（１９３Ａ）

【０４２８】

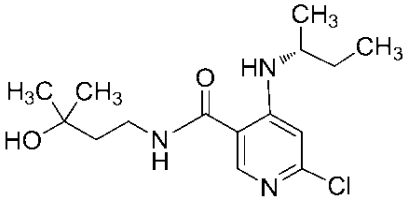
４,６－ジクロロニコチン酸エチル（０.６ｇ、２.７３ミリモル）、（Ｒ）－ブタン－２－アミン（０.２１９ｇ、３ミリモル）およびＤＩＰＥＡ（０.５２１ｍＬ、３ミリモル）のｉ－ＰｒＯＨ（２ｍＬ）中混合物を８５℃で１８時間加熱した。該混合物を冷却し、溶媒を真空下で除去した。ＭｅＯＨ（２ｍＬ）、ＴＨＦ（２ｍＬ）および１－Ｎ　ＮａＯＨ（５.４５ｍＬ、５.４５ミリモル）を添加し、その混合物を室温で３時間攪拌した。反応混合物を１Ｎ　ＨＣｌで中和し、沈殿した固体を濾過で集めた。ＬＣＭＳ　２２９.２（Ｍ＋Ｈ）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８.１６（ｍ，２Ｈ）、７.６９（ｓ，１Ｈ）、５.０９（ｓ，１Ｈ）、４.３２（ｓ，１Ｈ）、３.３６（ｂｒｓ，１Ｈ）、３.２５－３.１６（ｍ，２Ｈ）、１.６１－１.５３（ｍ，２Ｈ）、１.５２

－１．４１（ｍ，２Ｈ）、１．１３－１．０５（ｍ，９Ｈ）、０．８８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）

【０４２９】

中間体１９３Ｂ：（Ｒ）－４－（sec－ブチルアミノ）－６－クロロ－Ｎ－（３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド

【化２０４】



（１９３Ｂ）

【０４３０】

（Ｒ）－４－（ｓｅｃ－ブチルアミノ）－６－クロロニコチン酸（９８ｍｇ、０．４３ミリモル）のＤＭＦ（０．５ｍＬ）中溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．１６ｍＬ、０．９ミリモル）、４－アミノ－２－メチルブタン－２－オール（４９ｍｇ、０．４７ミリモル）およびＢＯＰ（２０９ｍｇ、０．４７ミリモル）を添加した。反応混合物を室温で２時間攪拌した。該反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出液を合わせ、硫酸ナトリウム上で乾燥させて濃縮した。粗材料をカラムクロマトグラフィーに付して精製し、（Ｒ）－４－（ｓｅｃ－ブチルアミノ）－６－クロロ－Ｎ－（３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（１０５ｍｇ、収率７８％）を淡黄色油として得た。

【０４３１】

実施例１９３：

ジ－tert－ブチル（２’,４’,６’－トリイソプロピル－３,４,５,６－テトラメチル－［１,１’－ビフェニル］－２－イル）ホスフィン（９．２ｍｇ）および$Pd_2(dba)_3$（７．３ｍｇ）のトルエン／ジオキサン（５：１、０．５ｍＬ）中混合物をN_2でパージし、密封して１２０℃で５分間加熱し、次に室温に冷却した。（Ｒ）－４－（ｓｅｃ－ブチルアミノ）－６－クロロ－Ｎ－（３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド、１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－５－カルボニトリルおよびK_3PO_4の１,４－ジオキサン（０．５ｍＬ）中分離した混合物にN_2をパージした。予め成形された結晶を加え、その混合物N_2でパージし、１１０℃で４時間加熱した。反応混合物を冷却し、該生成物をプレパラティブＨＰＬＣに付して直接精製し、（Ｒ）－４－（ｓｅｃ－ブチルアミノ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（７．６ｍｇ、収率１１％）を得た。ＬＣＭＳ　４２２．２２、ＲＴ　１．５６分、条件Ｅ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）　δ　９．０２（ｄ，Ｊ＝１４．８Ｈｚ，２Ｈ）、８．６８－８．４８（ｍ，４Ｈ）、７．３１（ｓ，１Ｈ）、４．３９（ｓ，１Ｈ）、３．６４－３．５０（ｍ，２Ｈ）、３．３６（ｍ，１Ｈ）、１．７４－１．５０（ｍ，４Ｈ）、１．２０（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）、１．１５（ｓ，６Ｈ）、０．９３（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ）

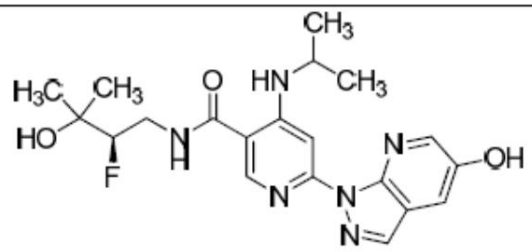
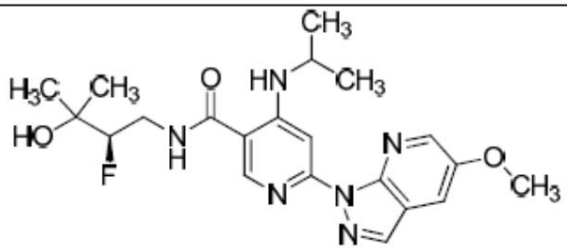
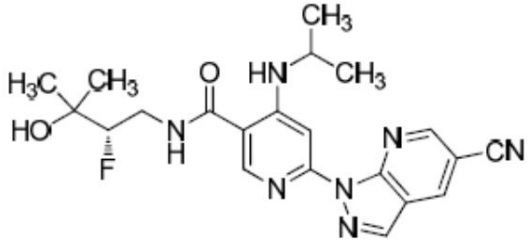
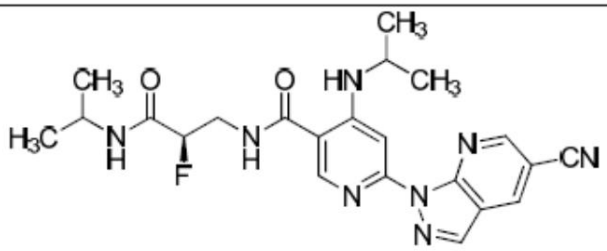
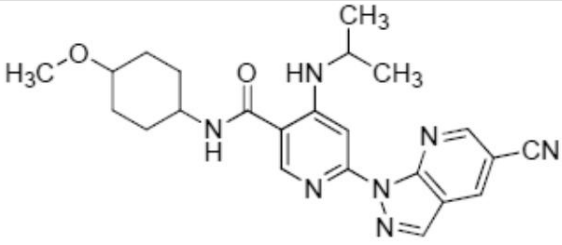
【０４３２】

表１１に挙げられる実施例は、実施例１９３についての一般的方法に従って、適切な出発材料およびアミンを用いて調製された。

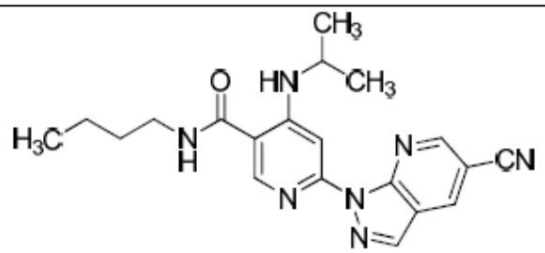
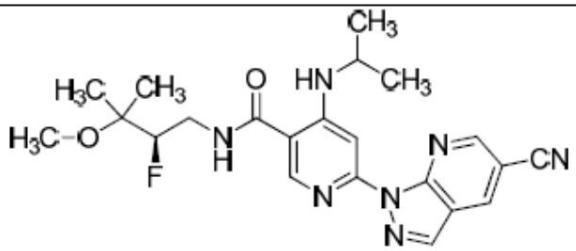
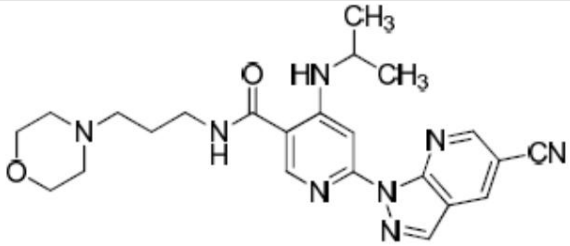
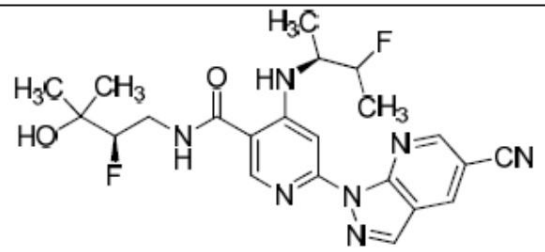
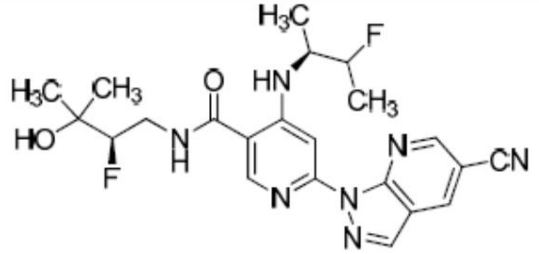
【０４３３】

【表１１－１】

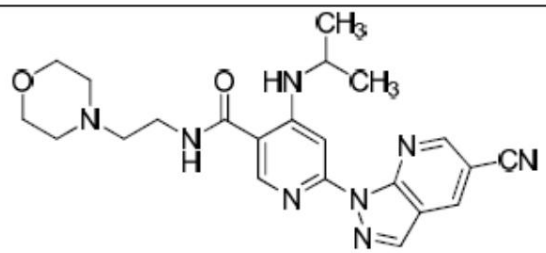
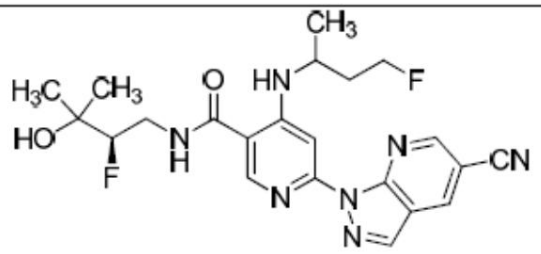
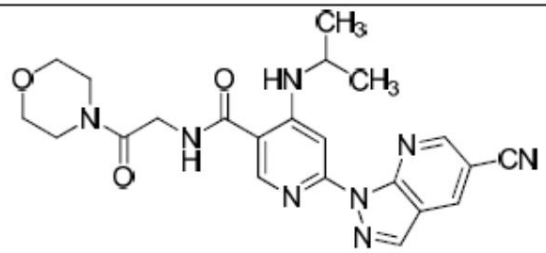
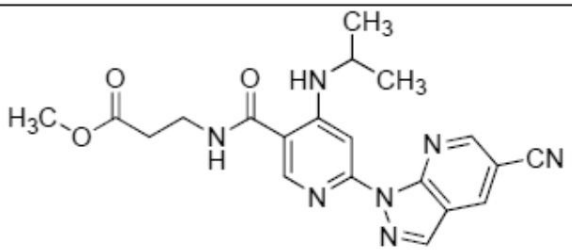
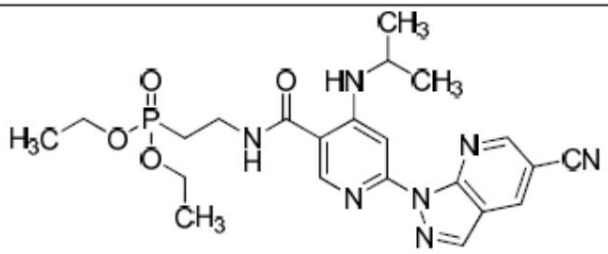
表１１

Ex. No.	構造式	HPLC Rt (分)	HPLC 条件	LCMS
194		1.05	H	418.0
195		1.44	C	431.0
196		7.21	B	426.0
197		7.4	B	453.2
198		7.11	B	434.2

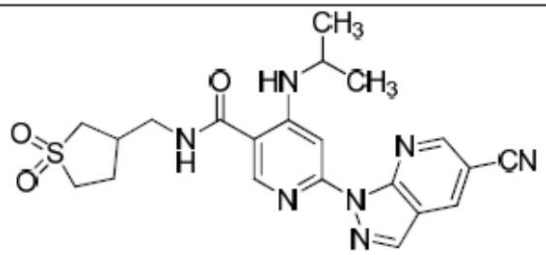
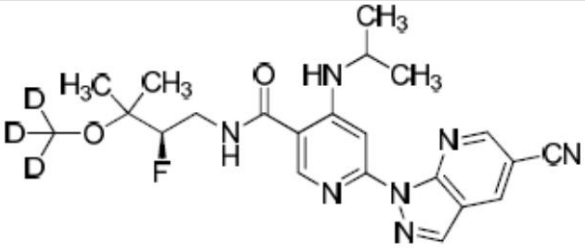
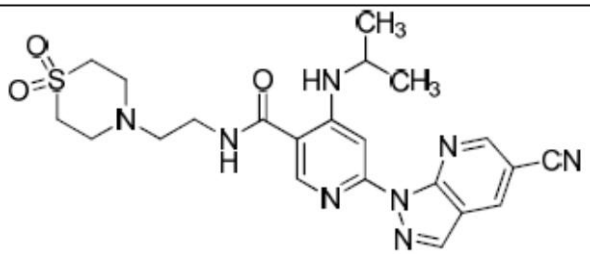
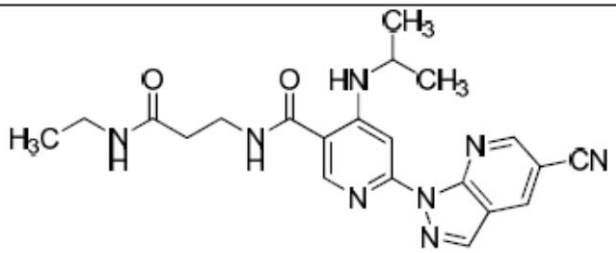
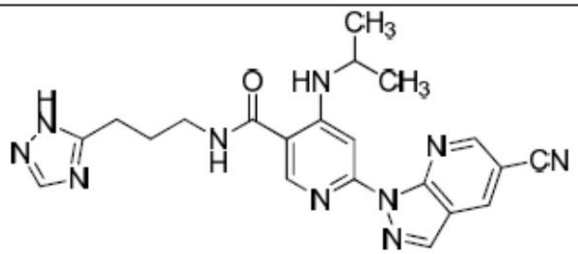
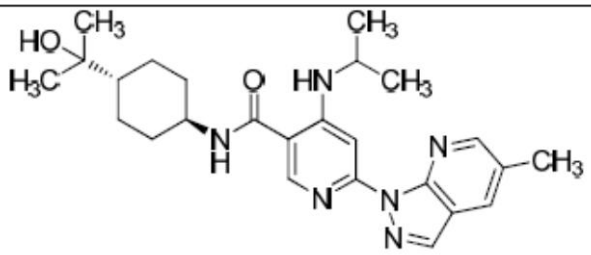
【表１１－２】

Ex. No.	構造式	HPLC Rt (分)	HPLC 条件	LCMS
199		1.71	H	378.0
200		1.74	E	440.4
201		1.36	F	449.23
202	 ジアステレオマー１	6.66	A	458.2
203	 ジアステレオマー２	6.65	A	458.2

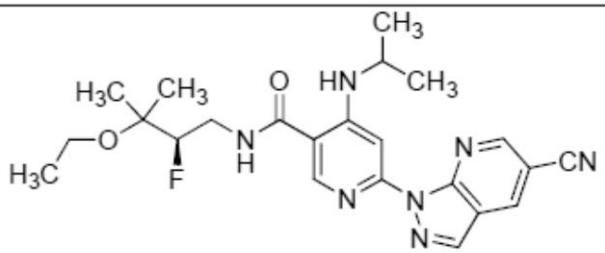
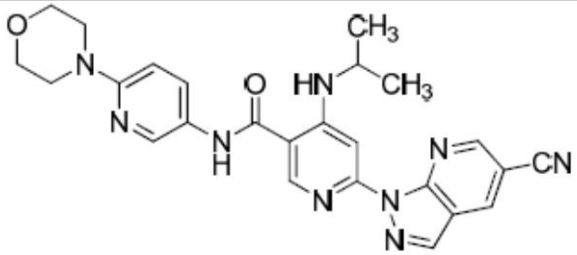
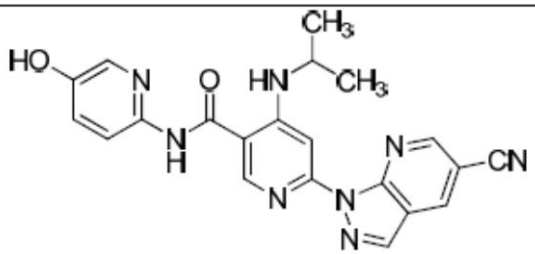
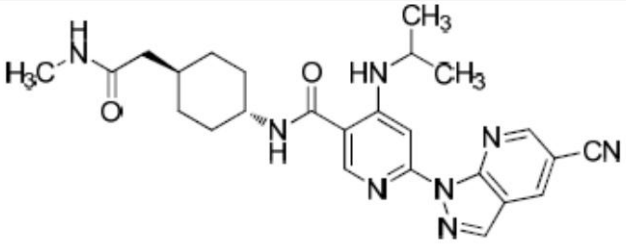
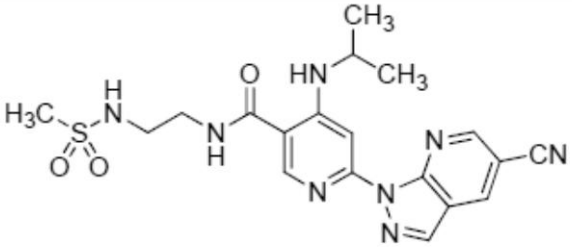
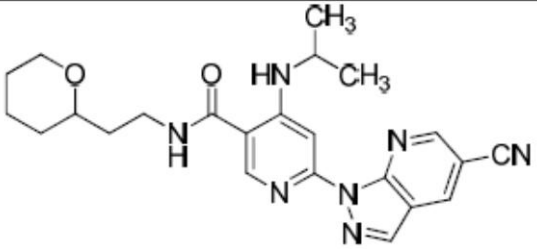
【表１１－３】

Ex. No.	構造式	HPLC Rt (分)	HPLC 条件	LCMS
204		5.31	A	435.4
205	 ジアステレオマー混合物	6.45	A	458.2
206		1.3	E	449.2
207		1.41	E	408.17
208		1.46	E	486.19

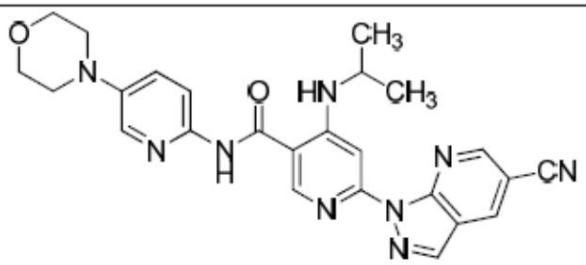
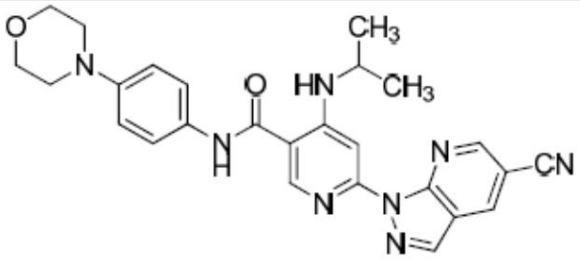
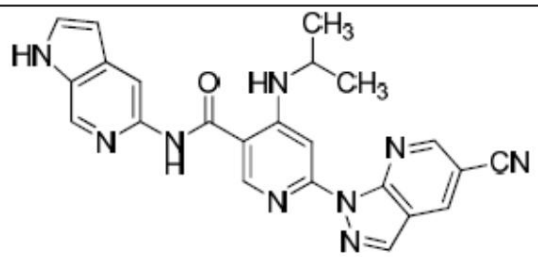
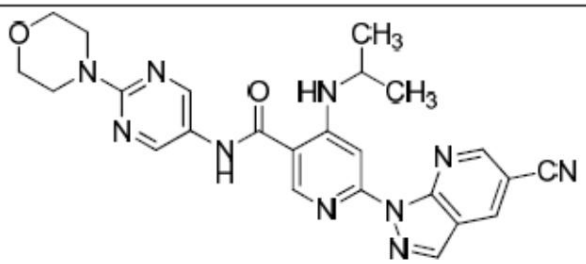
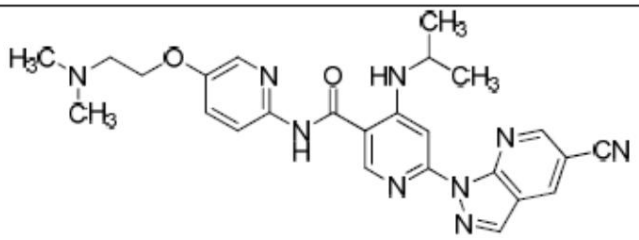
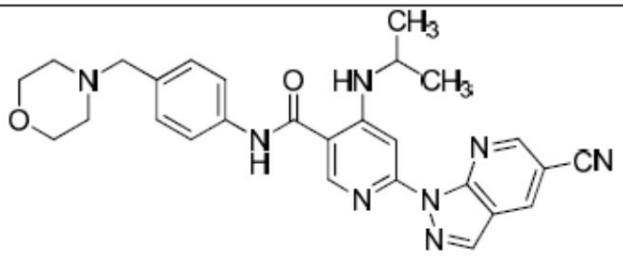
【表１１－４】

Ex. No.	構造式	HPLC Rt (分)	HPLC 条件	LCMS
209	 ラセミ体	1.29	E	454.16
210		1.64	E	443.3
211		1.34	E	483.19
212		1.34	E	421.2
213		1.3	E	431.2
214		1.71	C	451.2

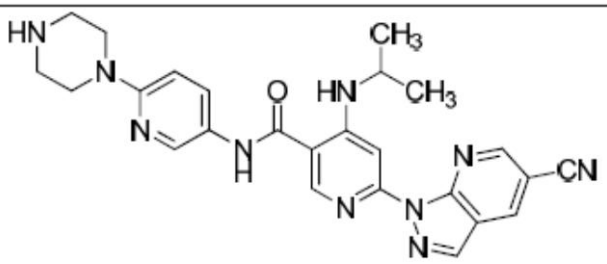
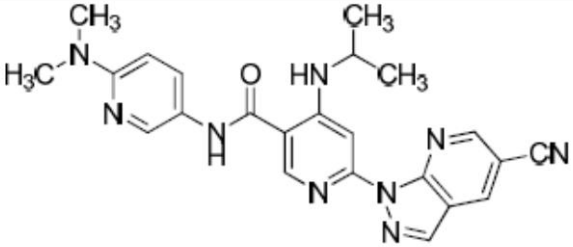
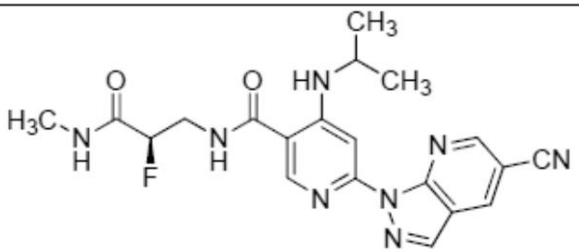
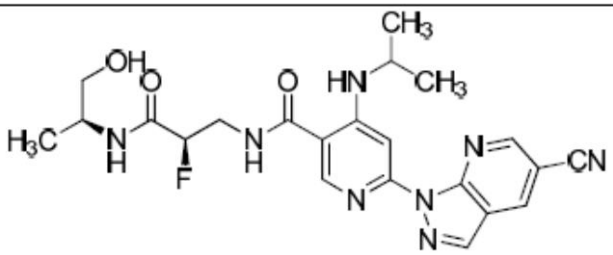
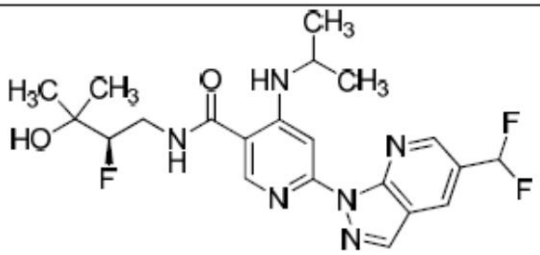
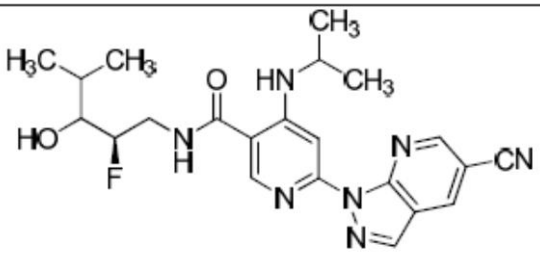
【表１１－５】

Ex. No.	構造式	HPLC Rt (分)	HPLC 条件	LCMS
215		1.85	E	454.3
216		1.6	E	484.21
217		1.44	E	415.16
218		1.39	E	475.4
219		6.04	A	441.0 (M-H)
220	 ラセミ体	8.3	B	434.2

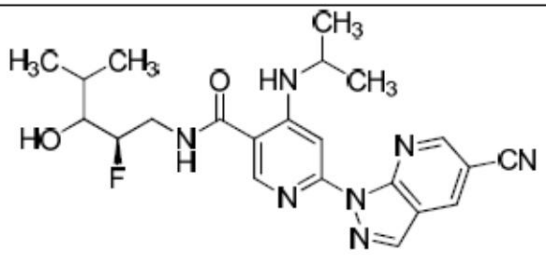
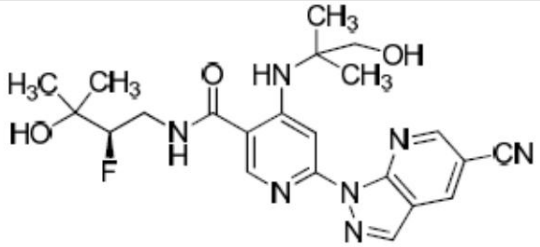
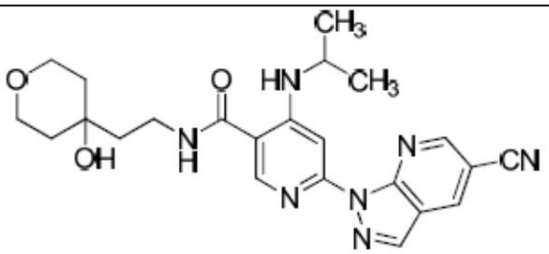
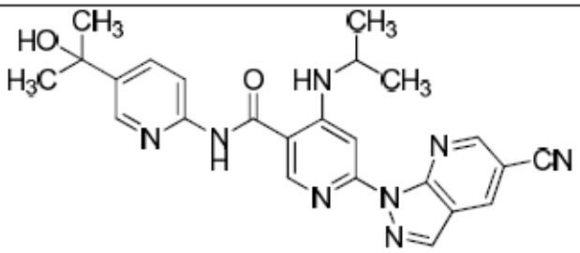
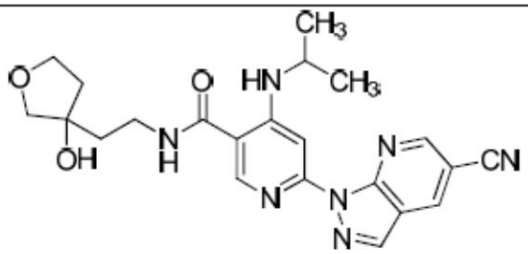
【表１１－６】

Ex. No.	構造式	HPLC Rt (分)	HPLC 条件	LCMS
221		1.67	E	484.21
222		1.75	E	483.22
223		1.67	E	438.17
224		1.67	E	485.21
225		1.29	E	486.23
226		1.7	E	497.23

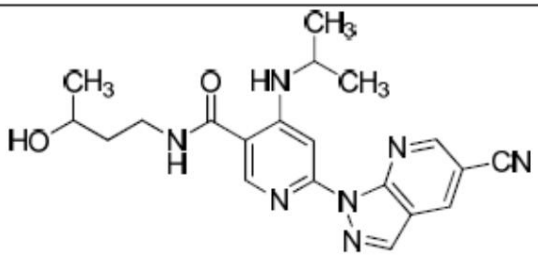
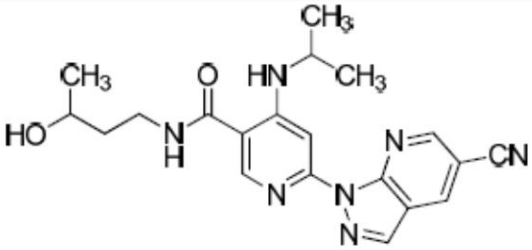
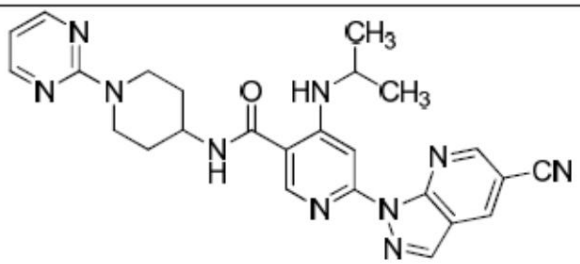
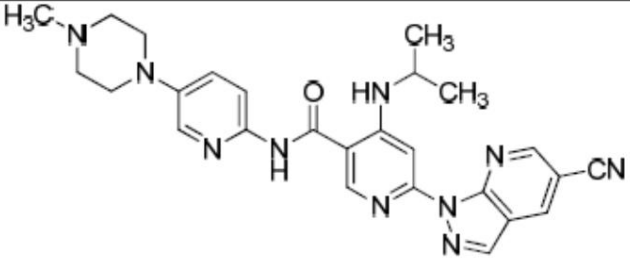
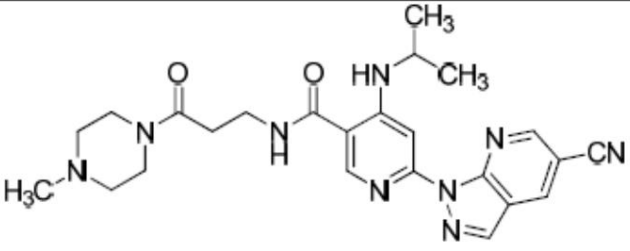
【表１１－７】

Ex. No.	構造式	HPLC Rt (分)	HPLC 条件	LCMS
227		1.21	E	483.23
228		1.71	E	442.2
229		11.82	B	425.2
230		5.71	A	46.2
231		6.89	A	451.2
232	 ジアステレオマー１	7.16	A	440.2

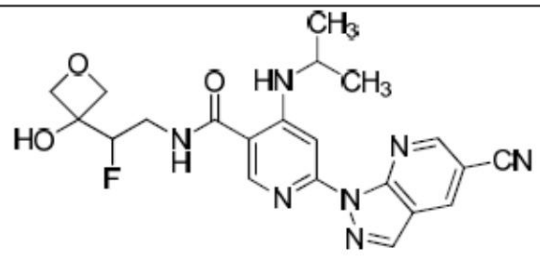
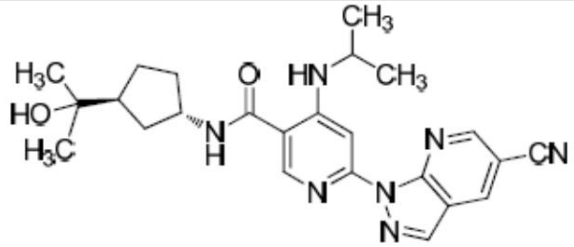
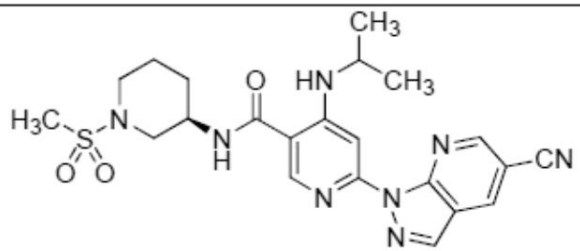
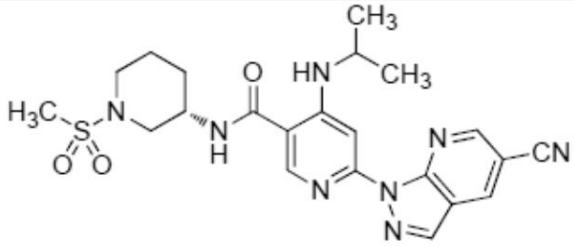
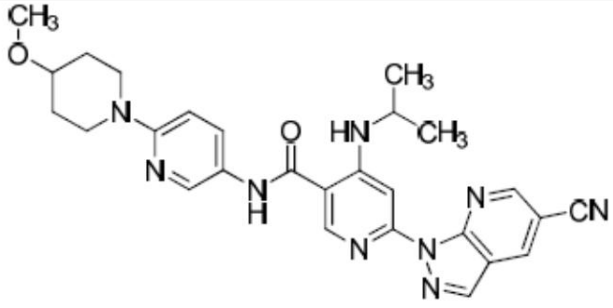
【表１１－８】

Ex. No.	構造式	HPLC Rt (分)	HPLC 条件	LCMS
233	 ジアステレオマー２	7.37	A	440.2
234		1.04	G	456.0
235		1.24	E	450.22
236		1.62	E	457.2
237	 ラセミ体	1.29	E	436.2

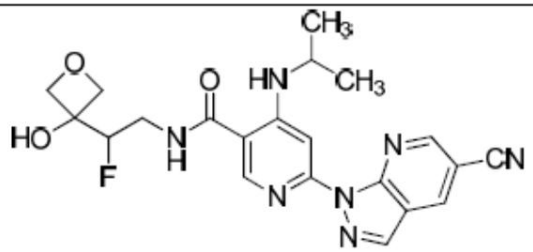
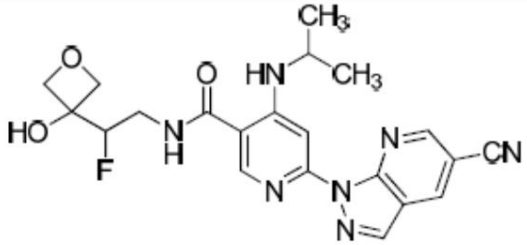
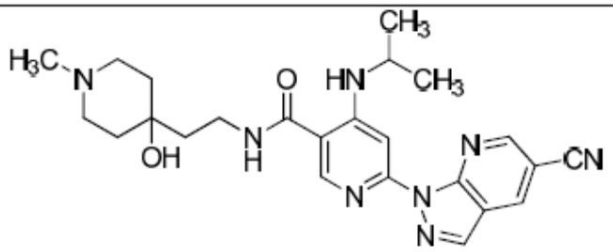
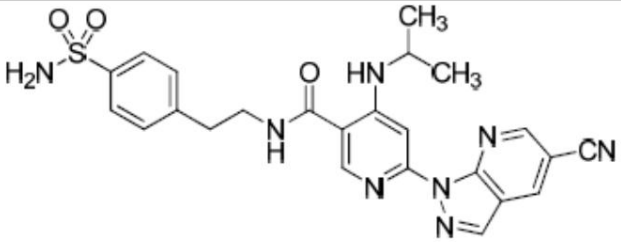
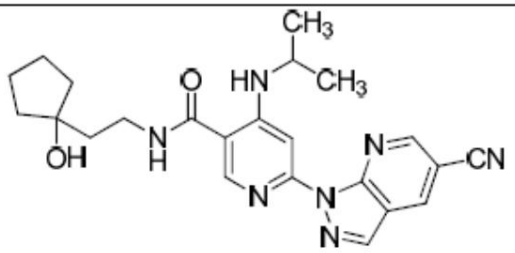
【表１１－９】

Ex. No.	構造式	HPLC Rt (分)	HPLC 条件	LCMS
238	 エナンチオマー１	11.82	A	394.2
239	 エナンチオマー２	11.82	A	394.2
240		6.61	A	483.2
241		1.45	E	497.25
242		1.16	G	462.2

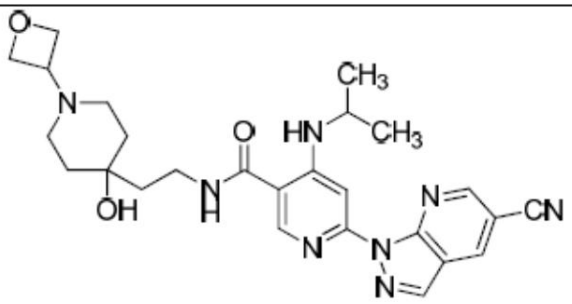
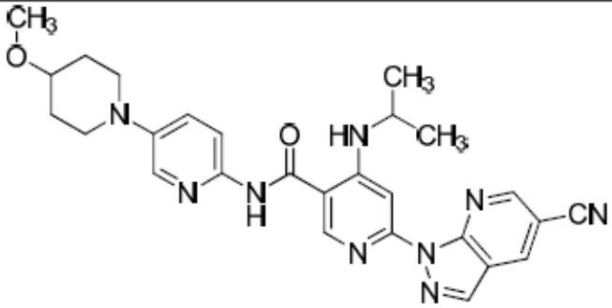
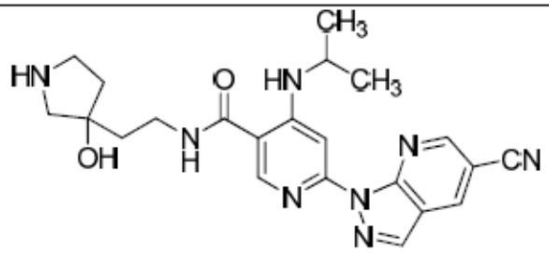
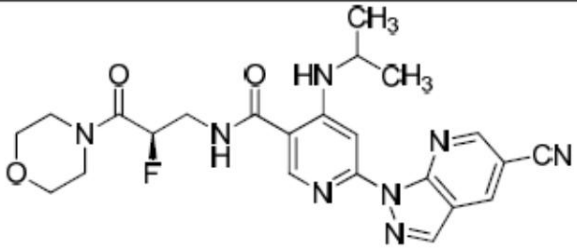
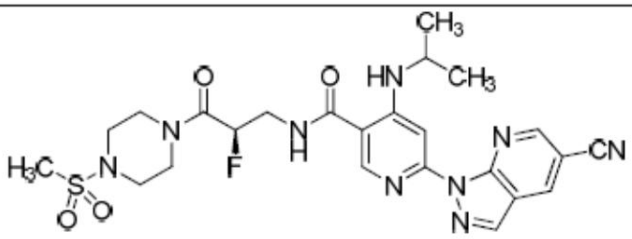
【表１１－１０】

Ex. No.	構造式	HPLC Rt (分)	HPLC 条件	LCMS
243	 ラセミ体	0.94	I	440.3
244		1.51	E	448.2
245		1.44	E	483.1
246		1.44	E	483.1
247		1.72	E	512.24

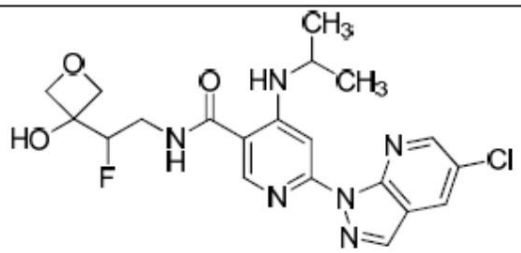
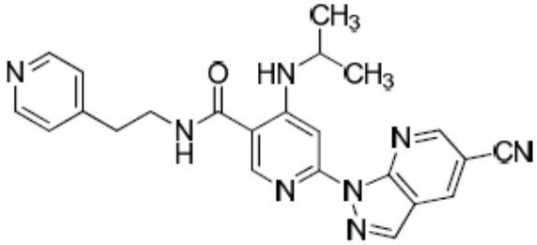
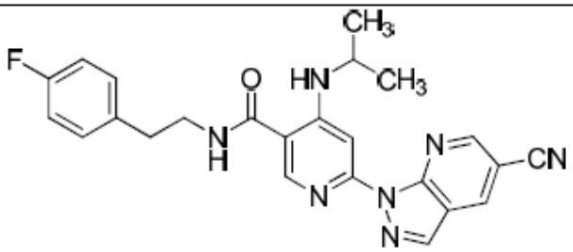
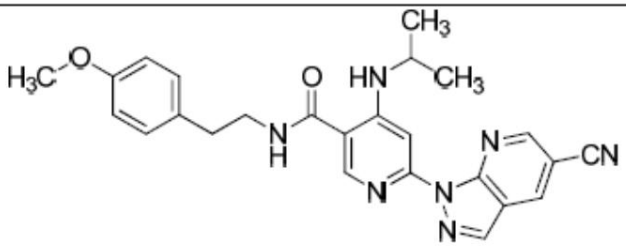
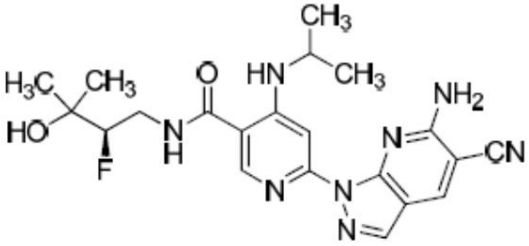
【表１１－１１】

Ex. No.	構造式	HPLC Rt (分)	HPLC 条件	LCMS
248	 エナンチオマー１	0.92	I	440.3
249	 エナンチオマー２	0.93	I	440.3
250		1.01	E	463.25
251		6.75	A	505.4
252		1.65	E	434.3

