

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7672406号

(P7672406)

(45)発行日 令和7年5月7日(2025.5.7)

(24)登録日 令和7年4月24日(2025.4.24)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 401/04 (2006.01)

C 0 7 D 401/04

C S P

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00

1 1 1

A 6 1 P 19/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/00

A 6 1 P 3/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/00

A 6 1 P 9/08 (2006.01)

A 6 1 P 9/08

請求項の数 20 (全279頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2022-534334(P2022-534334)

(86)(22)出願日 令和2年12月11日(2020.12.11)

(65)公表番号 特表2023-509310(P2023-509310
A)

(43)公表日 令和5年3月8日(2023.3.8)

(86)国際出願番号 PCT/US2020/064493

(87)国際公開番号 WO2021/126693

(87)国際公開日 令和3年6月24日(2021.6.24)

審査請求日 令和5年12月8日(2023.12.8)

(31)優先権主張番号 62/949,854

(32)優先日 令和1年12月18日(2019.12.18)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 519006414

クリネティックス ファーマシューティ
カルズ, インク.アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォル
ニア州 サンディエゴ ラスク・ブールバ
ード 6 0 5 56 0 5 5 Lusk Blvd. San
Diego, California 9
2 1 2 1 U. S. A.

(74)代理人 110003797

弁理士法人清原国際特許事務所

(72)発明者 ハン, シヤンドン

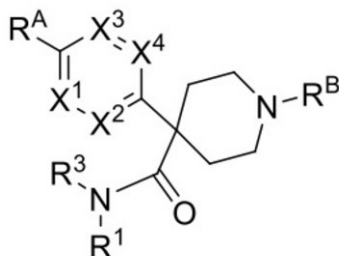
アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォル
ニア州 サンディエゴ バーンズ・キャニ
オン・ロード 1 0 2 2 2 ビルディング
最終頁に続く(54)【発明の名称】 G E M-二置換ピペリジンメラノコルチンサブタイプ-2受容体(MC2R)アンタゴニ
ストおよびその使用

(57)【特許請求の範囲】

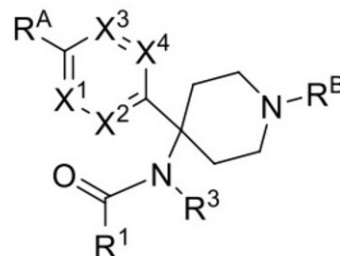
【請求項1】

式(IIa)または式(IIb)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩であっ
て、

【化1】



式(IIa)



式(IIb)

式中、

R^A は、非置換または置換の単環式の6員のヘテロアリール、非置換または置換のフェニル、あるいは非置換または置換の単環式の5員のヘテロアリールであり、ここで、 R^A が置換されている場合、 R^A は、 R^a 、 R^b 、および R^c から選択された1つ、2つ、3つ、または4つの基で置換され、

R^a 、 R^b 、および R^c は独立して、水素、ハロゲン、 $-OR^4$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C(=O)R^7$ 、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、非置換または置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキル、非置換または置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、非置換または置換のフェニル、および非置換または置換のヘテロアリールからなる群から選択され、 R^a 、 R^b 、および R^c の任意の置換された基は、1つ以上の R^6 基で置換され、

あるいは、1つの R^a と1つの R^b は、 R^A の隣接する原子上に存在する場合、 R^a を R^b に接続する介在する原子と一体となって、5員～6員の単環式の炭素環、または5員～6員の単環式の複素環を形成し、ここで、炭素環または複素環は非置換であるか、または1つ以上の R^6 基で置換され、

ここで、 R^a 、 R^b 、または R^c がヘテロアリールのN原子に結合している場合、それは、水素、 $-C(=O)R^7$ 、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、非置換または置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキル、あるいは非置換または置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルであり、

R^B は非置換または置換のフェニル、あるいは非置換または置換の単環式の6員のヘテロアリールであり、ここで、 R^B が置換されている場合、 R^B は、 R^d 、 R^e 、および R^f から選択された1つ、2つ、3つ、または4つの基で置換され、

R^d 、 R^e 、および R^f は独立して、水素、ハロゲン、 $-OR^4$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C(=O)R^7$ 、 $-C(=O)N(R^4)_2$ 、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、非置換または置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキル、非置換または置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、非置換または置換のフェニル、および非置換または置換のヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、 R^d 、 R^e 、および R^f の任意の置換された基は、1つ以上の R^6 基で置換され、

ここで、 R^d 、 R^e 、または R^f がヘテロアリールのN原子に結合している場合、それは、水素、 $-C(=O)R^7$ 、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、非置換または置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキル、あるいは非置換または置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルであり、

X^1 は CR^{11} またはNであり、

X^2 は CR^{12} またはNであり、

X^3 は CR^{13} またはNであり、

X^4 は CR^{14} またはNであり、

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、および R^{14} はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、非置換または置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキル、 $-CN$ 、 $-OR^4$ 、 $-SR^4$ 、 $-CO_2R^4$ 、 $-C(=O)N(R^4)_2$ 、または $-N(R^4)_2$ であり、

R^1 は、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、非置換または置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキル、非置換または置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、非置換または置換の $-(C_1-C_6\text{アルキル})-(C_3-C_6\text{シクロアルキル})$ 、あるいは非置換または置換の $-(C_1-C_6\text{アルキル})-(C_2-C_7\text{ヘテロシクロアルキル})$ であり、ここで、 R^1 の任意の置換された基は、1つ以上のハロゲン、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の単環式複素環、 $-N(R^4)_2$ 、 $-OR^5$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-C(=O)N(R^4)_2$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(=O)R^7$ 、 $-S(=O)_2R^7$ 、 $-NR^4$ 、 $C(=O)R^5$ 、 $-NR^4SO_2R^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、または $-SO_2N(R^4)_2$ で置換され、

R^3 はそれぞれ独立して、水素、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または

置換の C_3-C_6 シクロアルキル、あるいは非置換または置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルであり、

R^4 はそれぞれ独立して、水素、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキル、非置換または置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、非置換または置換のアリール、および非置換または置換のヘテロアリールからなる群から選択され、

あるいは、2つの R^4 は、それらが結合している窒素原子と一体となって、非置換または置換の3員～6員の単環式の複素環を形成し、

R^5 はそれぞれ独立して、水素、置換された C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキル、非置換または置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、非置換または置換のアリール、および非置換または置換のヘテロアリールからなる群から選択され、

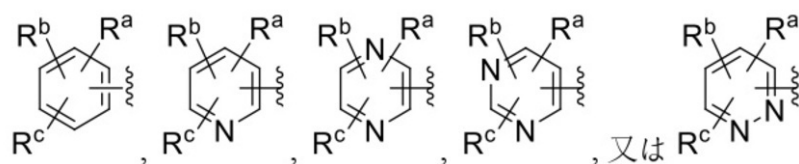
R^6 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、非置換または置換の C_1-C_4 アルキル、非置換または置換の C_1-C_4 アルコキシ、非置換または置換の C_1-C_4 フルオロアルキル、非置換または置換の C_1-C_4 フルオロアルコキシ、非置換または置換の単環式の炭素環、非置換または置換の単環式の複素環、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-CH_2CO_2R^5$ 、 $-C(=O)N(R^4)_2$ 、 $-C(=O)N(R^4)OR^5$ 、 $-CH_2C(=O)N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CH_2N(R^4)_2$ 、 $-C(R^5)_2N(R^4)_2$ 、 $-NR^4C(=O)R^5$ 、 $-CH_2NR^4C(=O)R^5$ 、 $-NR^4C(=O)N(R^5)_2$ 、 $-NR^4C(=O)N(R^4)_2$ 、 $C(R^5)=N(R^4)-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(=O)R^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、または $-SO_2N(R^4)_2$ であり、ならびに、

R^7 はそれぞれ独立して、置換された C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキル、非置換または置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、非置換または置換のフェニル、および非置換または置換のヘテロアリールからなる群から選択される、化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項2】

R^A は、

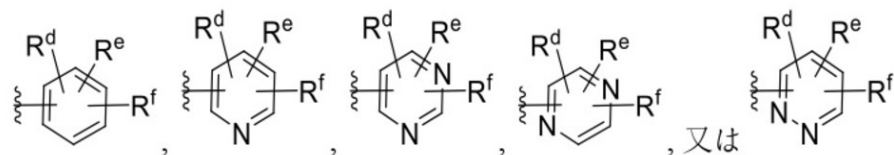
【化2】



であり、および、

R^B は、

【化3】



である、請求項1に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項3】

前記化合物が式(IVa)の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩を有し、

10

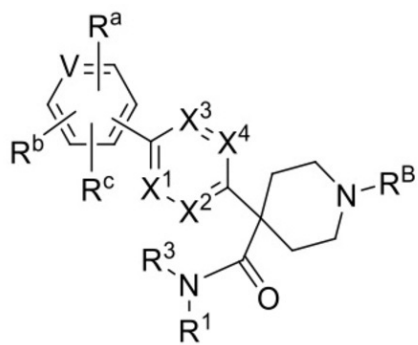
20

30

40

50

【化 4】



式(IVa)