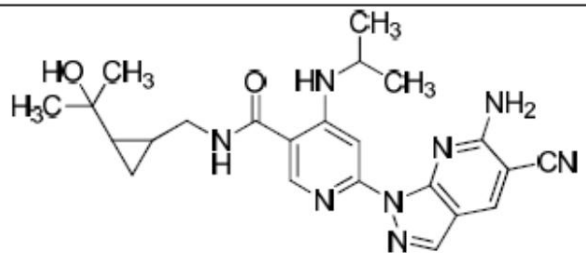
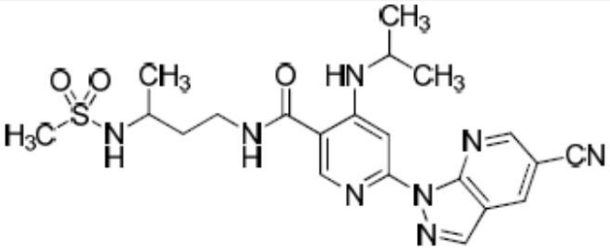
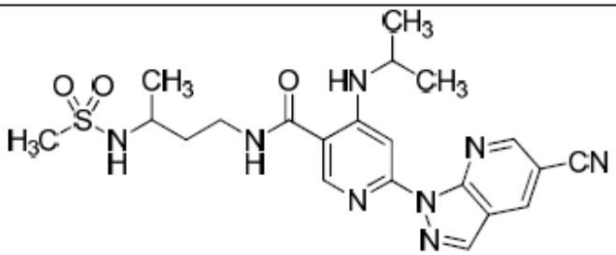
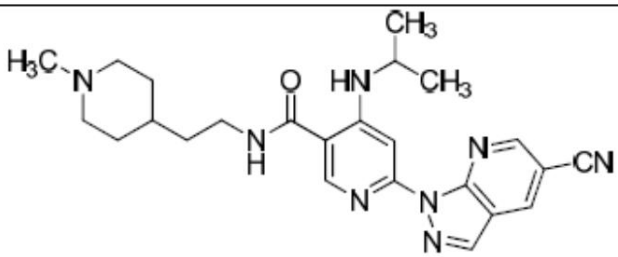
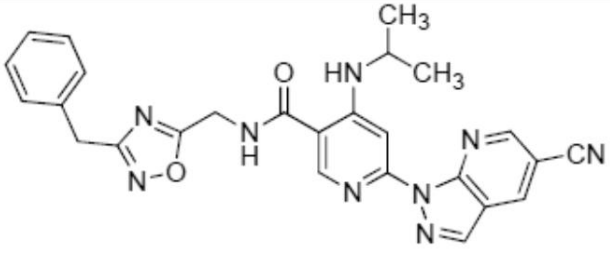
【表１１－１２】

Ex. No.	構造式	HPLC Rt (分)	HPLC 条件	LCMS
253		1.14	E	505.25
254		1.87	E	512.24
255	 Racemic	0.97	E	435.22
256		6.8	B	481.3
257		7.17	B	558.4

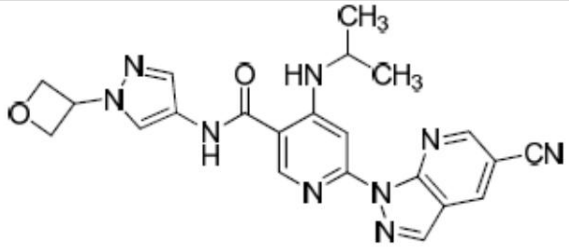
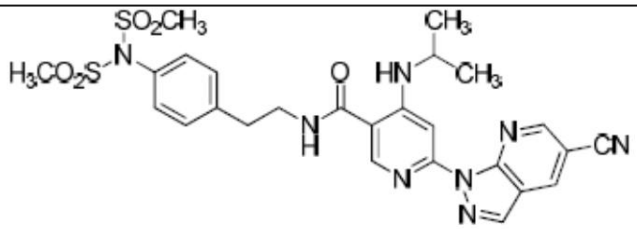
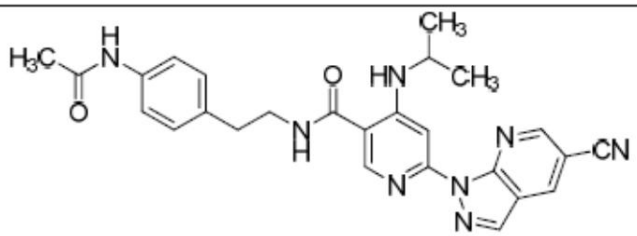
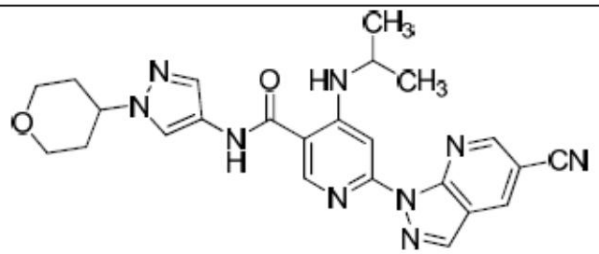
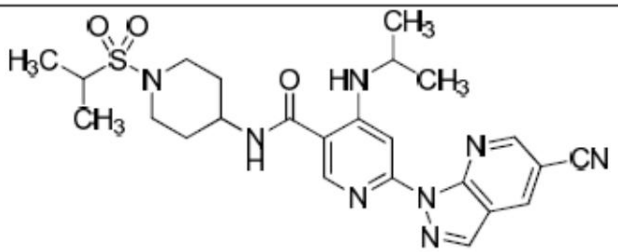
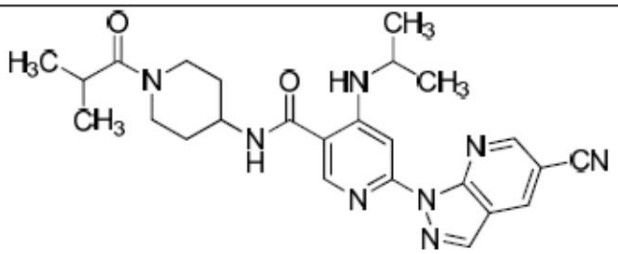
【表１１－１３】

Ex. No.	構造式	HPLC Rt (分)	HPLC 条件	LCMS
258	 エナンチオマー２	1.55	E	449.2
259		0.87	H	427.0
260		1.5	H	444.0
261		1.46	H	456.0
262		1.34	E	441.2

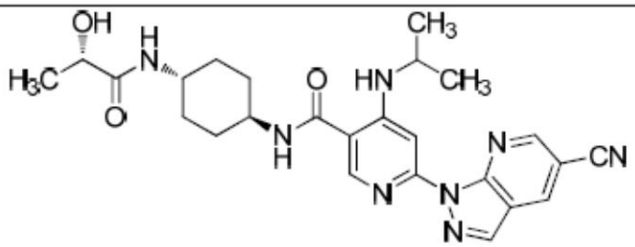
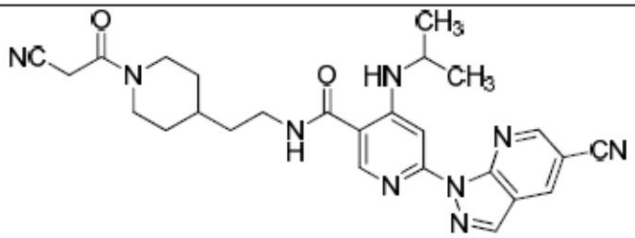
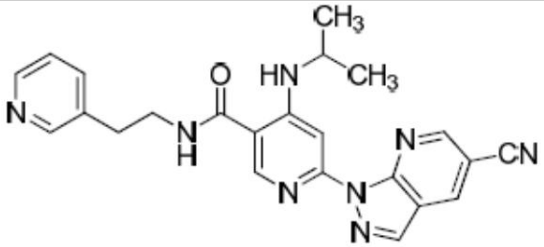
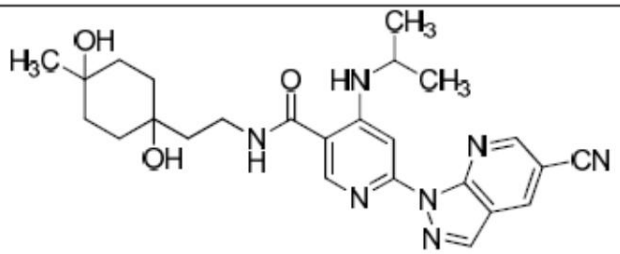
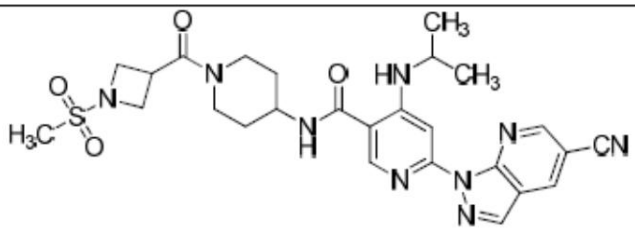
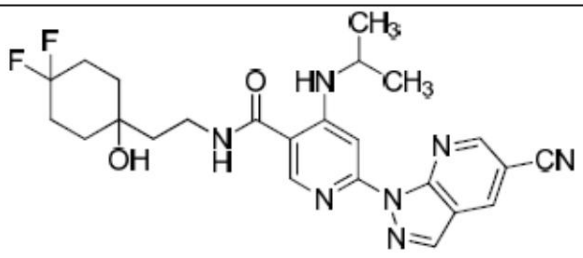
【表１１－１４】

Ex. No.	構造式	HPLC Rt (分)	HPLC 条件	LCMS
263	 エナンチオマー２	6.77	A	434.4
264	 エナンチオマー１	6.48	A	471.4
265	 エナンチオマー２	6.47	A	471.4
266		0.84	H	447.3
267		1.46	H	494.3

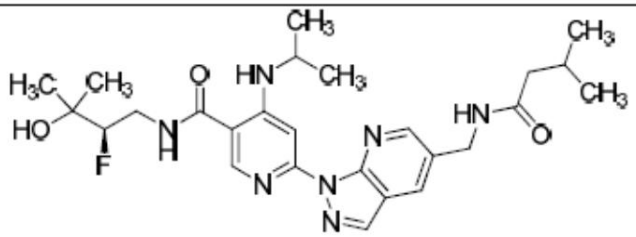
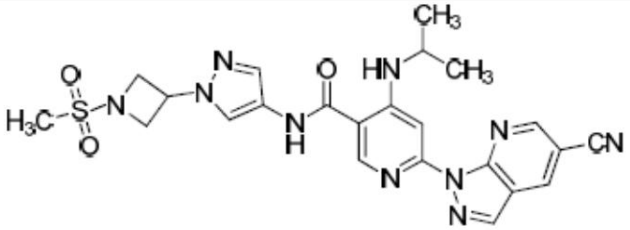
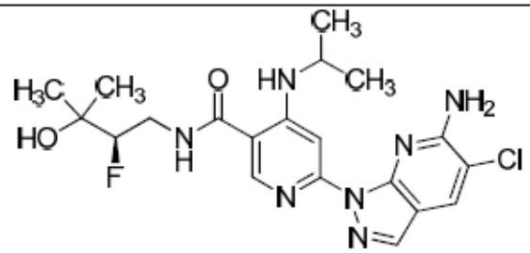
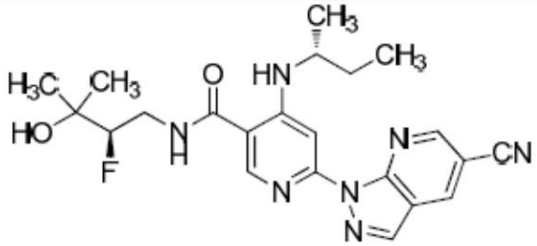
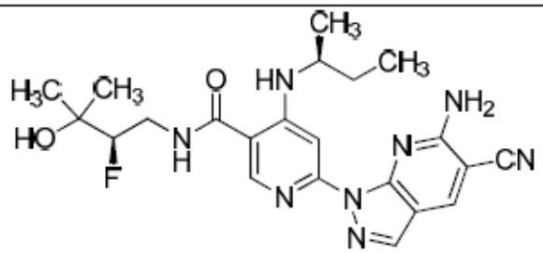
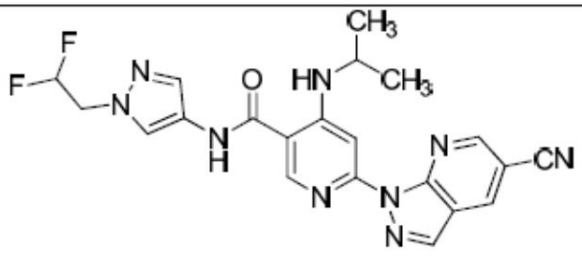
【表１１－１５】

Ex. No.	構造式	HPLC Rt (分)	HPLC 条件	LCMS
268		1.36	C	444.3
269		1.65	C	597.2
270		1.15	H	483.3
271		1.47	C	472.3
272		2.4	G	511.2
273		2.27	G	475.2

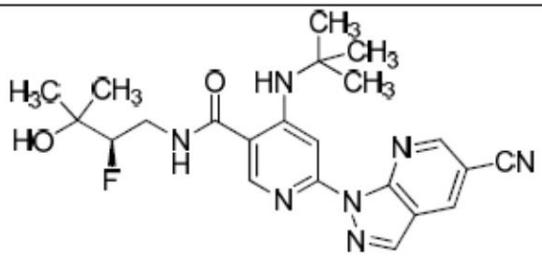
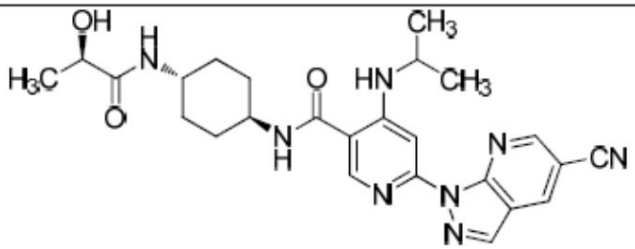
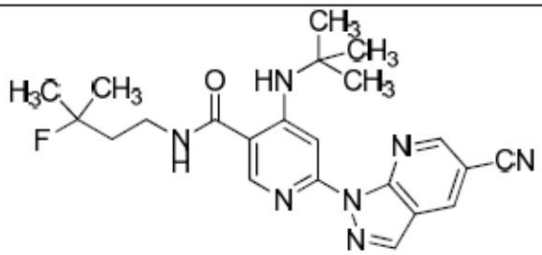
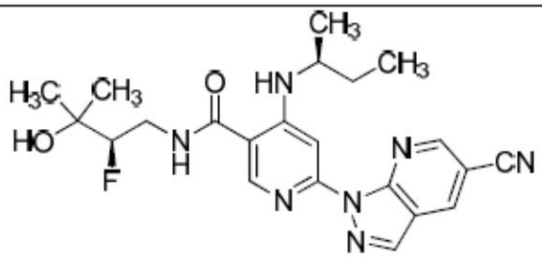
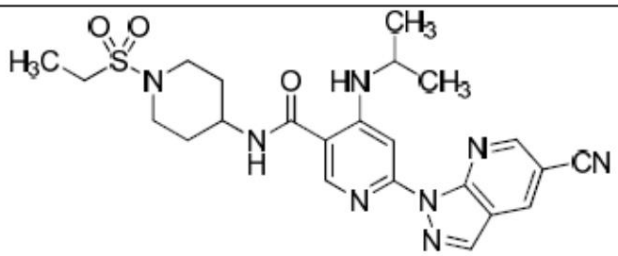
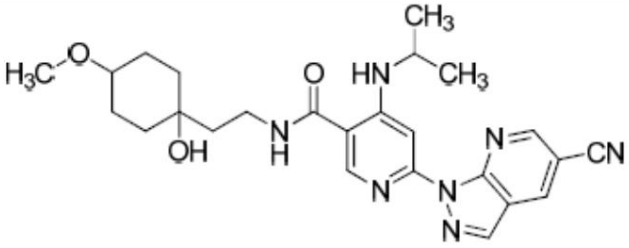
【表１１－１６】

Ex. No.	構造式	HPLC Rt (分)	HPLC 条件	LCMS
274		6.11	A	491.2
275		2.12	G	500.2
276		2.07	G	427.2
277		1.69	E	478.2
278		2.01	G	599.2
279		1.52	E	484.3

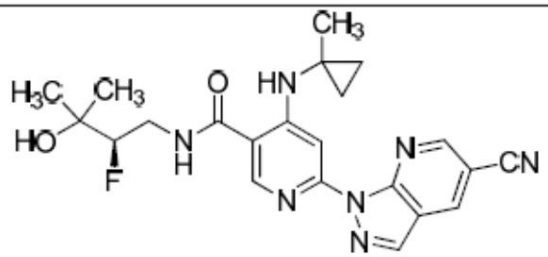
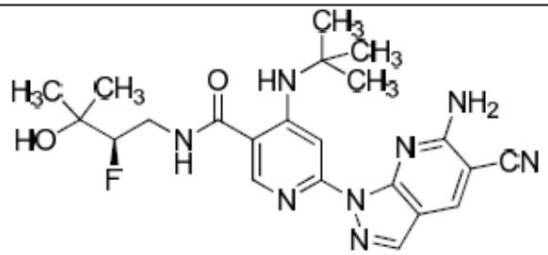
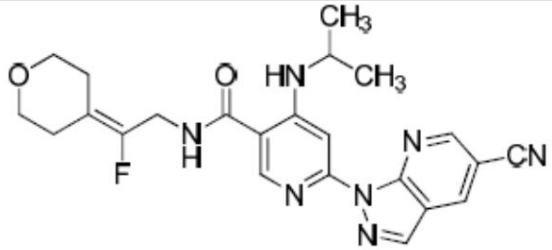
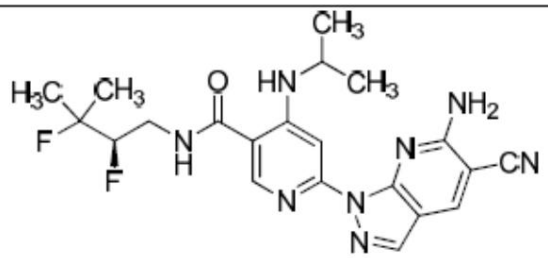
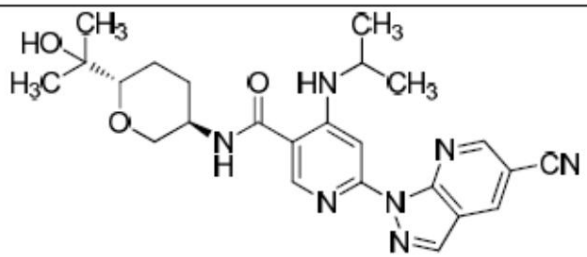
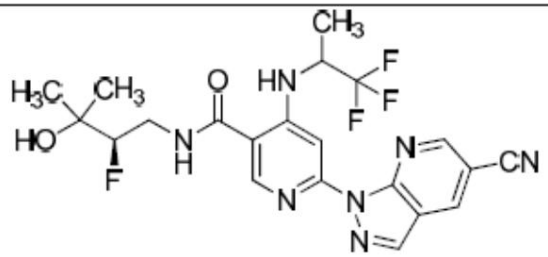
【表１１－１７】

Ex. No.	構造式	HPLC Rt (分)	HPLC 条件	LCMS
280		1.50	E	514.2
281		2.11	C	521.2
282		1.44	E	450.2
283		1.58	E	440.21
284		1.43	E	455.22
285		2.46	G	452.2

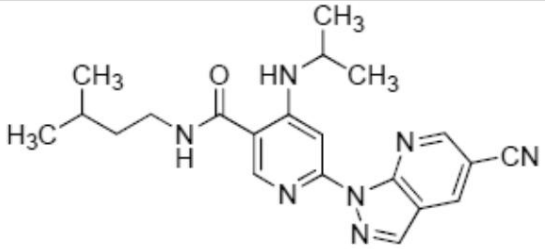
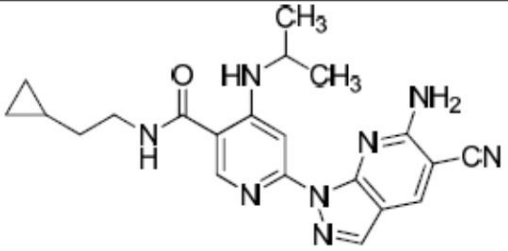
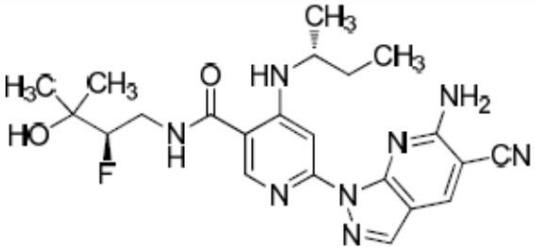
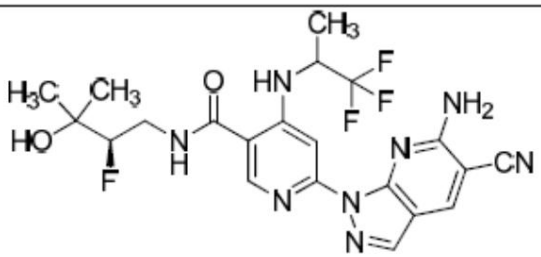
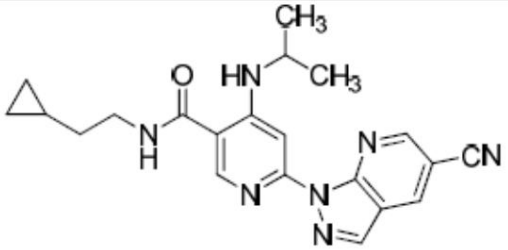
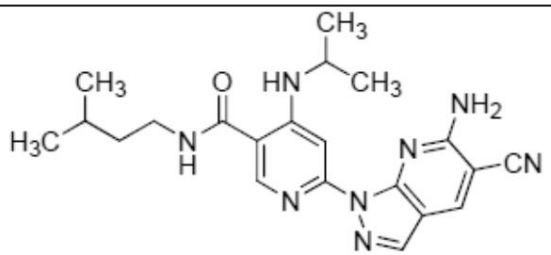
【表１１－１８】

Ex. No.	構造式	HPLC Rt (分)	HPLC 条件	LCMS
286		1.62	E	440.2
287		2.2	C	491.2
288		1.67	E	410.2
289		1.25	E	440.21
290		2.43	G	497.2
291		1.48	E	478.25

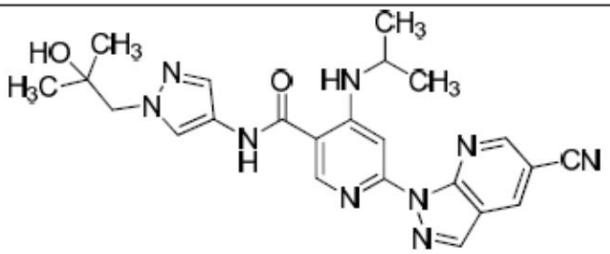
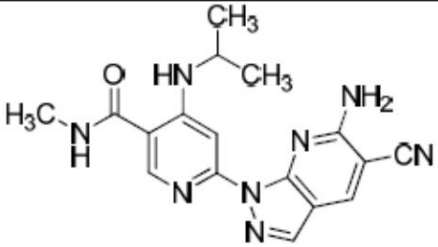
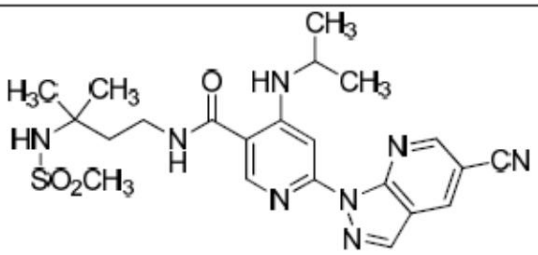
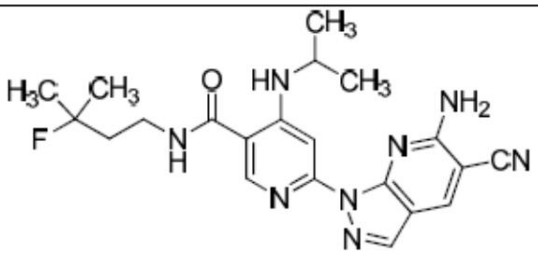
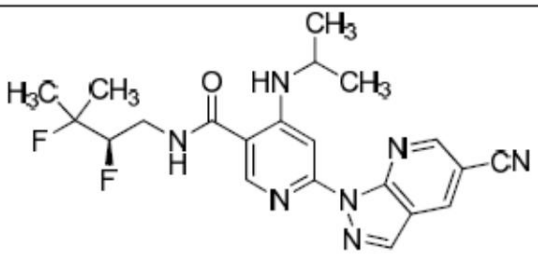
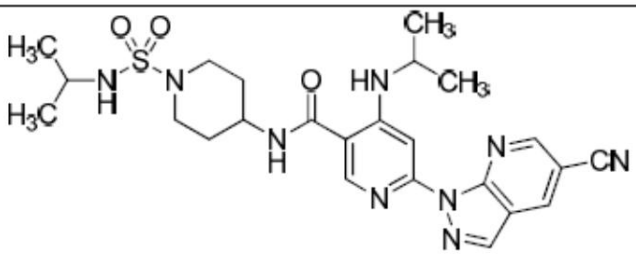
【表１１－１９】

Ex. No.	構造式	HPLC Rt (分)	HPLC 条件	LCMS
292		1.45	E	438.2
293		1.39	E	455.2
294		6.60	A	450.2
295		1.60	E	443.2
296		1.23	D	464.3
297		1.5	E	480.17

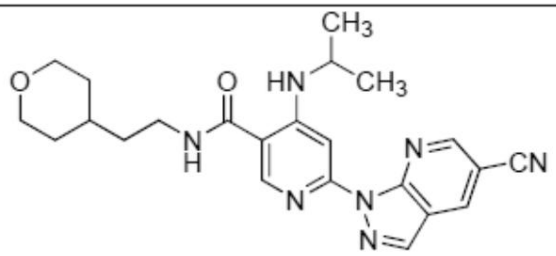
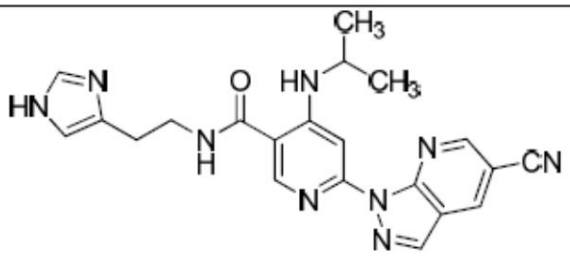
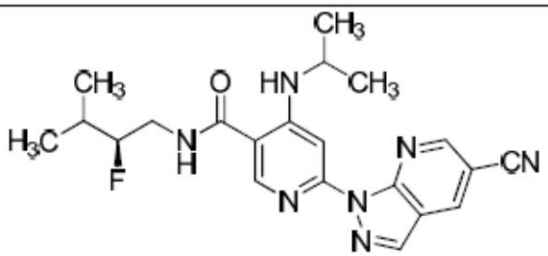
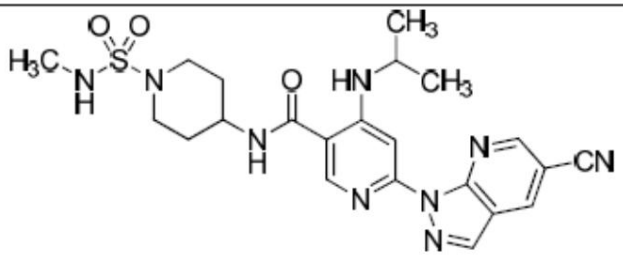
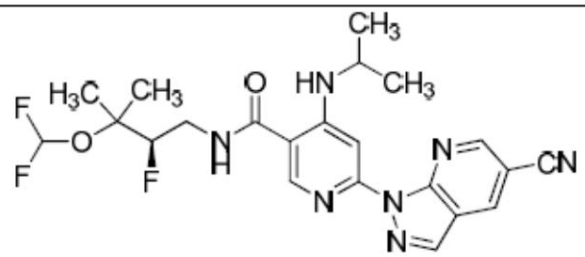
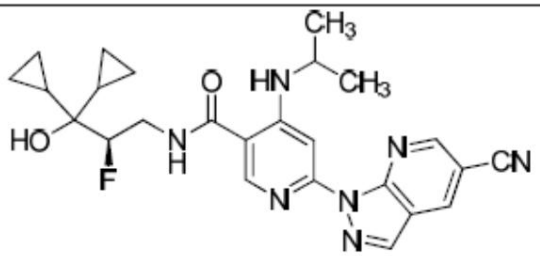
【表１１－２０】

Ex. No.	構造式	HPLC Rt (分)	HPLC 条件	LCMS
298		1.93	E	392.3
299		1.66	E	405.3
300		1.21	E	455.22
301		1.44	E	495.18
302		1.77	E	390.2
303		1.77	E	407.3

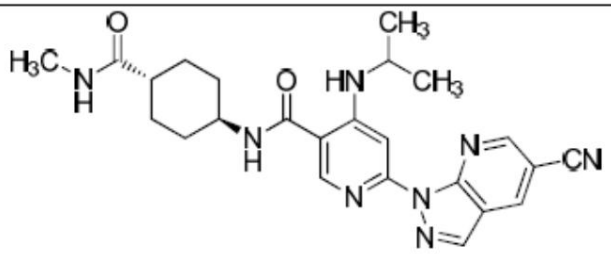
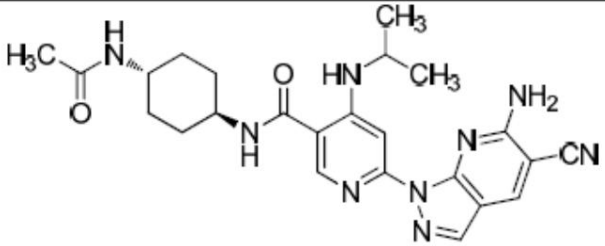
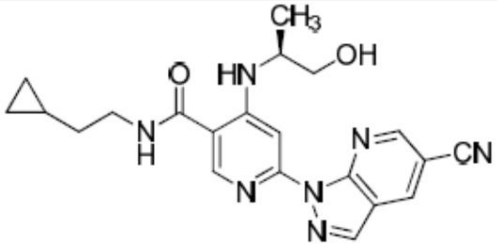
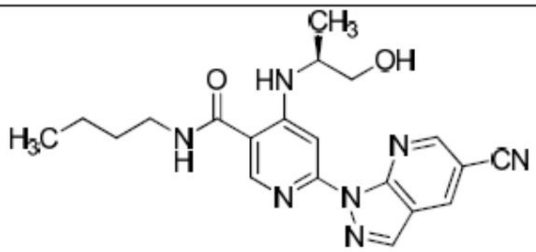
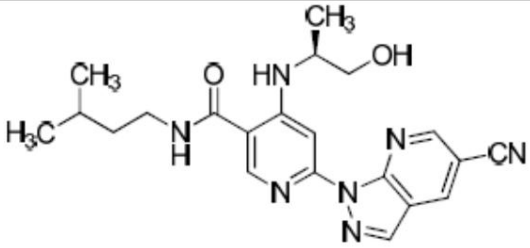
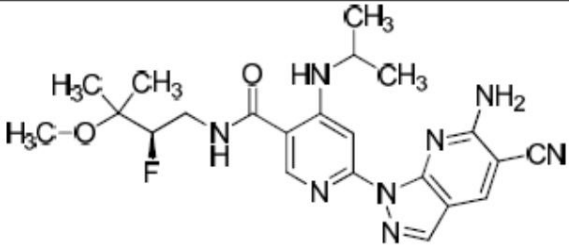
【表１１－２１】

Ex. No.	構造式	HPLC Rt (分)	HPLC 条件	LCMS
304		6.99	B	460.2
305		1.21	E	351.2
306		1.46	C	485.3
307		1.62	E	425.21
308		1.83	E	428.3
309		1.66	C	526.3

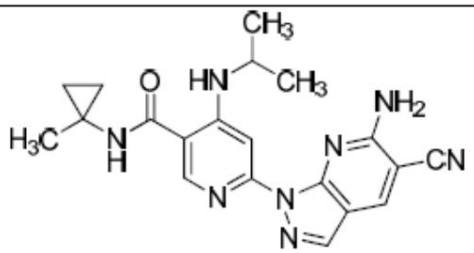
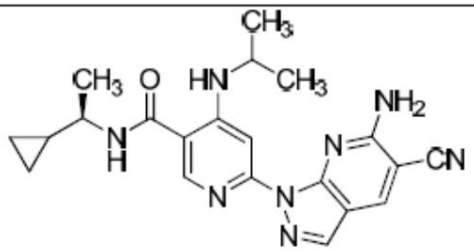
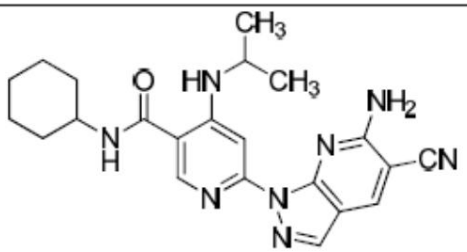
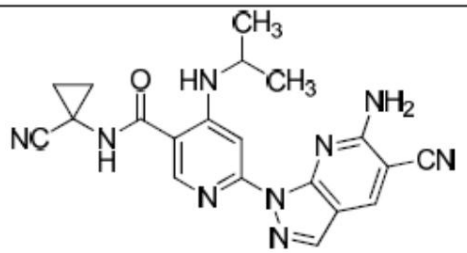
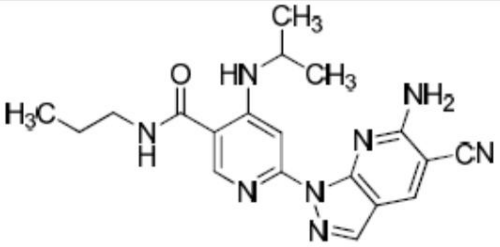
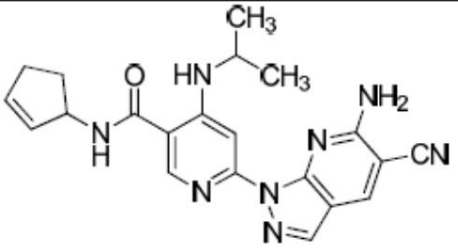
【表１１－２２】

Ex. No.	構造式	HPLC Rt (分)	HPLC 条件	LCMS
310		1.26	D	434.3
311		0.87	D	416.3
312		0.83	J	410.1
313		1.45	C	498.3
314		1.84	C	476.3
315		1.78	C	478.3

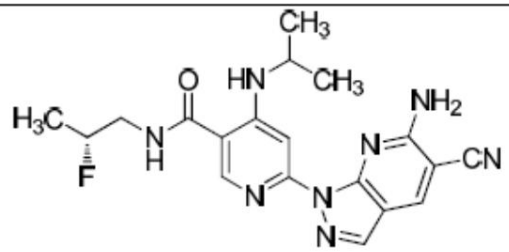
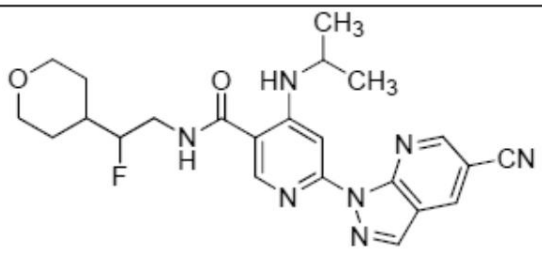
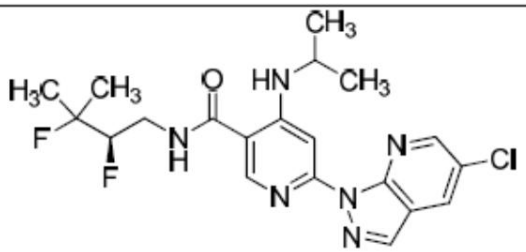
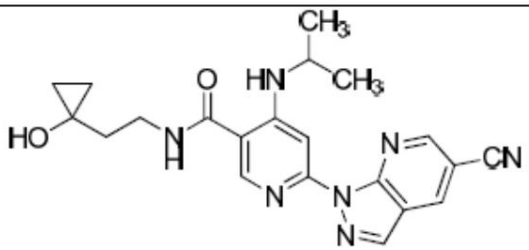
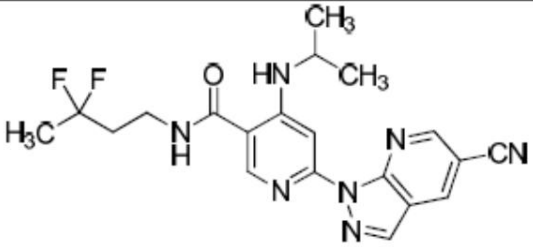
【表１１－２３】

Ex. No.	構造式	HPLC Rt (分)	HPLC 条件	LCMS
316		1.30	E	476.3
317		1.30	E	476.3
318		1.32	E	406.3
319		1.3	E	394.3
320		1.44	E	408.3
321		1.59	E	455.4

【表１１－２４】

Ex. No.	構造式	HPLC Rt (分)	HPLC 条件	LCMS
322		1.51	E	391.3
323		1.66	E	405.3
324		1.8	E	419.3
325		1.42	E	402.3
326		1.51	E	379.3
327		1.95	E	403.3

【表１１－２５】

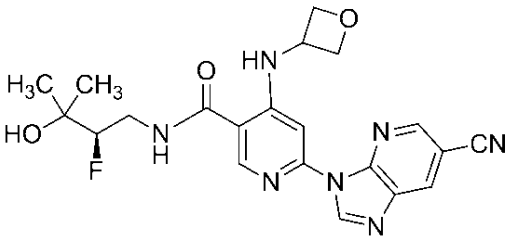
Ex. No.	構造式	HPLC Rt (分)	HPLC 条件	LCMS
328		1.48	E	397.3
329	 エナンチオマー２	7.06	A	452.2
330		1.96	C	437.2
331		1.41	E	406.19
332		1.73	E	414.18

【０４３４】

実施例３３３

（Ｒ）－６－（６－シアノ－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（オキセタン－３－イルアミノ）ニコチンアミド

【化２０５】

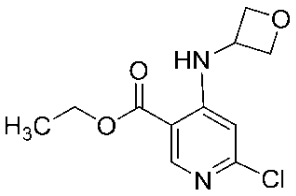


（３３３）

【０４３５】

中間体３３３Ａ：６－クロロ－４－（オキセタン－３－イルアミノ）ニコチン酸エチル

【化２０６】



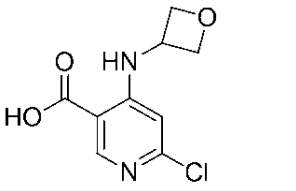
（３３３Ａ）

４,６－ジクロロニコチン酸エチル（３.９１ｇ、１７.７９ミリモル）を密封した管においてＤＭＡ（１０ｍＬ）に溶かし、オキセタン－３－アミン（１.３ｇ、１７.７９ミリモル）およびＤＩＰＥＡ（１２.４３ｍＬ、７１.１ミリモル）を添加した。反応混合物を２５℃で１６時間攪拌し、次に酢酸エチルで希釈し、水（１００ｍｌ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣を最小量のＤＣＭ（２０ｍｌ）に溶かし、シリカゲル６０－１２０を入れ、ＩＳＣＯに付し、１５％ＥｔＯＡｃ／石油エーテルで溶出して精製した。６－クロロ－４－（オキセタン－３－イルアミノ）ニコチン酸エチル（２.４ｇ、７.７４ミリモル、収率４３.５％）を無色液体として単離した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）　δ　ｐｐｍ　８.５６－８.６０（ｍ，１Ｈ）、８.４５（ｄ，Ｊ＝５.５２Ｈｚ，１Ｈ）、６.６３（ｓ，１Ｈ）、４.８７－４.９３（ｍ，２Ｈ）、４.７７－４.８７（ｍ，１Ｈ）、４.４６－４.５２（ｍ，２Ｈ）、４.３４（ｑ，Ｊ＝７.０３Ｈｚ，２Ｈ）、１.３０－１.３７（ｍ，３Ｈ）

【０４３６】

中間体３３３Ｂ：６－クロロ－４－（オキセタン－３－イルアミノ）ニコチン酸

【化２０７】



（３３３Ｂ）

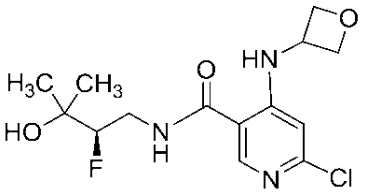
【０４３７】

６－クロロ－４－（オキセタン－３－イルアミノ）ニコチン酸エチル（２.３５ｇ、９.１６ミリモル）のＴＨＦ（１０ｍＬ）、エタノール（４ｍＬ）および水（４ｍＬ）の混合液中攪拌溶液に、ＬｉＯＨ（０.６５８ｇ、２７.５ミリモル）を添加した。反応混合物を２時間攪拌し、徹底的に濃縮した。得られた残渣を水（５ｍｌ）に溶かし、クエン酸飽和水溶液を用いてｐＨ４の酸性にした。固体を濾過し、水（２ｘ３０ｍｌ）で洗浄し、乾燥させて６－クロロ－４－（オキセタン－３－イルアミノ）ニコチン酸（１.９ｇ、収率７９％）を灰白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）　δ　ｐｐｍ　８.９２（ｂｒｓ，１Ｈ）、８.５３（ｓ，１Ｈ）、６.５６（ｓ，１Ｈ）、４.８７－４.９３（ｍ，２Ｈ）、４.７５－４.８４（ｍ，１Ｈ）、４.４３－４.４９（ｍ，２Ｈ）

【０４３８】

中間体３３３Ｃ：（Ｒ）－６－クロロ－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（オキセタン－３－イルアミノ）ニコチンアミド

【化２０８】



（３３３Ｃ）

【０４３９】

６－クロロ－４－（オキセタン－３－イルアミノ）ニコチン酸（０．６ｇ、２．６２ミリモル）の０℃でのＤＭＦ（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、ＤＩＰＥＡ（２．２９２ｍＬ、１３．１２ミリモル）およびＨＡＴＵ（１．９９６ｇ、５．２５ミリモル）を加え、つづいて（Ｒ）－４－アミノ－３－フルオロ－２－メチルブタン－２－オール（０．３１８ｇ、２．６２ミリモル）を添加した。反応混合物を２５℃で１６時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機溶液を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、次にシリカゲルに付して３．５％ＭｅＯＨ／クロロホルムを用いて精製し、（Ｒ）－６－クロロ－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（オキセタン－３－イルアミノ）ニコチンアミド（０．６ｇ、収率６５．３％）を灰白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）　δ　ｐｐｍ　８．９１（ｄ，Ｊ＝６．５３Ｈｚ，１Ｈ）、８．８３（ｔ，Ｊ＝５．５２Ｈｚ，１Ｈ）、８．４３（ｓ，１Ｈ）、６．５２（ｓ，１Ｈ）、４．８６－４．９２（ｍ，２Ｈ）、４．８３（ｓ，１Ｈ）、４．７１－４．７７（ｍ，１Ｈ）、４．２７－４．４６（ｍ，３Ｈ）、３．６３－３．７９（ｍ，１Ｈ）、３．３４－３．４５（ｍ，１Ｈ）、１．１７（ｄｄ，Ｊ＝５．５２、１．５１Ｈｚ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　３３２（Ｍ＋Ｈ）