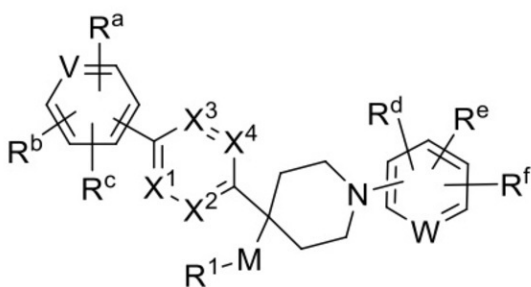
10

ここで、VはCH、CR^a、CR^b、またはNである、請求項1に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 4】

前記化合物が式 (V I) の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩を有し、

【化 5】



式(VI)

20

ここで、VはCH、CR^a、CR^b、またはNであり、および、WはCH、CR^d、CR^e、またはNである、請求項1に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

30

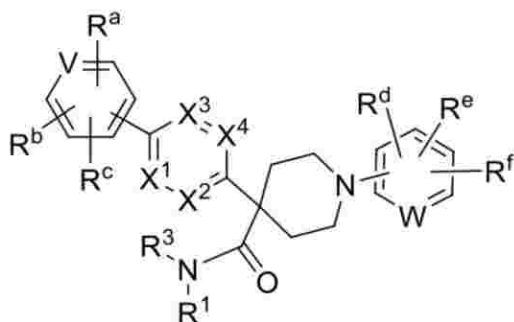
【請求項 5】

前記化合物が式 (V I a)、式 (V I c)、式 (V I b)、式 (V I d)、式 (V I I b)、または式 (V I I e) の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩を有し、

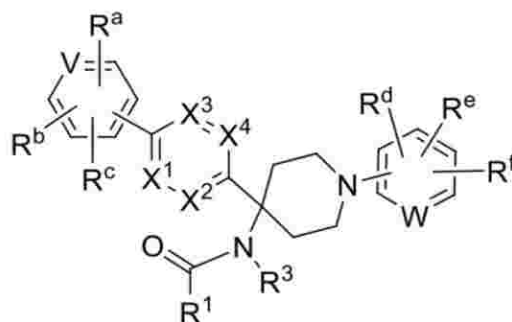
40

50

【化 6】

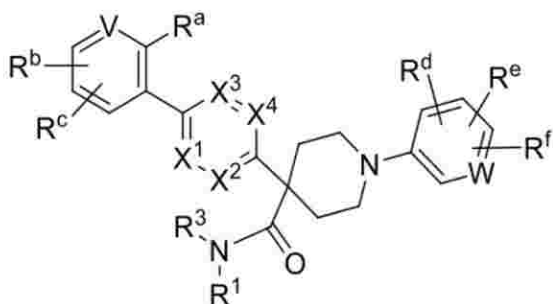


式(VIa)

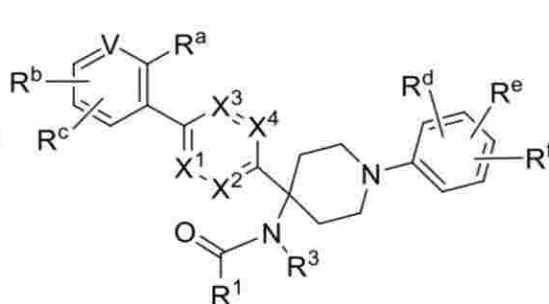


式(VIc)

10

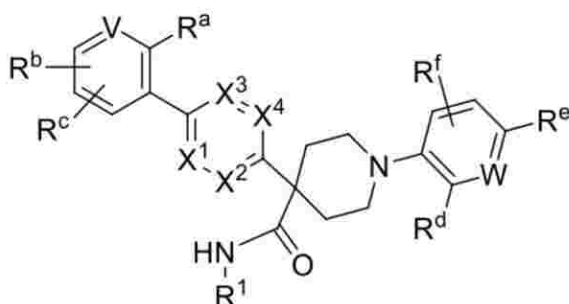


式(VIb)

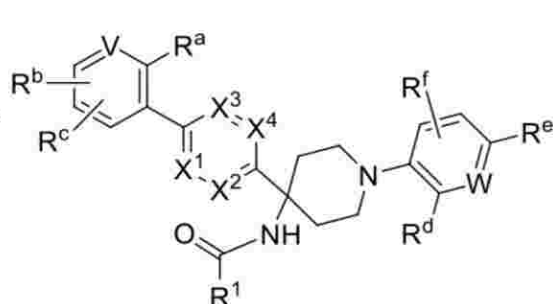


式(VId)

20



式(VIIb)



式(VIIe)

30

ここで、VはCH、CR^a、CR^b、またはNであり、および、WはCH、CR^d、CR^e、またはNである、請求項4に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 6】

R¹は、非置換または置換のC₁ - C₆アルキル、1個のN原子を含有している非置換または置換のC₁ - C₆ヘテロアルキルであり、ここで、R¹の任意の置換された基は、1つ以上のハロゲン、非置換または置換のC₁ - C₆アルキル、非置換または置換の単環式複素環、-N(R⁴)₂、-OR⁵、-CN、-CO₂R⁵、-C(=O)N(R⁴)₂、-SR⁵、-S(=O)R⁷、-S(=O)₂R⁷、-NR⁴C(=O)R⁵、-NR⁴SO₂R⁷、-SO₂R⁷、または-SO₂N(R⁴)₂で置換され、

40

あるいは、R¹は、1～4個のN原子と0または1個のOまたはS原子とを含有している、非置換または置換の単環式の4員、5員、または6員の複素環であり、

あるいは、R¹は、1～2個のN原子を含有している非置換または置換の架橋C₂ - C₇ヘテロシクロアルキルであり、

あるいは、R¹は非置換または置換の-(C₁ - C₆アルキル)-(C₂ - C₇ヘテロシクロアルキル)であり、ヘテロシクロアルキルは、1～4個のN原子と0または1個のOまたはS原子とを含有している、非置換または置換の単環式の4員、5員、または6員のヘテロシクロアルキルである、請求項4に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

50

【請求項 7】

R^1 は 1 個の N 原子を含有している非置換または置換の $C_1 - C_6$ ヘテロアルキルであり、

あるいは、 R^1 は、1 ～ 4 個の N 原子と 0 または 1 個の O または S 原子とを含有している、非置換または置換の単環式の 4 員、5 員、または 6 員の複素環であり、

あるいは、 R^1 は非置換または置換の $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル}) - (C_2 - C_7 \text{ ヘテロシクロアルキル})$ であり、ヘテロシクロアルキルは、1 ～ 4 個の N 原子と 0 または 1 個の O または S 原子とを含有している、非置換または置換の単環式の 4 員、5 員、または 6 員のヘテロシクロアルキルである、請求項 6 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

10

【請求項 8】

X^1 は CH、CF、または N であり、

X^2 は CH、CF、または N であり、

X^3 は CH、CF、または N であり、および、

X^4 は CH、CF、または N である、請求項 4 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 9】

X^1 は N であり、

X^2 は CH であり、

X^3 は CH または CF であり、および、

X^4 は CH である、請求項 4 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

20

【請求項 10】

R^a は、水素、ハロゲン、 $-OR^4$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C(=O)R^7$ 、非置換または置換の $C_1 - C_6$ アルキル、非置換または置換の $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、非置換または置換の $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、および非置換または置換の $C_3 - C_6$ シクロアルキルからなる群から選択され、 R^a の任意の置換された基は、1 つ以上の R^6 基で置換され、

R^b と R^c は独立して、水素、ハロゲン、 $-OR^4$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C(=O)R^7$ 、非置換または置換の $C_1 - C_6$ アルキル、非置換または置換の $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、および非置換または置換の $C_1 - C_6$ ヘテロアルキルからなる群から選択され、 R^b と R^c の任意の置換された基は、1 つ以上の R^6 基で置換され、

30

ここで、 R^a 、 R^b 、または R^c がヘテロアリーの N 原子に結合している場合、それは、水素、 $-C(=O)R^7$ 、あるいは非置換または置換の $C_1 - C_6$ アルキルであり、

R^d は、水素、ハロゲン、 $-OR^4$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^4)_2$ 、非置換または置換の $C_1 - C_6$ アルキル、非置換または置換の $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、非置換または置換の $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、非置換または置換の $C_3 - C_6$ シクロアルキル、非置換または置換の $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキル、非置換または置換のフェニル、非置換または置換の単環式ヘテロアリール、および非置換または置換の二環式ヘテロアリールからなる群から選択され、 R^d の任意の置換された基は、1 つ以上の R^6 基で置換され、ならびに、

R^e と R^f は独立して、水素、ハロゲン、 $-OR^4$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^4)_2$ 、非置換または置換の $C_1 - C_6$ アルキル、非置換または置換の $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、および非置換または置換の $C_1 - C_6$ ヘテロアルキルからなる群から選択され、

40

ここで、 R^d 、 R^e 、または R^f がヘテロアリーの N 原子に結合している場合、それは、水素、 $-C(=O)R^7$ 、あるいは非置換または置換の $C_1 - C_6$ アルキルである、請求項 1 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 11】

R^a は、水素、F、Cl、Br、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH_2CH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH$

50

2 OH、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルからなる群から選択され、

R^b と R^c は独立して、水素、F、Cl、Br、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、および $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ からなる群から選択され、

R^a 、 R^b 、または R^c がヘテロアリールのN原子に結合している場合、それは、水素、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、および $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ であり、

R^d は、水素、F、Cl、Br、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、非置換または置換のシクロプロピル、非置換または置換のシクロブチル、非置換または置換のシクロペンチル、非置換または置換のシクロヘキシル、非置換または置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、非置換または置換のフェニル、非置換または置換の単環式ヘテロアリール、および非置換または置換の二環式ヘテロアリールからなる群から選択され、

R^d の任意の置換された基は、1つ以上の R^6 基で置換され、ならびに、

R^e と R^f は独立して、水素、F、Cl、Br、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、および $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ からなる群から選択され、

ここで、 R^d 、 R^e 、または R^f がヘテロアリールのN原子に結合している場合、それは、水素、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、および $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$

N(CH₃)₂である、請求項1に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項12】

R^Aは、非置換または置換のピリジニル、非置換または置換のフェニル、あるいは非置換または置換のピロリルであり、ここで、R^Aが置換されている場合、R^Aは、R^a、R^b、およびR^cから選択された1つまたは2つの基で置換され、

R^Bは、非置換または置換のフェニル、あるいは非置換または置換のピリジニルであり、ここで、R^Bが置換されている場合、R^Bは、R^d、R^e、およびR^fから選択された1つ、2つ、または3つの基で置換され、

X¹はCHまたはNであり、

X²はCHまたはNであり、

X³はCR¹³またはNであり、

X⁴はCHまたはNであり、

R¹³は、水素、F、Cl、-CH₃、CF₃、-CN、-OR⁴、または-N(R⁴)₂であり、

R¹は1個のN原子を含有している非置換または置換のC₁-C₆ヘテロアルキルであり、ここで、R¹の任意の置換された基は、1つ以上のハロゲン、C₁-C₄アルキル、-N(R⁴)₂、または-OR⁵で置換され、

あるいは、R¹は、非置換または置換のアゼチジニル、非置換または置換のピロリジニル、あるいは非置換または置換のピペリジニルであり、

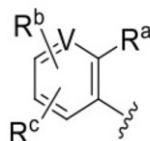
あるいは、R¹は、1~2個のN原子を含有している非置換または置換の架橋C₂-C₇ヘテロシクロアルキルであり、

あるいは、R¹は非置換または置換の-(C₁-C₆アルキル)-(C₂-C₇ヘテロシクロアルキル)であり、ヘテロシクロアルキルは、1~2個のN原子を含有している、非置換または置換の単環式の4員、5員、または6員のヘテロシクロアルキルである、請求項1に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項13】

R^Aは

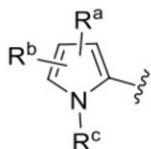
【化7】



であり、

あるいは、R^Aは

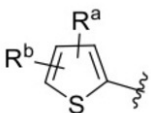
【化8】



であり、

あるいは、R^Aは

【化9】



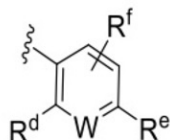
であり、VはCHまたはNであり、

R^a は、水素、ハロゲン、 $-OR^4$ 、 $-CN$ 、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、および非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキルからなる群から選択され、

ならびに、 R^b と R^c は独立して、水素、ハロゲン、 $-OR^4$ 、 $-CN$ 、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、および非置換または置換の C_1-C_6 フルオロアルキルからなる群から選択され、

R^B は、

【化10】



10

であり、 W は CH または N であり、

R^d は、水素、ハロゲン、 $-OR^4$ 、 $-CN$ 、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、および非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキルからなる群から選択され、

ならびに、 R^e と R^f は独立して、水素、ハロゲン、 $-OR^4$ 、 $-CN$ 、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、および非置換または置換の C_1-C_6 フルオロアルキルからなる群から選択され、

20

X^1 は CH 、 CF 、または N であり、

X^2 は CH 、 CF 、または N であり、

X^3 は CH 、 CF 、または N であり、

X^4 は CH 、 CF 、または N であり、

R^1 は、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、1個の N 原子を含有している非置換または置換の C_1-C_6 ヘテロアルキルであり、ここで、 R^1 の任意の置換された基は、1つ以上のハロゲン、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の単環式複素環、 $-N(R^4)_2$ 、 $-OR^5$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-C(=O)N(R^4)_2$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(=O)R^7$ 、 $-S(=O)_2R^7$ 、 $-NR^4C(=O)R^5$ 、 $-NR^4SO_2R^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、または $-SO_2N(R^4)_2$ で置換され、

30

あるいは、 R^1 は、1～4個の N 原子と0または1個の O または S 原子とを含有している、非置換または置換の単環式の4員、5員、または6員の複素環であり、

あるいは、 R^1 は、1～2個の N 原子を含有している非置換または置換の架橋 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルであり、

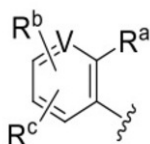
あるいは、 R^1 は非置換または置換の $-(C_1-C_6\text{アルキル})-(C_2-C_7\text{ヘテロシクロアルキル})$ であり、ヘテロシクロアルキルは、1～2個の N 原子を含有している、非置換または置換の単環式の4員、5員、または6員のヘテロシクロアルキルである、請求項1に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項14】

R^A は

40

【化11】



であり、 V は CH または N であり、

R^a は、水素、 F 、 Cl 、 Br 、 $-CN$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、

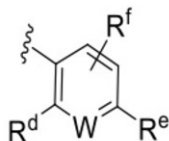
50

—CH₂CH(CH₃)₂、—CH(CH₃)(CH₂CH₃)、—C(CH₃)₃、—CH₂F、—CHF₂、および—CF₃からなる群から選択され、ならびに、

R^bとR^cは独立して、水素、F、Cl、—CH₃、—CH₂F、—CHF₂、—CF₃、—CN、および—OCH₃からなる群から選択され、

R^Bは、

【化12】



10

であり、WはCHまたはNであり、

R^dは、水素、F、Cl、Br、—CN、—OCH₃、—OCH₂CH₃、—CH₃、—CH₂CH₃、—CH₂CH₂CH₃、—CH(CH₃)₂、—CH₂CH₂CH₂CH₃、—CH₂CH(CH₃)₂、—CH(CH₃)(CH₂CH₃)、—C(CH₃)₃、—CH₂F、—CHF₂、および—CF₃からなる群から選択され、

R^eとR^fは独立して、水素、F、Cl、Br、—CH₃、—CH₂F、—CHF₂、—CF₃、—CN、—OH、および—OCH₃からなる群から選択され、

X¹はCHまたはNであり、

X²はCHまたはNであり、

X³はCH、CF、またはNであり、

X⁴はCHまたはNであり、

20

R¹は、非置換または置換のC₁—C₆アルキル、1個のN原子を含有している非置換または置換のC₁—C₆ヘテロアルキルであり、ここで、R¹の任意の置換された基は、1つ以上のハロゲン、非置換または置換のC₁—C₆アルキル、非置換または置換の単環式複素環、—N(R⁴)₂、—OR⁵、—CN、—CO₂R⁵、—C(=O)N(R⁴)₂、—SR⁵、—S(=O)R⁷、—S(=O)₂R⁷、—NR⁴C(=O)R⁵、—NR⁴SO₂R⁷、—SO₂R⁷、または—SO₂N(R⁴)₂で置換され、

あるいは、R¹は、1～4個のN原子と0または1個のOまたはS原子とを含有している、非置換または置換の単環式の4員、5員、または6員の複素環であり、

30

あるいは、R¹は、1～2個のN原子を含有している非置換または置換の架橋C₂—C₇ヘテロシクロアルキルであり、

あるいは、R¹は非置換または置換の—(C₁—C₆アルキル)—(C₂—C₇ヘテロシクロアルキル)であり、ヘテロシクロアルキルは、1～2個のN原子を含有している、非置換または置換の単環式の4員、5員、または6員のヘテロシクロアルキルである、請求項1に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項15】

1—[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]—4-[4-(2-エトキシピリジン-3-イル)フェニル]—N—[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、

40

1—[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]—4-[4-(2-エトキシピリジン-3-イル)フェニル]—N—[(3R)-ピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、

N—(2-アミノエチル)—1—[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]—4-[4-(2-エトキシピリジン-3-イル)フェニル]ピペリジン-4-カルボキサミド、

N—[(2R)-2-アミノプロピル]—1—[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]—4-[4-(2-エトキシピリジン-3-イル)フェニル]ピペリジン-4-カルボキサミド、

N—(3-アミノプロピル)—1—[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]