【０４４０】

実施例３３３：

加熱用バイアルにおいて、（Ｒ）－６－クロロ－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（オキセタン－３－イルアミノ）ニコチンアミド（３４．５ｍｇ、０．１０４ミリモル）、３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－カルボニトリル（１５ｍｇ、０．１０４ミリモル）および三塩基性リン酸カリウム粉末（６６．３ｍｇ、０．３１２ミリモル）のジオキサン（２ｍＬ）中混合物を窒素を５分間吹き込むことで脱気処理に供した。密封した分離バイアルにおいて、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（４．７６ｍｇ、５．２０マイクロモル）およびテトラメチルｔ－ＢｕＸＰｈｏｓ（６．００ｍｇ、０．０１２ミリモル）のトルエン／ジオキサン（５：１、０．２ｍＬ）中脱気処理に供した撹拌混合物を１２０℃で５分間加熱した。室温に冷却した後、この溶液を反応混合物を含有するバイアルに移した。該バイアルを密封し、その反応混合物を８０℃で４時間加熱し、その時点でにＬＣＭＳよれば反応混合物は反応が終了していると判断された。反応混合物を酢酸エチル（２ｍＬ）で希釈し、濾過し、真空下で濃縮した。生成物をＨＰＬＣに付して精製し、（Ｒ）－６－（６－シアノ－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（オキセタン－３－イルアミノ）ニコチンアミド（１３ｍｇ、収率２６％）を得た。ＬＣＭＳ　４４０．３（Ｍ＋Ｈ）$^+$；ＨＰＬＣ　ＲＴ　１．２４分、条件Ｅ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）　δ　９．３８（ｓ，１Ｈ）、９．０７（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，１Ｈ）、９．００（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ）、８．９１（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ）、８．８７（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ）、８．６６（ｓ，１Ｈ）、７．６４（ｓ，１Ｈ）、５．００（ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，２Ｈ）、４．８１－４．７３（ｍ，１Ｈ）、４．５７（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ）、４．４４（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ）、４．３５（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ）、３．８４－３．６６（ｍ，１Ｈ）、１．１９（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，７Ｈ）

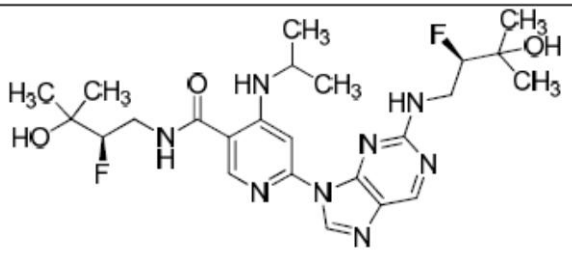
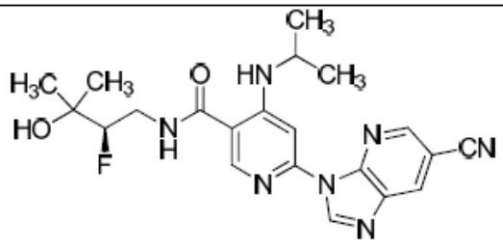
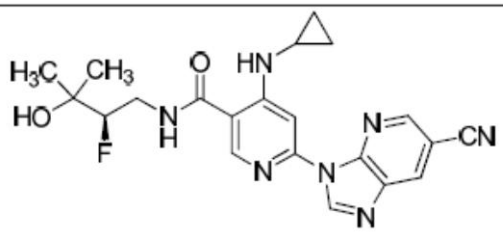
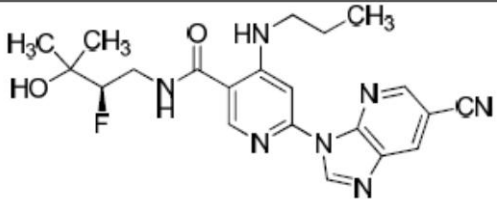
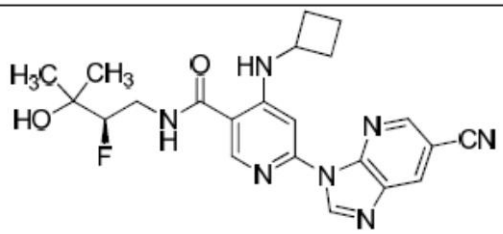
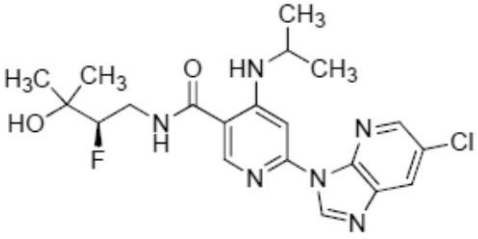
【０４４１】

表１２に挙げられる実施例は、実施例３３３についての一般的方法に従って、適切な出発材料およびアミンを用いて調製された。

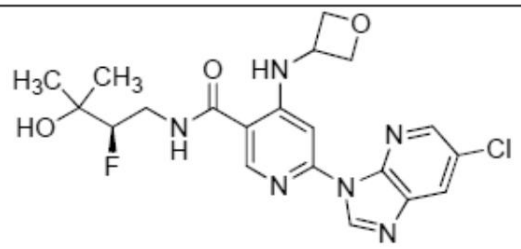
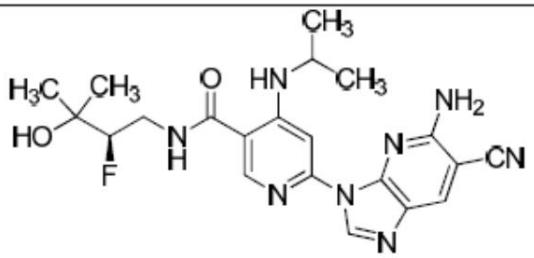
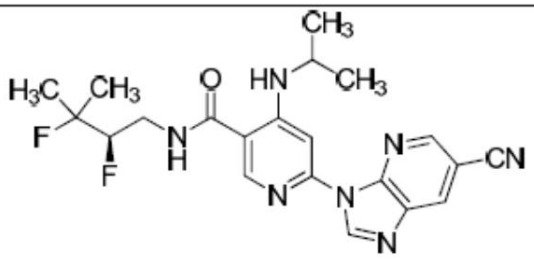
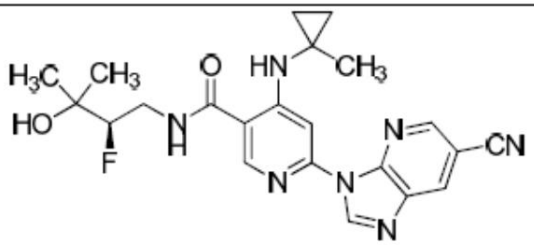
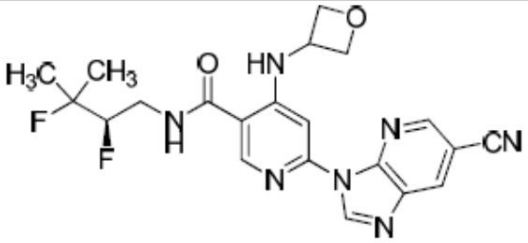
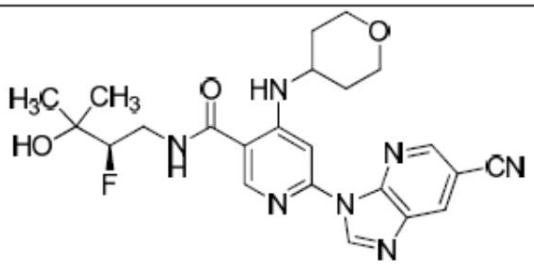
【０４４２】

【表１２－１】

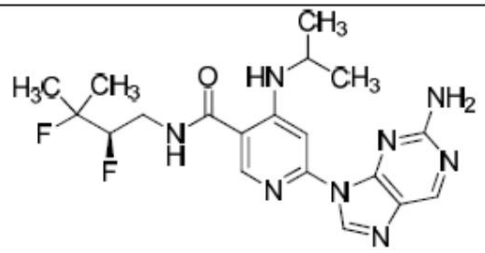
表１２

Ex. No.	構造式	HPLC Rt (分)	HPLC 条件	LCMS
334		1.42	E	521.3
335		1.52	E	426.4
336		1.54	E	424.3
337		1.48	E	426.2
338		1.55	E	438.3
339		1.9	E	435.2

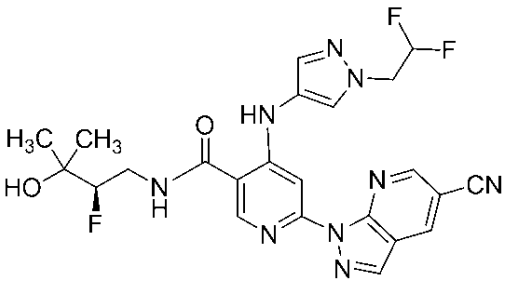
【表１２－２】

Ex. No.	構造式	HPLC Rt (分)	HPLC 条件	LCMS
340		1.45	E	449.2
341		1.28	E	441.2
342		1.79	E	428.2
343		1.6	E	438.1
344		1.49	E	442.1
345		1.29	E	468.2

【表１２－３】

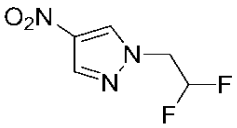
Ex. No.	構造式	HPLC Rt (分)	HPLC 条件	LCMS
346		1.52	E	419.1

【０４４３】
実施例３４７
（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（１－（２,２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド
【化２０９】



（３４７）

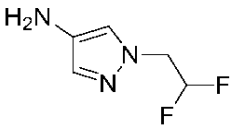
【０４４４】
中間体３４７Ａ：１－（２,２－ジフルオロエチル）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール
【化２１０】



（３４７Ａ）

【０４４５】
４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール（５ｇ、４４.２ミリモル）のＤＭＦ（６０ｍＬ）中攪拌溶液に、K_2CO_3（１２.２２ｇ、８８ミリモル）を５分間にわたって添加した。反応混合物を外界温度で１０分間攪拌した。次に、１,１－ジフルオロ－２－ヨードエタン（１１.０３ｇ、５７.５ミリモル）を添加し、反応混合物を９０℃で１２時間攪拌した。次にその反応混合物を水（１５０ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（１５０ｍＬ）の間に分配し、水層をＥｔＯＡｃ（２ｘ１００ｍＬ）で抽出した。ＥｔＯＡｃ層を合わせ、水（２ｘ１００ｍＬ）およびブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して濃縮し、粗生成物を得た。該生成物をカラムクロマトグラフィーに付して精製し、１－（２,２－ジフルオロエチル）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール（５.２ｇ、収率６０％）を黄褐色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８.９５（ｓ，１Ｈ）、８.３５（ｓ，１Ｈ）、６.４５（ｍ，１Ｈ）、４.７５（ｔｄ，Ｊ＝１５、３.５Ｈｚ，２Ｈ）
【０４４６】
中間体３４７Ｂ：１－（２,２－ジフルオロエチル）－４－アミノ－１Ｈ－ピラゾール

【化２１１】



（３４７Ｂ）

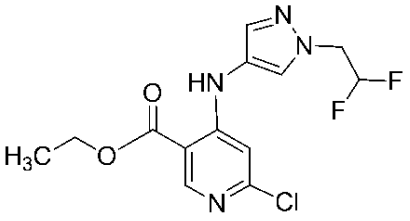
【０４４７】

窒素雰囲気下、パールボトルに、１０％Ｐｄ／炭素（１.５６ｇ、１.４７ミリモル）を注意して入れ、触媒をＭｅＯＨ（５０ｍＬ）で注意してウェットな状態にした。容器に１－（２,２－ジフルオロエチル）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール溶液（５.２ｇ、２９.４ミリモル）を入れ、容器を真空下でエバキュエートし、水素で再加圧することにより該混合物を脱気処理に付した。混合物を１５ｐｓｉで６時間水素添加した。該混合物を脱気処理に付し、該反応混合物を窒素下でファイバーグラスのフィルターペーパーを通して濾過した。濾過ケーキをメタノール（全体で２００ｍＬのリンス容量）で徹底して濯ぎ、濾液とリンス液を合わせ、真空下で濃縮し、１－（２,２－ジフルオロエチル）－４－アミノ－１Ｈ－ピラゾール（５.２ｇ、収率６２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　７.０７（ｓ，１Ｈ）、６.９９（ｄ，Ｊ＝０.９Ｈｚ，１Ｈ）、６.３８－６.１０（ｍ，１Ｈ）、４.４０（ｔｄ，Ｊ＝１５.１、４.０Ｈｚ，２Ｈ）、３.１８（ｍ，２Ｈ）

【０４４８】

中間体３４７Ｃ：６－クロロ－４－（（１－（２,２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ニコチン酸エチル

【化２１２】



（３４７Ｃ）

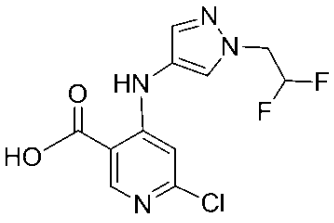
【０４４９】

４,６－ジクロロニコチン酸エチル（０.６ｇ、２.７３ミリモル）、１－（２,２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン（０.４０１ｇ、２.７３ミリモル）、およびＤＩＰＥＡ（２.３８１ｍＬ、１３.６３ミリモル）のＤＭＡ（１２ｍＬ）中溶液を１００℃で一夜加熱した。反応混合物を濃縮してＤＭＡを除去し、水を添加した。生成物を酢酸エチル（３回）で抽出し、抽出液を合わせ、水およびブラインで洗浄した。抽出液を無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥させ、濾過し、濃縮して褐色液体を得た。この粗生成物をカラムクロマトグラフィーに付して精製し、６－クロロ－４－（（１－（２,２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ニコチン酸エチル（０.７８ｇ、収率８６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　９.２９（ｓ，１Ｈ）、８.６３（ｓ，１Ｈ）、８.０２（ｓ，１Ｈ）、７.６６（ｓ，１Ｈ）、６.６７（ｓ，１Ｈ）、６.６１－６.１９（ｍ，１Ｈ）、４.６４（ｔｄ，Ｊ＝１５.２、３.６Ｈｚ，２Ｈ）、４.３６（ｑ，Ｊ＝７.２Ｈｚ，２Ｈ）、１.４１－１.２９（ｍ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　３３１.０（Ｍ＋Ｈ）

【０４５０】

中間体３４７Ｄ：６－クロロ－４－（（１－（２,２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ニコチン酸

【化２１３】



（３４７Ｄ）

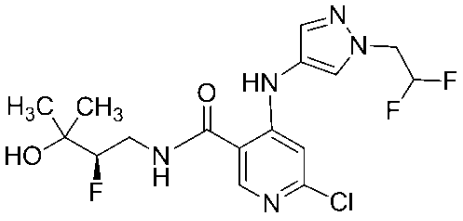
【０４５１】

６－クロロ－４－（（１－（２,２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ニコチン酸エチル（０.４ｇ、１.２１ミリモル）のエタノール（１０ｍＬ）および水（４ｍＬ）中溶液に、ＬｉＯＨ（０.０９ｇ、３.６ミリモル）を添加した。反応混合物を室温で一夜攪拌した。反応混合物を濃縮してエタノールを除去し、残渣を１.５Ｎ　ＨＣｌで酸性にした。形成した白色固体（０.３５ｇ、収率９６％）を集め、さらに精製することなく用いた。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　３０３.０（Ｍ＋Ｈ）

【０４５２】

中間体３４７Ｅ：（Ｒ）－６－クロロ－４－（（１－（２,２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド

【化２１４】



（３４７Ｅ）

【０４５３】

６－クロロ－４－（（１－（２,２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ニコチン酸（０.４ｇ、１.３２２ミリモル）のＤＭＦ（８ｍＬ）中溶液に、ＨＡＴＵ（０.７５ｇ、２ミリモル）、ＤＩＰＥＡ（１.１５ｍＬ、６.６ミリモル）および（Ｒ）－４－アミノ－３－フルオロ－２－メチルブタン－２－オール（０.１９ｇ、１.６ミリモル）を添加した。反応混合物を室温で一夜攪拌した。炭酸水素ナトリウムを加え、反応混合物を酢酸エチル（３回）で抽出した。有機抽出液を合わせ、水およびブラインで洗浄し、次に無水Na_2SO_4上で乾燥させた。濾液を濃縮して褐色液体とし、それをカラムクロマトグラフィーに付して精製し、（Ｒ）－６－クロロ－４－（（１－（２,２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（０.５１ｇ、収率９５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）　δ　９.８３（ｓ，１Ｈ）、８.９５（ｔ，Ｊ＝５.５Ｈｚ，１Ｈ）、８.４９（ｓ，１Ｈ）、８.００（ｓ，１Ｈ）、７.６３（ｄ，Ｊ＝０.８Ｈｚ，１Ｈ）、６.６６（ｓ，１Ｈ）、６.６０－６.１８（ｍ，１Ｈ）、４.８５（ｓ，１Ｈ）、４.６２（ｔｄ，Ｊ＝１５.１、３.８Ｈｚ，２Ｈ）、４.４８－４.２５（ｍ，１Ｈ）、３.８５－３.６１（ｍ，１Ｈ）、３.５０－３.３６（ｍ，１Ｈ）、１.２０－１.１２（ｍ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４０６.０（Ｍ＋Ｈ）

【０４５４】

実施例３４７：

（Ｒ）－６－クロロ－４－（（１－（２,２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（０.１ｇ、０.２５ミリモル）および１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－５－カルボニトリル（０.０４３ｇ、０.３ミリモル）の１,４－ジオキサン中溶液に、

Ｘａｎｔｐｈｏｓ（０.０５７ｇ、０.１ミリモル）、K_2CO_3（０.１０２ｇ、０.７４ミリモル）、ＬｉＣｌ（１０.４５ｍｇ、０.２４６　５ミリモル）、および$ZnCl_2$（６.７２ｍｇ、０.０５ミリモル）を添加した。反応混合物を窒素でパージし、トリス（ジベンジリデン）ジパラジウム（０.０９０ｇ、０.１ミリモル）を添加した。反応混合物を窒素で１０分間再びパージした。その反応容器を密封し、１１０℃で加熱した。反応混合物をセライト（登録商標）を通し、１：１　メタノールおよびジクロロメタンを用いて濾過し、１.５Ｎ　ＨＣｌおよび酢酸エチルで抽出した。水層を炭酸ナトリウムで中和し、酢酸エチル（３回）で抽出した。有機抽出液を合わせ、水およびブラインで洗浄し、ついで無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮して褐色固体を得た。生成物をカラムクロマトグラフィーに付して精製し、（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－４－（（１－（２,２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（１０ｍｇ、収率８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）　δ＝１０.０４（ｓ，１Ｈ）、９.０９－８.９５（ｍ，３Ｈ）、８.７５（ｓ，１Ｈ）、８.６４（ｓ，１Ｈ）、８.０２（ｓ，１Ｈ）、７.６９（ｓ，１Ｈ）、７.６５（ｓ，１Ｈ）、６.５５－６.１３（ｍ，１Ｈ）、４.８７（ｓ，１Ｈ）、４.６７（ｔｄ，Ｊ＝１５.２、３.８Ｈｚ，２Ｈ）、４.５２－４.３０（ｍ，１Ｈ）、３.８９－３.６６（ｍ，１Ｈ）、３.５１－３.３９（ｍ，１Ｈ）、１.１９（ｄｄ，Ｊ＝５.３、１.３Ｈｚ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　５１４.２（Ｍ＋Ｈ）

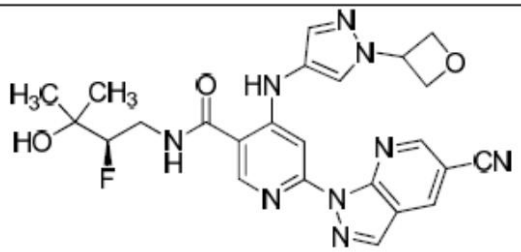
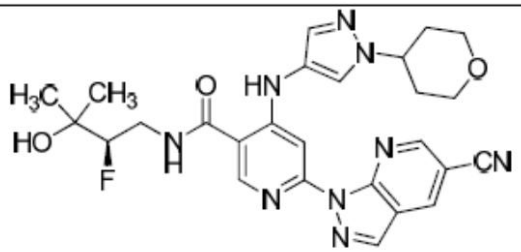
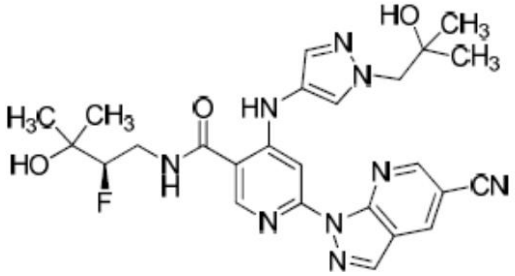
【０４５５】

表１３に挙げられる実施例は、実施例３４７についての一般的方法に従って、適切な出発材料およびアミンを用いて調製された。

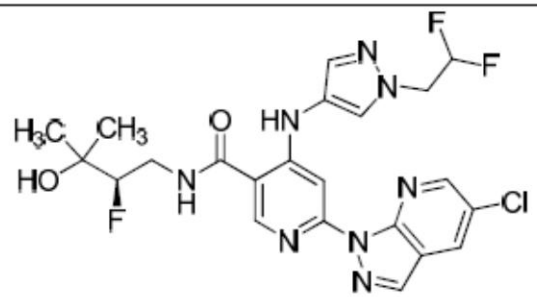
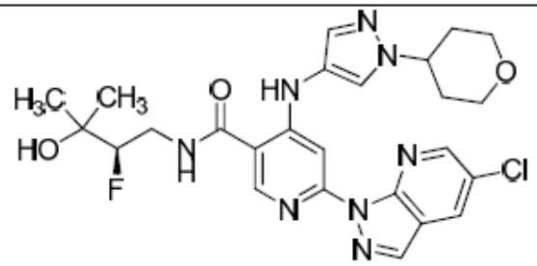
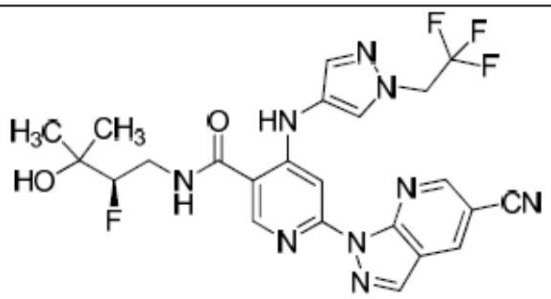
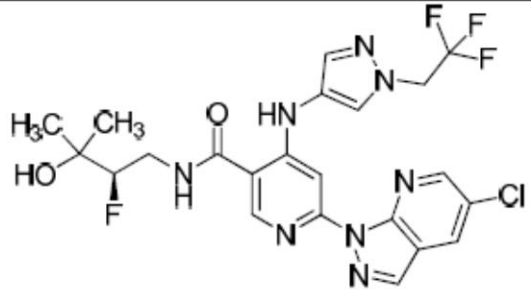
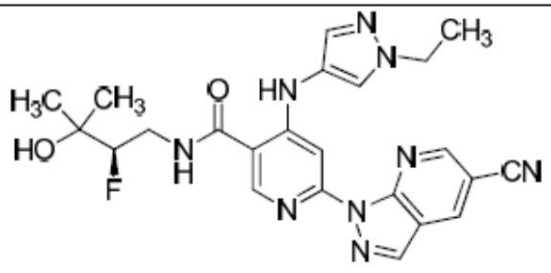
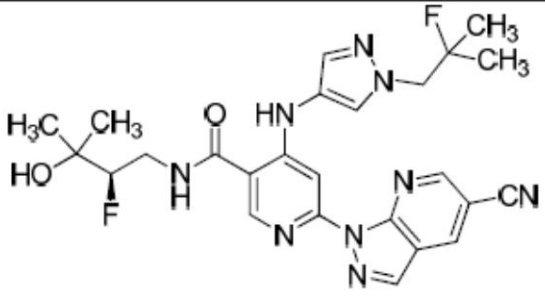
【０４５６】

【表１３－１】

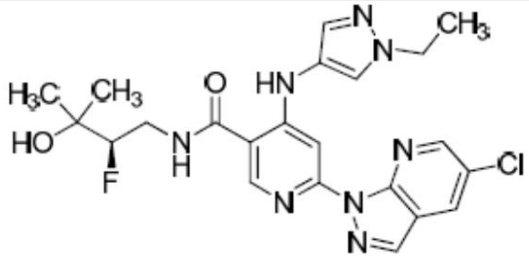
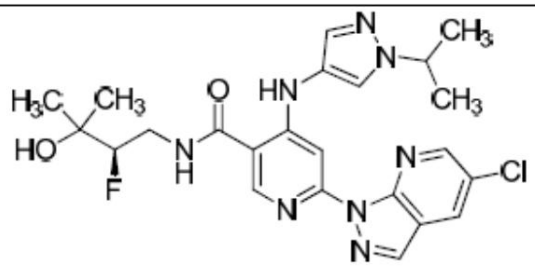
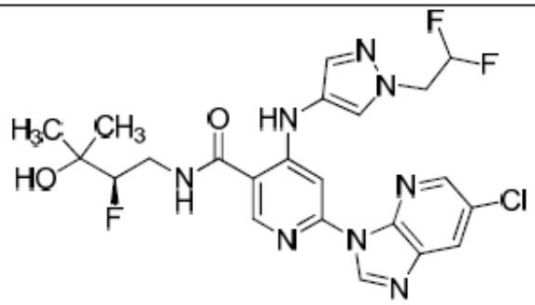
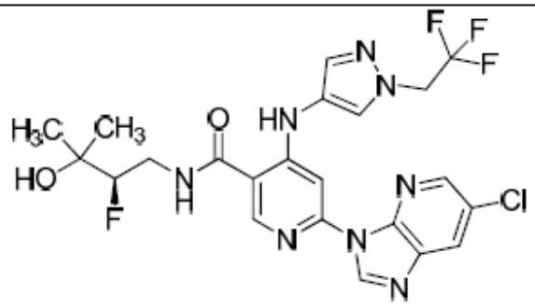
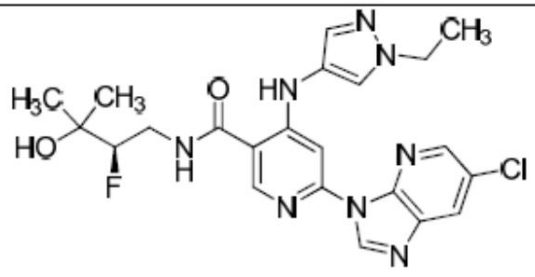
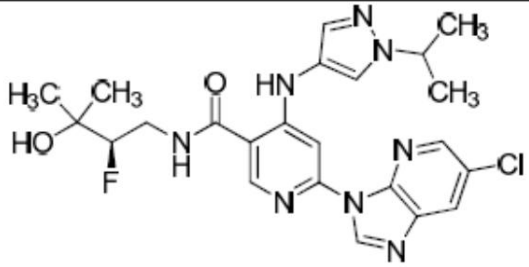
表１３

Ex. No.	構造式	HPLC Rt (分)	HPLC 条件	LCMS
348		5.92	A	506.2
349		1.85	C	534.2
350		11.24	B	522.2

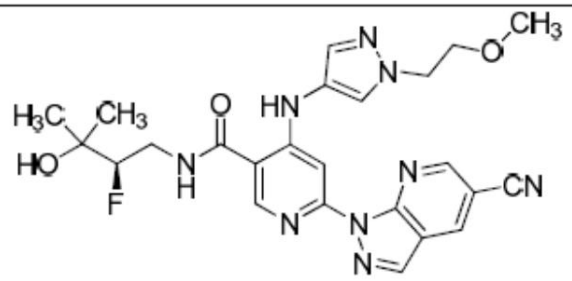
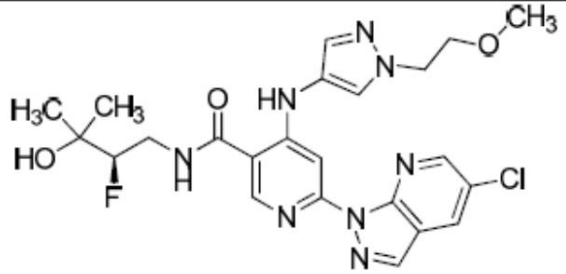
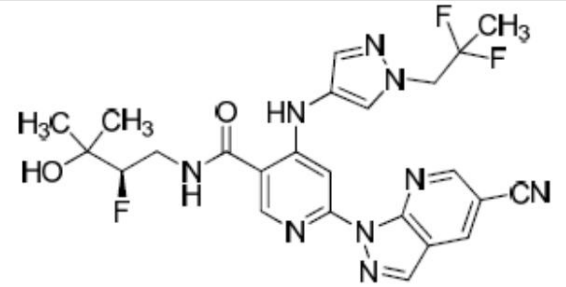
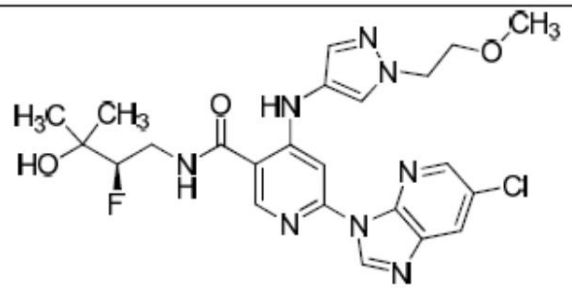
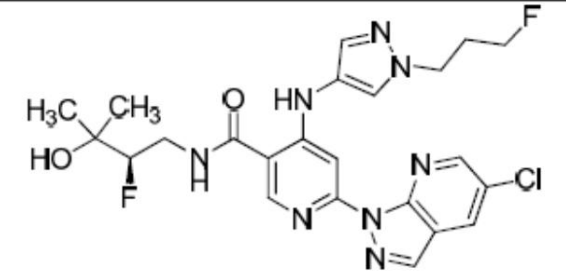
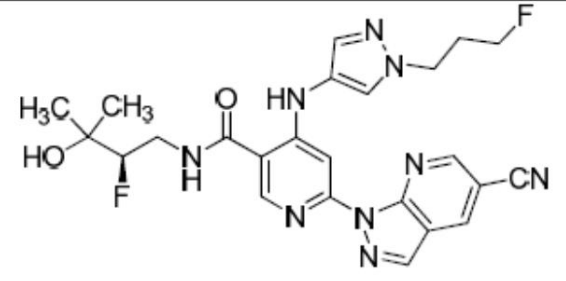
【表１３－２】

351		1.38	C	523.3
352		1.30	C	543.3
353		1.35	C	532.3
354		1.53	C	541.3
355		1.18	C	478.3
356		1.32	C	524.3

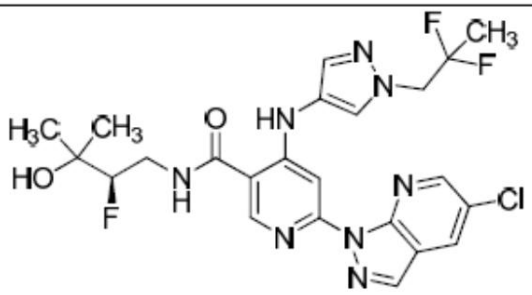
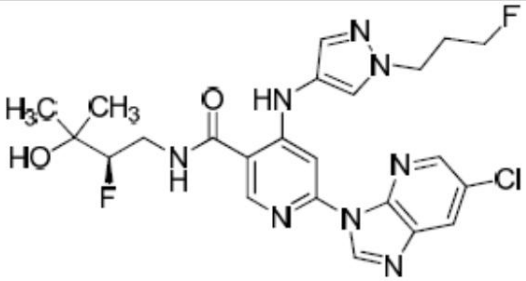
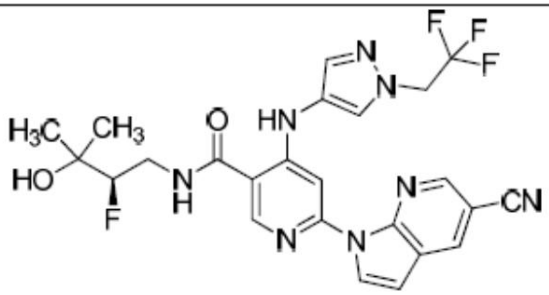
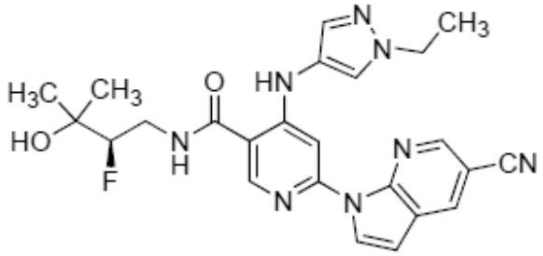
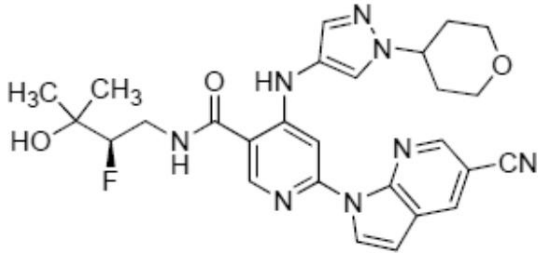
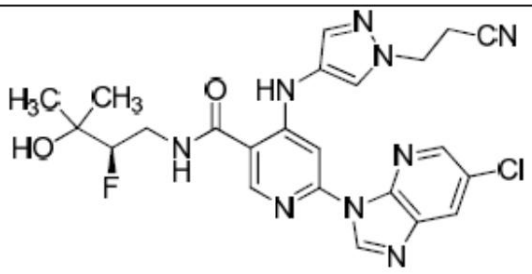
【表１３－３】

357		1.37	C	487.3
358		1.50	C	501.3
359		1.43	C	523.3
360		1.57	C	541.3
361		1.43	C	487.3
362		1.58	C	501.3

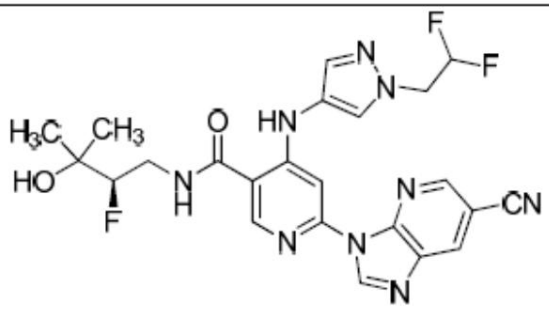
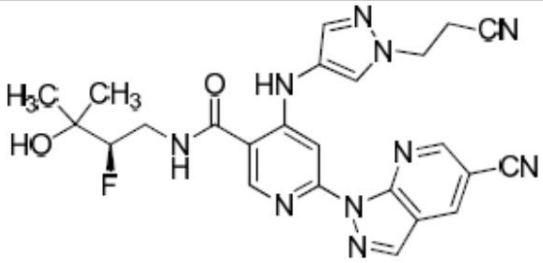
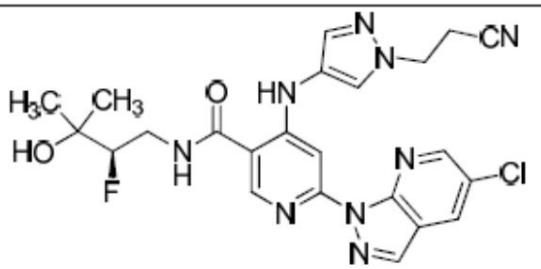
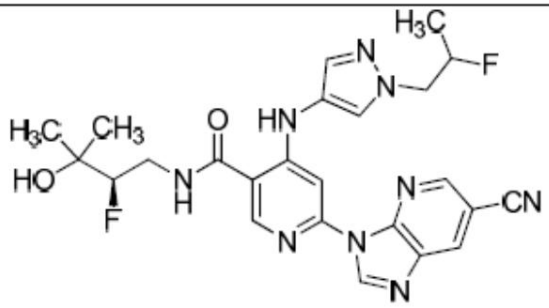
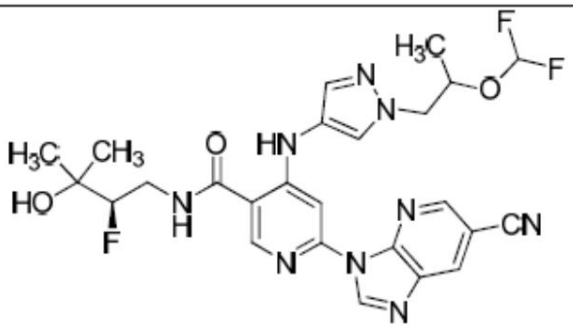
【表１３－４】

363		1.08	C	508.3
364		1.26	C	517.3
365		1.28	C	528.3
366		1.35	C	517.3
367		1.37	C	519.3
368		1.18	C	510.3

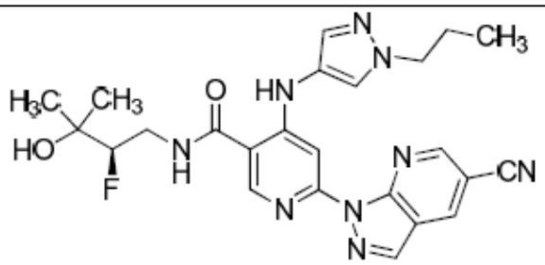
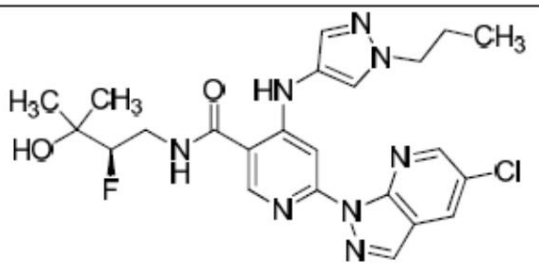
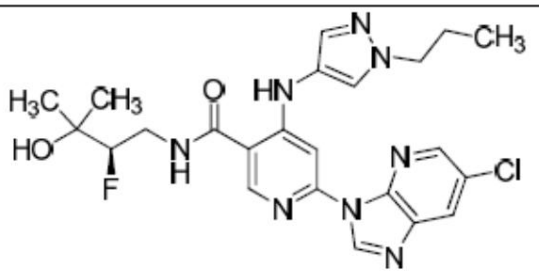
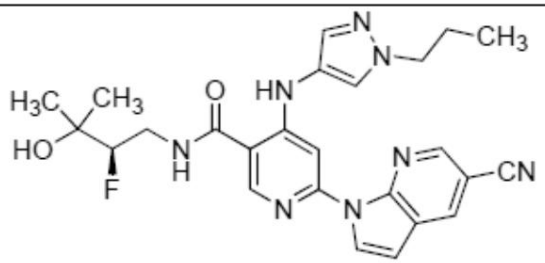
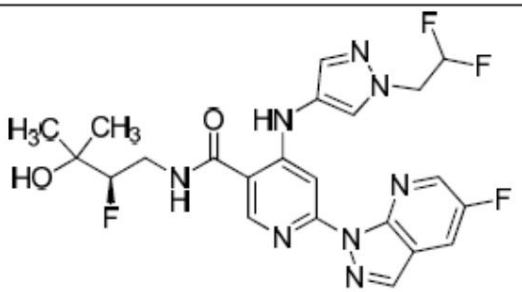
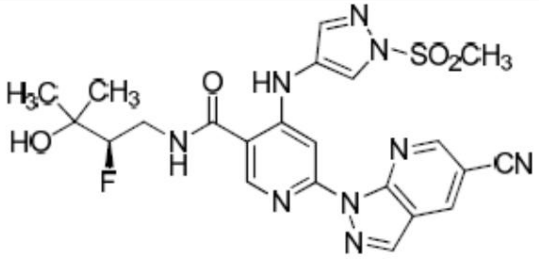
【表１３－５】

369		2.15	G	537.3
370		1.55	C	519.3
371		1.62	C	531.3
372		1.63	C	477.3
373		1.44	C	533.3
374		1.33	C	512.3

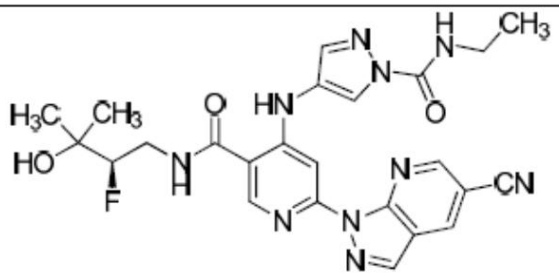
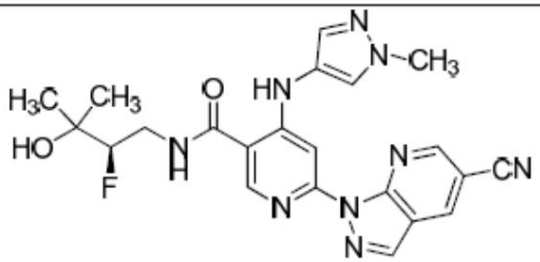
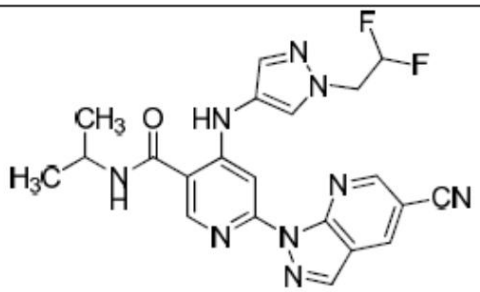
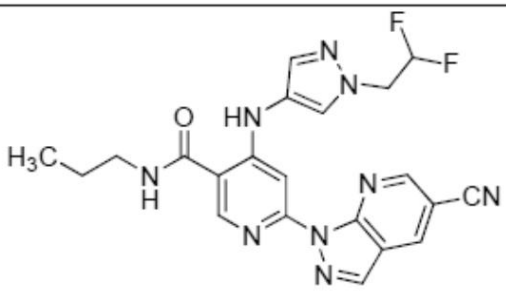
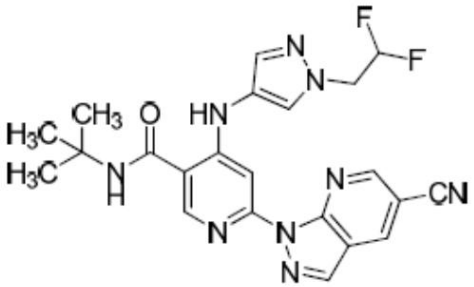
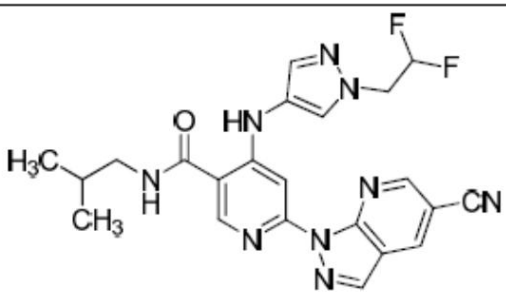
【表１３－６】