50

]-4-[4-(2-エトキシピリジン-3-イル)フェニル]ピペリジン-4-カルボキサミド、

N-[(2S)-2-アミノプロピル]-1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[4-(2-エトキシピリジン-3-イル)フェニル]ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[4-(2-エトキシピリジン-3-イル)フェニル]-N-[2-(メチルアミノ)エチル]ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-4-[4-(2-エトキシピリジン-3-イル)フェニル]ピペリジン-4-カルボキサミド、

10

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-N-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-N-[(3R)-ピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、

20

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-N-[(3S)-ピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、

N-(2-アミノエチル)-1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-N-[2-(メチルアミノ)エチル]ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}ピペリジン-4-カルボキサミド、

30

N-(2S)-2-アミノプロピル]-1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}ピペリジン-4-カルボキサミド、

N-(2R)-2-アミノ-3-ヒドロキシプロピル]-1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-N-[(1-メチルアゼチジン-3-イル)メチル]ピペリジン-4-カルボキサミド、

40

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-N-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド、

N-(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イル]-1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-エトキシ-[3,3'-ビピリジン]-6-イル}-N-[(3R)-ピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、

50

1 - [2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - {2'-エトキシ-[3, 3'-ビピリジン] - 6-イル} - N - [(3R) - 1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1 - [2-シアノ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル] - 4 - [4-(2-エトキシピリジン-3-イル)フェニル] - N - [(3R) - 1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1 - [2-シアノ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル] - 4 - {2'-エトキシ-[2, 3'-ビピリジン] - 5-イル} - N - [(3R) - 1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

3 - (4 - {2'-エトキシ-[2, 3'-ビピリジン] - 5-イル} - 4 - {[(3R) - 1-メチルピロリジン-3-イル] カルバモイル} ピペリジン-1-イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド、

1 - [2-シアノ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル] - 4 - {2'-エトキシ-[2, 3'-ビピリジン] - 5-イル} - N - [(3S) - 1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

3 - (4 - {2'-エトキシ-[2, 3'-ビピリジン] - 5-イル} - 4 - {[(3S) - 1-メチルピロリジン-3-イル] カルバモイル} ピペリジン-1-イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド、

N - [(2S) - 2-アミノ-3-ヒドロキシプロピル] - 1 - [2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - {2'-エトキシ-[2, 3'-ビピリジン] - 5-イル} ピペリジン-4-カルボキサミド、

1 - [2-クロロ-6-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - [4-(2-エトキシピリジン-3-イル)フェニル] - N - [(3R) - 1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1 - [2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - [6-(2-エトキシフェニル)ピリジン-3-イル] - N - [(3S) - 1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1 - [2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - [6-(2-エトキシフェニル)ピリジン-3-イル] - N - [(3R) - 1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1 - (2-シアノフェニル) - 4 - {2'-エトキシ-[2, 3'-ビピリジン] - 5-イル} - N - [(3S) - 1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

4 - {2'-エトキシ-[2, 3'-ビピリジン] - 5-イル} - N - [(3S) - 1-メチルピロリジン-3-イル] - 1 - [4-(トリフルオロメチル)フェニル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1 - (4-クロロ-2-シアノフェニル) - 4 - {2'-エトキシ-[2, 3'-ビピリジン] - 5-イル} - N - [(3S) - 1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

4 - {2'-エトキシ-[2, 3'-ビピリジン] - 5-イル} - N - [(3S) - 1-メチルピロリジン-3-イル] - 1 - [5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1 - (4-アセチル-2-シアノフェニル) - 4 - {2'-エトキシ-[2, 3'-ビピリジン] - 5-イル} - N - [(3S) - 1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1 - [2-シアノ-4-(ジフルオロメチル)フェニル] - 4 - {2'-エトキシ-[2, 3'-ビピリジン] - 5-イル} - N - [(3S) - 1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1 - [4-シアノ-2-(トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - {2'-エトキシ-[2, 3'-ビピリジン] - 5-イル} - N - [(3S) - 1-メチルピロリジン-3-イル]

10

20

30

40

50

ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-(2,4-ジシアノフェニル)-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-N-[(3S,4S)*-4-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[3-シアノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-3-イル]-N-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-N-[(2R)-3-ヒドロキシ-2-(メチルアミノ)プロピル]ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(2R)-2-(ジメチルアミノ)-3-ヒドロキシプロピル]-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-N-[(3R,4R)*-4-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-N-[(2S)-3-ヒドロキシ-2-(メチルアミノ)プロピル]ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(2S)-2-(ジメチルアミノ)-3-ヒドロキシプロピル]-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[5-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピラジン-2-イル]-N-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(2-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル]-N-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル)ピリジン-3-イル]-N-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、

4-[6-(1-ベンゾフラン-7-イル)ピリジン-3-イル]-1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{6-[2-(ヒドロキシメチル)フェニル]ピリジン-3-イル}-N-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル]-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(2-エトキシ

10

20

30

40

50

ピリジン-3-イル) ピリダジン-3-イル] -N- [(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[5-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピラジン-2-イル]-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-シアノ-4-(1,1-ジフルオロエチル)フェニル]-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(2-エチルフェニル)ピリジン-3-イル]-N-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

10

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(2,3-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル]-N-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-3-イル]-N-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル]-4-[6-(2-プロポキシフェニル)ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

20

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(3-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル]-N-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(3,5-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル]-N-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(2-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-N-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(2,2-ジフルオロ-2H-1,3-ベンゾジ옥ソール-4-イル)ピリジン-3-イル]-N-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

30

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(2,5-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル]-N-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(2-エトキシ-5-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル]-N-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{6-[1-(3-メチルブチル)-1H-ピラゾール-5-イル]ピリジン-3-イル}-N-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

40

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル]-4-{6-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン-3-イル} ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(2-エトキシ-3-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル]-N-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)ピリジン-3-イル]-N-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

50

1 - [2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - [6-(2-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル] - N - [(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1 - [2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - [4-(2-エトキシピリジン-3-イル) - 3-フルオロフェニル] - N - [(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1 - [2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - [6-(2-エトキシフェニル)ピリジン-3-イル] - N - (1-メチルアゼチジン-3-イル) ピペリジン-4-カルボキサミド、

1 - [2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - N - [(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル] - 4 - {6-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリジン-3-イル} ピペリジン-4-カルボキサミド、

1 - [2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - [6-(2-シアノフェニル)ピリジン-3-イル] - N - [(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1 - [2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - {6-[2-(メトキシメチル)フェニル]ピリジン-3-イル} - N - [(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1 - [2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - [6-(3-メトキシチオフェン-2-イル)ピリジン-3-イル] - N - [(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1 - [2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - [6-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル] - N - [(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1 - [2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - [6-(3-フルオロ-2-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル] - N - [(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1 - [2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - [6-(2-メトキシチオフェン-3-イル)ピリジン-3-イル] - N - [(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1 - [2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - {6-[2-(1,1-ジフルオロエチル)フェニル]ピリジン-3-イル} - N - [(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1 - [2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - [2'-(ジフルオロメトキシ) - [2,3'-ビピリジン] - 5-イル] - N - [(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1 - [2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - {5'-フルオロ-2'-メトキシ - [2,3'-ビピリジン] - 5-イル} - N - [(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1 - [2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - [6-(3,5-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル] - N - [(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1 - [2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - [6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル] - N - [(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1 - [2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - [6-(2-シクロプロポキシフェニル)ピリジン-3-イル] - N - [(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1 - (4-クロロ-2-シアノフェニル) - 4 - [6-(2-エトキシフェニル)ピリジン-3-イル] - N - [(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-

10

20

30

40

50

カルボキサミド、

1 - (4-クロロ-2-シアノフェニル) - 4 - [6 - (2-メトキシフェニル) ピリジン-3-イル] - N - [(3S) - 1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1 - (4-クロロ-2-シアノフェニル) - 4 - [6 - (2-メトキシフェニル) ピリジン-3-イル] - N - (1-メチルアゼチジン-3-イル) ピペリジン-4-カルボキサミド、

1 - (4-クロロ-2-シアノフェニル) - 4 - [6 - (2-エトキシフェニル) ピリジン-3-イル] - N - (1-メチルアゼチジン-3-イル) ピペリジン-4-カルボキサミド、

1 - [2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - [6 - (2-メトキシフェニル) ピリジン-3-イル] - N - (1-メチルアゼチジン-3-イル) ピペリジン-4-カルボキサミド、

1 - (2, 4-ジクロロフェニル) - 4 - [6 - (2-エトキシフェニル) ピリジン-3-イル] - N - [(3S) - 1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1 - (2-シアノ-4-フルオロフェニル) - 4 - [6 - (2-エトキシフェニル) ピリジン-3-イル] - N - [(3S) - 1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1 - [2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - [6 - (2-エトキシフェニル) ピリジン-3-イル] - N - [(3S) - 1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1 - [2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - {2'-メトキシ-[2, 3'-ビピリジン]-5-イル} - N - [(3R) - 1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1 - [2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - [6 - (5-フルオロ-2-メチルフェニル) ピリジン-3-イル] - N - [(3R) - 1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1 - [2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - [6 - (1-メチル-1H-ピロール-2-イル) ピリジン-3-イル] - N - [(3S) - 1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1 - [2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - [6 - (3-フルオロ-2-メトキシフェニル) ピリジン-3-イル] - N - [(3S) - 1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1 - [2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - [6 - (5-フルオロ-2-メトキシフェニル) ピリジン-3-イル] - N - [(3S) - 1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1 - [2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - {5'-フルオロ-2'-メトキシ-[2, 3'-ビピリジン]-5-イル} - N - [(3S) - 1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1 - [2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - [6 - (2-エチルフェニル) ピリジン-3-イル] - N - [(3S) - 1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1 - [2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - [6 - (4-メチルピリミジン-5-イル) ピリジン-3-イル] - N - [(3R) - 1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1 - [2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - [2 - (2-エトキシピリジン-3-イル) ピリミジン-5-イル] - N - [(3S) - 1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1 - [2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - [2 - (2-エトキシ

10

20

30

40

50

ピリジン-3-イル) ピリミジン-5-イル] -N- [(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-エトキシ-3-フルオロ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-N-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-エトキシ-3-フルオロ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-シアノ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-4-{2'-エトキシ-3-フルオロ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-(4-クロロ-2-シアノ-6-フルオロフェニル)-4-[6-(2-エトキシフェニル)ピリジン-3-イル]-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル]-4-[6-(2-メチルチオフェン-3-イル)ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(2-シクロプロピルフェニル)ピリジン-3-イル]-N-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{6-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン-3-イル}-N-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(1-メチル-1H-ピロール-3-イル)ピリジン-3-イル]-N-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(2-メチルフラン-3-イル)ピリジン-3-イル]-N-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル]-4-[6-(2-プロピルフェニル)ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-エチル-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-N-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(2-メトキシチオフェン-3-イル)ピリジン-3-イル]-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(2-メチルフラン-3-イル)ピリジン-3-イル]-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(2-シクロプロピルフェニル)ピリジン-3-イル]-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]-4-[6-(2-メチルチオフェン-3-イル)ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(2-エトキシフェニル)-5-フルオロピリジン-3-イル]-N-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

10

20

30

40

50

1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [6 - (2 - エトキシ
ピリジン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イル] - N - (1 - メチルアゼチジン - 3 - イル

50

) ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-エトキシ-[2, 3'-ビピリジン]-5-イル}-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-メトキシ-[2, 3'-ビピリジン]-5-イル}-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]-4-[6-(1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(2-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル]-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、

4-[6-(2-エトキシフェニル)ピリジン-3-イル]-1-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、

4-[6-(2-アセチルチオフェン-3-イル)ピリジン-3-イル]-1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(2-エチルチオフェン-3-イル)ピリジン-3-イル]-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、

4-[6-(2-シアノ-3-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル]-1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(3-メチル-1, 2-オキサゾール-4-イル)ピリジン-3-イル]-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-4-{2'-エトキシ-[2, 3'-ビピリジン]-5-イル}-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{6-[2-(ジフルオロメチル)フェニル]ピリジン-3-イル}-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]-N-[(3S)-ピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、

4-[6-(5-シアノ-1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]-1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{5'-フルオロ-2'-メトキシ-[2, 3'-ビピリジン]-5-イル}-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル]-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(2-エチルフェニル)ピリジン-3-イル]-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(5-メチル-

10

20

30

40

50

1, 2-オキサゾール-4-イル) ピリジン-3-イル] -N- [(3R)-1-メチル
ピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(1-シクロプ
ロピル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]-N-[(3S)-1-メチ
ルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

4-[4-(2-エトキシピリジン-3-イル)フェニル]-1-[2-メトキシ-4-
(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル
] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(1-メチル-
1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]-N-[(3S)-1-メチルピロリ
ジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

10

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[5-フルオロ-6-
(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]-N-[(3S)-1-
メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[5-フルオロ-6-
(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]-N-[(3S)-1-
メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-(4-クロロ-2-シアノフェニル)-4-[5-フルオロ-6-(1-メチル-1
H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]-N-[(3S)-1-メチルピロリジ
ン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

20

4-[4-(2-エトキシピリジン-3-イル)フェニル]-1-[2-メチル-4-(
トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル]
ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[4-(2-エトキシ
ピリジン-3-イル)フェニル]-N-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル]
ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(2-メトキシ
フェニル)ピリジン-3-イル]-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]
ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(2-メトキシ
チオフェン-3-イル)ピリジン-3-イル]-N-[(3S)-1-メチルピロリジ
ン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

30

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(1-メチル-
1H-ピロール-2-イル)ピリダジン-3-イル]-N-[(3S)-1-メチルピロ
リジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(1-メチル-
1H-ピロール-2-イル)ピリダジン-3-イル]-N-[(3S)-1-メチルピロ
リジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-(4-クロロ-2-シアノフェニル)-4-[6-(1-メチル-1H-ピロール-
2-イル)ピリダジン-3-イル]-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル
] ピペリジン-4-カルボキサミド、

40

1-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(1-メチル
-1H-ピロール-2-イル)ピリダジン-3-イル]-N-[(3S)-1-メチルピ
ロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-エチル-[2,
3'-ビピリジン]-5-イル}-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピ
ペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(1-メチル
-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]-N-[(3S)-1-メチルピロ
リジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

50

4 - [6 - (2 - エトキシフェニル) ピリダジン - 3 - イル] - 1 - [2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(3 S) - 1 - メチルピロリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
1 - [2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [6 - (2 - エトキシフェニル) ピリダジン - 3 - イル] - N - [(3 S) - 1 - メチルピロリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
4 - { [2, 2' - ビピリジン] - 5 - イル } - 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(3 S) - 1 - メチルピロリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - { 3' - メチル - [2, 2' - ビピリジン] - 5 - イル } - N - [(3 R) - 1 - メチルピロリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - { 3' - メトキシ - [2, 2' - ビピリジン] - 5 - イル } - N - [(3 S) - 1 - メチルピロリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - { 2' - メトキシ - [2, 3' - ビピリジン] - 5 - イル } - N - [(3 S) - 1 - メチルピロリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - { 2' - シクロプロピル - [2, 3' - ビピリジン] - 5 - イル } - N - [(3 S) - 1 - メチルピロリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [2' - (ジフルオロメチル) - [2, 3' - ビピリジン] - 5 - イル] - N - [(3 S) - 1 - メチルピロリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [6 - (5 - シクロプロピル - 1, 3 - オキサゾール - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル] - N - [(3 S) - 1 - メチルピロリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [6 - (2 - メトキシフェニル) ピリダジン - 3 - イル] - N - [(3 S) - 1 - メチルピロリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
エチル (3 S) - 3 - { 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - アミド } ピロリジン - 1 - カルボキシレート、
N - [(3 S) - 1 - アセチルピロリジン - 3 - イル] - 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
4 - { 2' - エトキシ - [2, 3' - ビピリジン] - 5 - イル } - 1 - [2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(3 S) - 1 - メチルピロリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
N - [(3 S) - 1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン - 3 - イル] - 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
N - [(3 R) - 1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン - 3 - イル] - 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [6 - (2 - メトキシキノリン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル] - N - [(3 R) - 1 - メチルピロリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 7 - イル) ピリジン - 3 - イル] - N - [(3 R) - 1 - メチルピロ

10

20

30

40

50

リジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)ピリジン-3-イル]-N-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[5-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

4-[6-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル]-1-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル]-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[5-フルオロ-6-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル]-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[5-フルオロ-6-(2-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル]-N-[2-(メチルアミノ)エチル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[5-フルオロ-6-(2-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル]-N-[3-(メチルアミノ)プロピル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-4-[5-フルオロ-6-(2-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-4-[5-フルオロ-6-(2-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

4-[6-(2-エトキシフェニル)-5-フルオロピリジン-3-イル]-1-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

4-{2'-エトキシ-3-フルオロ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-1-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(2-エトキシフェニル)-5-フルオロピリジン-3-イル]-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-エトキシ-3-フルオロ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[5-フルオロ-6-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル]-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

N-(3-アミノプロピル)-1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]-N-[3-(メチルアミノ)プロピル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[3-(ジメチルアミ