375		1.34	C	514.3
376		1.00	C	503.3
377		1.26	C	512.3
378	 ジアステレオマー混合物	1.35	C	510.3
379	 ジアステレオマー混合物	1.48	C	558.3

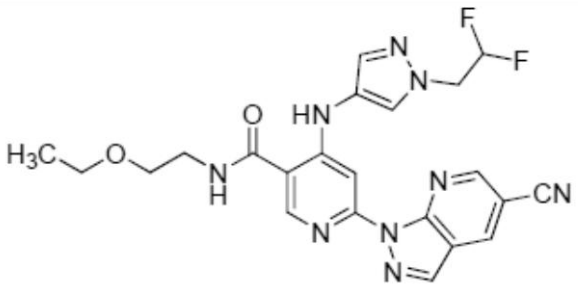
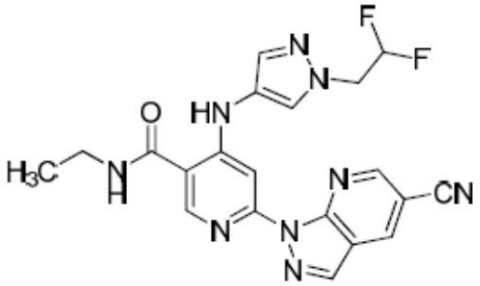
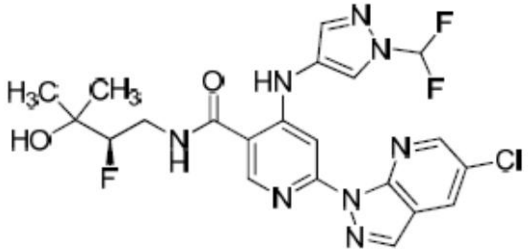
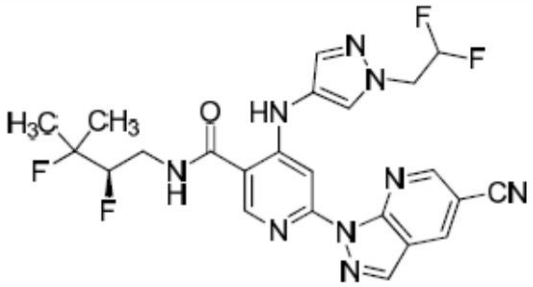
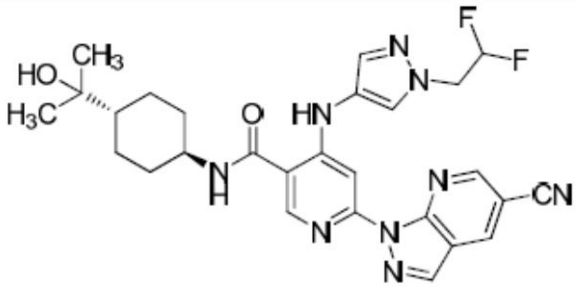
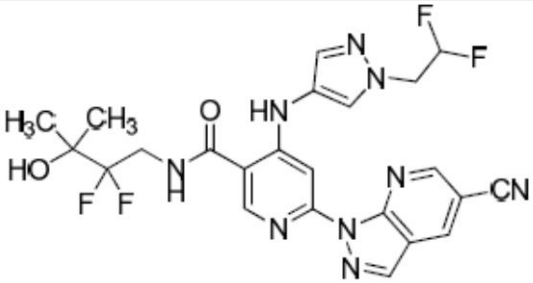
【表１３－７】

380		1.36	C	492.3
381		1.55	C	501.3
382		1.64	C	501.3
383		1.67	C	491.3
384		1.31	C	507.3
385		6.39	A	526.2 (M-H)

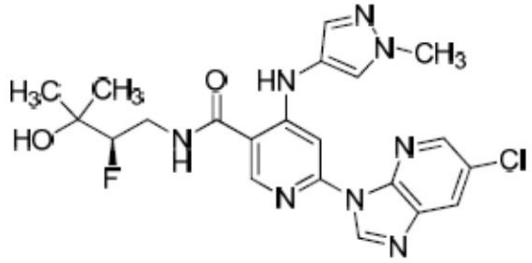
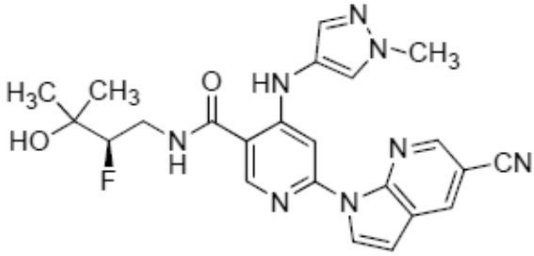
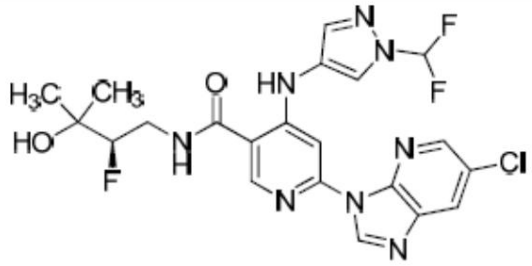
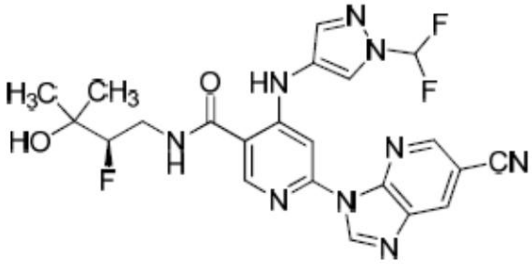
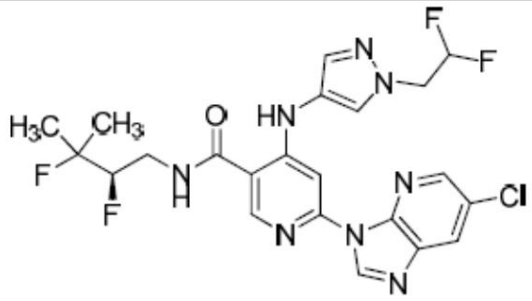
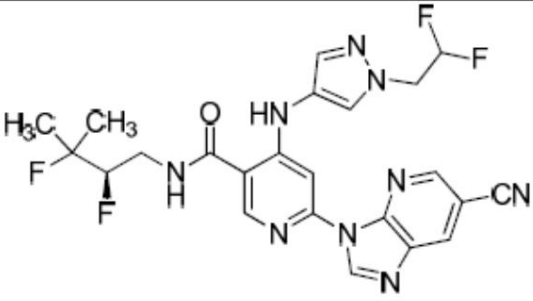
【表１３－８】

386		7.22	A	519.2 (M-H)
387		1.06	C	464.3
388		1.33	C	452.3
389		1.13	C	452.3
390		1.26	C	466.3
391		1.48	C	466.3

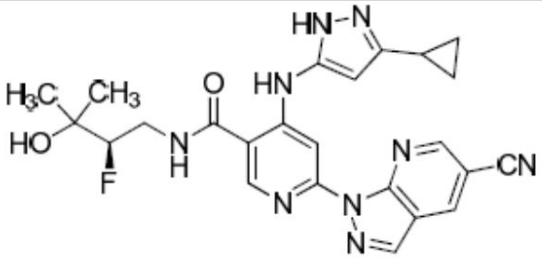
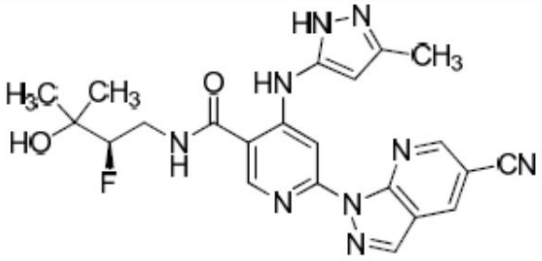
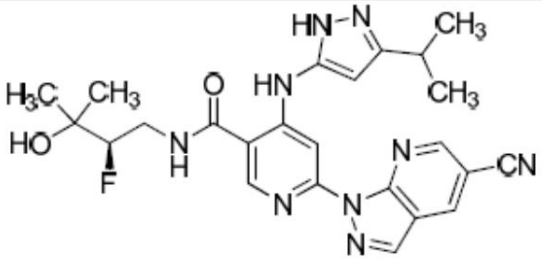
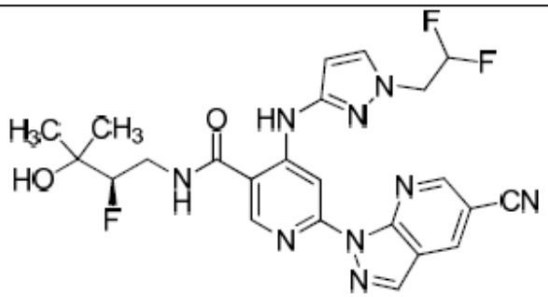
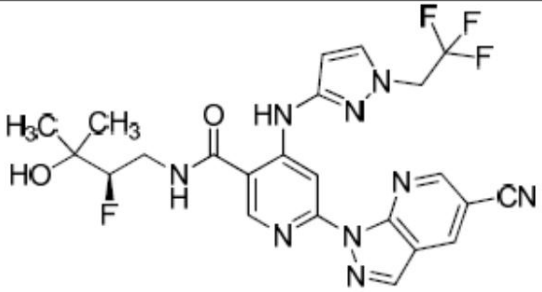
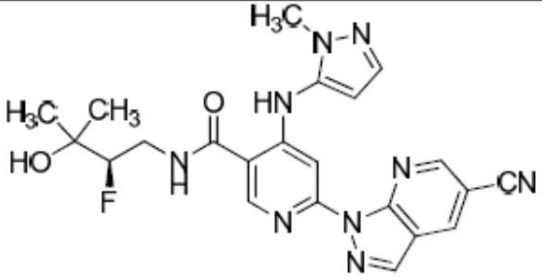
【表１３－９】

392		1.27	C	482.3
393		1.00	H	438.2
394		7.75	B	507.0 (M-H)
395		1.26	C	516.3
396		1.36	C	550.3
397		1.23	C	532.3

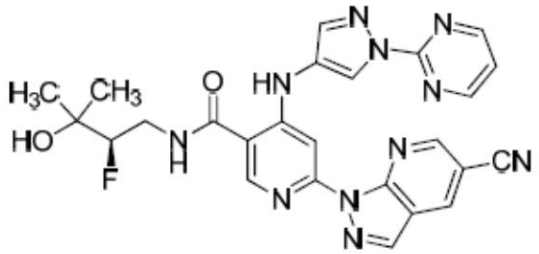
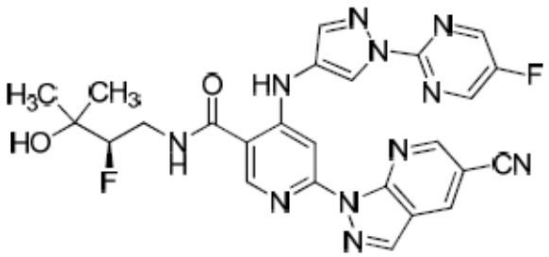
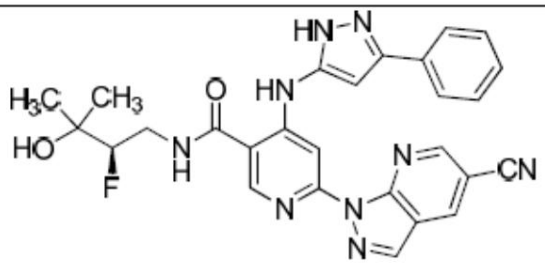
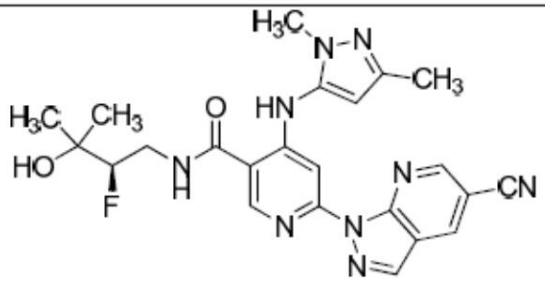
【表１３－１０】

398		1.29	C	473.3
399		1.32	C	463.3
400		1.66	C	509.3
401		1.43	C	500.3
402		1.80	C	525.3
403		1.63	C	516.3

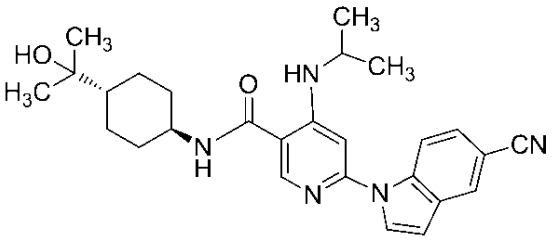
【表１３－１１】

404		7.10	B	490.2
405		6.37	B	464.2
406		7.43	B	490.2 (M-H)
407		1.32	C	514.3
408		1.38	H	532.3
409		6.52	B	464.2

【表１３－１２】

410		6.65	A	528.2
411		7.11	A	546.2
412		8.23	A	526.4
413		6.65	B	478.2

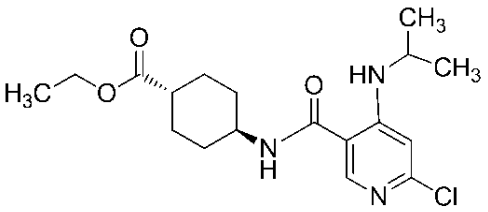
【０４５７】
実施例４１４
６－（５－シアノ－１Ｈ－インドール－１－イル）－Ｎ－（（１Ｒ,４Ｒ）－４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）シクロヘキシル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド
【化２１５】



（４１４）

【０４５８】
中間体４１４Ａ：（１Ｒ,４Ｒ）－４－（６－クロロ－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド）シクロヘキサンカルボン酸エチル

【化２１６】



（４１４Ａ）

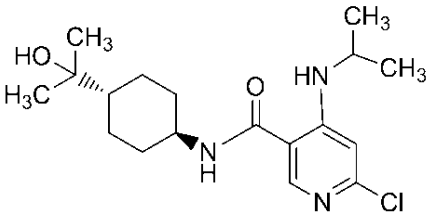
【０４５９】

６－クロロ－４－（イソプロピルアミノ）ニコチン酸（０.４ｇ、１.８６ミリモル）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中溶液に、ＨＡＴＵ（１.０６ｇ、２.８ミリモル）、ＤＩＰＥＡ（１.６３ｍＬ、９.３ミリモル）および（１Ｒ,４Ｒ）－４－アミノシクロヘキサンカルボン酸エチル（０.３８ｇ、２.２４ミリモル）を添加した。該反応混合物を室温で一夜攪拌した。炭酸水素ナトリウムを加え、反応混合物を酢酸エチル（３回）で抽出した。有機抽出液を合わせ、水およびブラインで洗浄し、次に無水Na_2SO_4上で乾燥させた。抽出液を濾過し、濃縮して粗生成物を得、それをカラムクロマトグラフィーに付して精製し、（１Ｒ,４Ｒ）－４－（６－クロロ－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド）シクロヘキサンカルボン酸エチル（０.６ｇ、収率８８％）を得た。その生成物を次の工程に直接使用した。

【０４６０】

中間体４１４Ｂ：６－クロロ－Ｎ－（（１Ｒ,４Ｒ）－４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）シクロヘキシル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド

【化２１７】



（４１４Ｂ）

【０４６１】

（１Ｒ,４Ｒ）－４－（６－クロロ－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド）シクロヘキサンカルボン酸エチル（０.３ｇ、０.８１６ミリモル）のＴＨＦ（８ｍＬ）中溶液に、ＭｅＭｇＢｒ（０.８１６ｍＬ、２.４５ミリモル）を－７８℃で添加した。反応混合物を室温で一夜攪拌させた。該混合物を氷浴で冷却し、炭酸水素ナトリウムを添加した。混合物を酢酸エチル（３回）で抽出した。有機抽出液を合わせ、水およびブラインで洗浄し、ついで無水Na_2SO_4上で乾燥させた。抽出液を濾過し、濃縮して粗生成物を得、それをカラムクロマトグラフィーに付して精製し、６－クロロ－Ｎ－（（１Ｒ,４Ｒ）－４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）シクロヘキシル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（０.２６ｇ、収率９０％）を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　３５４.４（Ｍ＋Ｈ）

【０４６２】

実施例４１４：

６－クロロ－Ｎ－（（１Ｒ,４Ｒ）－４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）シクロヘキシル）－４－（イソプロピルアミノ）ニコチンアミド（１００ｍｇ、０.２８３ミリモル）、１Ｈ－インドール－５－カルボニトリル（６０.３ｍｇ、０.４２４ミリモル）のジオキサン（１０ｍＬ）および水（１ｍＬ）中溶液に窒素を２分間パージした。Ｘａｎｔｐｈｏｓ（６５.４ｍｇ、０.１１３ミリモル）、Cs_2CO_3（３６８ｍｇ、１.１３０ミリモル）および$Pd_2(dba)_3$（１０４ｍｇ、０.１１３ミリモル）を添加し、該容器に窒素を５分間パージした。反応物に栓をし、１１０℃で１６時間加熱した。混合物を冷却し、濃縮し、１０％ＭｅＯＨ／$CHCl_3$に溶かした。材料をセライト（登録商

標）を通して濾過し、濃縮した。該生成物をプレパラティブＴＬＣ（５０％ＥｔＯＡｃ：ＰＥ）に付して精製し、所望の生成物（２０ｍｇ、収率１４％）を得た。ＨＰＬＣ　ＲＴ　９．３３分、条件Ｂ；ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４５８．２（Ｍ＋Ｈ）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．６４－８．４７（ｍ，３Ｈ）、８．２９（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ）、８．２５（ｄ，Ｊ＝３．５Ｈｚ，１Ｈ）、８．１９（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ）、７．６１（ｄｄ，Ｊ＝８．８、１．８Ｈｚ，１Ｈ）、６．９１－６．８１（ｍ，２Ｈ）、４．０３（ｓ，１Ｈ）、３．９６（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ）、３．７６－３．６２（ｍ，１Ｈ）、１．９６－１．７９（ｍ，４Ｈ）、１．４０－１．０１（ｍ，１７Ｈ）

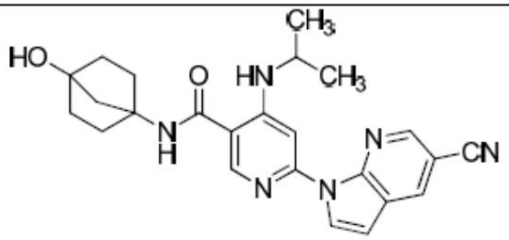
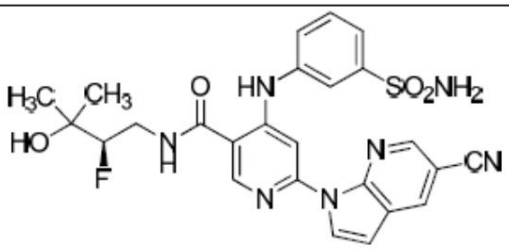
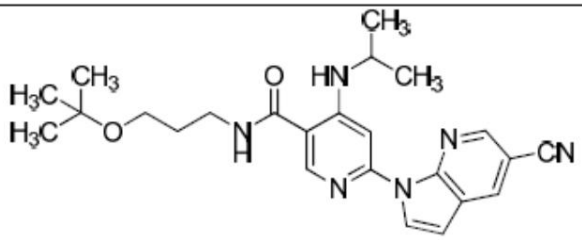
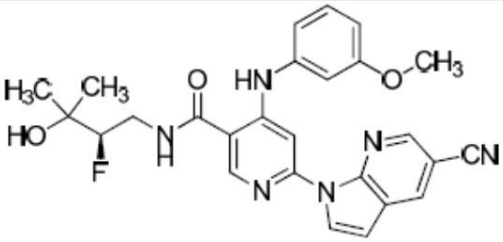
【０４６３】

表１４に挙げられる実施例は、実施例４１４についての一般的方法に従って、適切な出発材料およびアミンを用いて調製された。

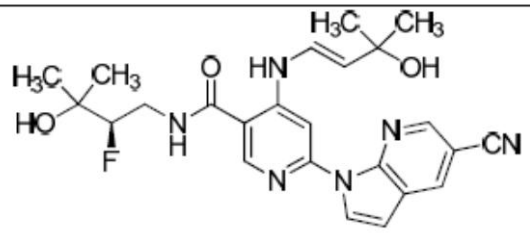
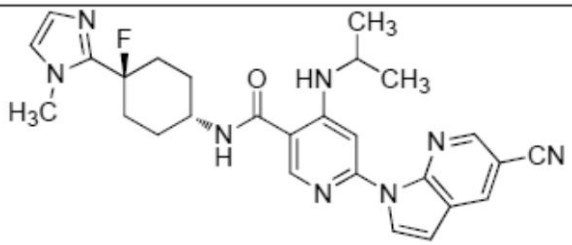
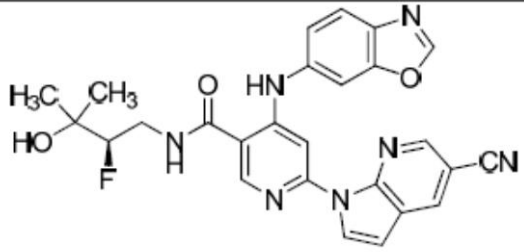
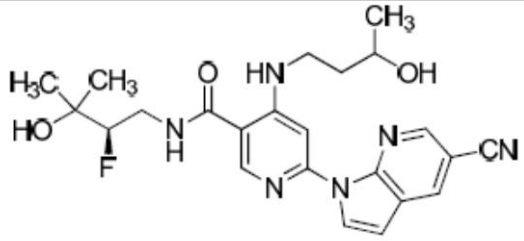
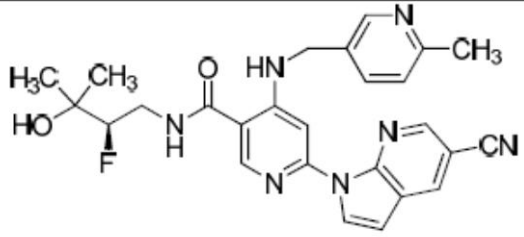
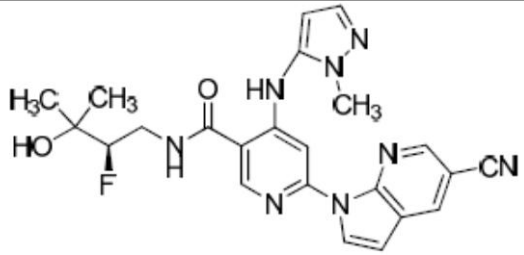
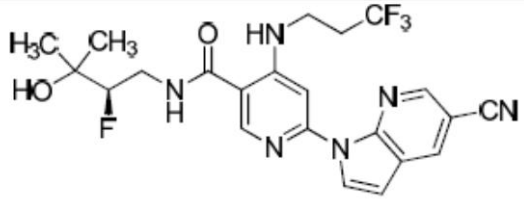
【０４６４】

【表１４－１】

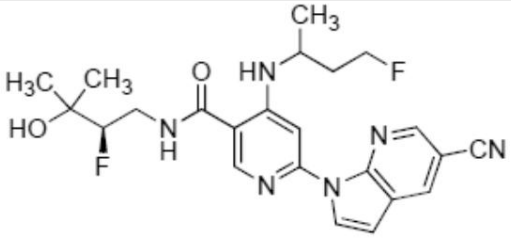
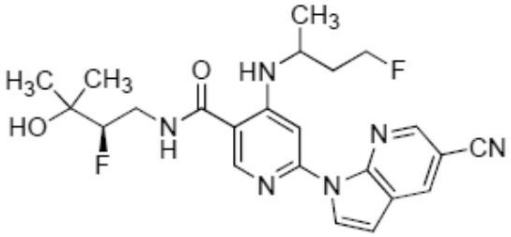
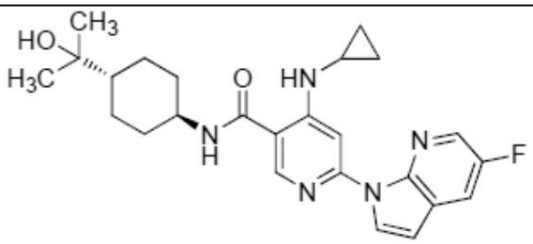
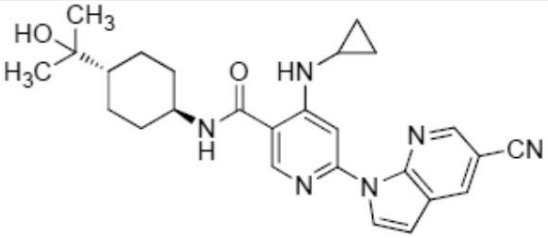
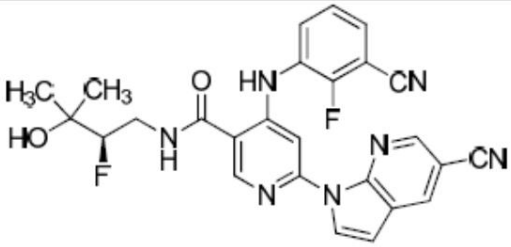
表１４

Ex. No.	構造式	HPLC Rt (分)	HPLC 条件	LCMS
415		1.78	E	431.2
416		1.51	E	538.1
417		2.29	E	435.4
418		1.85	E	489.3

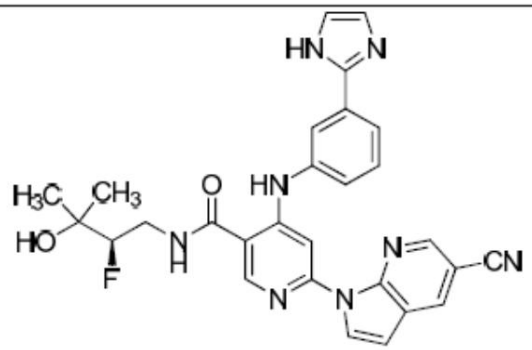
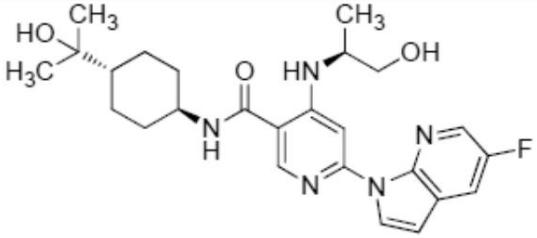
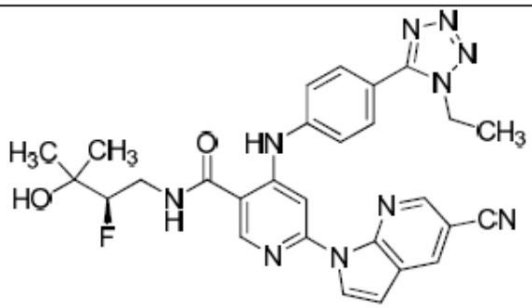
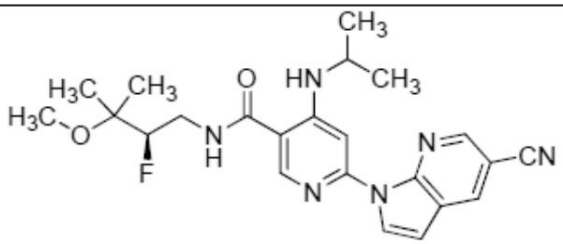
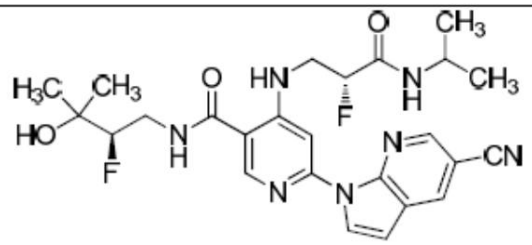
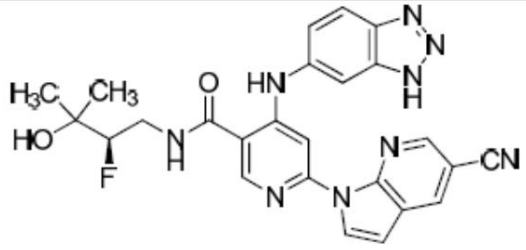
【表１４－２】

419		1.59	C	467.0
420		1.29	F	501.3
421		1.69	E	500.2
422		1.30	C	455.0
423		1.35	C	489.0
424		1.39	C	463.0
425		1.45	D	479.0

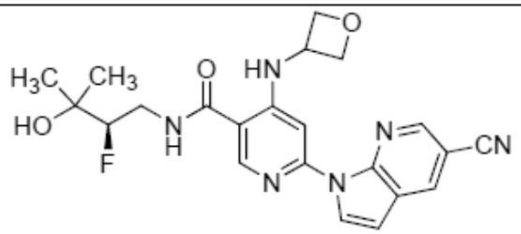
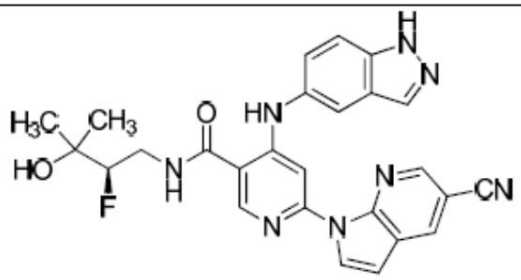
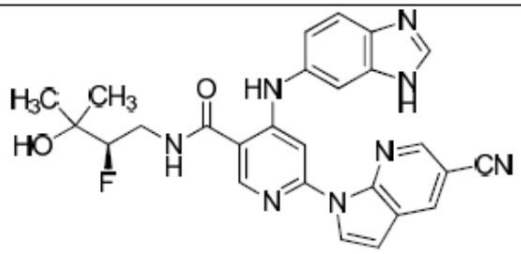
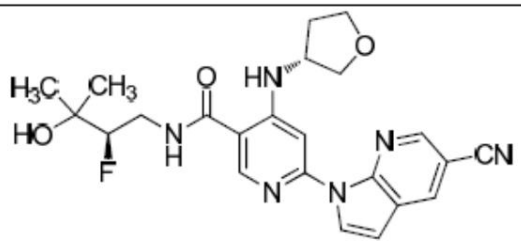
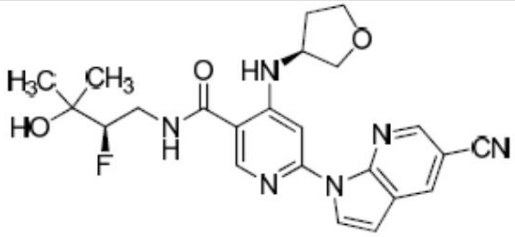
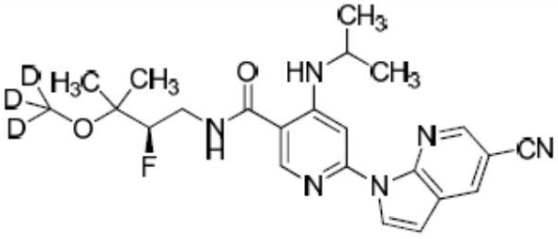
【表１４－３】

426	 ジアステレオマー１	8.29	A	457.2
427	 ジアステレオマー２	8.30	A	457.2
428		2.06	C	452.2
429		1.87	C	459.2
430		10.11	B	502.2

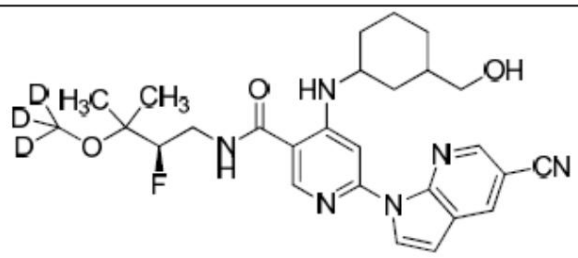
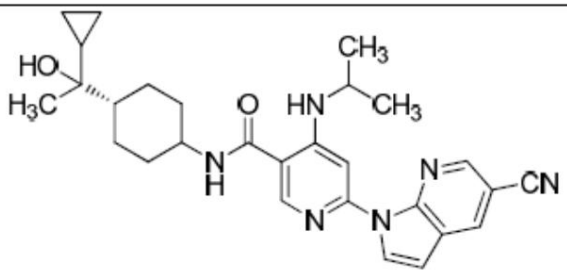
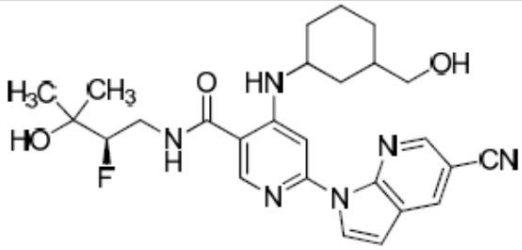
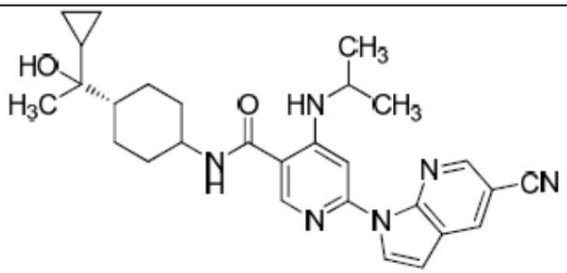
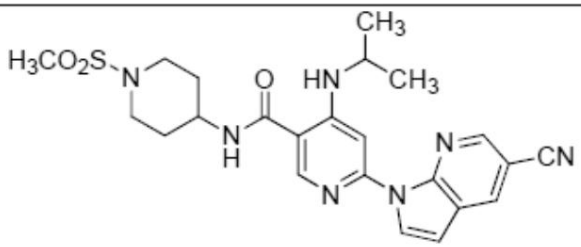
【表１４－４】

431		1.16	F	525.3
432		1.11	D	470.2
433		1.95	E	555.4
434		2.01	E	439.3
435		7.51	A	514.2
436		1.27	F	500.2

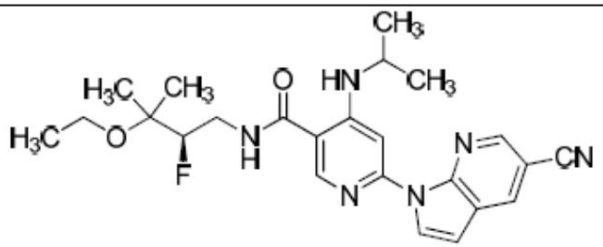
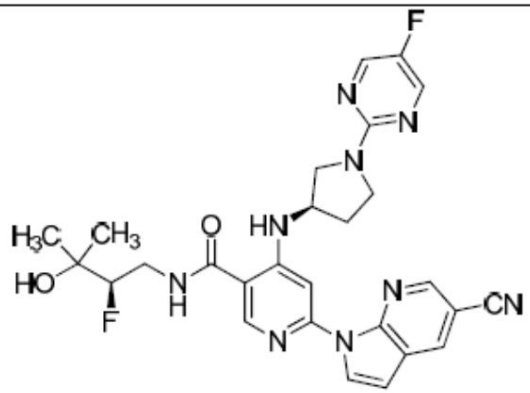
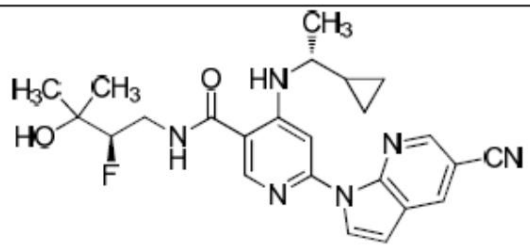
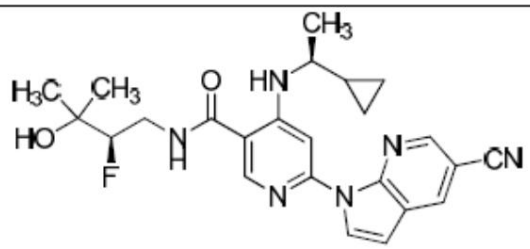
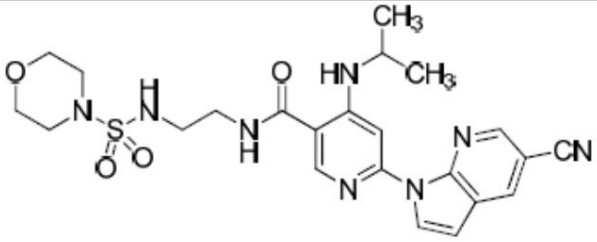
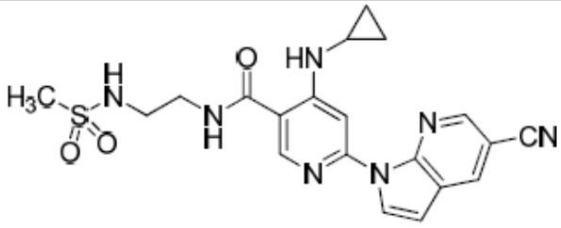
【表１４－５】

437		1.4	E	439.3
438		1.37	F	499.3
439		1.22	F	499.3
440		1.42	E	453.3
441		1.42	E	453.3
442		1.99	E	442.3

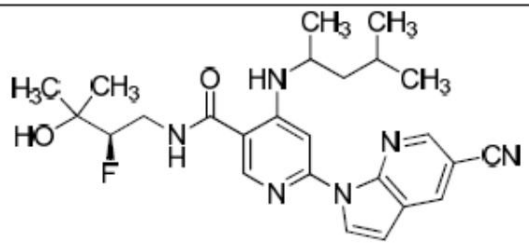
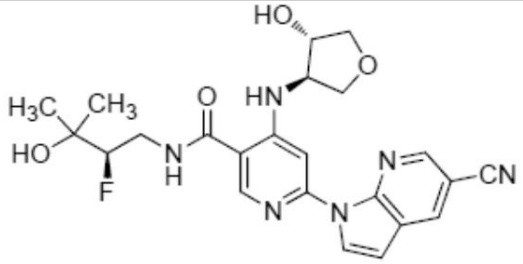
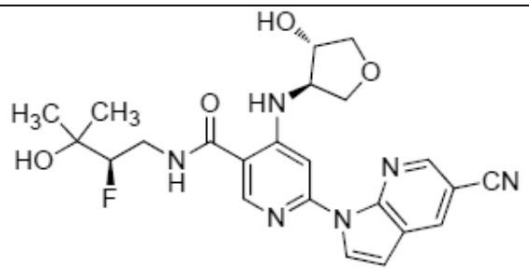
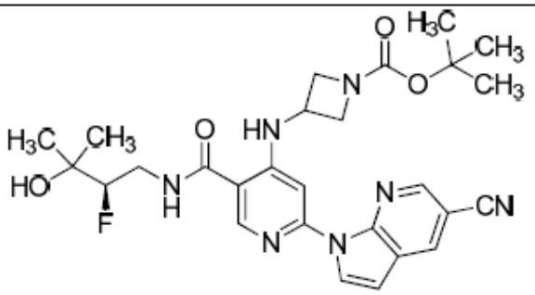
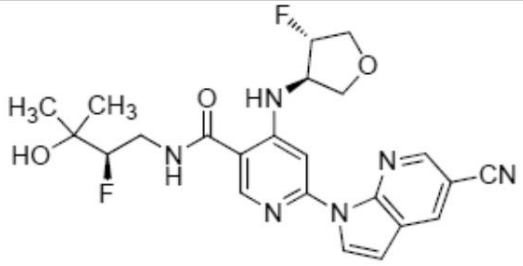
【表１４－６】

443	 ジアステレオマー２	1.51	C	495.2
444	 エナンチオマー１	2.07	C	487.2
445	 ジアステレオマー１	1.51	C	495.2
446	 エナンチオマー２	2.13	C	487.2
447		1.78	E	482.3

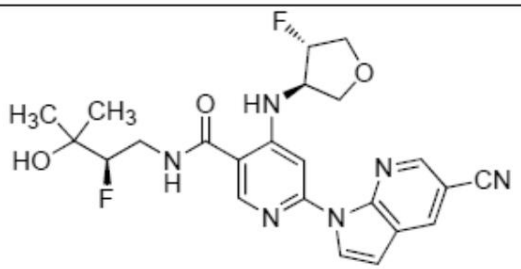
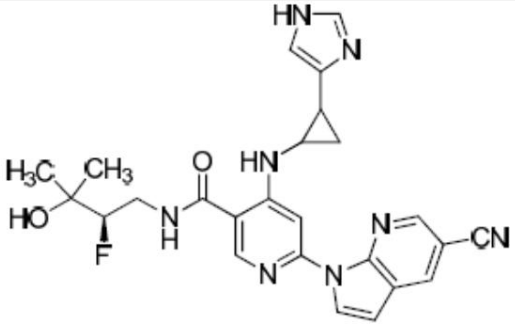
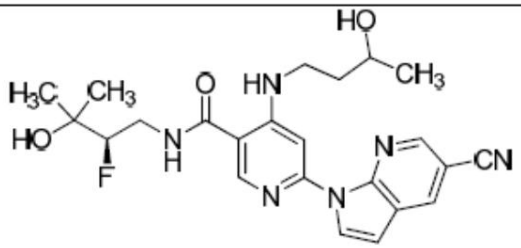
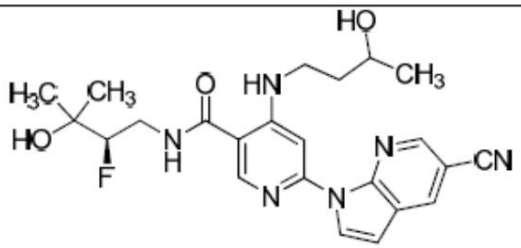
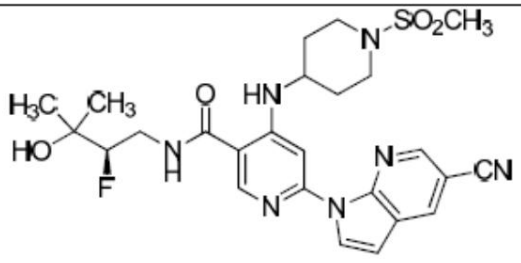
【表１４－７】