10

20

30

40

50

- ノ) プロピル] - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
- 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [6 - (1 - エチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル] - N - [(3 S) - 1 - メチルピロリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
- 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - {3, 5' - ジフルオロ - 2' - メトキシ - [2, 3' - ビピリジン] - 5 - イル} - N - [(3 S) - 1 - メチルピロリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
- 4 - {3, 5' - ジフルオロ - 2' - メトキシ - [2, 3' - ビピリジン] - 5 - イル} - 1 - [2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(3 S) - 1 - メチルピロリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
- 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [6 - (2 - メトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] - N - [(1 - メチルアゼチジン - 3 - イル) メチル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
- 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 4 - [6 - (2 - メトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
- N - {[(2 S) - アゼチジン - 2 - イル] メチル} - 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [6 - (2 - メトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
- 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [6 - (2 - メトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] - N - [2 - (メチルアミノ) エチル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
- 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル] - N - [2 - (メチルアミノ) エチル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
- 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
- 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [6 - (2 - メトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] - N - {[(2 S) - 1 - メチルアゼチジン - 2 - イル] メチル} ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
- N - [(3 S) - 1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3 - イル] - 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [6 - (2 - メトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
- 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル] - N - (1 - メチルアゼチジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
- 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル] - N - [(1 - メチルアゼチジン - 3 - イル) メチル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
- N - {1 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 4 - イル} - 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
- N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 4 - {2' - エトキシ - [2, 3' - ビピリジン] - 5 - イル} - 1 - [2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
- 4 - {2' - エトキシ - [2, 3' - ビピリジン] - 5 - イル} - 1 - [2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [2 - (メチルアミノ) エチル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

- 1 - [2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - N - [2-(ジメチルアミノ)エチル] - 4 - {2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル} ピペリジン-4-カルボキサミド、
- 1 - [2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - {2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル} - N - [2-(メチルアミノ)エチル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
- N - [2-(ジメチルアミノ)エチル] - 4 - [6-(2-エトキシフェニル)ピリジン-3-イル] - 1 - [2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
- 4 - [6-(2-エトキシフェニル)ピリジン-3-イル] - 1 - [2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - N - [2-(メチルアミノ)エチル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
- 1 - [2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - N - [2-(ジメチルアミノ)エチル] - 4 - [6-(2-エトキシフェニル)ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
- 1 - [2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - [6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル] - N - {[(2S) - 1-メチルピロリジン-2-イル] メチル} ピペリジン-4-カルボキサミド、
- 1 - [2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - [6-(2-エトキシフェニル)ピリジン-3-イル] - N - [2-(メチルアミノ)エチル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
- 1 - [2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - [6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル] - N - {[(2R) - ピロリジン-2-イル] メチル} ピペリジン-4-カルボキサミド、
- 1 - [2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - [6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル] - N - {[(2R) - 1-メチルピロリジン-2-イル] メチル} ピペリジン-4-カルボキサミド、
- 1 - [2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - [6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル] - N - [(1S, 3S) - 3-アミノシクロブチル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
- 1 - [2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - [6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル] - N - [(1R, 3R) - 3-アミノシクロブチル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
- N - {[(2S) - アゼチジン-2-イル] メチル} - 1 - [2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - [6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
- N - {[(2R) - アゼチジン-2-イル] メチル} - 1 - [2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - [6-(2-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
- 1 - [2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - N - [(3R, 4S) - 4-フルオロピロリジン-3-イル] - 4 - [6-(2-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
- 1 - [2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - N - [(3R, 4R) - 4-フルオロピロリジン-3-イル] - 4 - [6-(2-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
- 1 - [2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - [6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル] - N - [(1S, 3S) - 3-(ジメチルアミノ)シクロブチル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
- 1 - [2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - [6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル] - N - [(1R, 3R) - 3-(ジメ

10

20

30

40

50

チルアミノ) シクロブチル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (1-メチル-
 1H-ピロール-2-イル) ピリジン-3-イル] -N- { [(2S) -1-メチルアゼ
 チジン-2-イル] メチル} ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -N- [(3R, 4S) -4-
 フルオロ-1-メチルピロリジン-3-イル] -4- [6- (2-メトキシフェニル)
 ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -N- [(3R, 4R) -4-
 フルオロ-1-メチルピロリジン-3-イル] -4- [6- (2-メトキシフェニル)
 ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (2-メトキシ
 フェニル) ピリジン-3-イル] -N- { [(2R) -1-メチルアゼチジン-2-イル
] メチル} ピペリジン-4-カルボキサミド、
 N- [2- (アゼチジン-1-イル) エチル] -1- [2-シアノ-4- (トリフルオロ
 メチル) フェニル] -4- [6- (2-メトキシフェニル) ピリジン-3-イル] ピペリ
 ジン-4-カルボキサミド、
 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -N- { [(2S, 4S) -
 4-フルオロピロリジン-2-イル] メチル} -4- [6- (2-メトキシフェニル) ピ
 リジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -N- { [(2S, 4R) -
 4-フルオロピロリジン-2-イル] メチル} -4- [6- (2-メトキシフェニル) ピ
 リジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
 N- [2- (アゼチジン-1-イル) エチル] -1- [2-シアノ-4- (トリフルオロ
 メチル) フェニル] -4- [6- (1-メチル-1H-ピロール-2-イル) ピリジン-
 3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -N- { [(2S, 4S) -
 4-フルオロ-1-メチルピロリジン-2-イル] メチル} -4- [6- (2-メトキシ
 フェニル) ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -N- { [(2S, 4R) -
 4-フルオロ-1-メチルピロリジン-2-イル] メチル} -4- [6- (2-メトキシ
 フェニル) ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
 rac-1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (1-
 メチル-1H-ピロール-2-イル) ピリジン-3-イル] -N- [(1S, 2S, 4R
) -7-メチル-7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イル] ピペリジン-4-
 カルボキサミド、
 rac-1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (2-
 メトキシフェニル) ピリジン-3-イル] -N- [(1S, 2S, 4R) -7-メチル-
 7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -N- [(3S) -1, 3-
 ジメチルピロリジン-3-イル] -4- [6- (1-メチル-1H-ピロール-2-イル
) ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
 N- [2- (ジメチルアミノ) エチル] -1- [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチ
 ル) フェニル] -4- [6- (2-メトキシフェニル) ピリジン-3-イル] ピペリジン
 -4-カルボキサミド、
 1- [2-クロロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -N- [2- (ジメチルアミ
 ノ) エチル] -4- [6- (2-メトキシフェニル) ピリジン-3-イル] ピペリジン-
 4-カルボキサミド、
 1- [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (2-メトキ
 シフェニル) ピリジン-3-イル] -N- [2- (メチルアミノ) エチル] ピペリジン-
 4-カルボキサミド、

10

20

30

40

50

1 - [2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - [6-(2-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル] - N - [2-(メチルアミノ)エチル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

r a c - N - [(1R, 2S) - 2-アミノシクロプロピル] - 1 - [2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - [6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

r a c - N - [(1R, 2R) - 2-アミノシクロプロピル] - 1 - [2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - [6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1 - [2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - N - [(2R) - 1-(ジメチルアミノ)プロパン-2-イル] - 4 - [6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

10

1 - [2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - N - [(2S) - 1-(ジメチルアミノ)プロパン-2-イル] - 4 - [6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1 - [2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - N - {3-[(ジメチルアミノ)メチル] オキセタン-3-イル} - 4 - [6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1 - [2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - N - { [1-(ジメチルアミノ)シクロプロピル] メチル } - 4 - [6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

20

1 - [2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - N - [(3S, 4S) - 4-(ジメチルアミノ)オキソラン-3-イル] - 4 - [6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1 - [2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - N - {2-[エチル(メチル)アミノ]エチル} - 4 - [6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1 - [2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - N - {2-[シクロプロピル(メチル)アミノ]エチル} - 4 - [6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

30

r a c - 1 - [2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - N - [(3S, 4R) - 4-メトキシ-1-メチルピロリジン-3-イル] - 4 - [6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

r a c - 1 - [2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - N - [(3R, 4R) - 4-メトキシ-1-メチルピロリジン-3-イル] - 4 - [6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1 - [2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - N - [(3R, 4R) - 4-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-3-イル] - 4 - [6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1 - [2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - N - [(3S, 4S) - 4-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-3-イル] - 4 - [6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

40

N - [2-(ジメチルアミノ)エチル] - 1 - [2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - {2'-メトキシ-[2, 3'-ビピリジン] - 5-イル} ピペリジン-4-カルボキサミド、

1 - [2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - {2'-メトキシ-[2, 3'-ビピリジン] - 5-イル} - N - [2-(メチルアミノ)エチル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1 - [2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - N - [2-(ジメチルアミノ)エチル] - 4 - {2'-メトキシ-[2, 3'-ビピリジン] - 5-イル} ピペリジン

50

ー 4 - カルボキサミド、

1 - [2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - {2' - メトキシ - [2, 3' - ビピリジン] - 5 - イル} - N - [2 - (メチルアミノ) エチル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(2R) - 2 - (ジメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - [6 - (1 - メチル - 1H - ピロール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 1 - [2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [6 - (1 - メチル - 1H - ピロール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - {[(2S, 4S) - 4 - フルオロ - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル] メチル} - 4 - [6 - (1 - メチル - 1H - ピロール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - {[(2S, 4R) - 4 - フルオロ - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル] メチル} - 4 - [6 - (1 - メチル - 1H - ピロール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - {[(2S) - 4, 4 - ジフルオロ - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル] メチル} - 4 - [6 - (1 - メチル - 1H - ピロール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - {[(2R) - 4, 4 - ジフルオロ - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル] メチル} - 4 - [6 - (1 - メチル - 1H - ピロール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