448		2.22	E	453.4
449		1.55	D	548.2
450		1.93	E	451.3
451		1.87	E	451.3
452		7.91	A	513.2
453		7.57	A	440.2

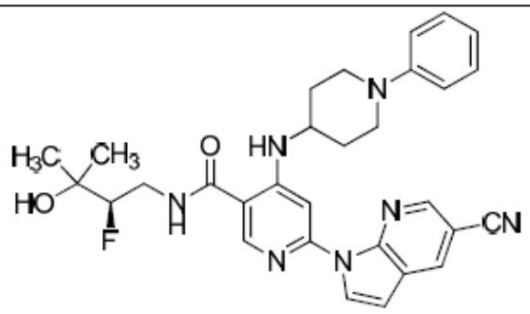
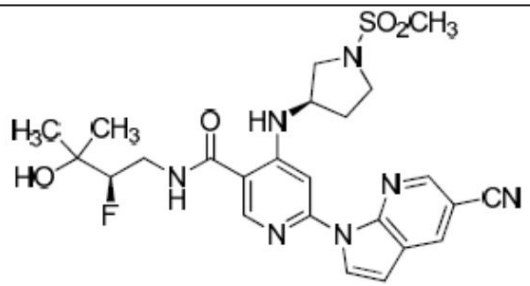
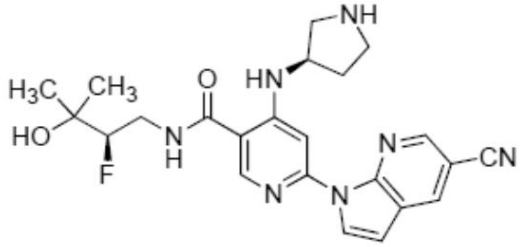
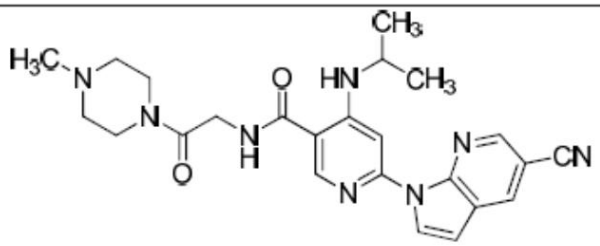
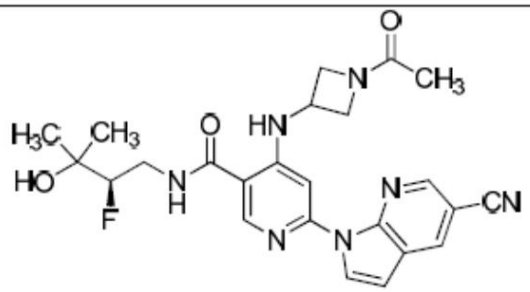
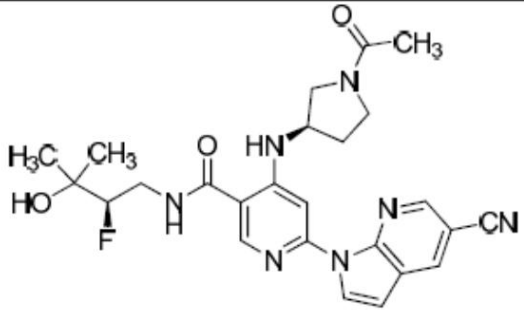
【表１４－８】

454	 ジアステレオマー１	10.47	A	467.2
455		11.45	B	469.2
456		11.44	B	469.2
457		1.63	D	538.2
458	 ジアステレオマー１	8.26	B	471.2

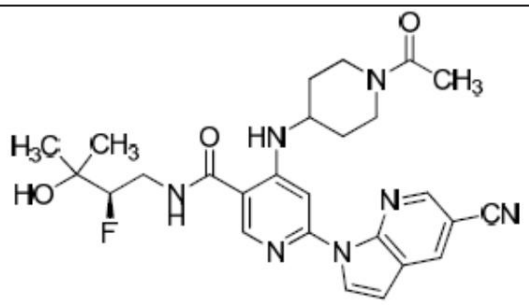
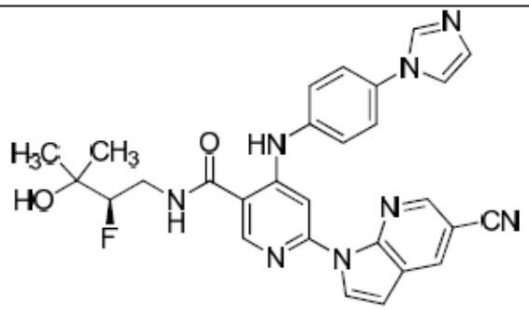
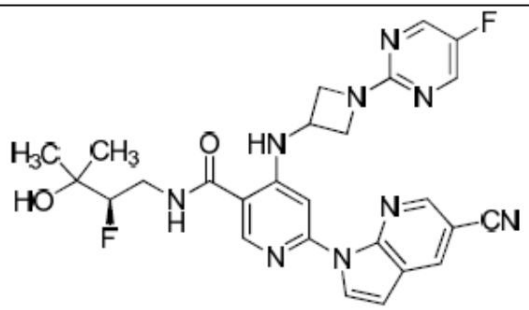
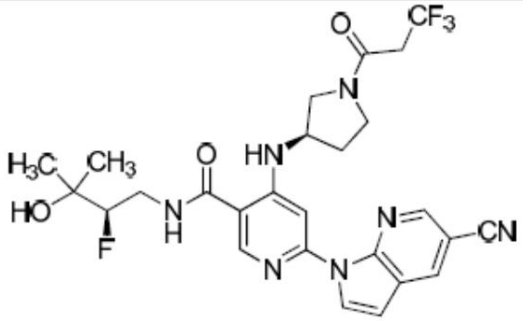
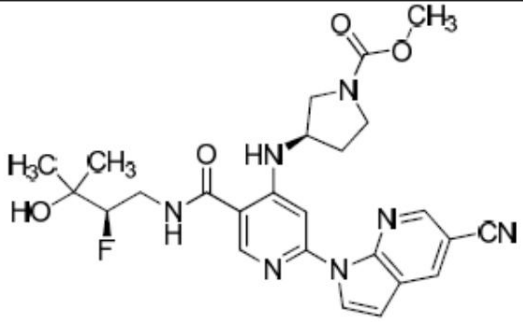
【表１４－９】

459	 ジアステレオマー２	8.25	B	471.2
460	 ジアステレオマー混合物	10.84	A	489.2
461	 ジアステレオマー１	6.47	B	455.2
462	 ジアステレオマー２	6.47	B	455.2
463		1.43	F	544.3

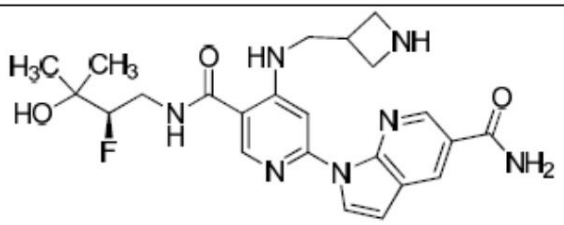
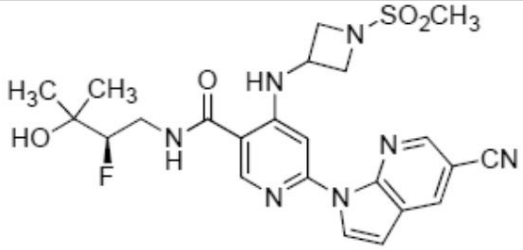
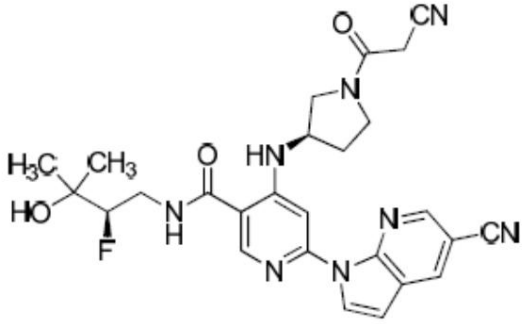
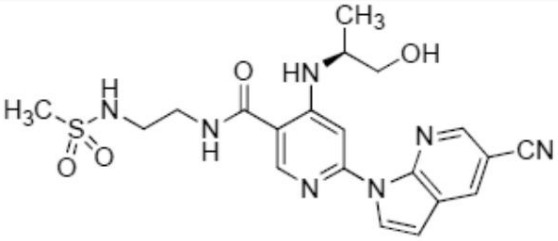
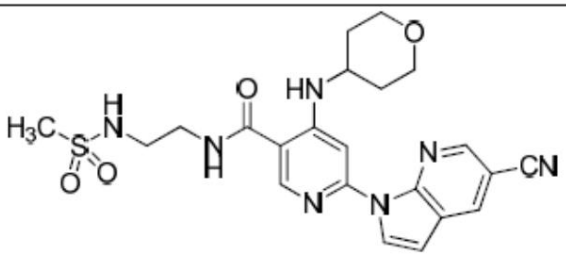
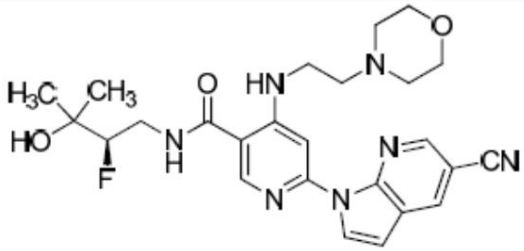
【表１４－１０】

464		2.14	E	542.3
465		1.15	D	530.0
466		0.83	D	452.0
467		1.49	C	461.2
468		1.03	D	480.0
469		1.00	D	494.2

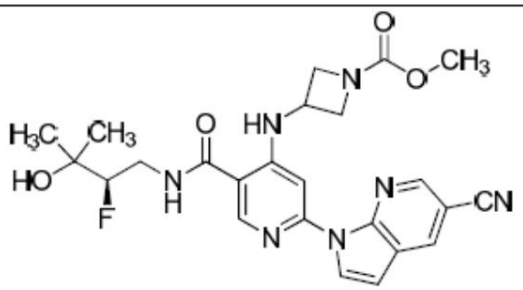
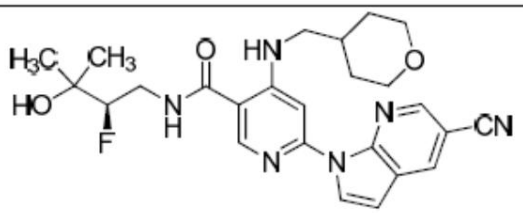
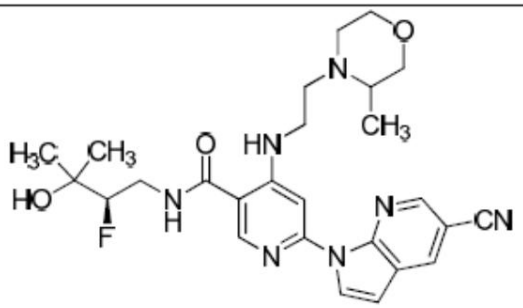
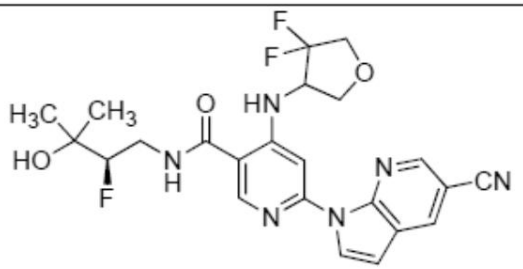
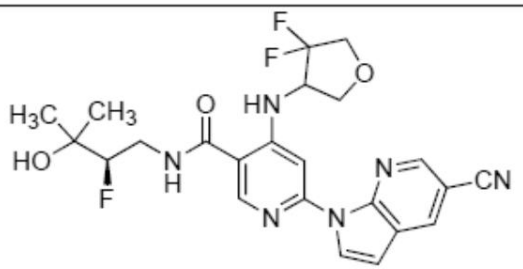
【表１４－１１】

470		1.31	E	508.3
471		1.49	E	525.3
472		1.38	D	534.2
473		1.23	D	562.0
474		1.18	D	510.0

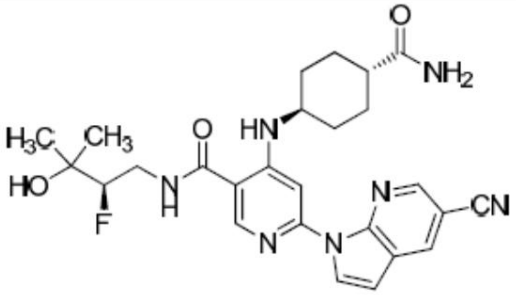
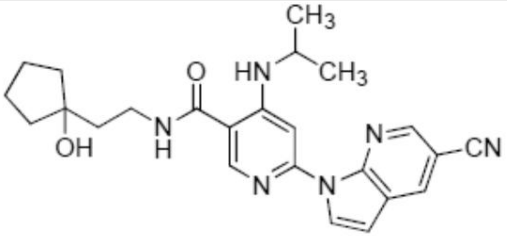
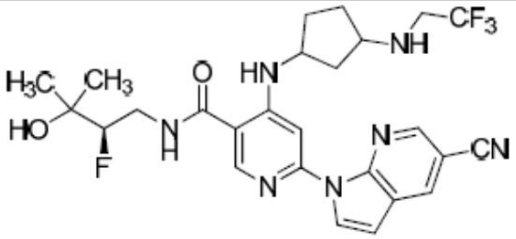
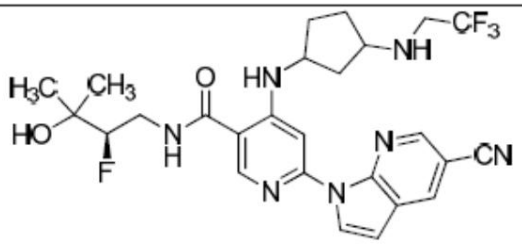
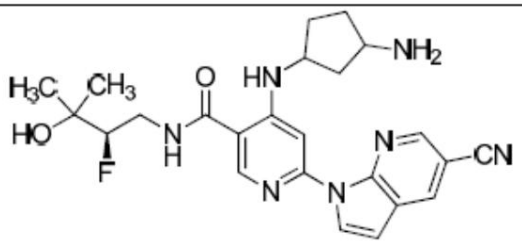
【表１４－１２】

475		0.92	D	488.2 (M+H_2O)
476		1.28	C	516.0
477		1.21	C	519.0
478		10.77	A	458.2
479		6.84	A	484.2
480		1.35	E	496.3

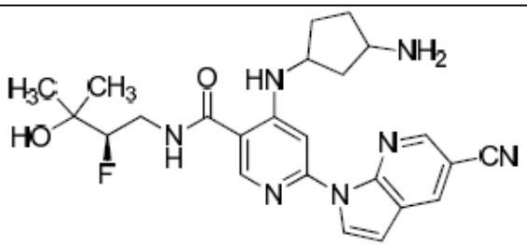
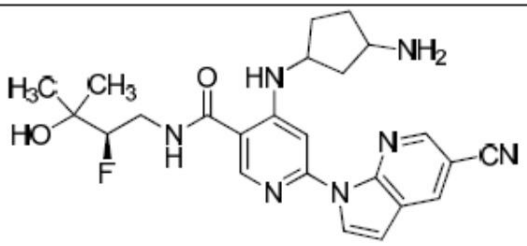
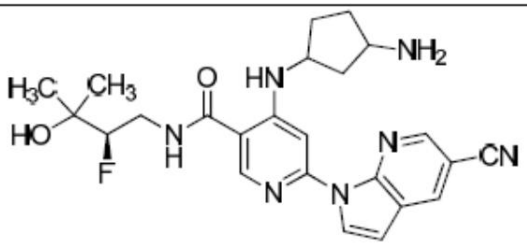
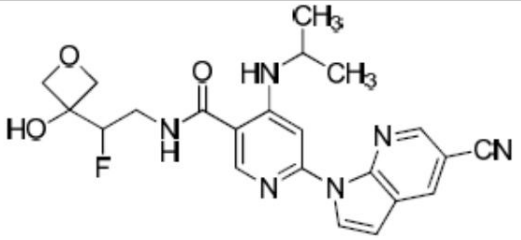
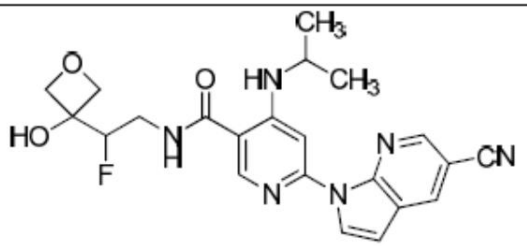
【表１４－１３】

481		1.21	D	496.0
482		1.61	E	481.3
483	 ジアステレオマー混合物	1.61	E	510.3
484	 ジアステレオマー１	9.55	A	489.2
485	 ジアステレオマー２	9.55	A	489.2

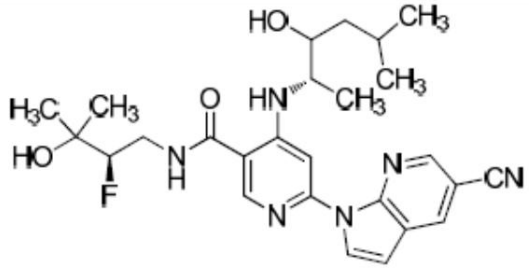
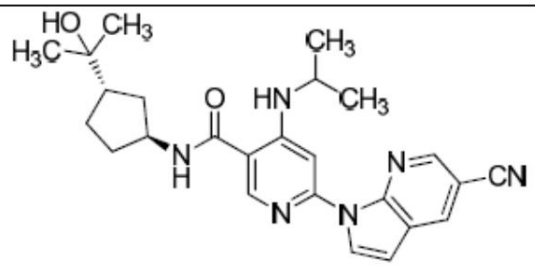
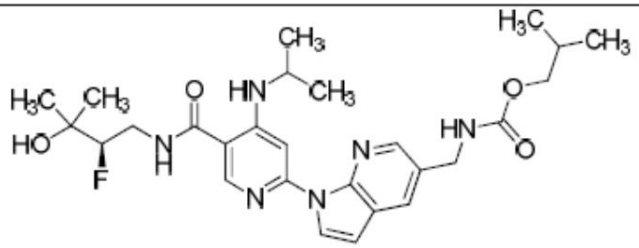
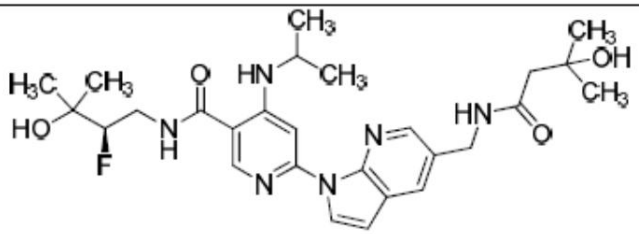
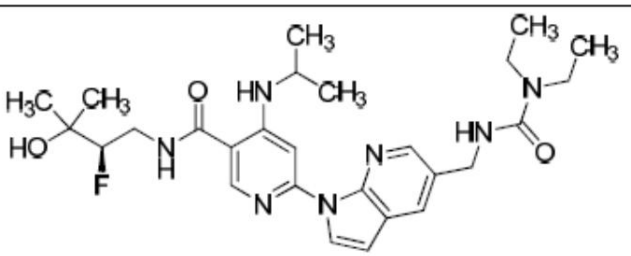
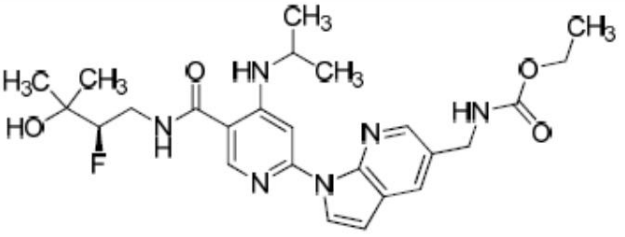
【表１４－１４】

486		1.17	C	508.2
487		2.00	E	433.3
488	 ジアステレオマー３	5.84	A	548.2
489	 ジアステレオマー４	5.84	A	548.2
490	 ジアステレオマー１	6.28	B	467.2

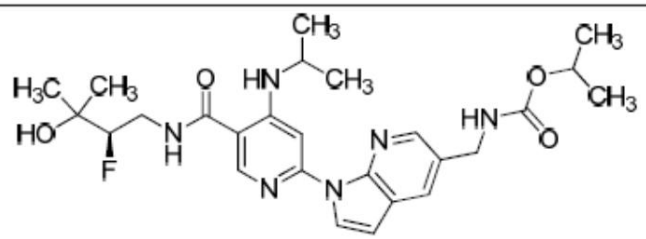
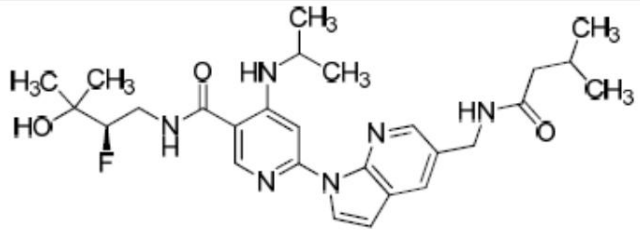
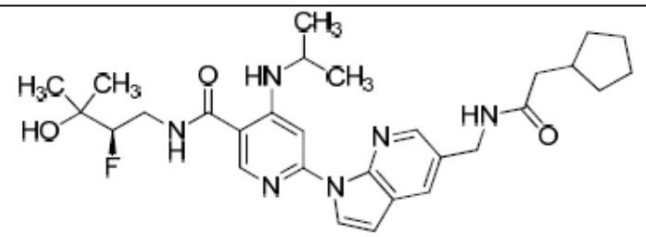
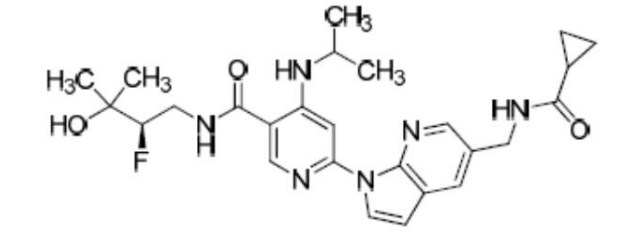
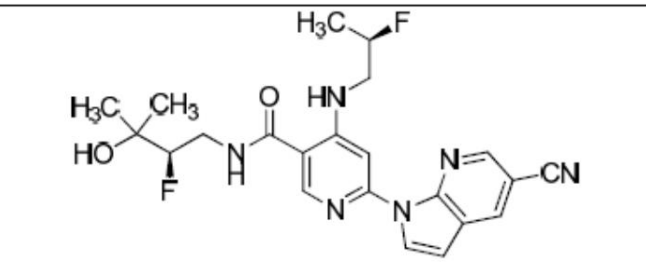
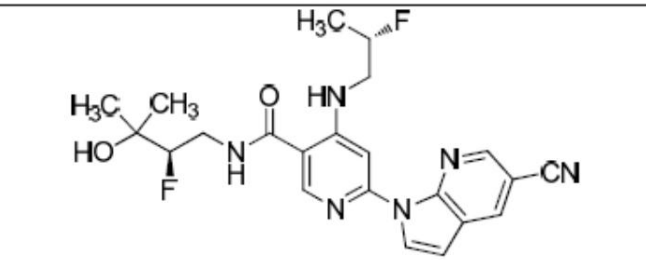
【表１４－１５】

491	 ジアステレオマー２	6.28	B	467.2
492	 ジアステレオマー３	6.55	B	467.2
493	 ジアステレオマー４	6.53	B	467.2
494	 エナンチオマー１	1.65	E	439.2
495	 エナンチオマー２	1.65	E	439.2

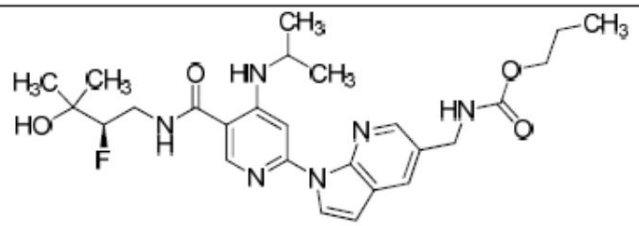
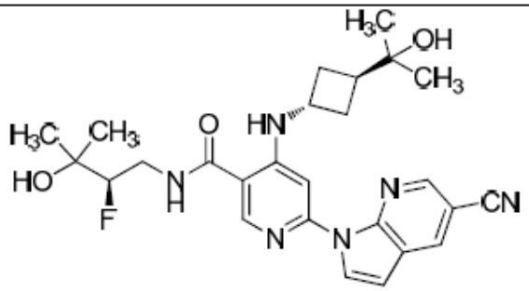
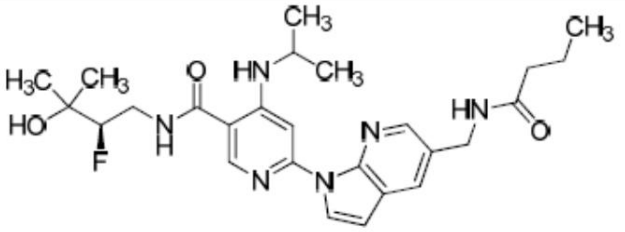
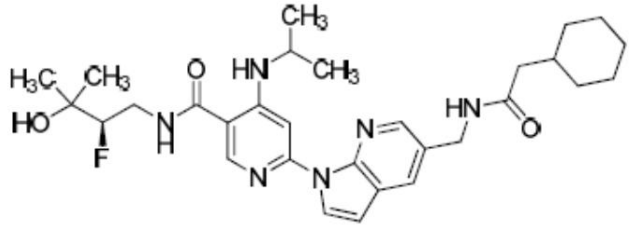
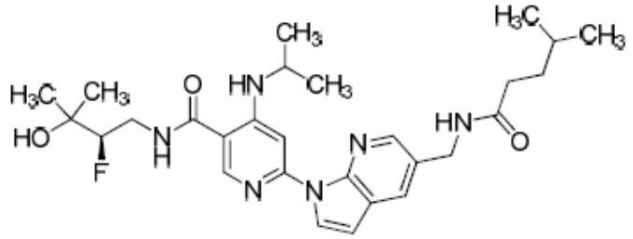
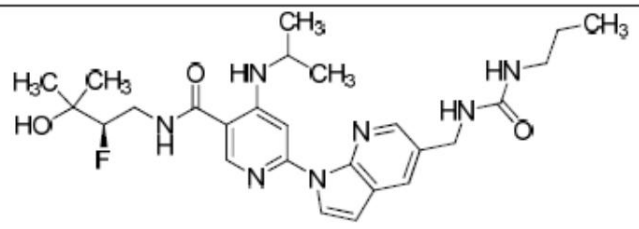
【表１４－１６】

496	 ジアステレオマー２	8.41	A	497.4
497		1.88	E	447.3
498		2.02	E	529.4
499		1.50	E	529.4
500		1.55	E	528.4
501		1.76	E	501.3

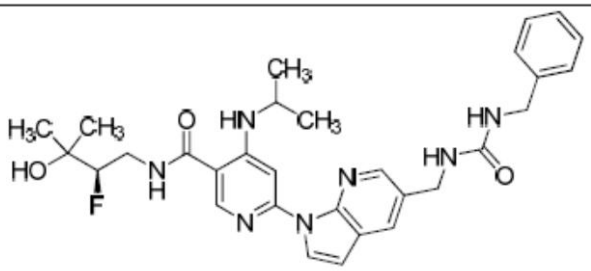
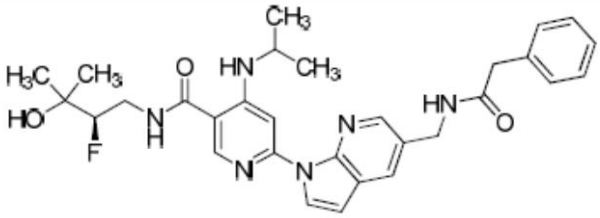
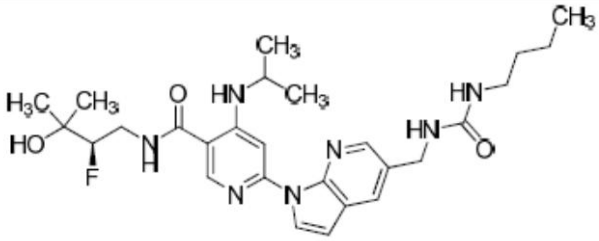
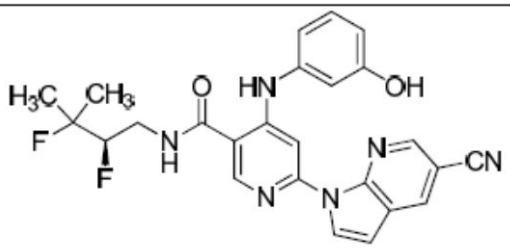
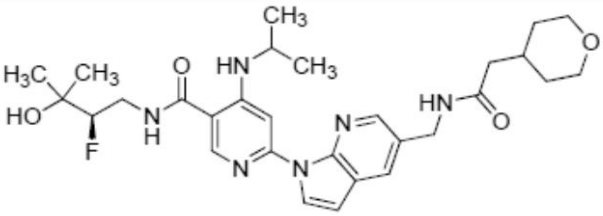
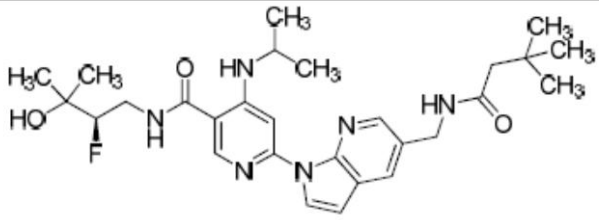
【表１４－１７】

502		1.74	E	515.3
503		1.27	F	513.3
504		1.75	E	539.3
505		1.15	F	497.3
506		1.56	E	443.2
507		1.57	E	443.3

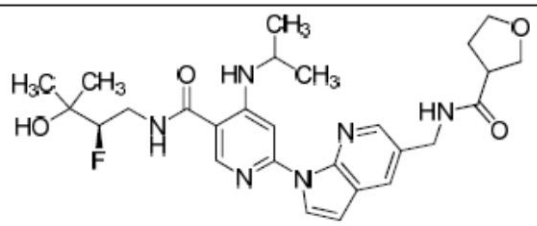
【表１４－１８】

508		1.89	E	515.4
509		1.53	E	495.3
510		1.65	E	499.4
511		2.00	E	553.4
512		1.88	E	527.3
513		1.60	E	514.3

【表１４－１９】

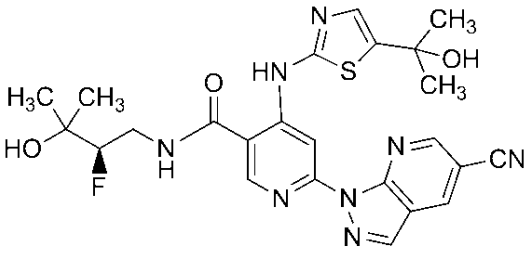
514		1.74	E	562.4
515		1.79	E	547.4
516		1.71	E	528.4
517		1.84	E	477.2
518		1.57	E	555.4
519		1.75	E	527.3

【表１４－２０】

520		1.48	E	527.3

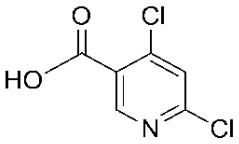
【０４６５】

実施例５２１
（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（５－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）チアゾール－２－イル）アミノ）ニコチンアミド
【化２１８】



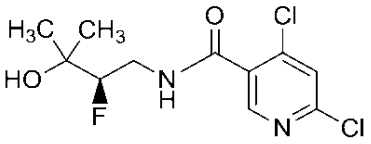
（５２１）

【０４６６】
中間体５２１Ａ：４,６－ジクロロニコチン酸
【化２１９】



（５２１Ａ）

【０４６７】
４,６－ジクロロニコチン酸エチル（８ｇ、３６.４ミリモル）のＴＨＦ（５０ｍＬ）、エタノール（２５ｍＬ）および水（２５ｍＬ）中溶液に、ＬｉＯＨ（２.６１ｇ、１０９ミリモル）を添加した。該混合物を２５℃で２時間攪拌した。該反応混合物を濃縮して溶媒を除去した。残渣を水に溶かし、１.５Ｎ　ＨＣｌでｐＨが中性となるまで酸性化した。固体が沈殿し、それを濾過し、水（２ｘ３０ｍＬ）で洗浄した。固体を乾燥させて４,６－ジクロロニコチン酸（６.５ｇ、収率８３％）を得た。ＬＣＭＳ　１９４.１（Ｍ＋２）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８.８０（ｓ，１Ｈ）、７.９３（ｓ，１Ｈ）
【０４６８】
中間体５２１Ｂ：（Ｒ）－４,６－ジクロロ－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド
【化２２０】



（５２１Ｂ）

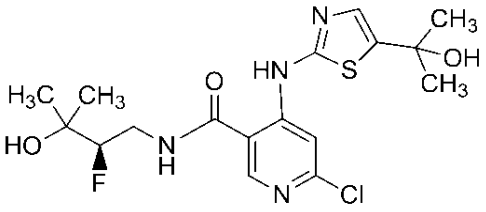
【０４６９】
４,６－ジクロロニコチン酸（５ｇ、２６.０ミリモル）のジクロロメタン（３０ｍＬ）中溶液に、（Ｒ）－４－アミノ－３－フルオロ－２－メチルブタン－２－オール（３.１６ｇ、２６.０ミリモル）およびＴＥＡ（１８.１５ｍＬ、１３０ミリモル）を０℃で、つづいて１－プロパンホスホン酸サイクリック無水物（酢酸エチル中５０％）（２４.８６ｇ、７８ミリモル）を同じ温度で添加した。反応混合物を２５℃で１６時間攪拌した。次に混合物をジクロロメタンで希釈し、有機層を水およびブライン溶液で洗浄した。有機層を無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（４０％ＥｔＯＡｃ／石油エーテル）に付して精製し、（Ｒ）－４,６－ジクロロ－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（３.６ｇ、収率４６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ）　δ＝８.９８－８.８１（ｍ，１Ｈ）、８.４８（ｓ，１Ｈ）、７.９２（ｓ，１Ｈ）、４.８５（ｓ，１Ｈ）、４.４６

－４.３３（ｍ，１Ｈ）、４.３０－４.２０（ｍ，１Ｈ）、３.８９－３.６６（ｍ，２Ｈ）、１.１７（ｄｄ，Ｊ＝７.５、１.５Ｈｚ，９Ｈ）；ＬＣＭＳ　２９７.２（Ｍ＋２）

【０４７０】

中間体５２１Ｃ：（Ｒ）－６－クロロ－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（５－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）チアゾール－２－イル）アミノ）ニコチンアミド

【化２２１】



（５２１Ｃ）

【０４７１】

（Ｒ）－４,６－ジクロロ－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（１ｇ、３.３９ミリモル）のＤＭＦ（１５ｍＬ）中溶液に、２－（２－アミノチアゾール－５－イル）プロパン－２－オール（０.６４３ｇ、４.０７ミリモル）およびCs_2CO_3（２.２０８ｇ、６.７８ミリモル）を添加した。反応混合物を６０℃で２時間攪拌した。次に該反応混合物を濃縮し、ＥｔＯＡｃと水との間に分配した。層を分離し、有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗製物をカラムクロマトグラフィーに付して精製し、（Ｒ）－６－クロロ－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（５－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）チアゾール－２－イル）アミノ）ニコチンアミド（０.４５ｇ、収率３１％）を得た。ＬＣＭＳ　４１７.０（Ｍ＋Ｈ）

【０４７２】

実施例５２１：

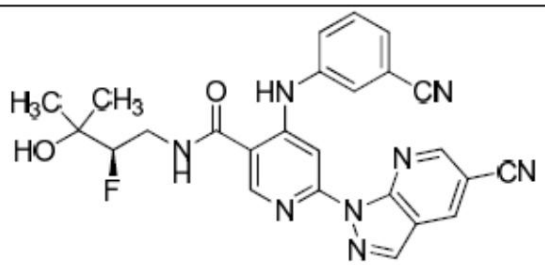
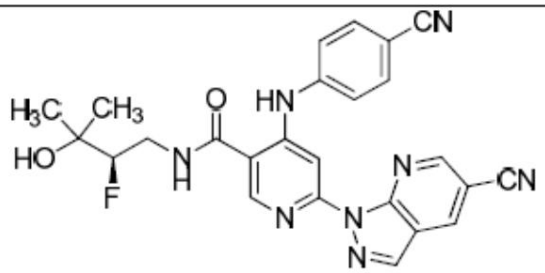
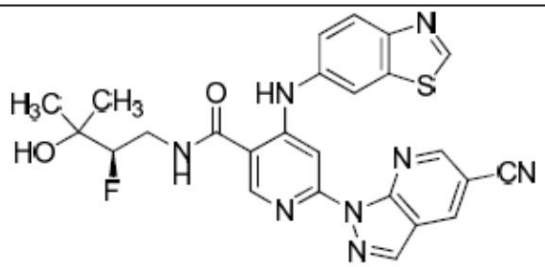
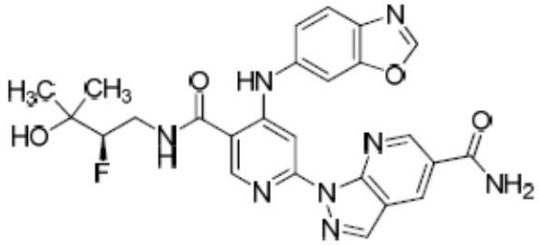
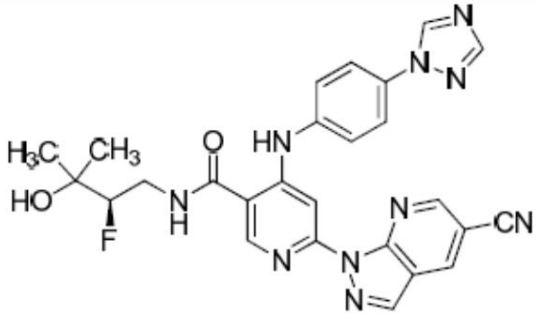
（Ｒ）－６－クロロ－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（５－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）チアゾール－２－イル）アミノ）ニコチンアミド（０.１ｇ、０.２４０ミリモル）の１,４－ジオキサン（１０ｍＬ）中溶液に、３ａ,７ａ－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－５－カルボニトリル（０.０３５ｇ、０.２４０ミリモル）およびＸａｎｔｐｈｏｓ（０.０５６ｇ、０.０９６ミリモル）を添加した。混合物を１０分間脱気処理に供した。K_2CO_3（０.１３３ｇ、０.９５９ミリモル）および$Pd_2(dba)_3$（０.０８８ｇ、０.０９６ミリモル）を添加した。混合物を１５分間脱気処理に供し、次に１１０℃で１６時間加熱した。反応混合物を冷却し、セライト（登録商標）を通して濾過し、濃縮して溶媒を除去した。粗材料をコンビフラッシュ（シリカゲル）に付して精製し、ついでプレパラティブＨＰＬＣに付して精製し、（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（５－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）チアゾール－２－イル）アミノ）ニコチンアミド（８ｍｇ、収率６％）を白色固体として得た。ＨＰＬＣ　ＲＴ　７.１０、条件Ｂ；ＬＣＭＳ　５２５.２（Ｍ＋Ｈ）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ）　δ＝１２.１０－１１.８０（ｍ，１Ｈ）、９.２９－９.１４（ｍ，１Ｈ）、９.１１－９.０６（ｍ，１Ｈ）、９.０６－９.０２（ｍ，１Ｈ）、８.９２－８.８７（ｍ，１Ｈ）、８.７３－８.６８（ｍ，１Ｈ）、７.６６－７.６２（ｍ，１Ｈ）、７.３２－７.１９（ｍ，１Ｈ）、７.０８－６.９４（ｍ，１Ｈ）、５.６４－５.５２（ｍ，１Ｈ）、４.９２－４.８５（ｍ，１Ｈ）、４.５４－４.３２（ｍ，１Ｈ）、３.９３－３.７２（ｍ，１Ｈ）、３.５７－３.４２（ｍ，１Ｈ）、１.５３（ｓ，６Ｈ）、１.２４－１.１６（ｍ，６Ｈ）

【０４７３】

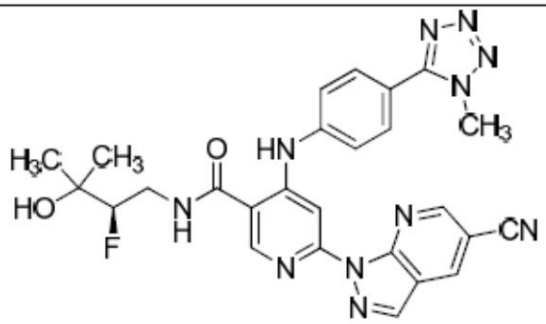
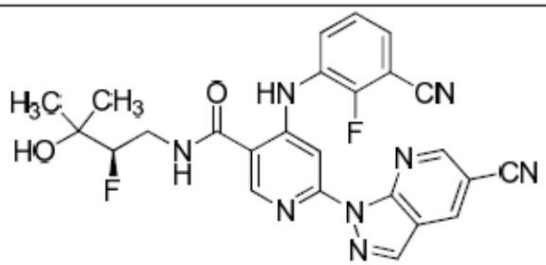
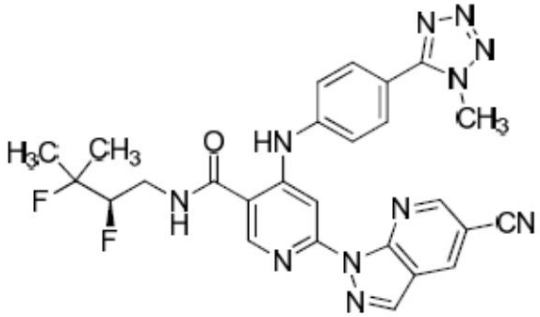
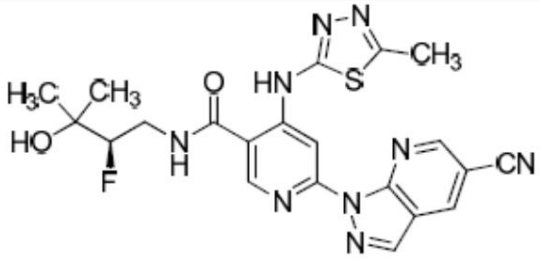
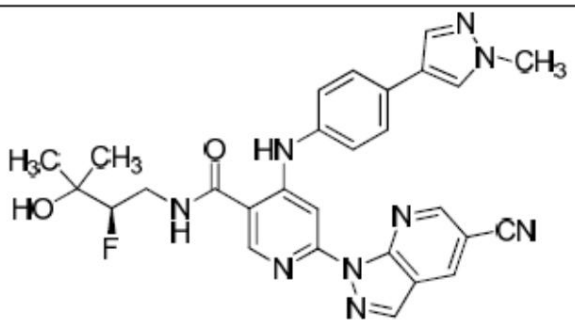
表１５に挙げられる実施例は、実施例５２１についての一般的方法に従って、適切な出発材料およびアミンを用いて調製された。

【０４７４】
【表１５－１】

表１５

Ex. No.	構造式	HPLC Rt (分)	HPLC 条件	LCMS
522		1.5	E	485.3
523		8.57	A	483.2
524		1.31	E	517.2
525		1.05	E	519.3
526		1.24	E	527.3

【表１５－２】

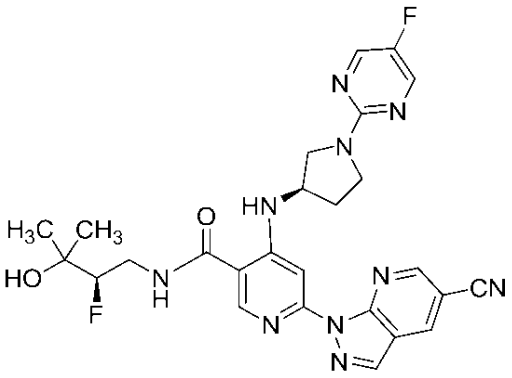
Ex. No.	構造式	HPLC Rt (分)	HPLC 条件	LCMS
527		1.26	E	542.3
528		8.71	A	503.2
529		1.51	E	544.2
530		7.28	A	482.2
531		7.17	A	540.2

【０４７５】

実施例５３２

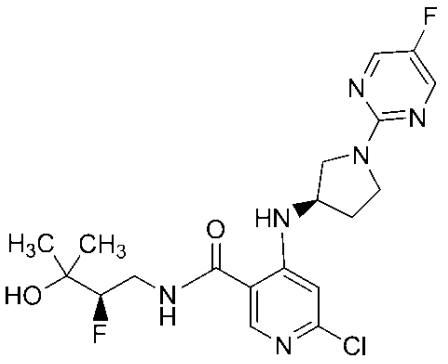
６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（Ｒ）－１－（５－フ

ルオロピリミジン－２－イル）ピロリジン－３－イル）アミノ）ニコチンアミド
【化２２２】



（５３２）

【０４７６】
中間体５３２Ａ：６－クロロ－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（Ｒ）－１－（５－フルオロピリミジン－２－イル）ピロリジン－３－イル）アミノ）ニコチンアミド
【化２２３】



（５３２Ａ）

【０４７７】
（Ｒ）－４,６－ジクロロ－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（３００ｍｇ、１.０２ミリモル）のＤＭＡ（５ｍＬ）中各版溶液に、（Ｒ）－１－（５－フルオロピリミジン－２－イル）ピロリジン－３－アミン（２２２ｍｇ、１.２２ミリモル）およびＤＩＰＥＡ（０.１７８ｍＬ、１.０２ミリモル）を添加した。反応混合物を１３０℃で２時間加熱した。次に該混合物を冷却し、濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃと水の間に分配した。層を分離し、有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過して濃縮し、粗６－クロロ－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（Ｒ）－１－（５－フルオロピリミジン－２－イル）ピロリジン－３－イル）アミノ）ニコチンアミド（２００ｍｇ、収率４５％）を得た。ＬＣＭＳ　４４１.４（Ｍ＋Ｈ）
【０４７８】
実施例５３２：
６－クロロ－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（Ｒ）－１－（５－フルオロピリミジン－２－イル）ピロリジン－３－イル）アミノ）ニコチンアミド（６５ｍｇ、０.１４７ミリモル）、１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－５－カルボニトリル（２１.２５ｍｇ、０.１４７ミリモル）、Ｘａｎｔｐｈｏｓ（８５ｍｇ、０.１４７ミリモル）およびNa_2CO_3（４６.９ｍｇ、０.４４２ミリモル）の１,４－ジオキサン（８ｍＬ）中攪拌溶液を窒素で５分間脱気処理に供し、次に$Pd_2(dba)_3$（６７.５ｍｇ、０.０７４ミリモル）を添加した。混合物を窒素で５分間さらに脱気処理に供し。次に該反応混合物を密封管において１１０℃で１２時間加熱し

た。混合物を室温に冷却し、ろ過し、プレパラティブＨＰＬＣに付して直接精製し、６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（Ｒ）－１－（５－フルオロピリミジン－２－イル）ピロリジン－３－イル）アミノ）ニコチンアミド（９ｍｇ、収率１１％）を得た。ＨＰＬＣ　ＲＴ　１.１４分、条件Ｄ；ＬＣＭＳ　５４９.２（Ｍ＋Ｈ）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　９.０８－９.０２（ｍ，２Ｈ）、８.９０－８.８２（ｍ，２Ｈ）、８.７０－８.６４（ｍ，２Ｈ）、８.４６（ｓ，２Ｈ）、７.４７（ｓ，１Ｈ）、４.８３（ｓ，１Ｈ）、４.４７－４.２５（ｍ，２Ｈ）、３.９３（ｄｄ，Ｊ＝１１.５、６.０Ｈｚ，１Ｈ）、３.８１－３.５６（ｍ，３Ｈ）、３.５４－３.３５（ｍ，２Ｈ）、２.４８－２.３６（ｍ，１Ｈ）、２.１０（ｄｄ，Ｊ＝１２.３、７.３Ｈｚ，１Ｈ）、１.１６（ｄｄ，Ｊ＝６.３、１.３Ｈｚ，６Ｈ）

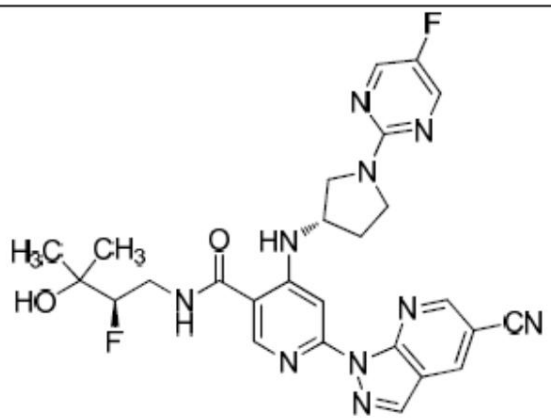
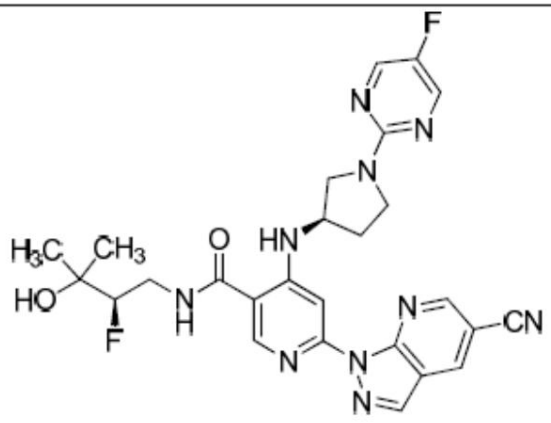
【０４７９】

表１６に挙げられる実施例は、実施例５３２についての一般的方法に従って、適切な出発材料およびアミンを用いて調製された。

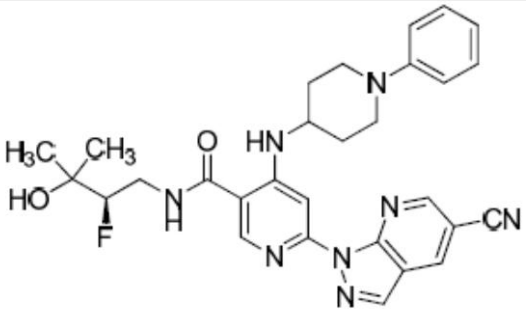
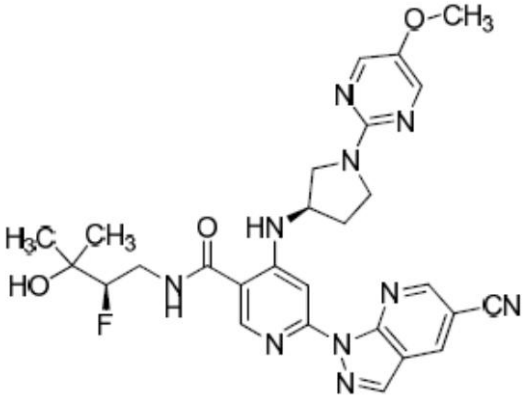
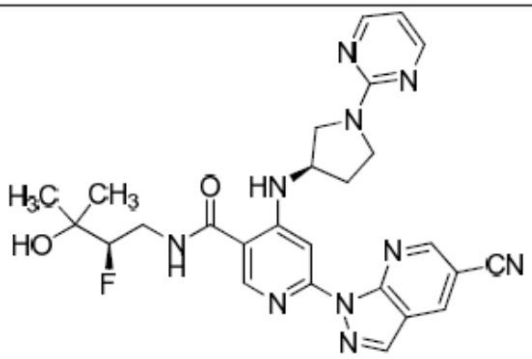
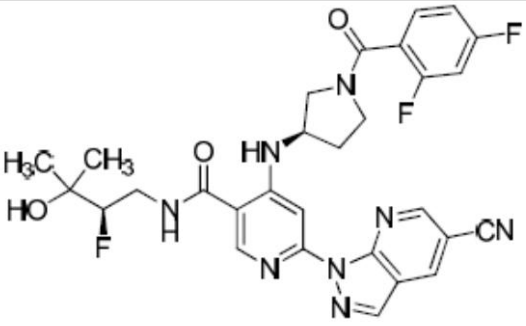
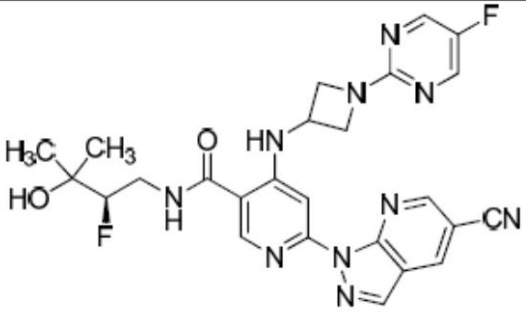
【０４８０】

【表１６－１】

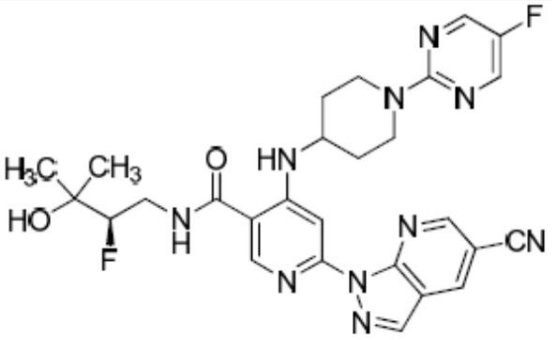
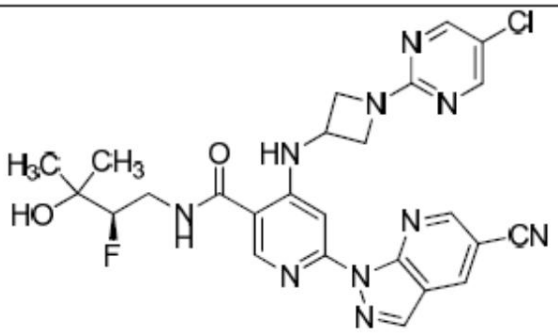
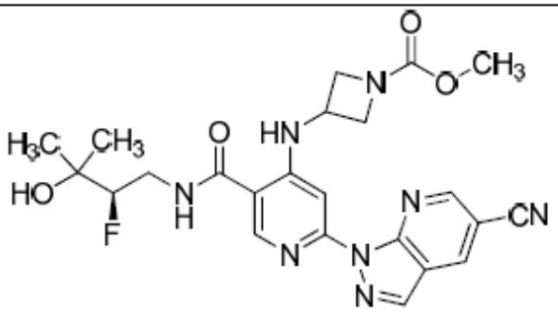
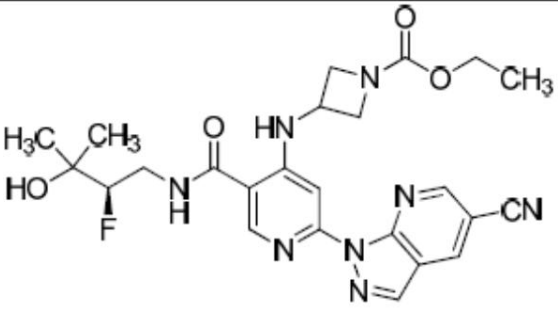
表１６

Ex. No.	構造式	HPLC Rt (分)	HPLC 条件	LCMS
533		1.17	D	549.2
534		1.55	D	548.2

【表１６－２】

535		1.80	E	543.4
536		6.77	B	561.2
537		5.82	B	531.3
538		1.30	C	593.2
539		1.20	D	535.2

【表１６－３】

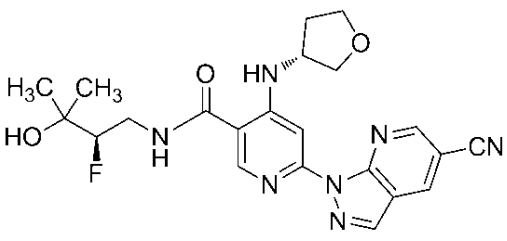
540		7.64	A	563.2
541		1.21	D	551.3
542		0.92	D	497.3
543		1.04	D	511.3

【０４８１】

実施例５４４

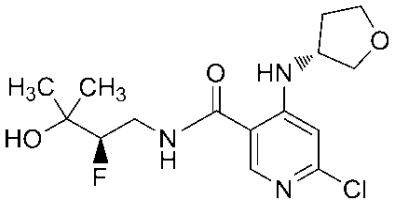
６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イル）アミノ）ニコチンアミド・ＴＦＡ塩

【化２２４】



（５４４）

【０４８２】
中間体５４４Ａ：６－クロロ－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イル）アミノ）ニコチンアミド
【化２２５】



（５４４Ａ）

【０４８３】
加熱用バイアルにおいて、（Ｒ）－４,６－ジクロロ－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（１５０ｍｇ、０.５１ミリモル）、（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－アミン、Ｃｌ（６２.８ｍｇ、０.５１ミリモル）およびヒューニッヒ塩基（０.２６６ｍＬ、１.５３ミリモル）をＤＭＦ（５ｍＬ）に室温で撹拌しながら溶かし、次に１２０℃で１８時間加熱した。反応混合物を濃縮し、プレパラティブＨＰＬＣを通して直接精製し、６－クロロ－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イル）アミノ）ニコチンアミド（１２７ｍｇ、収率６９％）を黄褐色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８.７７（ｔ，Ｊ＝５.５Ｈｚ，１Ｈ）、８.６７（ｄ，Ｊ＝７.０Ｈｚ，１Ｈ）、８.４０（ｓ，１Ｈ）、６.７６（ｓ，１Ｈ）、４.８１（ｓ，１Ｈ）、４.３８（ｄｄ，Ｊ＝９.５、２.０Ｈｚ，０.５Ｈ）、４.２８－４.１６（ｍ，１.５Ｈ）、３.８７－３.７７（ｍ，２Ｈ）、３.７７－３.６７（ｍ，１.５Ｈ）、３.６６－３.５８（ｍ，０.５Ｈ）、３.５６（ｄｄ，Ｊ＝９.０、２.９Ｈｚ，１Ｈ）、３.４５－３.３２（ｍ，１Ｈ）、２.３２－２.２０（ｍ，１Ｈ）、１.７９－１.６９（ｍ，１Ｈ）、１.１４（ｄｄ，Ｊ＝６.２、１.１Ｈｚ，６Ｈ）
【０４８４】
実施例５４４：
加熱用バイアルにおいて、６－クロロ－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イル）アミノ）ニコチンアミド（３０ｍｇ、０.０８７ミリモル）、１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－５－カルボニトリル（１５.０１ｍｇ、０.１０４ミリモル）および三塩基性リン酸カリウム（５５.３ｍｇ、０.２６０ミリモル）のジオキサン（２ｍＬ）中混合物を窒素を５分間吹き込むことで脱気処理に供した。密封した分離バイアルにて、Ｐｄ$_{2}$（ｄｂａ）$_{3}$（３.９７ｍｇ、４.３４マイクロモル）およびテトラメチルｔ－ＸＰｈｏｓ（５.００ｍｇ、１０.４１マイクロモル）の脱気処理に供したトルエン／ジオキサン（５：１　０.２ｍＬ）中撹拌混合物を１２０℃で５分間加熱した。室温に冷却した後、この溶液を反応混合物を含有するバイアルに移した。該バイアルを密封し、反応混合物を８０℃で４時間加熱し。次に室温で一夜撹拌した。混合物を濾過し、濾液を高真空下で濃縮した。残渣をプレパラティブＨＰＬＣに付して直接精製し、６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イル）アミノ）ニコチンアミド・ＴＦＡ塩（３７ｍｇ、収率７６％）を得た。ＨＰＬＣ　ＲＴ　１.１１分、条件Ｅ；ＬＣＭＳ　４５４.３（Ｍ＋Ｈ）；ＬＣＭＳ　３４６.１（Ｍ＋Ｈ）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　９.０９（ｓ，１Ｈ）、９.０４（ｓ，１Ｈ）、８.９３（ｍ，１Ｈ）、８.７０（ｓ，１Ｈ）、８.６７（ｓ，１Ｈ）、７.４８（ｓ，１Ｈ）、４.４３（ｄ，Ｊ＝８.１Ｈｚ，１Ｈ）、４.３３（ｄ，Ｊ＝８.１Ｈｚ，１Ｈ）、４.２６（ｂｒｓ，１Ｈ）、３.９４（ｄｄ，Ｊ＝９.１、５.４Ｈｚ，１Ｈ）、３.８８（ｑ，Ｊ＝７.５Ｈｚ，１Ｈ）、３.８２－３.７４（ｍ，２Ｈ）、３.６９（ｄ，Ｊ＝６.４Ｈｚ，１Ｈ）、３.４８－３.３５（ｍ，１Ｈ）、２.４１－２.３１（ｍ，１Ｈ）、１.９４－１.８２（ｍ，

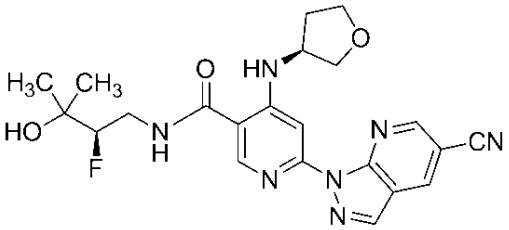
１Ｈ）、１．１８（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，６Ｈ）

【０４８５】

実施例５４５

６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル）アミノ）ニコチンアミド・ＴＦＡ塩

【化２２６】

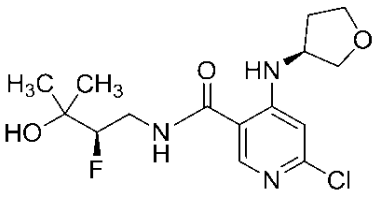


（５４５）

【０４８６】

中間体５４５Ａ：６－クロロ－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル）アミノ）ニコチンアミド

【化２２７】



（５４５Ａ）

【０４８７】

加熱用バイアルにおいて、（Ｒ）－４，６－ジクロロ－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ニコチンアミド（１５０ｍｇ、０．５０８ミリモル）、（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－アミン・ＨＣｌ（６２．８ｍｇ、０．５０８ミリモル）　andヒューニッヒ塩基（０．２６６ｍＬ、１．５２５ミリモル）をＤＭＦ（５ｍＬ）に室温で攪拌しながら溶解させ、次に１２０℃で一夜加熱した。反応混合物を冷却し、ＤＭＦを真空下で除去して粗固体を得、それをカラムクロマトグラフィーに付して精製し、６－クロロ－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル）アミノ）ニコチンアミド（１１２ｍｇ、収率６１％）を黄褐色固体として得た。ＬＣＭＳ　３４６．１（Ｍ＋Ｈ）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．７７（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ）、８．６７（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ）、８．４０（ｓ，１Ｈ）、６．７５（ｓ，１Ｈ）、４．８１（ｓ，１Ｈ）、４．３７（ｄｄ，Ｊ＝９．４、１．９Ｈｚ，０．５Ｈ）、４．２８－４．１６（ｍ，１．５Ｈ）、３．８８－３．７７（ｍ，２Ｈ）、３．７６－３．６７（ｍ，２Ｈ）、３．６２（ｄｄ，Ｊ＝１４．５、３．３Ｈｚ，１Ｈ）、３．５５（ｄｄ，Ｊ＝９．２、２．９Ｈｚ，１Ｈ）、３．４２－３．３２（ｍ，１Ｈ）、２．３０－２．２０（ｍ，１Ｈ）、１．７９－１．６９（ｍ，１Ｈ）、１．１４（ｄｄ，Ｊ＝５．９、１．１Ｈｚ，６Ｈ）

【０４８８】

実施例５４５：

加熱用バイアルにおいて、６－クロロ－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル）アミノ）ニコチンアミド（９９６４５－０９０－０１）（３０ｍｇ、０．０８７ミリモル）、１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－５－カルボニトリル（１２．５０ｍｇ、０．０８７ミリモル）、三塩基性リン酸カリウム（５５．３ｍｇ、０．２６０ミリモル）のジオキサン（２ｍＬ）中混合物を、窒素を５分間吹き込むことで、脱気処理に供した。密封した分離バイアルにおいて、Ｐｄ$_{2}$（ｄｂａ）$_{3}$（３．９７ｍｇ、４．３４マイクロモル）およびテトラメ

チルｔ－ＢｕＸＰｈｏｓ（５.００ｍｇ、１０.４１マイクロモル）の脱気処理に供したトルエン／ジオキサン（５：１、０.２ｍＬ）中攪拌混合物を１２０℃で５分間加熱した。室温に冷却した後、この溶液を反応混合物を含有するバイアルに移した。バイアルを密封し、８０℃で４時間加熱し、室温で一夜維持した。該混合物を濾過し、濾液を高真空下で濃縮した。生成物をプレパラティブＨＰＬＣに付して直接精製し、６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル）アミノ）ニコチンアミド・ＴＦＡ塩（４９ｍｇ、収率８５％）を得た。ＨＰＬＣ　ＲＴ　１.１２分、条件Ｅ；ＬＣＭＳ　４５４.３（Ｍ＋Ｈ）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　９.１０（ｓ，１Ｈ）、９.０４（ｓ，１Ｈ）、９.０１－８.９１（ｍ，１Ｈ）、８.７１（ｓ，１Ｈ）、８.６６（ｓ，１Ｈ）、７.５２（ｓ，１Ｈ）、４.４２（ｄ，Ｊ＝９.１Ｈｚ，１Ｈ）、４.３２（ｄ，Ｊ＝９.１Ｈｚ，１Ｈ）、４.２６（ｂｒｓ，１Ｈ）、３.９４（ｄｄ，Ｊ＝９.１、５.４Ｈｚ，１Ｈ）、３.８８（ｑ，Ｊ＝７.４Ｈｚ，１Ｈ）、３.８２－３.７４（ｍ，２Ｈ）、３.７３－３.６５（ｍ，１Ｈ）、３.４８－３.３５（ｍ，１Ｈ）、２.４１－２.３２（ｍ，１Ｈ）、１.８９（ｄｄ，Ｊ＝７.９、４.５Ｈｚ，１Ｈ）、１.１８（ｄ，Ｊ＝７.１Ｈｚ，７Ｈ）

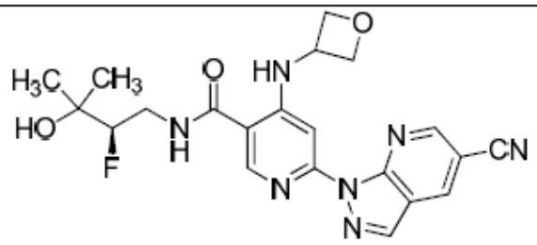
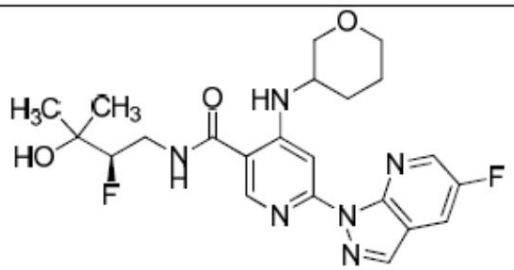
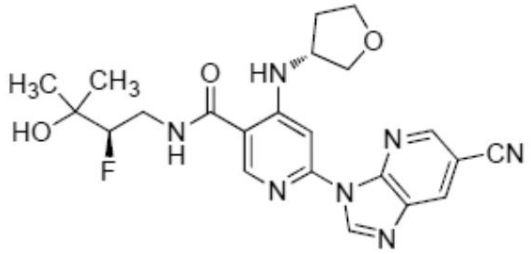
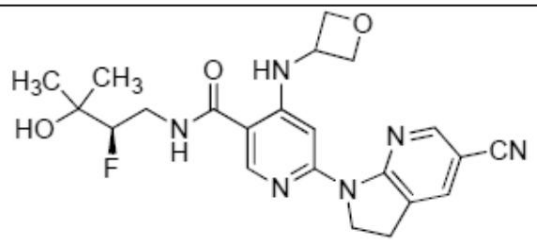
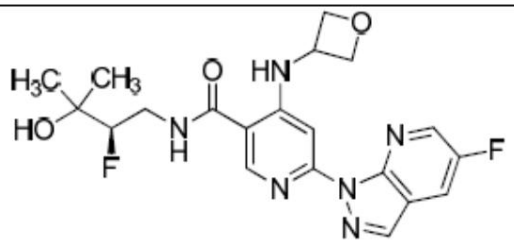
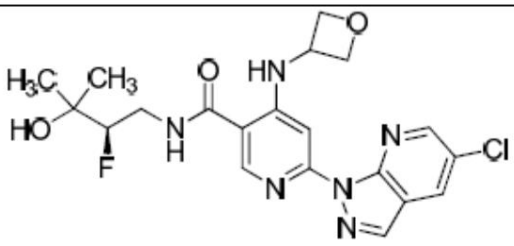
【０４８９】

表１７に挙げられる実施例は、実施例５４４および５４５についての一般的方法に従って、適切な出発材料およびアミンを用いて調製された。

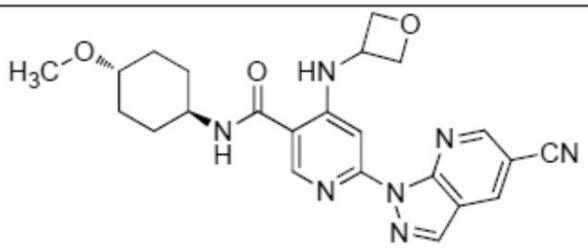
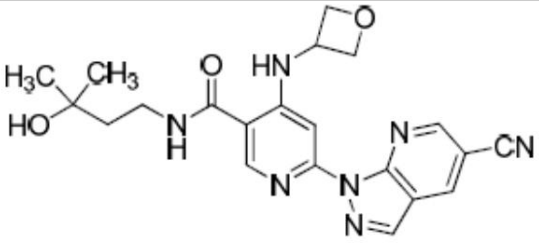
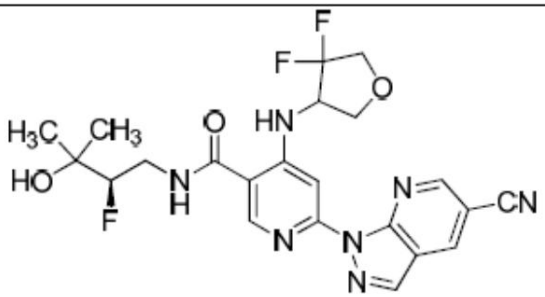
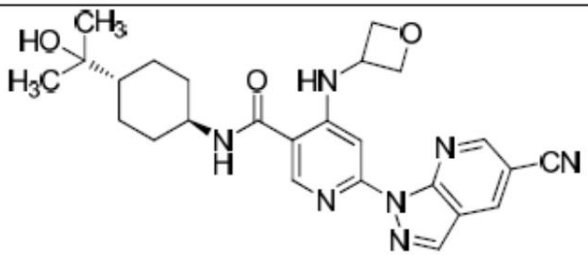
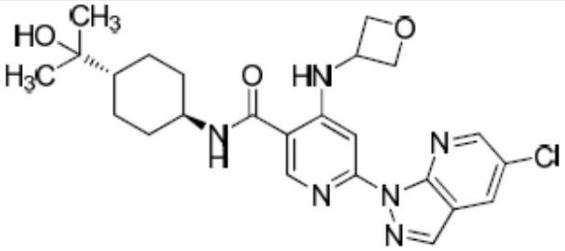
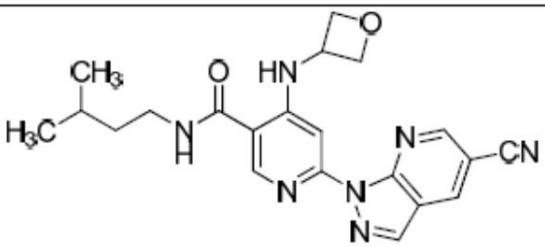
【０４９０】

【表１７－１】

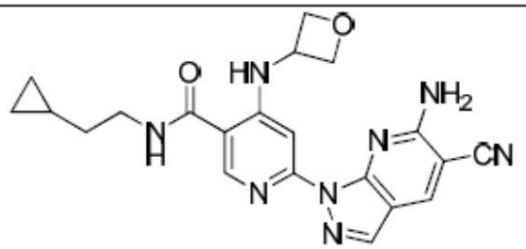
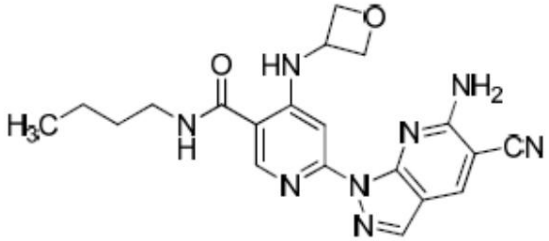
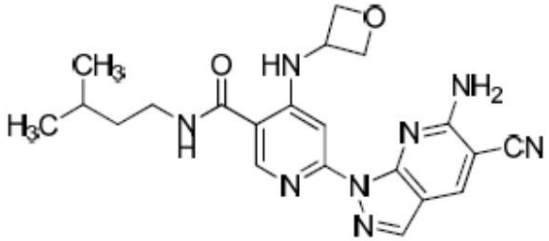
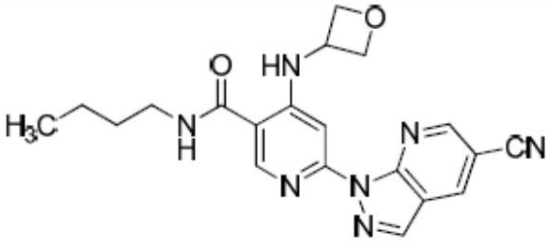
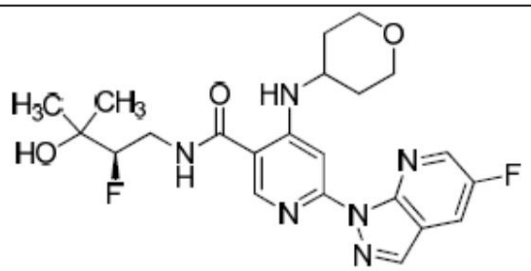
表１７

Ex. No.	構造式	HPLC Rt (分)	HPLC 条件	LCMS
546		0.98	E	440.3
547		7.25	B	461.2
548		1.08	E	454.3
549		1.24	E	441.2
550		0.80	D	433.0
551		1.17	C	448.8

【表１７－２】

Ex. No.	構造式	HPLC Rt (分)	HPLC 条件	LCMS
552		11.80	A	448.2
553		10.73	B	422.2
554		7.32	A	490.2
555		1.90	G	476.2
556		1.42	A	485.3
557		1.5	E	406.3

【表１７－３】

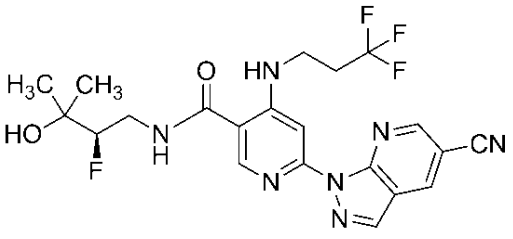
Ex. No.	構造式	HPLC Rt (分)	HPLC 条件	LCMS
558		1.28	E	419.3
559		1.28	E	407.3
560		1.42	E	421.3
561		1.34	E	392.2
562		12.32	B	461.2

【０４９１】

実施例５６３

（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（３，３，３－トリフルオロプロピル）アミノ）ニコチンアミド

【化２２８】

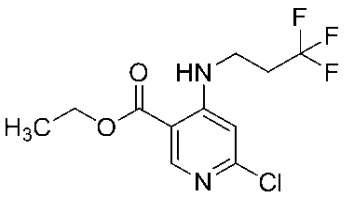


（５６３）

【０４９２】

中間体５６３Ａ：エチル ６－クロロ－４－（（３,３,３－トリフルオロプロピル）アミノ）ニコチン酸

【化２２９】



（５６３Ａ）

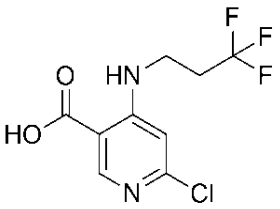
【０４９３】

４,６－ジクロロニコチン酸エチル（２ｇ、９.０９ミリモル）のＤＭＡ（４ｍＬ）中溶液に、３,３,３－トリフルオロプロパン－１－アミン（１.０２８ｇ、９.０９ミリモル）およびＤＩＰＥＡ（１.５８７ｍＬ、９.０９ミリモル）を添加した。混合物を室温で２４時間攪拌した。ＤＭＡおよびＤＩＰＥＡを真空下で除去し、その粗材料を氷冷水で希釈した。形成した灰白色固体をフィルター上に集め、乾燥させて６－クロロ－４－（（３,３,３－トリフルオロプロピル）アミノ）ニコチン酸エチル（１.８ｇ、収率６７％）を得、それをさらに精製することなく用いた。ＬＣＭＳ ２９７.０（Ｍ＋Ｈ）

【０４９４】

中間体５６３Ｂ：６－クロロ－４－（（３,３,３－トリフルオロプロピル）アミノ）ニコチン酸

【化２３０】



（５６３Ｂ）

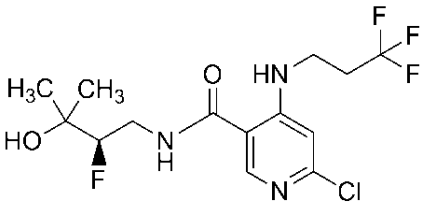
【０４９５】

６－クロロ－４－（（３,３,３－トリフルオロプロピル）アミノ）ニコチン酸エチル（２ｇ、６.７４ミリモル）のＥｔＯＨ（４ｍＬ）中溶液に、水（１ｍＬ）およびＬｉＯＨ（０.４８４ｇ、２０.２２ミリモル）を添加した。混合物を室温で一夜攪拌し、次に濃縮してＥｔＯＨを除去した。残渣を１.５Ｎ ＨＣｌで酸性にし、沈殿した生成物を濾過し、水で洗浄し、乾燥させて６－クロロ－４－（（３,３,３－トリフルオロプロピル）アミノ）ニコチン酸（１.５ｇ、収率８３％）を得、それをさらに精製することなく用いた。ＬＣＭＳ ２６９.１（Ｍ＋Ｈ）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ ８.５２（ｓ，１Ｈ）、６.８４（ｓ，１Ｈ）；３.５５（ｍ，２Ｈ）、２.６３（ｍ，２Ｈ）

【０４９６】

中間体５６３Ｃ：（Ｒ）－６－クロロ－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（３,３,３－トリフルオロプロピル）アミノ）ニコチンアミド

【化２３１】



（５６３Ｃ）

【０４９７】

６－クロロ－４－（（３,３,３－トリフルオロプロピル）アミノ）ニコチン酸（１.１ｇ、４.１０ミリモル）のＤＭＦ（３ｍＬ）中溶液に、ＨＡＴＵ（１.５５７ｇ、４.１０ミリモル）およびＤＩＰＥＡ（０.７１５ｍＬ、４.１０ミリモル）を添加した。この攪拌溶液に、（Ｒ）－４－アミノ－３－フルオロ－２－メチルブタン－２－オール（０.４９６ｇ、４.１０ミリモル）を加え、その混合物を室温で４時間攪拌した。ＤＭＦを真空下で除去し、粗混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。その酢酸エチル層を水で洗浄し、乾燥させて濃縮した。その粗生成物をカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム中２％ＭｅＯＨを用いて精製し、（Ｒ）－６－クロロ－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（３,３,３－トリフルオロプロピル）アミノ）ニコチンアミド（０.７ｇ、収率４６％）を灰白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ＝８.８２－８.７２（ｍ，１Ｈ）、８.６３－８.５４（ｍ，１Ｈ）、８.３９（ｓ，１Ｈ）、６.７８（ｓ，１Ｈ）、４.８２（ｓ，１Ｈ）、４.４４－４.２２（ｍ，１Ｈ）、３.７９－３.５９（ｍ，１Ｈ）、３.５０（ｄ，Ｊ＝６.０Ｈｚ，２Ｈ）、３.４３－３.３４（ｍ，１Ｈ）、２.６１（ｄ，Ｊ＝１１.５Ｈｚ，２Ｈ）、１.１６（ｄｄ，Ｊ＝４.５、１.５Ｈｚ，６Ｈ）

【０４９８】

実施例５６３：

（Ｒ）－６－クロロ－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（３,３,３－トリフルオロプロピル）アミノ）ニコチンアミド（１００ｍｇ、０.２６９ミリモル）のジオキサン（５ｍＬ）中溶液に、１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－５－カルボニトリル（４６.５ｍｇ、０.３２３ミリモル）、Ｘａｎｔｐｈｏｓ（９３ｍｇ、０.１６１ミリモル）およびＮａ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（８６ｍｇ、０.８０７ミリモル）を添加した。該混合物を１０分間脱気処理に供し、Ｐｄ$_{2}$（ｄｂａ）$_{3}$（９９ｍｇ、０.１０８ミリモル）を加えた。該混合物を再度１０分間脱気処理に供した。次に反応混合物をマイクロ波バイアルにおいて１００℃で２時間加熱した。反応混合物を冷却し、小パッドのセライト（登録商標）を通して濾過した。濾液を濃縮し、その粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィーに付し、２４ｇのシリカゲルカラムを通し、溶出液として（１－６％）ＭｅＯＨ：ＣＨＣｌ$_{3}$を用いて精製した。その生成物をプレパラティブＨＰＬＣでさらに精製し、（Ｒ）－６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（３,３,３－トリフルオロプロピル）アミノ）ニコチンアミド（３０ｍｇ、収率２１％）を得た。ＨＰＬＣ　ＲＴ　７.０５分、条件Ａ；ＬＣＭＳ　４８０.２（Ｍ＋Ｈ）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　９.０４－９.０２（ｍ，２Ｈ）、８.８４（ｔ，Ｊ＝５.６０Ｈｚ，１Ｈ）、８.７１（ｔ，Ｊ＝５.６０Ｈｚ，１Ｈ）、８.６６（ｄ，Ｊ＝３.２０Ｈｚ，２Ｈ）、７.４０（ｓ，１Ｈ）、４.８５（ｓ，１Ｈ）、４.３８（ｄｄｄ，Ｊ＝２.００、９.２０、４９.２０Ｈｚ，１Ｈ）、３.８５－３.６７（ｍ，１Ｈ）、３.５７（ｑ，Ｊ＝６.８０Ｈｚ，２Ｈ）、３.５０－３.３９（ｍ，１Ｈ）、２.７４－２.６６（ｍ，２Ｈ）、１.１９－１.１５（ｍ，６Ｈ）

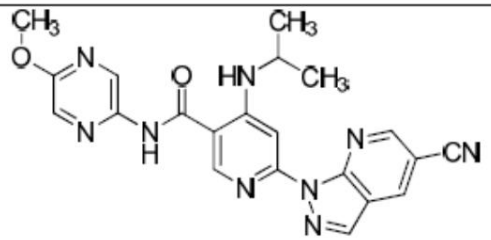
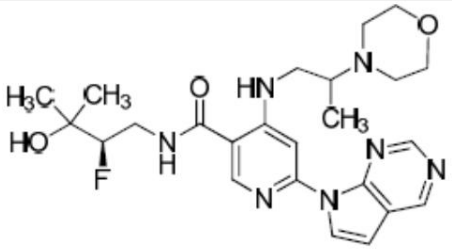
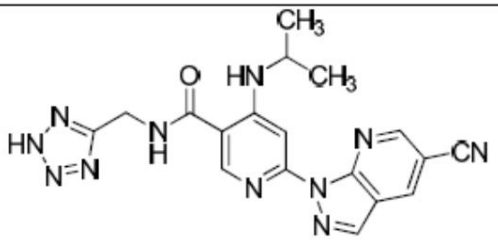
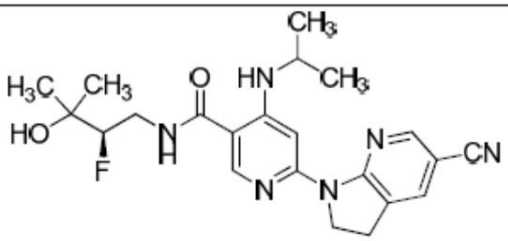
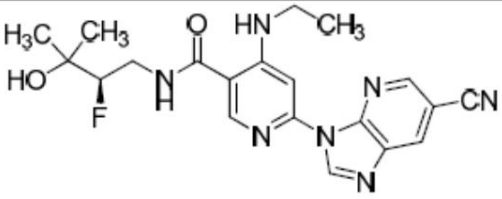
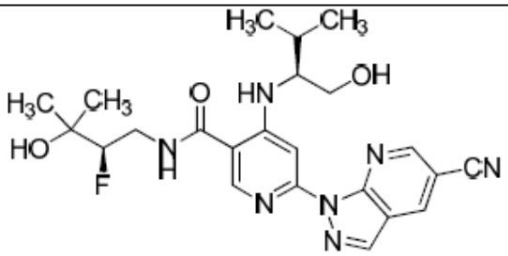
【０４９９】