1 - [2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [6 - (1 - メチル - 1H - ピロール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル] - N - [2 - (メチルアミノ) エチル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

1 - [2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 4 - [6 - (1 - メチル - 1H - ピロール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

1 - [2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [6 - (1 - メチル - 1H - ピロール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル] - N - [2 - (メチルアミノ) エチル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 4 - {2' - エトキシ - 3 - フルオロ - [2, 3' - ビピリジン] - 5 - イル} - 1 - [2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 1 - [2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [5 - フルオロ - 6 - (2 - メトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

1 - [2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 4 - [5 - フルオロ - 6 - (2 - メトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

4 - {2' - エトキシ - 3 - フルオロ - [2, 3' - ビピリジン] - 5 - イル} - 1 - [2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [2 - (メチルアミノ) エチル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

1 - [2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 4 - {2' - エトキシ - 3 - フルオロ - [2, 3' - ビピリジン] - 5 - イル} ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 4 - [6 - (2 - エトキシフェニル) - 5 - フルオロピリジン - 3 - イル] - 1 - [2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

4 - [6 - (2 - エトキシフェニル) - 5 - フルオロピリジン - 3 - イル] - 1 - [2 -

10

20

30

40

50

フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[2-(メチルアミノ)エチル]
]ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[2-(ジメチルアミ
ノ)エチル]-4-[6-(2-エトキシフェニル)-5-フルオロピリジン-3-イル]
]ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(2-エトキシ
フェニル)-5-フルオロピリジン-3-イル]-N-[2-(メチルアミノ)エチル]
ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[5-フルオロ-6
-(2-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル]-N-[2-(メチルアミノ)エチル]
]ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[5-フルオロ-6-
(2-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル]-N-[2-(メチルアミノ)エチル]
ピペリジン-4-カルボキサミド、

N-[(2S)-1-(ジメチルアミノ)プロパン-2-イル]-1-[2-フルオロ-
4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-メトキシ-[2,3'-ビピリジン]
}-5-イル}ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(2S)-1-(ジ
メチルアミノ)プロパン-2-イル]-4-{2'-メトキシ-[2,3'-ビピリジン]
}-5-イル}ピペリジン-4-カルボキサミド、

N-[(2S)-1-(ジメチルアミノ)プロパン-2-イル]-1-[2-フルオロ-
4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(1-メチル-1H-ピロール-2-
イル)ピリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(1-メチル
-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]-N-[(2S)-1-(メチルア
ミノ)プロパン-2-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-エトキシ-3-
フルオロ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-N-[2-(メチルアミノ)エチル]
ピペリジン-4-カルボキサミド、

N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-4-{3-フルオロ-2'-メトキシ-[2,3'
'-ビピリジン]-5-イル}-1-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニ
ル]ピペリジン-4-カルボキサミド、

4-{3-フルオロ-2'-メトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-1-[2-
フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[2-(メチルアミノ)エチ
ル]ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[2-(ジメチルアミ
ノ)エチル]-4-{3-フルオロ-2'-メトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}
}ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{3-フルオロ-2'-
メトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-N-[2-(メチルアミノ)エチル]
ピペリジン-4-カルボキサミド、

N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-1-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチ
ル)フェニル]-4-[5-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)
ピリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[5-フルオロ-6
-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]-N-[2-(メチ
ルアミノ)エチル]ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-メトキシ-[
2,3'-ビピリジン]-5-イル}-N-[(2S)-1-(メチルアミノ)プロパン-
2-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、

10

20

30

40

50

1 - [2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - {2'-エトキシ-[2, 3'-ビピリジン] - 5-イル} - N - [(2S) - 1-(メチルアミノ)プロパン-2-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1 - [2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - N - [2-(ジメチルアミノ)エチル] - 4 - {2'-エトキシ-3-フルオロ-[2, 3'-ビピリジン] - 5-イル} ピペリジン-4-カルボキサミド、

1 - [2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - N - [2-(ジメチルアミノ)エチル] - 4 - [5-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1 - [2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - [5-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル] - N - [2-(メチルアミノ)エチル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

10

1 - [2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - {2'-エトキシ-3-フルオロ-[2, 3'-ビピリジン] - 5-イル} - N - [2-(メチルアミノ)エチル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

N - [(2S) - 1-(ジメチルアミノ)プロパン-2-イル] - 4 - {2'-エトキシ-3-フルオロ-[2, 3'-ビピリジン] - 5-イル} - 1 - [2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1 - [2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - N - [(2S) - 1-(ジメチルアミノ)プロパン-2-イル] - 4 - {2'-エトキシ-[2, 3'-ビピリジン] - 5-イル} ピペリジン-4-カルボキサミド、

20

1 - [2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - {2'-エトキシ-[2, 3'-ビピリジン] - 5-イル} - N - [(2S) - 1-(メチルアミノ)プロパン-2-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

4 - {2'-エトキシ-3-フルオロ-[2, 3'-ビピリジン] - 5-イル} - 1 - [2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - N - [(2S) - 1-(メチルアミノ)プロパン-2-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1 - [2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - [6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル] - N - [(2S) - 1-(メチルアミノ)プロパン-2-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

30

N - [(2S) - 1-(ジメチルアミノ)プロパン-2-イル] - 4 - {2'-エトキシ-[2, 3'-ビピリジン] - 5-イル} - 1 - [2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1 - (2, 4-ジクロロフェニル) - N - [(2S) - 1-(ジメチルアミノ)プロパン-2-イル] - 4 - {2'-エトキシ-[2, 3'-ビピリジン] - 5-イル} ピペリジン-4-カルボキサミド、

1 - [2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - N - [(2S) - 1-(ジメチルアミノ)プロパン-2-イル] - 4 - {2'-エトキシ-3-フルオロ-[2, 3'-ビピリジン] - 5-イル} ピペリジン-4-カルボキサミド、

1 - [2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - {2'-エトキシ-3-フルオロ-[2, 3'-ビピリジン] - 5-イル} - N - [(2S) - 1-(メチルアミノ)プロパン-2-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

40

4 - {2'-エトキシ-[2, 3'-ビピリジン] - 5-イル} - 1 - [2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - N - [(2S) - 1-(メチルアミノ)プロパン-2-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1 - (2, 4-ジクロロフェニル) - 4 - {2'-エトキシ-[2, 3'-ビピリジン] - 5-イル} - N - [(2S) - 1-(メチルアミノ)プロパン-2-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1 - (4-クロロ-2-シアノフェニル) - 4 - {2'-エトキシ-3-フルオロ-[2, 3'-ビピリジン] - 5-イル} - N - [(2S) - 1-(メチルアミノ)プロパン-2-

50

イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(2S)-1-(ジメチルアミノ)プロパン-2-イル]-4-[5-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-(4-クロロ-2-シアノフェニル)-N-[(2S)-1-(ジメチルアミノ)プロパン-2-イル]-4-{2'-エトキシ-3-フルオロ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[5-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]-N-[(2S)-1-(メチルアミノ)プロパン-2-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(2-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル]-N-{[(2S)-4-メチルモルホリン-2-イル]メチル}ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(2-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル]-N-{[(3S)-4-メチルモルホリン-3-イル]メチル}ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(2-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル]-N-{[(3R)-4-メチルモルホリン-3-イル]メチル}ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(2-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル]-N-{[(2R)-4-メチルモルホリン-2-イル]メチル}ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-4-[6-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(2S)-2-(ジメチルアミノ)プロピル]-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(2R)-2-(ジメチルアミノ)プロピル]-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(2R)-2-(ジメチルアミノ)-3-ヒドロキシプロピル]-4-{2'-エトキシ-3-フルオロ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}ピペリジン-4-カルボキサミド、

N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-4-[6-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル]-1-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-4-カルボキサミド、

2-{4-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]-4-[4-(2-エトキシピリジン-3-イル)フェニル]ピペリジン-1-イル}-5-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、

1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[4-(2-エトキシピリジン-3-イル)フェニル]ピペリジン-4-イル N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]カルバメート、

3-アミノ-N-{1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[4-(2-エトキシピリジン-3-イル)フェニル]ピペリジン-4-イル}プロパンアミド、

3-アミノ-N-{1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}ピペリジン-4-イル}プロパンアミド、

N-{1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-エトキシ

10

20

30

40

50

ー [2, 3'-ビピリジン] - 5-イル} ピペリジン-4-イル} - 3- (メチルアミノ) プロパンアミド、

(3 R) - N - {1 - [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - {2'-エトキシ- [2, 3'-ビピリジン] - 5-イル} ピペリジン-4-イル} ピロリジン-3-カルボキサミド、

(3 R) - N - {1 - [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - {2'-エトキシ- [2, 3'-ビピリジン] - 5-イル} ピペリジン-4-イル} - 1-メチルピロリジン-3-カルボキサミド、