表１８に挙げられる実施例は、実施例５６３についての一般的方法に従って、適切な出発材料およびアミンを用いて調製された。

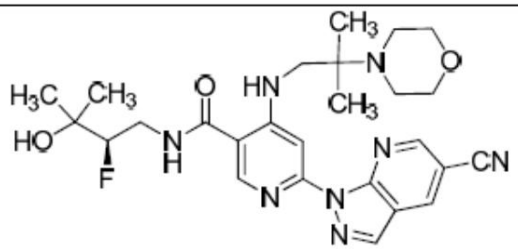
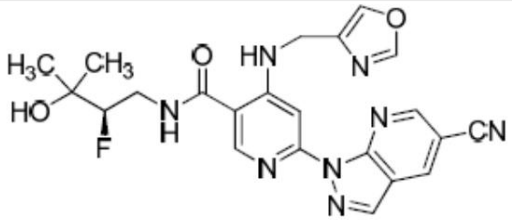
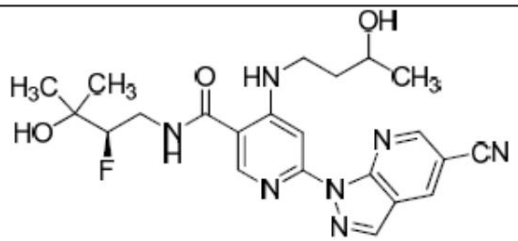
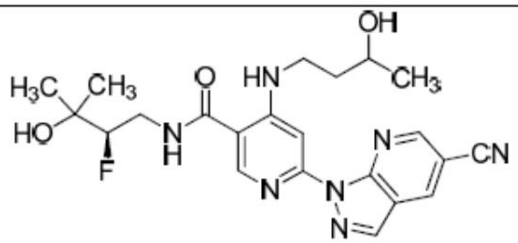
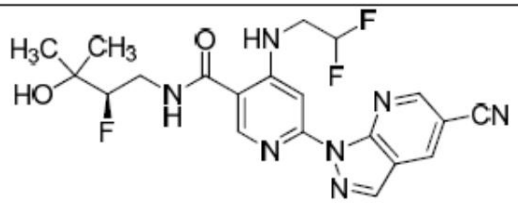
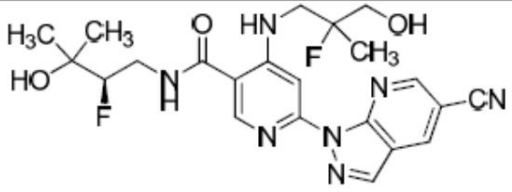
【０５００】

【表１８－１】

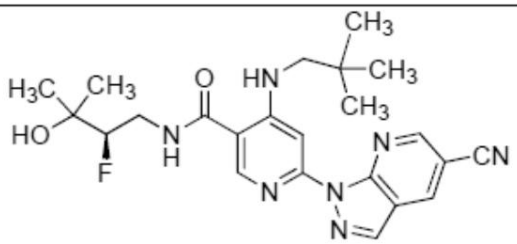
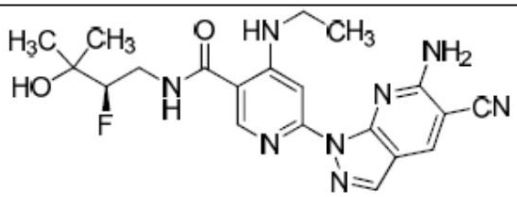
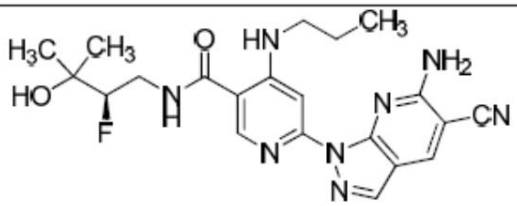
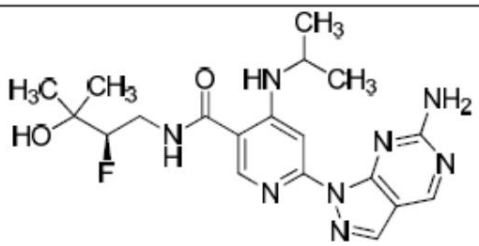
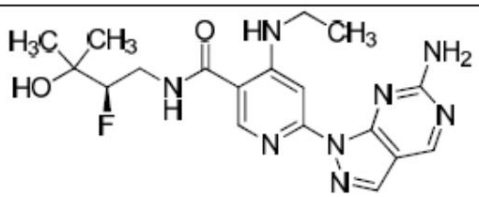
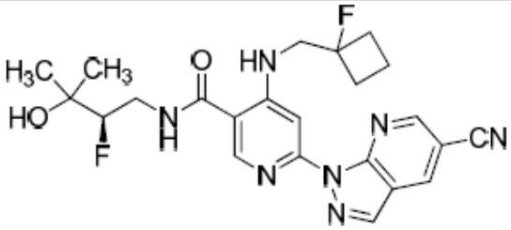
表１８

Ex. No.	構造式	HPLC Rt (分)	HPLC 条件	LCMS
564		1.71	E	430.2
565	 Racemic	1.24	E	486.3
566		0.92	E	404.2
567		1.56	E	427.3
568		1.31	E	412.2
569		1.38	E	470.3

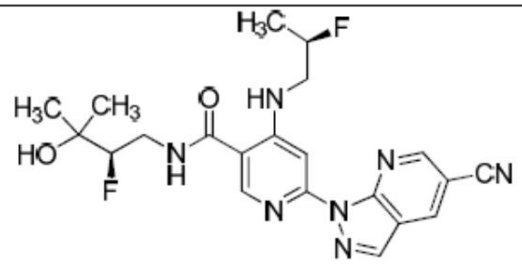
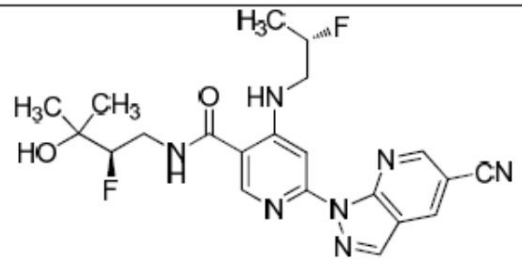
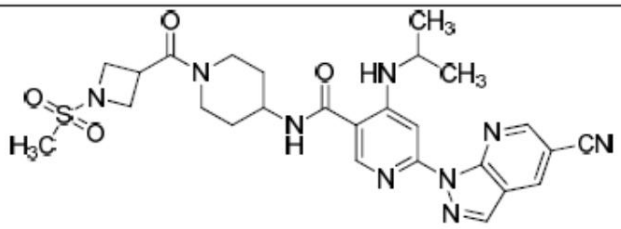
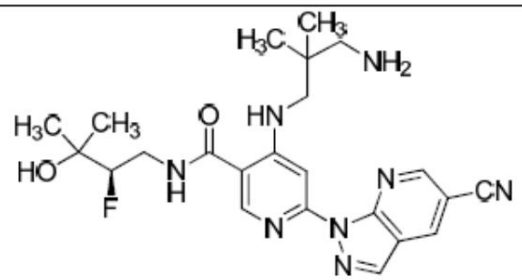
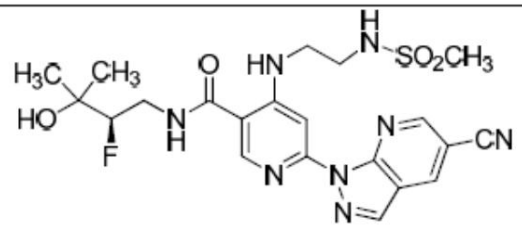
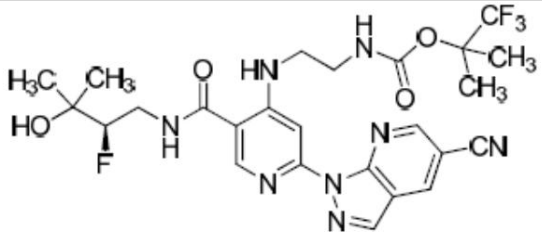
【表１８－２】

Ex. No.	構造式	HPLC Rt (分)	HPLC 条件	LCMS
570		1.36	E	525.2
571		11.30	B	465.3
572	 ジアステレオマー１	5.23	A	456.3
573	 ジアステレオマー２	5.22	A	456.3
574		6.47	A	448.3
575	 ラセミ体	5.38	A	474.2

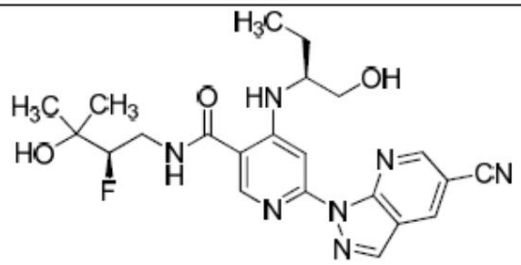
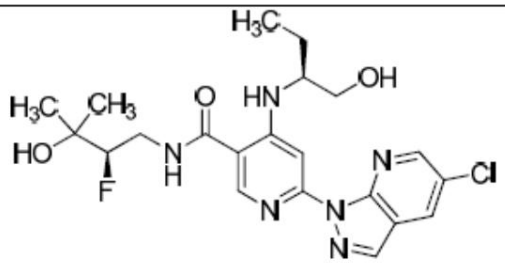
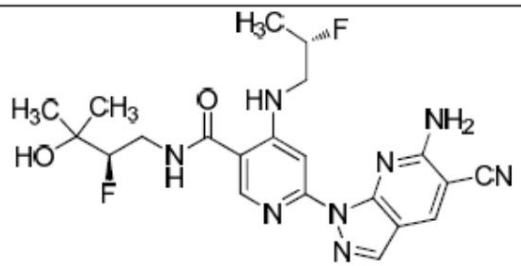
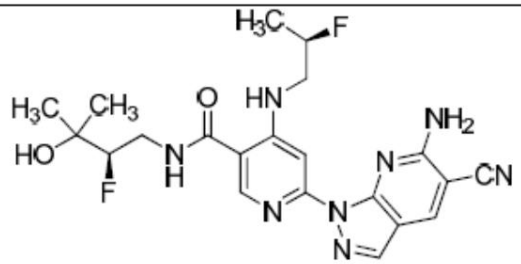
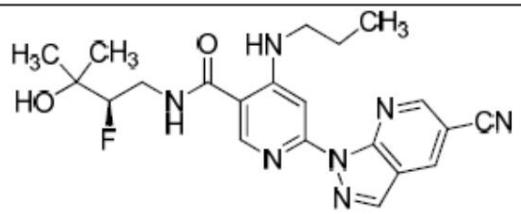
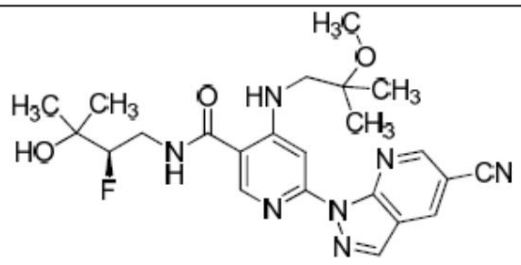
【表１８－３】

Ex. No.	構造式	HPLC Rt (分)	HPLC 条件	LCMS
576		1.61	A	454.2
577		1.21	E	427.2
578		1.39	E	441.2
579		1.16	E	417.2
580		1.04	E	403.2
581		2.14	G	470.2

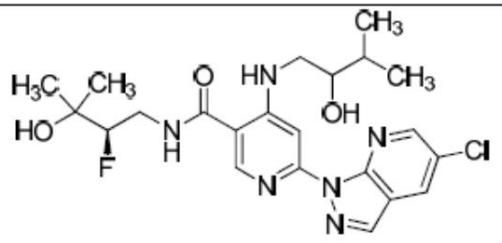
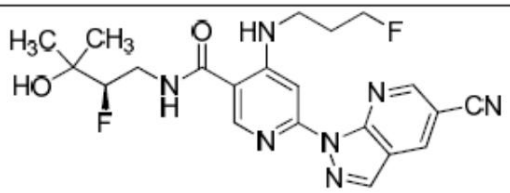
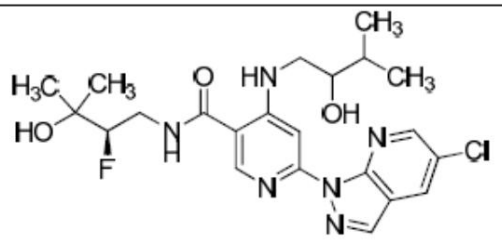
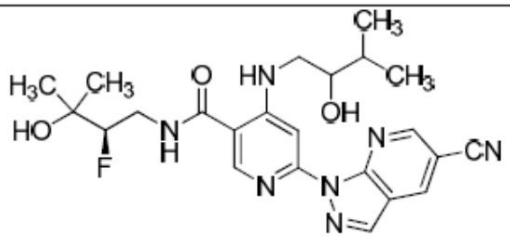
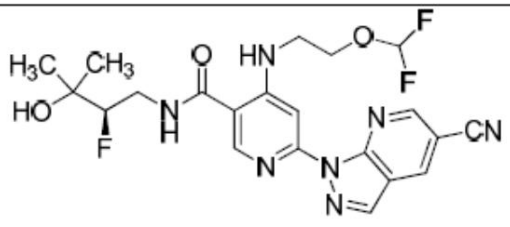
【表１８－４】

Ex. No.	構造式	HPLC Rt (分)	HPLC 条件	LCMS
582		1.25	E	444.2
583		1.29	E	444.2
584		2.01	C	566.2
585		1.44	C	469.2
586		1.52	C	505.2
587		2.22	C	581.2

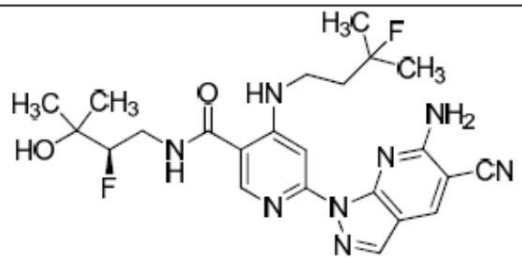
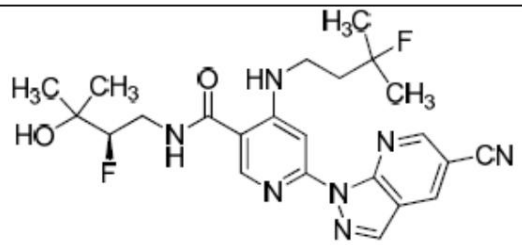
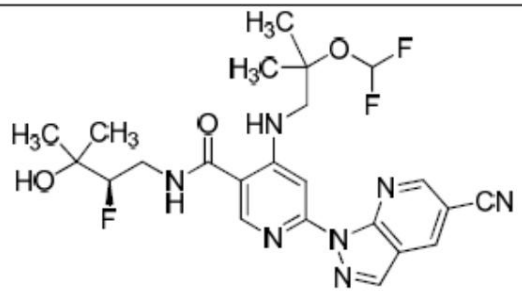
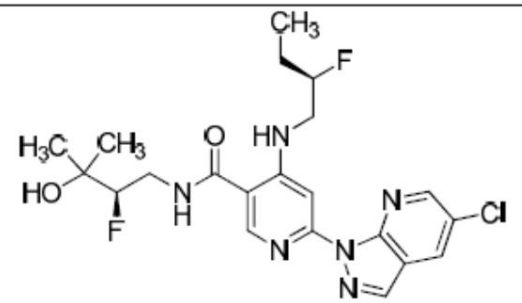
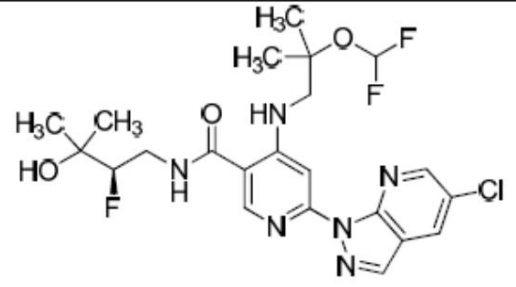
【表１８－５】

Ex. No.	構造式	HPLC Rt (分)	HPLC 条件	LCMS
588		1.12	E	456.2
589		1.33	E	465.2
590		1.21	E	459.2
591		1.21	E	459.2
592		1.4	E	426.2
593		1.35	C	470.3

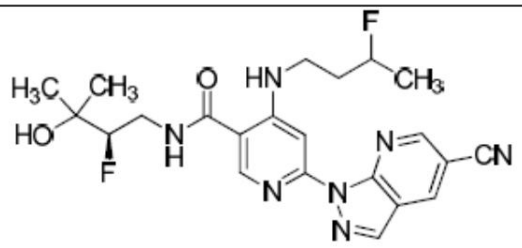
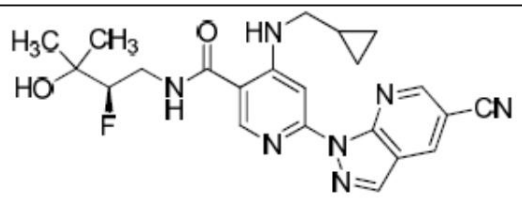
【表１８－６】

Ex. No.	構造式	HPLC Rt (分)	HPLC 条件	LCMS
594	 ジアステレオマー１	1.54	E	479.3
595		1.27	E	444.3
596	 ジアステレオマー２	1.56	E	479.2
597	 単ジアステレオマー	1.32	E	470.3
598		1.28	C	478.2

【表１８－７】

Ex. No.	構造式	HPLC Rt (分)	HPLC 条件	LCMS
599		1.42	E	487.3
600		1.49	E	472.3
601		1.51	C	506.3
602		1.67	C	467.3
603		1.66	C	515.3

【表１８－８】

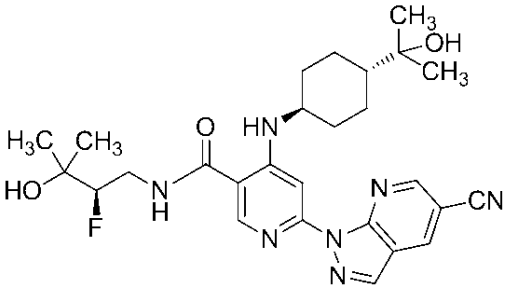
Ex. No.	構造式	HPLC Rt (分)	HPLC 条件	LCMS
604	 ラセミ体	1.4	E	458.2
605		1.47	E	438.2

【０５０１】

実施例６０６

６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（１ｒ，４Ｒ）－４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）シクロヘキシル）アミノ）ニコチンアミド

【化２３２】

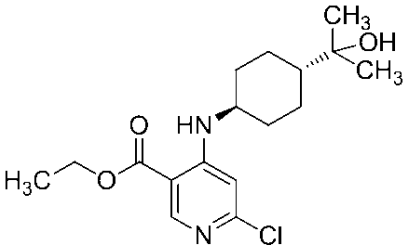


（６０６）

【０５０２】

中間体６０６Ａ：６－クロロ－４－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）シクロヘキシル）アミノ）ニコチン酸エチル

【化２３３】



（６０６Ａ）

【０５０３】

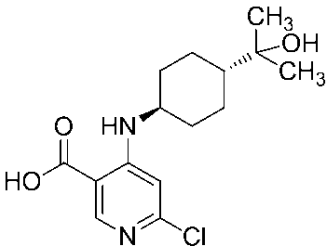
４，６－ジクロロニコチン酸エチル（３ｇ、１３．６ミリモル）、２－（４－アミノシクロヘキシル）プロパン－２－オール（２．１４４ｇ、１３．６３ミリモル）およびＤＩＰＥＡ（７．１４ｍＬ、４１ミリモル）のＤＭＡ（３０ｍＬ）中溶液を１００℃で一夜加熱した。反応混合物を濃縮してＤＭＡを除去し、水を加えた。生成物を酢酸エチル（３回）で

抽出し、抽出液を合わせ、水およびブラインで洗浄した。抽出液を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過して濃縮した。この粗生成物をカラムクロマトグラフィーに付して精製し、６－クロロ－４－（（（１ｒ,４ｒ）－４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）シクロヘキシル）アミノ）ニコチン酸エチル（３.５ｇ、収率７５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８.５３（ｓ，１Ｈ）、７.９８（ｄ，Ｊ＋８.４Ｈｚ，１Ｈ）、６.９２（ｓ，１Ｈ）、４.２９（ｑ，Ｊ＝６.９Ｈｚ，２Ｈ）、４.０８（ｓ，１Ｈ）、３.４０（ｂｒｓ，１Ｈ）、２.１０（ｂｒｍ，２Ｈ）、１.８３（ｂｒｍ，２Ｈ）、１.３１（ｔ，Ｊ＝６.９Ｈｚ，３Ｈ）、１.２１（ｍ，５Ｈ）、１.０５（ｓ，３Ｈ）

【０５０４】

中間体６０６Ｂ：６－クロロ－４－（（（１ｒ,４ｒ）－４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）シクロヘキシル）アミノ）ニコチン酸

【化２３４】



（６０６Ｂ）

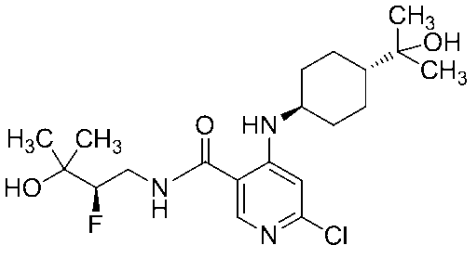
【０５０５】

６－クロロ－４－（（（１ｒ,４ｒ）－４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）シクロヘキシル）アミノ）ニコチン酸エチル（１.３１ｇ、３.８ミリモル）のＥｔＯＨ（１３ｍＬ）中溶液に、水（７ｍＬ）およびＬｉＯＨ（０.２７ｇ、１１.４４ミリモル）を加えた。該混合物を室温で２時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、１.５Ｎ　ＨＣｌを用いてｐＨ４の酸性にした。得られた固体を濾過し、水で濯ぎ、乾燥させて６－クロロ－４－（（（１ｒ,４ｒ）－４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）シクロヘキシル）アミノ）ニコチン酸（１.０ｇ、収率８３％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ　３１３.１（Ｍ＋Ｈ）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１３.３０（ｂｒｓ，１Ｈ）、８.４９（ｓ，１Ｈ）、８.１９（ｄ，Ｊ＝８.１Ｈｚ，１Ｈ）、６.６８（ｓ，１Ｈ）、４.０８（ｓ，１Ｈ）、３.４４（ｂｒｓ，１Ｈ）、２.０２（ｍ，２Ｈ）、１.８２（ｍ，２Ｈ）、１.２０（ｍ，５Ｈ）、１.０５（ｓ，６Ｈ）

【０５０６】

中間体６０６Ｃ：６－クロロ－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（１ｒ,４Ｒ）－４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）シクロヘキシル）アミノ）ニコチンアミド

【化２３５】



（６０６Ｃ）

【０５０７】

６－クロロ－４－（（（１ｒ,４ｒ）－４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）シクロヘキシル）アミノ）ニコチン酸（８００ｍｇ、２.５６ミリモル）のＤＭＦ（８ｍＬ）中攪拌溶液に、ＨＡＴＵ（１.９５ｇ、５.１ミリモル）、ＤＩＰＥＡ（１.３４ｍＬ、７.７ミリモル）および（Ｒ）－４－アミノ－３－フルオロ－２－メチルブタン－２－オール（３４０ｍｇ、２.８ミリモル）を添加した。該反応混合物を室温で１時間攪拌した

。混合物を濃縮し、水を加え、その生成物をＥｔＯＡｃで抽出した。有機抽出液を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、ブラインで洗浄し、集合的にNa_2SO_4上で乾燥させた。該溶液を濾過し、濾液を濃縮して粗生成物を得、それをカラムクロマトグラフィーに付して精製し、６－クロロ－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（１ｒ,４Ｒ）－４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）シクロヘキシル）アミノ）ニコチンアミド（８００ｍｇ、収率７５％）を得、それを次の工程に用いた。ＬＣＭＳ　４１６.１（Ｍ＋Ｈ）

【０５０８】

実施例６０６：

６－クロロ－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（１Ｓ,４Ｓ）－４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）シクロヘキシル）アミノ）ニコチンアミド（５０ｍｇ、０.１２０ミリモル）のジオキサン（１０ｍＬ）中攪拌溶液に、１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－５－カルボニトリル（１７.３３ｍｇ、０.１２０ミリモル）、Ｘａｎｔｐｈｏｓ（２７.８ｍｇ、０.０４８ミリモル）およびNa_2CO_3（５１.０ｍｇ、０.４８１ミリモル）を添加した。該混合物を３分間窒素を用いて脱気処理に供した。次に、$Pd_2(dba)_3$（４４.０ｍｇ、０.０４８ミリモル）を加え、該混合物を窒素で５分間脱気処理に供した。反応容器を密封し、その混合物を１１０℃で２４時間加熱した。反応混合物を室温に冷却して、セライト（登録商標）を通して１０％ＭｅＯＨ／$CHCl_3$を用いて濾過し、濃縮した。残渣をプレパラティブＨＰＬＣに付して精製し、６－（５－シアノ－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－１－イル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－４－（（（１Ｓ,４Ｓ）－４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）シクロヘキシル）アミノ）ニコチンアミド（５ｍｇ、収率８％）を淡黄色固体として得た。ＨＰＬＣ　ＲＴ　１.３４分、条件Ｃ；ＬＣＭＳ　５２４.２（Ｍ＋Ｈ）；^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＤ４）　δ　８.９９（ｄ，Ｊ＝２Ｈｚ、１Ｈ）、８.８４（ｄ，Ｊ＝２Ｈｚ、１Ｈ）、８.５３（ｍ，１Ｈ）、７.７８（ｓ，１Ｈ）、４.３９（ｄｄ，Ｊ＝９.２、２.０Ｈｚ，１Ｈ）、３.８７（ｍ，１Ｈ）、３.５１（ｍ，２Ｈ）、２.３１（ｍ，２Ｈ）、２.０２（ｍ，２Ｈ）、１.４０（ｍ，５Ｈ）、１.３５（ｓ，６Ｈ）、１.３１（ｓ，６Ｈ）

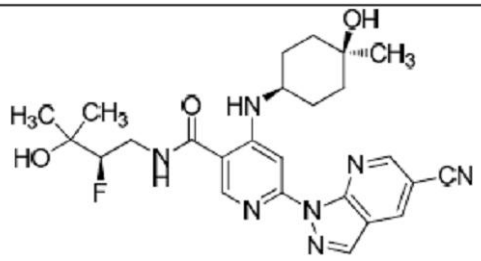
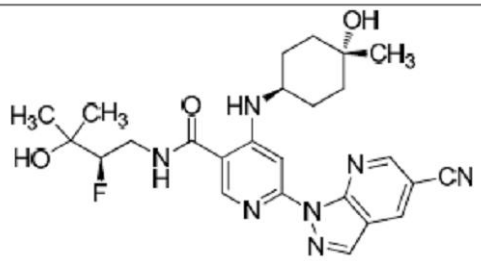
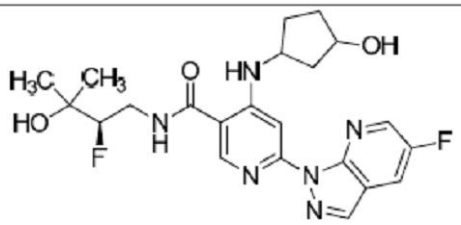
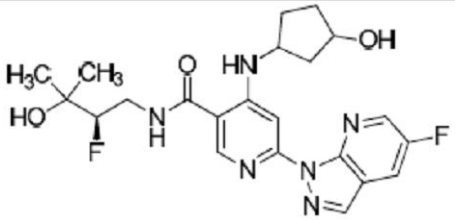
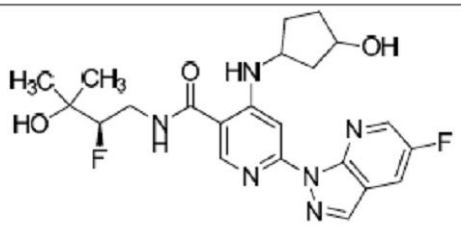
【０５０９】

表１９に挙げられる実施例は、実施例６０６についての一般的方法に従って、適切な出発材料およびアミンを用いて調製された。

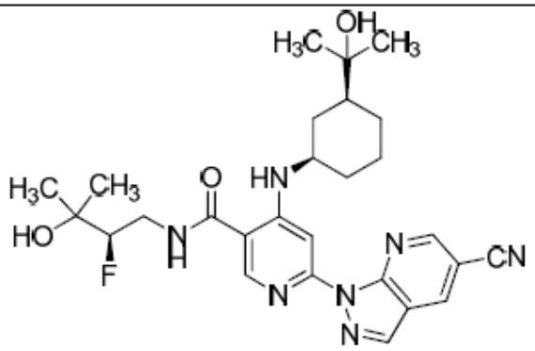
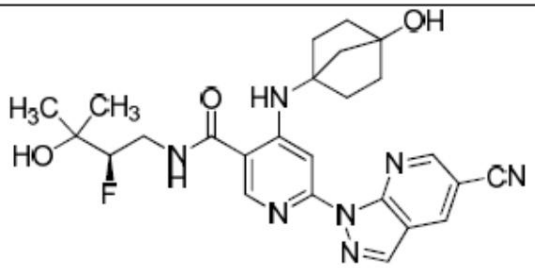
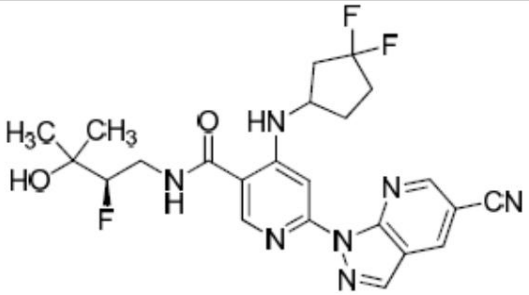
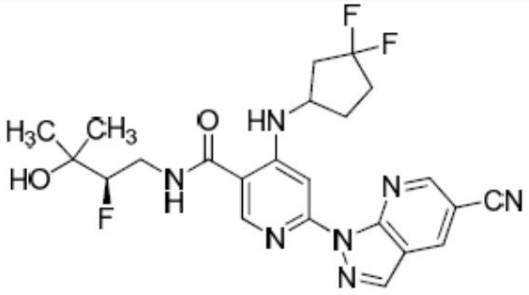
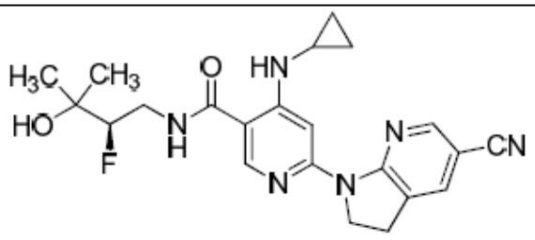
【０５１０】

【表１９－１】

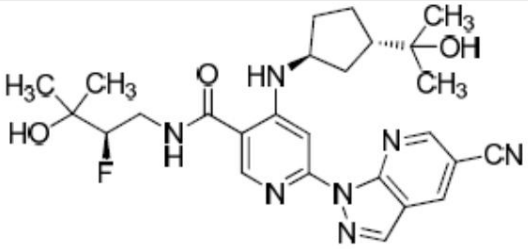
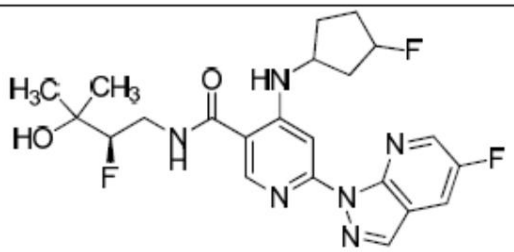
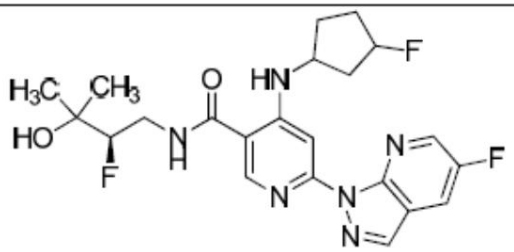
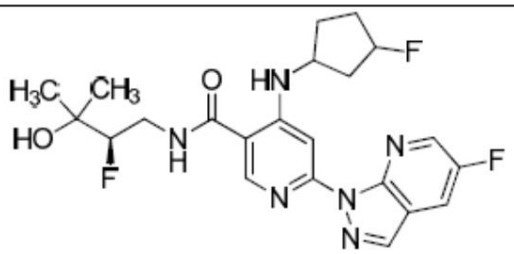
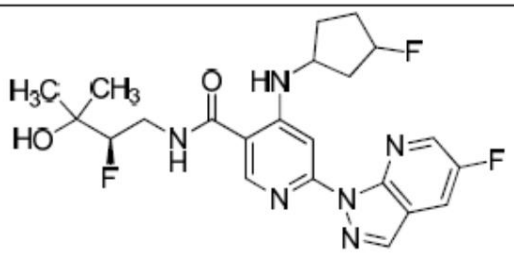
表１９

Ex. No.	構造式	HPLC Rt (分)	HPLC 条件	LCMS
607		1.29	E	496.4
608		1.16	E	496.4
609	 ジアステレオマー１	11.11	B	461.2
610	 ジアステレオマー２	11.32	B	461.2
611	 ジアステレオマー混合物	5.53	A	461.2

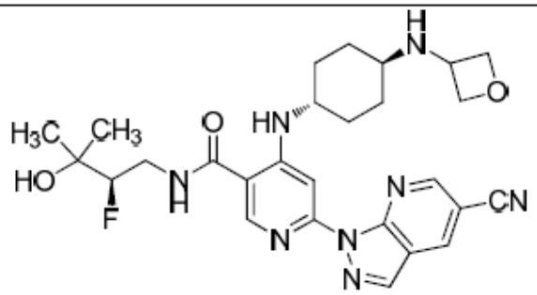
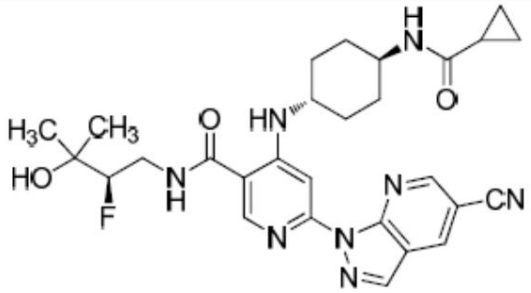
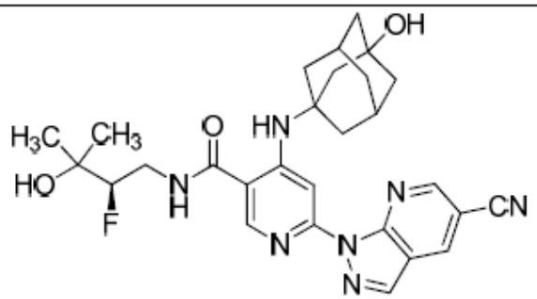
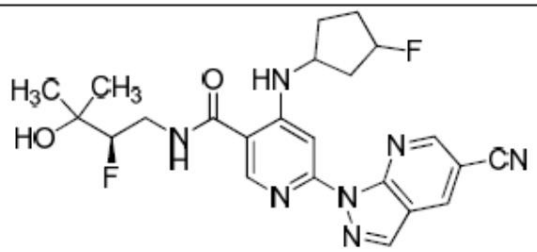
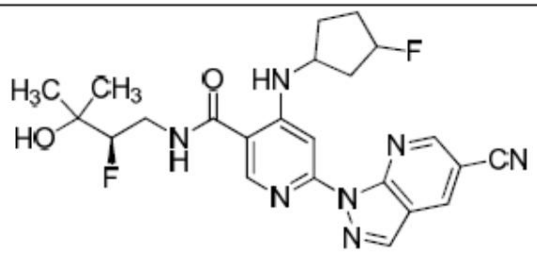
【表１９－２】

Ex. No.	構造式	HPLC Rt (分)	HPLC 条件	LCMS
612		7.00	B	524.2
613		1.08	E	494.3
614	 ジアステレオマー１	7.25	A	488.2
615	 ジアステレオマー２	7.25	A	488.2
616		1.53	E	425.2

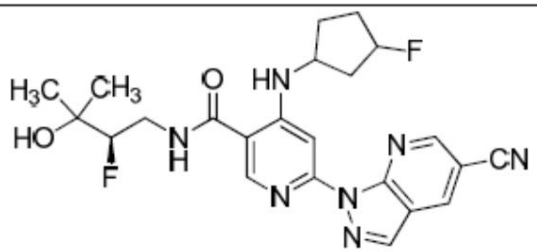
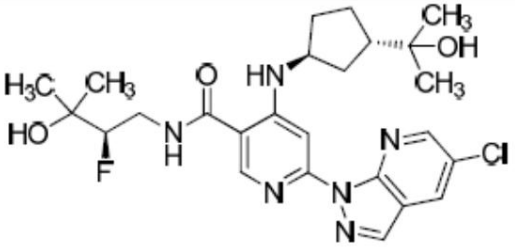
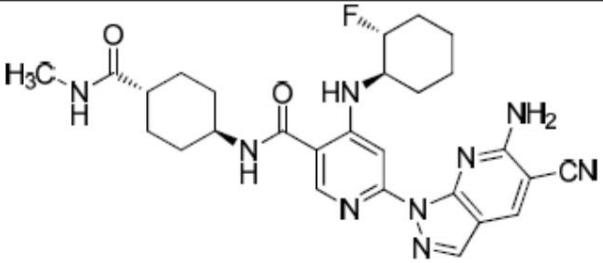
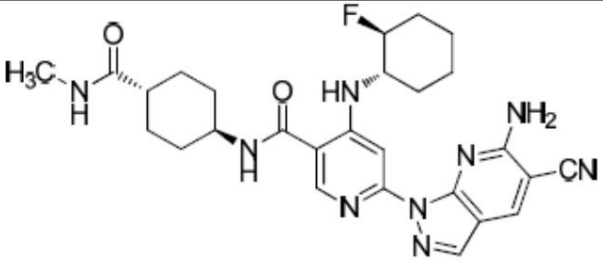
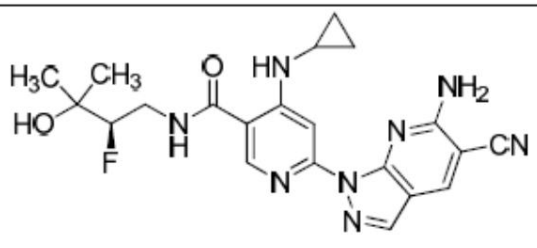
【表１９－３】

Ex. No.	構造式	HPLC Rt (分)	HPLC 条件	LCMS
617		1.38	E	510.3
618	 ジアステレオマー１	7.44	B	463.2
619	 ジアステレオマー２	7.45	B	463.2
620	 ジアステレオマー３	7.15	B	463.2
621	 ジアステレオマー４	7.16	B	463.2

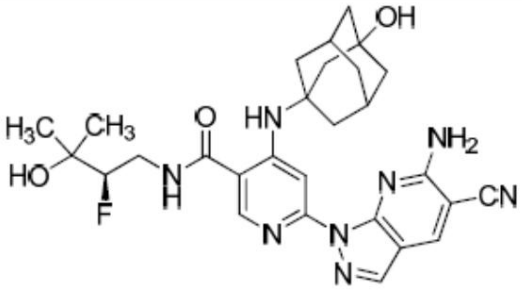
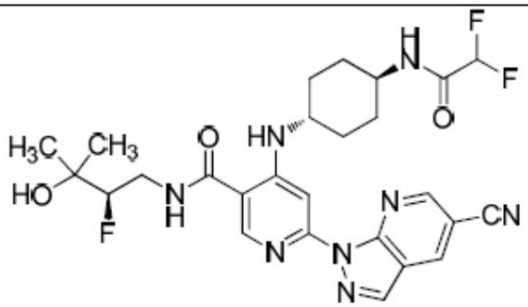
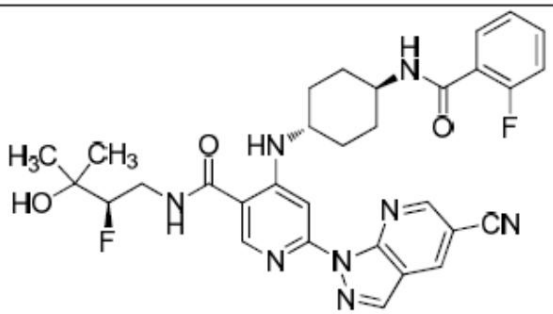
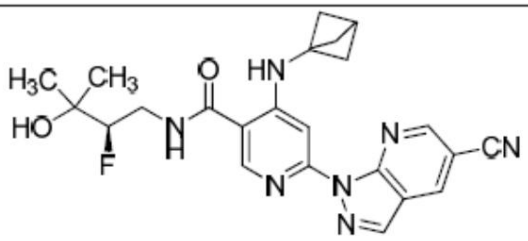
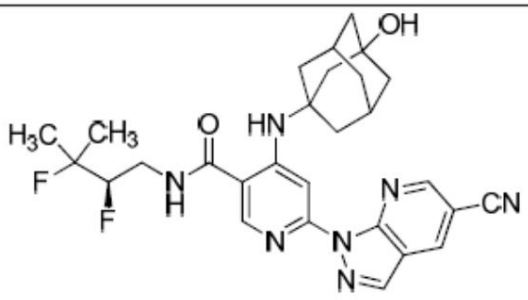
【表１９－４】

Ex. No.	構造式	HPLC Rt (分)	HPLC 条件	LCMS
622		0.98	A	537.2
623		1.19	A	549.2
624		1.32	E	534.3
625	 単ジアステレオマー	1.08	D	470.2
626	 単ジアステレオマー	1.03	D	470.2

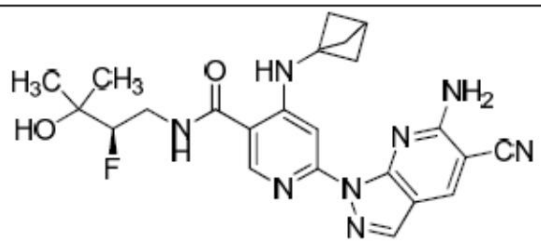
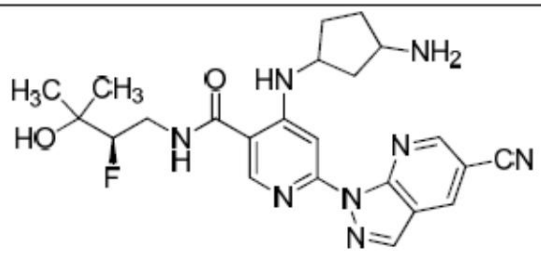
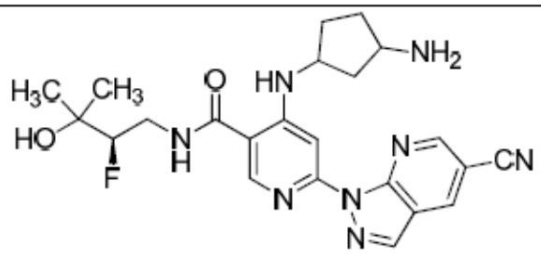
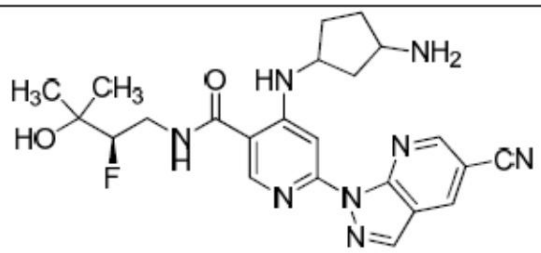
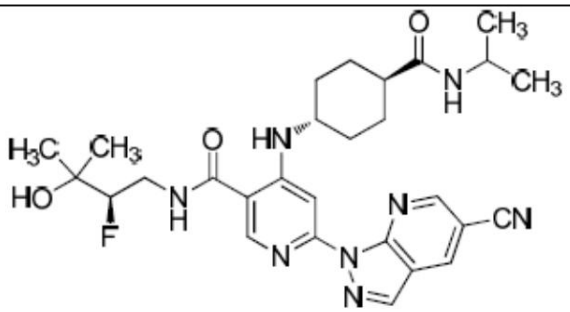
【表１９－５】

Ex. No.	構造式	HPLC Rt (分)	HPLC 条件	LCMS
627	 単ジアステレオマー	1.04	D	470.2
628		1.55	E	519.3
629		1.41	E	534.3
630		1.41	E	534.3
631		1.23	E	439.2

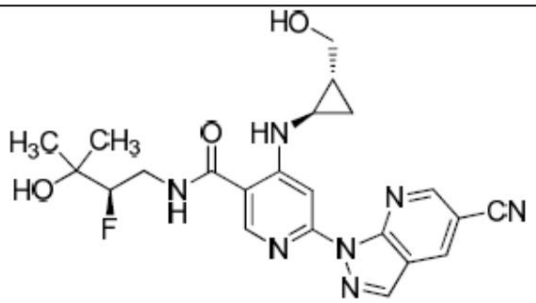
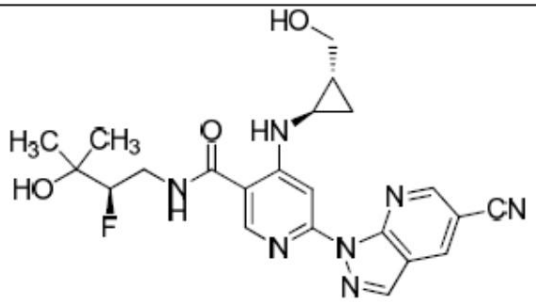
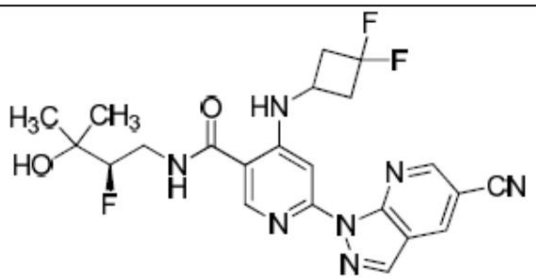
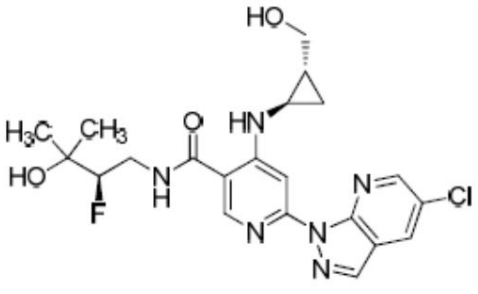
【表１９－６】

Ex. No.	構造式	HPLC Rt (分)	HPLC 条件	LCMS
632		1.36	E	549.3
633		1.92	A	559.2
634		2.15	A	603.2
635		1.56	E	450.2
636		1.74	E	536.2

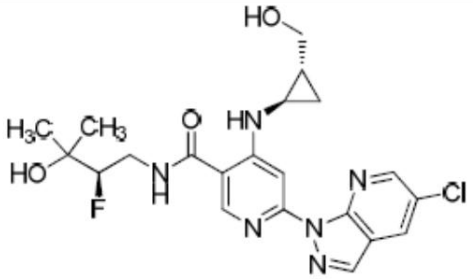
【表１９－７】

Ex. No.	構造式	HPLC Rt (分)	HPLC 条件	LCMS
637		1.56	E	465.3
638	 ジアステレオマー２	10.61	B	468.2
639	 ジアステレオマー３	10.58	B	468.2
640	 ジアステレオマー４	5.88	B	468.2
641		1.28	A	551.4

【表１９－８】

Ex. No.	構造式	HPLC Rt (分)	HPLC 条件	LCMS
642	 トランスジアステレオマー１	10.00	B	454.2
643	 トランスジアステレオマー２	10.03	B	454.2
644		1.45	E	474.3
645	 トランスジアステレオマー１	11.35	B	463.2

【表１９－９】

Ex. No.	構造式	HPLC Rt (分)	HPLC 条件	LCMS
646	 トランスジアステレオマー２	11.29	B	463.2

【０５１１】
生物学的アッセイ
本発明の化合物の薬理学的特性は多数の生物学的アッセイを用いて確かめることができる。以下に示される例示としての生物学的アッセイを本発明の化合物を用いて実施した。
【０５１２】
ＩＲＡＫ４阻害アッセイ
該アッセイは底部がＵ字型の３８４ウェルプレートにおいて実施された。最終アッセイ容量は、酵素と基質（蛍光標識されたペプチドおよびＡＴＰ）およびアッセイバッファー（２０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ　ｐＨ７.２、１０ｍＭ　$MgCl_2$、０.０１５％Ｂｒｉｊおよび４ｍＭ　ＤＴＴ）中の試験化合物を１５μＬで添加して調製した３０μＬであった。ＩＲＡＫ４を基質および試験化合物と合わせることで反応を開始させた。その反応混合物を室温で６０分間インキュベートし、３０ｍＭ　ＥＤＴＡ（４５μＬ）を各サンプルに添加することで反応を終えた。反応混合物は、キャリパー・ラブチップ（登録商標）（Caliper LABCHIP）３０００（Caliper, Hopkinson, MA）で、蛍光基質とリン酸化生成物とを電気泳動による分離に付すことで解析された。阻害データは、１００％阻害についての非酵素制御反応と、０％阻害についてのベヒクルだけの反応とを比較することが計算された。該アッセイにおける試薬の最終濃度はＡＴＰ、５００μＭ；ＦＬ－ＩＰＴＳＰＩＴＴＴＹＦＦＦＫＫＫペプチド、１.５μＭ；ＩＲＡＫ４、０.６ｎＭ；およびＤＭＳＯ、１.６％であった。
【０５１３】
ＰＢＭＣ　ＴＬＲ２誘発のＩＬ－６アッセイ
抗凝固剤ＥＤＴＡ含有のヒト血液（２.５ｍＭ）をフィコール（FICOLL）（登録商標）上で遠心分離に供することでそれから末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）がグラジエントで単離された。ＰＢＭＣ（２５００００個細胞／ウェル）をアッセイ培地（１０％熱不活化ＦＣＳを含むＲＰＭＩ）にて、５％CO_2インキュベーター中にて、化合物と一緒に３７℃で３０分間培養した。化合物での前処理に付した後、細胞を１０μｇ／ｍｌのリポタイコ酸（Invivogen, San Diego, CA）、ＴＬＲ２アゴニストで５時間刺激した。培養の最後に、プレートを１８００ｒｐｍで１０分間遠心分離に供し、細胞をペレットにした。上澄を収集し、ＥＬＩＳＡ（BD Biosciences, San Jose, CA）によりＩＬ－６レベルについて分析した。
【０５１４】
次の表は、ＩＲＡＫ４阻害アッセイおよびＰＢＭＣ　ＴＬＲ２誘発のＩＬ－６アッセイにて測定された、本発明の以下の実施例についてのＩＲＡＫ４　ＩＣ５０またはＥＣ５０値を列挙する。次の実施例により具体的に示される本発明の化合物は、
０.０２５μＭよりも低いＩＲＡＫ　IC_{50}阻害値を示した。

【０５１５】
【表２０－１】

表１１

ＩＲＡＫ４阻害データ

Ex. No.	IRAK4 IC_{50} (μM)	Cell EC_{50} (μM)	Cell IC_{50} (μM)	Ex. No.	IRAK4 IC_{50} (μM)	Cell EC_{50} (μM)	Cell IC_{50} (μM)
1	0.0033	0.901	0.873	326	0.0114	-	0.030
2	0.0016	0.008	0.026	327	0.0111	-	0.181
3	0.0010	0.011	0.048	328	0.0100	-	0.011
4	0.0014	0.015	0.157	329	0.0049	-	0.076
5	0.0023	0.078	0.095	330	0.0043	-	0.512
6	0.0010	0.243	0.243	331	0.0062	-	0.057
7	0.0016	0.477	0.477	332	0.0130	-	0.159
8	0.0017	0.695	0.695	333	0.0126	0.524	-
9	0.0015	0.057	0.043	334	0.0185	0.460	-
10	0.0018	0.063	0.079	335	0.0033	0.077	-
11	0.0017	0.050	-	336	0.0038	0.168	0.556
12	0.0017	0.122	-	337	0.0071	0.572	0.765
13	0.0120	0.346	-	338	0.0045	-	0.147
14	0.0148	0.286	-	339	0.0040	-	0.332
15	0.0055	0.171	-	340	0.0100	0.536	-
16	0.0012	0.015	-	341	0.0019	0.161	-
17	0.0012	0.042	-	342	0.0087	-	0.423
18	0.0021	0.062	-	343	0.0035	-	0.428
19	0.0032	0.252	-	344	0.0135	-	0.144
20	0.0057	0.497	-	345	0.0074	-	0.180
21	0.0023	0.051	-	346	0.0036	-	0.306
22	0.0018	0.047	-	347	0.0013	-	0.146
23	0.0026	0.110	-	348	0.0018	-	0.489
24	0.0014	0.030	-	349	0.0033	-	0.180
25	0.0015	0.022	-	350	0.0022	-	0.424
26	0.0025	0.168	-	351	0.0023	-	0.027

【表２０－２】

Ex. No.	IRAK4 IC_{50} (μM)	Cell EC_{50} (μM)	Cell IC_{50} (μM)
27	0.0016	0.044	-
28	0.0028	0.080	-
29	0.0037	0.141	-
30	0.0022	0.101	0.184
31	0.0034	0.367	1.085
32	0.0019	0.075	0.562
33	0.0071	0.661	0.403
34	0.0053	0.180	0.407
35	0.0021	0.117	0.452
36	0.0031	0.133	-
37	0.0118	1.231	-
38	0.0016	0.084	-
39	0.0011	0.151	0.151
40	0.0020	0.175	0.175
41	0.0019	0.220	0.220
42	0.0136	0.612	0.940
43	0.0060	0.316	-
44	0.0042	0.098	-
45	0.0232	0.148	-
46	0.0022	0.023	-
47	0.0056	0.173	-
48	0.0014	0.024	-
49	0.0032	0.071	-
50	0.0019	0.058	-
51	0.0044	0.065	-
52	0.0024	0.066	-
53	0.0019	0.271	-
54	0.0018	0.254	-
55	0.0036	0.513	-

Ex. No.	IRAK4 IC_{50} (μM)	Cell EC_{50} (μM)	Cell IC_{50} (μM)
352	0.0065	-	0.170
353	0.0017	-	0.018
354	0.0019	-	0.115
355	0.0024	-	0.122
356	0.0024	-	0.154
357	0.0017	-	0.067
358	0.0035	-	0.257
359	0.0013	-	0.084
360	0.0015	-	0.376
361	0.0029	-	0.206
362	0.0043	-	0.486
363	0.0032	-	0.459
364	0.0026	-	0.083
365	0.0017	-	0.066
366	0.0079	-	0.205
367	0.0013	-	0.041
368	0.0024	-	0.061
369	0.0019	-	0.032
370	0.0026	-	0.084
371	0.0021	-	0.045
372	0.0012	-	0.002
373	0.0024	-	0.071
374	0.0033	-	0.085
375	0.0018	-	0.156
376	0.0021	-	0.349
377	0.0027	-	0.440
378	0.0026	-	0.655
379	0.0025	-	0.188
380	0.0029	-	0.228

【表２０－３】

Ex. No.	IRAK4 IC_{50} (μM)	Cell EC_{50} (μM)	Cell IC_{50} (μM)
56	0.0025	0.102	-
57	0.0015	0.173	-
58	0.0027	0.049	-
59	0.0016	0.153	-
60	0.0018	0.024	-
61	0.0013	0.034	-
62	0.0036	0.143	-
63	0.0041	0.012	-
64	0.0017	0.093	-
65	0.0015	0.100	-
66	0.0017	0.201	-
67	0.0017	0.102	-
68	0.0021	0.030	-
69	0.0013	0.050	-
70	0.0028	0.210	-
71	0.0015	0.028	-
72	0.0020	0.072	-
73	0.0131	0.189	-
74	0.0043	-	0.531
75	0.0076	-	0.022
76	0.0015	-	0.395
77	0.0026	-	0.161
78	0.0029	-	0.063
79	0.0116	0.436	0.436
80	0.0011	0.167	0.079
81	0.0142	0.121	0.565
82	0.0044	0.166	0.578
83	0.0049	0.443	0.777
84	0.0093	1.996	2.006

Ex. No.	IRAK4 IC_{50} (μM)	Cell EC_{50} (μM)	Cell IC_{50} (μM)
381	0.0025	-	0.041
382	0.0025	-	0.482
383	0.0014	-	0.113
384	0.0023	-	0.024
385	0.0009	-	0.040
386	0.0015	0.079	1.078
387	0.0033	-	0.198
388	0.0112	-	0.245
389	0.0040	-	0.241
390	0.0170	-	0.199
391	0.0062	-	0.241
392	0.0071	-	0.016
393	0.0035	-	0.250
394	0.0028	-	0.188
395	0.0022	-	0.085
396	0.0086	-	0.157
397	0.0066	-	0.210
398	0.0049	-	0.277
399	0.0013	-	0.024
400	0.0078	-	0.156
401	0.0057	-	0.485
402	0.0025	-	0.412
403	0.0025	-	0.147
404	0.0011	-	0.164
405	0.0062	-	0.561
406	0.0048	-	0.066
407	0.0031	-	0.287
408	0.0018	-	0.073
409	0.0175	0.463	-

【表２０－４】

Ex. No.	IRAK4 IC_{50} (μM)	Cell EC_{50} (μM)	Cell IC_{50} (μM)
85	0.0133	0.523	-
86	0.0071	0.110	-
87	0.0019	0.063	-
88	0.0071	0.345	-
89	0.0033	0.090	-
90	0.0019	0.041	-
91	0.0020	0.032	-
92	0.0017	0.079	-
93	0.0084	0.562	-
94	0.0017	0.062	-
95	0.0051	0.408	-
96	0.0014	0.038	-
97	0.0049	0.108	-
98	0.0033	0.176	-
99	0.0046	0.223	-
100	0.0025	0.095	-
101	0.0078	0.112	-
102	0.0036	0.047	-
103	0.0035	0.125	-
104	0.0017	0.067	-
105	0.0039	0.437	-
106	0.0019	0.896	0.896
107	0.0018	0.057	-
108	0.0035	0.172	-
109	0.0010	0.045	-
110	0.0013	0.047	-
111	0.0050	0.238	-
112	0.0044	0.159	-
113	0.0019	0.222	-

Ex. No.	IRAK4 IC_{50} (μM)	Cell EC_{50} (μM)	Cell IC_{50} (μM)
410	0.0015	0.092	-
411	0.0016	0.051	-
412	0.0036	-	0.053
413	0.0070	-	0.382
414	0.0100	0.188	-
415	0.0148	0.286	-
416	0.0019	0.058	-
417	0.0055	0.171	-
418	0.0044	0.065	-
419	0.0048	0.107	-
420	0.0044	0.186	-
421	0.0019	-	0.167
422	0.0023	0.004	-
423	0.0184	0.346	1.303
424	0.0060	0.338	-
425	0.0018	0.154	-
426	0.0016	0.051	-
427	0.0028	0.089	-
428	0.0046	0.361	-
429	0.0015	0.092	-
430	0.0021	0.208	-
431	0.0021	0.106	-
432	0.0021	0.080	-
433	0.0041	0.164	0.499
434	0.0016	0.057	-
435	0.0099	0.291	-
436	0.0018	0.165	-
437	0.0010	0.042	-
438	0.0025	0.033	-

【表２０－５】

Ex. No.	IRAK4 IC_{50} (μM)	Cell EC_{50} (μM)	Cell IC_{50} (μM)
114	0.0046	-	-
115	0.0033	0.082	-
116	0.0062	0.133	-
117	0.0024	0.028	-
118	0.0018	0.018	-
119	0.0044	0.091	-
120	0.0051	0.105	-
121	0.0052	0.112	-
122	0.0160	0.501	-
123	0.0045	0.128	-
124	0.0048	0.119	-
125	0.0067	0.202	-
126	0.0075	0.150	-
127	0.0028	0.089	-
128	0.0089	0.248	-
129	0.0041	0.451	-
130	0.0023	0.099	-
131	0.0068	0.410	-
132	0.0047	0.092	-
133	0.0026	0.120	-
134	0.0069	0.282	-
135	0.0045	0.168	-
136	0.0031	0.133	-
137	0.0027	0.084	-
138	0.0064	0.152	-
139	0.0029	0.118	-
140	0.0083	0.226	-
141	0.0022	0.087	-
142	0.0114	0.354	-

Ex. No.	IRAK4 IC_{50} (μM)	Cell EC_{50} (μM)	Cell IC_{50} (μM)
439	0.0026	0.073	-
440	0.0019	0.072	-
441	0.0030	0.109	-
442	0.0015	0.042	-
443	0.0016	0.031	-
444	0.0046	0.186	-
445	0.0053	0.108	-
446	0.0039	0.051	-
447	0.0053	0.092	-
448	0.0024	0.175	-
449	0.0015	0.082	0.059
450	0.0028	0.268	0.438
451	0.0044	0.429	-
452	0.0052	0.700	0.252
453	0.0044	0.213	0.326
454	0.0059	0.757	0.289
455	0.0022	0.072	-
456	0.0048	0.241	-
457	0.0103	0.458	1.239
458	0.0071	0.261	0.260
459	0.0049	0.095	0.343
460	0.0033	0.088	0.113
461	0.0025	0.074	0.122
462	0.0029	0.066	0.398
463	0.0017	0.023	-
464	0.0031	0.257	-
465	0.0013	0.007	0.023
466	0.0139	0.792	0.130
467	0.0023	0.026	0.100

【表２０－６】

Ex. No.	IRAK4 IC_{50} (μM)	Cell EC_{50} (μM)	Cell IC_{50} (μM)
143	0.0065	0.185	-
144	0.0062	0.148	-
145	0.0045	0.061	-
146	0.0065	0.267	-
147	0.0119	0.338	-
148	0.0014	0.064	-
149	0.0093	0.239	-
150	0.0090	0.593	-
151	0.0148	0.443	-
152	0.0056	0.294	-
153	0.0031	0.160	-
154	0.0120	0.584	-
155	0.0070	0.164	-
156	0.0095	0.231	-
157	0.0053	0.097	-
158	0.0042	0.127	-
159	0.0024	0.112	-
160	0.0058	0.176	-
161	0.0068	0.253	-
162	0.0038	0.129	-
163	0.0030	0.081	-
164	0.0035	0.299	-
165	0.0091	0.172	-
166	0.0046	0.192	-
167	0.0105	0.171	-
168	0.0131	0.305	-
169	0.0033	0.204	-
170	0.0151	0.423	-
171	0.0037	0.208	0.587

Ex. No.	IRAK4 IC_{50} (μM)	Cell EC_{50} (μM)	Cell IC_{50} (μM)
468	0.0058	0.128	1.010
469	0.0029	0.084	0.207
470	0.0080	0.240	-
471	0.0101	0.194	-
472	0.0020	0.070	0.123
473	0.0041	0.238	0.483
474	0.0012	0.077	0.315
475	0.0067	0.305	1.183
476	0.0030	0.198	-
477	0.0029	0.301	1.302
478	0.0047	0.462	0.805
479	0.0057	0.144	0.835
480	0.0040	0.170	0.270
481	0.0019	0.053	0.595
482	0.0174	0.433	-
483	0.0108	0.199	-
484	0.0035	-	0.282
485	0.0087	0.198	1.077
486	0.0012	-	0.177
487	0.0020	0.034	0.111
488	0.0068	0.208	0.379
489	0.0043	0.318	1.700
490	0.0043	0.121	0.225
491	0.0034	0.116	0.102
492	0.0070	0.250	0.547
493	0.0030	0.185	0.209
494	0.0030	-	0.289
495	0.0018	-	0.215
496	0.0109	-	0.197

【表２０－７】

Ex. No.	IRAK4 IC_{50} (μM)	Cell EC_{50} (μM)	Cell IC_{50} (μM)
172	0.0025	-	10.000
173	0.0023	0.081	0.242
174	0.0033	0.182	-
175	0.0050	0.113	-
176	0.0064	0.476	-
177	0.0036	0.352	-
178	0.0037	0.100	-
179	0.0028	0.135	-
180	0.0053	0.208	-
181	0.0043	0.152	-
182	0.0018	0.074	-
183	0.0041	0.179	-
184	0.0055	0.436	-
185	0.0034	0.350	-
186	0.0013	0.044	-
187	0.0019	0.086	-
188	0.0017	0.057	-
189	0.0048	0.075	-
190	0.0047	0.120	-
191	0.0147	10.000	-
192	0.0026	0.120	-
193	0.0034	-	0.287
194	0.0031	0.160	-
195	0.0194	0.340	0.647
196	0.0104	0.304	0.328
197	0.0081	0.297	-
198	0.0034	0.134	-
199	0.0063	0.281	-
200	0.0028	0.079	-

Ex. No.	IRAK4 IC_{50} (μM)	Cell EC_{50} (μM)	Cell IC_{50} (μM)
497	0.0037	-	0.098
498	0.0057	-	0.248
499	0.0061	-	0.213
500	0.0132	-	0.546
501	0.0054	-	0.332
502	0.0048	-	0.366
503	0.0023	-	0.099
504	0.0043	-	0.262
505	0.0135	-	0.559
506	0.0015	-	0.065
507	0.0014	-	0.374
508	0.0028	-	0.224
509	0.0016	-	0.128
510	0.0032	-	0.250
511	0.0054	-	0.047
512	0.0035	-	0.541
513	0.0059	-	0.389
514	0.0082	-	0.047
515	0.0022	-	0.542
516	0.0086	-	0.414
517	0.0012	-	0.113
518	0.0140	-	0.094
519	0.0027	-	0.126
520	0.0105	-	0.347
521	0.0035	0.460	-
522	0.0026	0.177	-
523	0.0026	0.024	-
524	0.0026	0.132	-
525	0.0016	0.253	-

【表２０－８】

Ex. No.	IRAK4 IC_{50} (μM)	Cell EC_{50} (μM)	Cell IC_{50} (μM)
201	0.0163	0.583	-
202	0.0106	0.131	-
203	0.0039	0.124	-
204	0.0049	0.174	-
205	0.0070	0.240	-
206	0.0144	0.086	-
207	0.0103	0.227	-
208	0.0160	0.238	-
209	0.0153	0.322	-
210	0.0031	0.206	-
211	0.0081	0.087	-
212	0.0124	0.192	-
213	0.0148	0.428	-
214	0.0136	0.209	-
215	0.0037	0.144	-
216	0.0045	0.253	-
217	0.0155	0.503	-
218	0.0195	0.111	-
219	0.0149	0.502	0.678
220	0.0065	0.168	-
221	0.0084	0.230	-
222	0.0051	0.305	-
223	0.0040	-	0.178
224	0.0067	0.303	0.159
225	0.0092	0.098	-
226	0.0068	0.248	-
227	0.0053	0.055	-
228	0.0069	0.163	-
229	0.0096	0.137	1.417

Ex. No.	IRAK4 IC_{50} (μM)	Cell EC_{50} (μM)	Cell IC_{50} (μM)
526	0.0037	0.113	-
527	0.0030	0.228	-
528	0.0033	0.091	0.326
529	0.0048	-	0.163
530	0.0114	0.329	0.163
531	0.0022	-	0.067
532	0.0055	0.127	-
533	0.0103	0.194	-
534	0.0015	0.059	0.824
535	0.0040	0.185	-
536	0.0081	0.189	-
537	0.0068	0.159	-
538	0.0096	-	0.698
539	0.0063	0.256	-
540	0.0030	-	0.158
541	0.0144	-	0.149
542	0.0073	-	0.973
543	0.0068	-	0.404
544	0.0041	0.239	-
545	0.0087	0.476	-
546	0.0037	0.257	-
547	0.0166	0.065	0.591
548	0.0106	0.708	0.763
549	0.0168	0.413	0.757
550	0.0103	0.416	-
551	0.0126	-	0.212
552	0.0134	-	0.213
553	0.0112	-	0.298
554	0.0055	-	0.370

【表２０－９】

Ex. No.	IRAK4 IC_{50} (μM)	Cell EC_{50} (μM)	Cell IC_{50} (μM)
230	0.0134	0.410	0.459
231	0.0142	0.237	0.544
232	0.0023	0.033	0.211
233	0.0036	0.038	0.176
234	0.0047	0.128	1.363
235	0.0061	0.184	-
236	0.0116	0.323	-
237	0.0067	0.102	0.364
238	0.0081	0.357	1.808
239	0.0053	0.211	0.775
240	0.0157	0.305	-
241	0.0073	0.292	-
242	0.0062	0.089	-
243	0.0053	0.298	1.990
244	0.0063	0.259	-
245	0.0157	0.233	-
246	0.0198	0.353	-
247	0.0068	0.173	-
248	0.0036	-	0.554
249	0.0061	-	0.355
250	0.0083	0.497	-
251	0.0031	0.311	-
252	0.0036	-	0.197
253	0.0085	-	0.363
254	0.0100	-	0.496
255	0.0075	0.329	-
256	0.0147	-	0.148
257	0.0089	0.136	-
258	0.0063	-	0.042

Ex. No.	IRAK4 IC_{50} (μM)	Cell EC_{50} (μM)	Cell IC_{50} (μM)
555	0.0070	-	0.047
556	0.0062	-	0.305
557	0.0051	-	0.475
558	0.0061	-	0.615
559	0.0053	-	0.018
560	0.0034	-	0.254
561	0.0078	-	0.321
562	0.0125	0.255	-
563	0.0050	0.159	-
564	0.0201	0.659	-
565	0.0157	0.757	-
566	0.0172	0.637	-
567	0.0099	0.164	0.264
568	0.0089	0.661	1.367
569	0.0130	0.242	-
570	0.0107	0.425	-
571	0.0152	-	0.101
572	0.0091	-	0.303
573	0.0088	0.729	0.270
574	0.0153	-	0.258
575	0.0118	-	0.587
576	0.0058	-	0.153
577	0.0032	-	0.175
578	0.0026	-	0.218
579	0.0039	-	0.269
580	0.0107	-	0.487
581	0.0084	-	0.227
582	0.0038	-	0.109
583	0.0041	-	0.188

【表２０－１０】

Ex. No.	IRAK4 IC_{50} (μM)	Cell EC_{50} (μM)	Cell IC_{50} (μM)
259	0.0025	-	0.102
260	0.0033	-	0.159
261	0.0034	-	0.154
262	0.0013	-	0.048
263	0.0135	-	0.401
264	0.0065	-	0.338
265	0.0024	-	0.241
266	0.0026	-	0.073
267	0.0045	-	0.516
268	0.0106	-	0.171
269	0.0036	-	0.171
270	0.0016	-	0.348
271	0.0159	-	0.176
272	0.0051	-	0.737
273	0.0186	-	0.094
274	0.0062	-	0.204
275	0.0080	-	0.115
276	0.0047	-	0.380
277	0.0059	-	0.251
278	0.0100	-	0.203
279	0.0065	-	0.247
280	0.0169	-	0.692
281	0.0078	-	0.255
282	0.0041	-	0.541
283	0.0028	-	0.135
284	0.0019	-	0.258
285	0.0100	-	0.200
286	0.0017	-	0.158
287	0.0082	-	0.489

Ex. No.	IRAK4 IC_{50} (μM)	Cell EC_{50} (μM)	Cell IC_{50} (μM)
584	0.0100	0.209	0.508
585	0.0085	-	0.147
586	0.0097	-	0.259
587	0.0138	-	0.298
588	0.0044	-	0.506
589	0.0041	-	0.361
590	0.0019	-	0.129
591	0.0027	-	0.160
592	0.0028	-	0.271
593	0.0196	-	0.408
594	0.0175	-	0.319
595	0.0053	-	0.129
596	0.0182	-	0.578
597	0.0156	-	0.307
598	0.0166	-	0.054
599	0.0048	-	0.275
600	0.0053	-	0.477
601	0.0142	-	0.490
602	0.0093	-	0.233
603	0.0067	-	0.321
604	0.0061	-	0.104
605	0.0075	-	0.165
606	0.0040	0.127	-
607	0.0040	0.332	-
608	0.0126	0.318	-
609	0.0227	0.485	1.441
610	0.0089	0.166	0.217
611	0.0174	0.536	1.854
612	0.0056	0.163	0.262

【表２０－１１】

Ex. No.	IRAK4 IC_{50} (μM)	Cell EC_{50} (μM)	Cell IC_{50} (μM)
288	0.0034	-	0.234
289	0.0047	-	0.275
290	0.0059	-	0.364
291	0.0035	-	0.349
292	0.0027	-	0.456
293	0.0010	-	0.032
294	0.0134	-	0.292
295	0.0019	-	0.240
296	0.0071	-	0.412
297	0.0041	-	0.219
298	0.0045	-	0.142
299	0.0063	-	0.252
300	0.0016	-	0.083
301	0.0024	-	0.063
302	0.0041	-	0.148
303	0.0035	-	0.176
304	0.0107	-	0.408
305	0.0092	-	0.207
306	0.0048	-	0.800
307	0.0020	-	0.127
308	0.0030	-	0.073
309	0.0184	-	0.207
310	0.0045	-	0.023
311	0.0047	-	0.347
312	0.0092	-	0.375
313	0.0147	-	0.289
314	0.0137	-	0.420
315	0.0107	-	0.267
316	0.0017	-	0.046

Ex. No.	IRAK4 IC_{50} (μM)	Cell EC_{50} (μM)	Cell IC_{50} (μM)
613	0.0028	0.157	0.130
614	0.0077	0.481	0.491
615	0.0023	-	0.190
616	0.0109	0.305	0.425
617	0.0028	-	0.485
618	0.0058	0.127	-
619	0.0040	0.119	-
620	0.0034	0.114	-
621	0.0040	0.139	-
622	0.0052	-	0.132
623	0.0052	-	0.484
624	0.0021	-	0.068
625	0.0022	-	0.210
626	0.0011	-	0.076
627	0.0023	-	0.007
628	0.0033	-	0.148
629	0.0033	-	0.135
630	0.0022	-	0.030
631	0.0034	-	0.066
632	0.0026	-	0.149
633	0.0033	-	0.257
634	0.0039	-	0.277
635	0.0018	-	0.375
636	0.0030	-	0.293
637	0.0015	-	0.165
638	0.0117	-	0.554
639	0.0085	-	0.055
640	0.0032	-	0.033
641	0.0064	-	0.718

【表２０－１２】

Ex. No.	IRAK4 IC_{50} (μM)	Cell EC_{50} (μM)	Cell IC_{50} (μM)	Ex. No.	IRAK4 IC_{50} (μM)	Cell EC_{50} (μM)	Cell IC_{50} (μM)
317	0.0038	-	0.172	642	0.0048	-	0.197
318	0.0079	-	0.188	643	0.0054	-	0.320
319	0.0065	-	0.191	644	0.0043	-	0.089
320	0.0056	-	0.261	645	0.0069	-	0.154
321	0.0031	-	0.053	646	0.0105	-	0.393
322	0.0067	-	0.159				
323	0.0173	-	0.612				
324	0.0066	-	0.278				
325	0.0060	-	0.227				

【０５１６】

単結晶Ｘ線回折

単結晶ｘ線回折データはブルカー（Bruker）ＡＰＥＸＩＩシステム（Bruker-AXS, Germany）を密封管Ｘ線源（Ｍｏ標的）と共に用いて得られた。その供給源は、標準的な小型のＤ８セイフティ・エンクロージャーにて、３軸Ｄ８ゴニオメーターに取り付けられた。データは電圧（５０ｋＶ）および電流（３５ｍＡ）で操作するＸ線源の装置で収集された。結晶化実験を用いて得られた単結晶をナイロン製ワイヤーループに取り付け、２９６Ｋの温度で分析した。結晶を単色ｘ線ビームに暴露した。散乱ビームを４Ｋ　ＣＣＤ検出装置を用いて分析した。測定された強度データのインデックス作成および処理は、一式のＡＰＥＸ２ソフトウェアパッケージ／プログラム（APEX2 Data collection and processing user interface：APEX2 User Manual, v1. 27; Bruker AX2, Inc., 5465 East Cheryl Parkway Madison, WI 53711 USA）で実施された。その構造は直接的方法により解かれ、観察された反射光を基礎に、結晶学的パッケージ　ＳＨＥＬＸＴＬ（Bruker AXS, 5465 East Cheryl Parkway, Madison、WI, 53711, USA）を用いて精密化された。

【０５１７】

誘導化された原子パラメータ（座標および温度因子）は、完全行列最小二乗法を通して精密化された。その精密化にて最小化される関数は、Σ_w（｜F_o｜－｜F_c｜）^{2}であった。ＲはΣ｜｜F_o｜－｜F_c｜｜／Σ｜F_o｜として定義され、一方でR_w＝［Σ_w（｜F_o｜－｜F_c｜）^{2}／Σw｜F_o｜^{2}］$^{1/2}$であり、ｗは観察された強度における誤差に基づく適切な重み関数である。差分マップを精密化のあらゆる段階で考察した。水素パラメータは変えることなく、等方性温度因子で理想的と考えられる位置に水素原子を導入した。

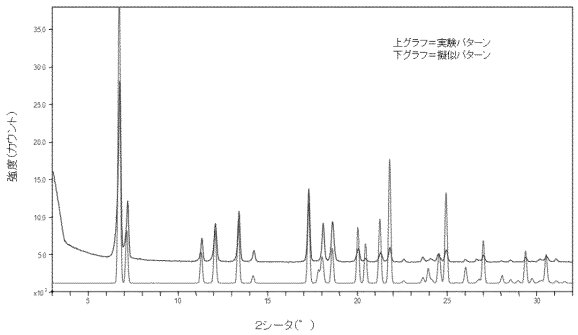
【０５１８】

Ｘ線粉末回折

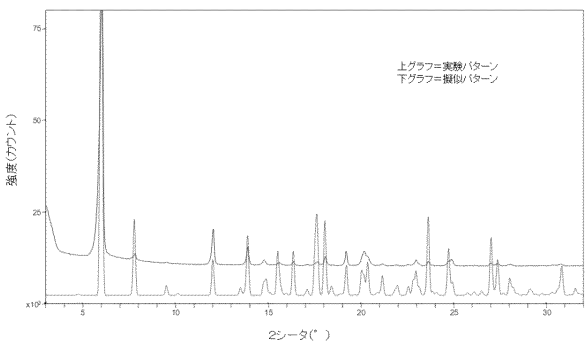
粉末回折データは、４０ｋＶおよび４０ｍＡの管負荷で作動する、密封管Ｃｕ源を備えた、ブルカーＤ８アドバンスシステム（Bruker AXS, Germany）を用いて得られた。その供給源は、標準的な小型のＤ８セイフティ・エンクロージャーにて、３軸Ｄ８ゴニオメーターに取り付けられた。粉末試料はシリコーン製低バックグラウンド試料ホルダー上に均一な薄層にて置かれた（２０ｍｍｘ０．５ｍｍの試料腔で、５１．５ｍｍ）；データを収集する間中、試料ホルダーを回転させた。試料－検出装置の距離は２８０ｍｍであった。データは、少なくとも１０００秒の試料暴露時間で、２～３２°の２シータの範囲において

０．０３°の２シータの工程サイズで集められた。散乱ビームは、リンクスアイ（LynxEye）１次元位置感受的検出装置（ＰＳＤ）を用いて分析された。

【図１】



【図２】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		
Ａ６１Ｋ 31/519	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/519	
Ａ６１Ｋ 31/5377	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	471/04	１０６Ｃ
Ｃ０７Ｄ 401/14	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	487/04	１４３
Ａ６１Ｋ 31/501	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/5377	
Ｃ０７Ｄ 473/00	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	401/14	
Ａ６１Ｋ 31/52	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/501	
Ａ６１Ｋ 31/541	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	473/00	
Ｃ０７Ｄ 519/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/52	
Ａ６１Ｋ 31/496	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/541	
Ａ６１Ｋ 31/506	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	519/00	３１１
Ｃ０７Ｄ 473/32	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/496	
Ａ６１Ｐ 29/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/506	
Ａ６１Ｐ 37/02	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	473/32	
Ａ６１Ｐ 1/04	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00	
Ａ６１Ｐ 11/06	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/02	
Ａ６１Ｐ 37/06	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/04	
Ａ６１Ｐ 11/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/06	
Ａ６１Ｐ 19/02	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/06	
Ａ６１Ｐ 13/12	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/00	
Ａ６１Ｐ 17/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	19/02	
Ａ６１Ｐ 17/06	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00	１０１
Ａ６１Ｐ 25/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	13/12	
Ａ６１Ｐ 25/04	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/00	
Ａ６１Ｐ 19/06	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/06	
Ａ６１Ｐ 43/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/00	
		Ａ６１Ｐ	25/04	
		Ａ６１Ｐ	19/06	
		Ａ６１Ｐ	43/00	１１１

(72)発明者　ジョゼフ・ビー・サンテラ
アメリカ合衆国０８５４３ニュージャージー州プリンストン、ルート２０６アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストルーマイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
(72)発明者　スリーカンタ・ラトナ・クマール
インド５６００９９カルナタカ、バンガロール、ジガニ・リンク・ロード、ボマサンドラ・フォース・フェイズ、ビオコン・パーク、プロット・ナンバーズ２アンド３、シンジーン・インターナショナル・リミテッド内
(72)発明者　ジョン・ブイ・ダンシア
アメリカ合衆国０８５４３ニュージャージー州プリンストン、ルート２０６アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストルーマイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
(72)発明者　ダニエル・エス・ガードナー
アメリカ合衆国０８５４３ニュージャージー州プリンストン、ルート２０６アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストルーマイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
(72)発明者　ベンカトラム・レディ・パイディ
インド５６００９９カルナタカ、バンガロール、ジガニ・リンク・ロード、ボマサンドラ・フォース・フェイズ、ビオコン・パーク、プロット・ナンバーズ２アンド３、シンジーン・インターナショナル・リミテッド内
(72)発明者　サティーシュ・ケサバン・ナイル

インド５６００９９カルナタカ、バンガロール、ジガニ・リンク・ロード、ボマサンドラ・フォース・フェイズ、ビオコン・パーク、プロット・ナンバーズ２アンド３、シンジーン・インターナショナル・リミテッド内
(72)発明者　ジョン・ハインズ
アメリカ合衆国０８５４３ニュージャージー州プリンストン、ルート２０６アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル－マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
(72)発明者　ウー・ホン
アメリカ合衆国０８５４３ニュージャージー州プリンストン、ルート２０６アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル－マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
(72)発明者　ナテサン・ムルゲサン
アメリカ合衆国０８５４３ニュージャージー州プリンストン、ルート２０６アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル－マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
(72)発明者　カンダサミー・サルクナム
インド５６００９９カルナタカ、バンガロール、ジガニ・リンク・ロード、ボマサンドラ・フォース・フェイズ、ビオコン・パーク、プロット・ナンバーズ２アンド３、シンジーン・インターナショナル・リミテッド内
(72)発明者　ピラマナヤガム・アルナカラム
インド５６００９９カルナタカ、バンガロール、ジガニ・リンク・ロード、ボマサンドラ・フォース・フェイズ、ビオコン・パーク、プロット・ナンバーズ２アンド３、シンジーン・インターナショナル・リミテッド内

審査官　伊佐地　公美

(56)参考文献　国際公開第２０１０／０６１９７１（WO，Ａ１）
国際公開第２０１３／１０６６１２（WO，Ａ１）
特表２０１６－５０６３６７（ＪＰ，Ａ）
特表２０１６－５０１１８６（ＪＰ，Ａ）
特表２０１２－５２９５３５（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ
Ａ６１Ｋ
Ａ６１Ｐ
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）