(3 S) - N - {1 - [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - {2'-エトキシ- [2, 3'-ビピリジン] - 5-イル} ピペリジン-4-イル} ピロリジン-3-カルボキサミド、

10

(3 S) - N - {1 - [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - {2'-エトキシ- [2, 3'-ビピリジン] - 5-イル} ピペリジン-4-イル} - 1-メチルピロリジン-3-カルボキサミド、

N - {1 - [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - {2'-エトキシ- [2, 3'-ビピリジン] - 5-イル} ピペリジン-4-イル} - 3- (ジメチルアミノ) プロパンアミド、

(2 S) - N - {1 - [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [4- (2-エトキシピリジン-3-イル) フェニル] ピペリジン-4-イル} - 1-メチルピロリジン-2-カルボキサミド、

20

(3 R) - 1-メチルピロリジン-3-イル N - {1 - [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [4- (2-エトキシピリジン-3-イル) フェニル] ピペリジン-4-イル} カルバメート、

(3 S) - 1-メチルピロリジン-3-イル N - {1 - [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [4- (2-エトキシピリジン-3-イル) フェニル] ピペリジン-4-イル} カルバメート、

2 - (4 - {2'-エトキシ- [2, 3'-ビピリジン] - 5-イル} - 4 - [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] ピペリジン-1-イル) - 5- (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル、

2 - (4 - {2'-エトキシ- [2, 3'-ビピリジン] - 5-イル} - 4 - {[2- (メチルアミノ) エチル] アミノ} ピペリジン-1-イル) - 5- (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル、

30

N - {1 - [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [4- (2-エトキシピリジン-3-イル) フェニル] ピペリジン-4-イル} - 1-メチルアゼチジン-3-カルボキサミド、

(2 R) - N - {1 - [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [4- (2-エトキシピリジン-3-イル) フェニル] ピペリジン-4-イル} - 1-メチルピロリジン-2-カルボキサミド、

(3 S) - 1-メチルピロリジン-3-イル N - {1 - [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - {2'-エトキシ- [2, 3'-ビピリジン] - 5-イル} ピペリジン-4-イル} カルバメート、

40

1 - {1 - [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - {2'-エトキシ- [2, 3'-ビピリジン] - 5-イル} ピペリジン-4-イル} - 3- [(3 R) - 1-メチルピロリジン-3-イル] ウレア、

1 - {1 - [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - {2'-エトキシ- [2, 3'-ビピリジン] - 5-イル} ピペリジン-4-イル} - 3- [(3 S) - 1-メチルピロリジン-3-イル] ウレア、

(3 R) - N - {1 - [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - {2'-エトキシ- [2, 3'-ビピリジン] - 5-イル} ピペリジン-4-イル} - 3- (メチルアミノ) ピロリジン-1-カルボキサミド、

50

(3 R) - 1 - メチルピロリジン - 3 - イル N - { 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフル
 オロメチル) フェニル] - 4 - { 2' - エトキシ - [2, 3' - ビピリジン] - 5 - イル }
 ピペリジン - 4 - イル } カルバメート、
N - { 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - { 2' - エトキシ
 - [2, 3' - ビピリジン] - 5 - イル } ピペリジン - 4 - イル } - 3 - (メチルアミノ)
 アゼチジン - 1 - カルボキサミド、
(3 S) - N - { 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - { 2'
 - エトキシ - [2, 3' - ビピリジン] - 5 - イル } ピペリジン - 4 - イル } - 3 - (メチ
 ルアミノ) ピロリジン - 1 - カルボキサミド、
N - [1 - (4 - クロロ - 2 - シアノフェニル) - 4 - [6 - (2 - エトキシフェニル)
 ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - イル] - 1 - メチルアゼチジン - 3 - カルボキサ
 ミド、
N - { 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - { 2' - エトキシ
 - [2, 3' - ビピリジン] - 5 - イル } ピペリジン - 4 - イル } - 2 - (ジメチルアミノ
) アセトアミド、
(3 S) - N - { 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [6
 - (2 - エトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - イル } - 1 - メチル
 ピロリジン - 3 - カルボキサミド、
(3 S) - N - [1 - (4 - クロロ - 2 - シアノフェニル) - 4 - [6 - (2 - エトキシ
 フェニル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - イル] - 1 - メチルピロリジン - 3 -
 カルボキサミド、
(3 R) - N - [1 - (4 - クロロ - 2 - シアノフェニル) - 4 - [6 - (2 - エトキシ
 フェニル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - イル] - 1 - メチルピロリジン - 3 -
 カルボキサミド、
N - [1 - (4 - クロロ - 2 - シアノフェニル) - 4 - [6 - (2 - エトキシフェニル)
 ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - イル] - 3 - (ジメチルアミノ) プロパンアミド、
N - [1 - (4 - クロロ - 2 - シアノフェニル) - 4 - [6 - (2 - エトキシフェニル)
 ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - イル] - 2 - (ジメチルアミノ) アセトアミド、
N - { 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - { 2' - エトキシ
 - [2, 3' - ビピリジン] - 5 - イル } ピペリジン - 4 - イル } - 1 - メチルアゼチジン
 - 3 - カルボキサミド、
(3 R) - N - { 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [6
 - (2 - エトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - イル } - 1 - メチル
 ピロリジン - 3 - カルボキサミド、
N - { 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [6 - (2 - エ
 トキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - イル } - 2 - (ジメチルアミノ
) アセトアミド、
N - { 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [6 - (2 - エ
 トキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - イル } - 1 - メチルアゼチジン
 - 3 - カルボキサミド、
N - { 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [6 - (2 - エ
 トキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - イル } - 3 - (ジメチルアミノ
) プロパンアミド、
N - [1 - (4 - クロロ - 2 - シアノフェニル) - 4 - { 2' - エトキシ - [2, 3' - ビ
 ピリジン] - 5 - イル } ピペリジン - 4 - イル] - 1 - メチルアゼチジン - 3 - カルボキ
 サミド、
N - [1 - (4 - クロロ - 2 - シアノフェニル) - 4 - { 2' - エトキシ - [2, 3' - ビ
 ピリジン] - 5 - イル } ピペリジン - 4 - イル] - 2 - (ジメチルアミノ) アセトアミド、
(3 S) - N - [1 - (4 - クロロ - 2 - シアノフェニル) - 4 - { 2' - エトキシ - [2
 , 3' - ビピリジン] - 5 - イル } ピペリジン - 4 - イル] - 1 - メチルピロリジン - 3 -

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

トキシフェニル) ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-イル} - 3 - [(3R) - 1-メチルピロリジン-3-イル] ウレア、

2 - (ジメチルアミノ) エチル N - {1 - [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [6 - (2-メトキシフェニル) ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-イル} カルバメート、

1 - {1 - [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [6 - (2-メトキシフェニル) ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-イル} - 3 - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] ウレア、

1 - {1 - [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [6 - (2-メトキシフェニル) ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-イル} - 3 - (1-メチルアゼチジン-3-イル) ウレア、

(3R) - N - {1 - [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [6 - (2-メトキシフェニル) ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-イル} - 1-メチルピロリジン-3-カルボキサミド、

N - {1 - [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [5-フルオロ-6 - (2-メトキシフェニル) ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-イル} - 2 - (ジメチルアミノ) アセトアミド、

N - {1 - [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [5-フルオロ-6 - (2-メトキシフェニル) ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-イル} - 3 - (ジメチルアミノ) プロパンアミド、

N - {1 - [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [5-フルオロ-6 - (2-メトキシフェニル) ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-イル} - 3 - (メチルアミノ) プロパンアミド、および、

N - {1 - [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [6 - (2-エトキシピリジン-3-イル) ピリダジン-3-イル] ピペリジン-4-イル} - 3 - (ジメチルアミノ) プロパンアミド、

から選択された化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 16】

N - {1 - [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [5-フルオロ-6 - (2-メトキシフェニル) ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-イル} - 3 - (ジメチルアミノ) プロパンアミド、

である化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 17】

前記化合物は、N - {1 - [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [5-フルオロ-6 - (2-メトキシフェニル) ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-イル} - 3 - (ジメチルアミノ) プロパンアミドである、請求項 16 に記載の化合物。

【請求項 18】

前記化合物は、N - {1 - [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [5-フルオロ-6 - (2-メトキシフェニル) ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-イル} - 3 - (ジメチルアミノ) プロパンアミドの薬学的に許容可能な塩である、請求項 16 に記載の化合物。

【請求項 19】

請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 つの化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩、および少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 20】

哺乳動物のクッシング症候群、異所性クッシング症候群、先天性副腎過形成 (CAH) を処置に使用するための、または、哺乳動物の副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) の分泌を減少させるための薬剤の製造における、請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩の使用。

【発明の詳細な説明】

10

20

30

40

50

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2019年12月18日に出願された米国仮特許出願第62／949,854号の利益を主張するものであり、当該文献は参照により全体として本明細書に組み込まれる。

【0002】

技術分野

本明細書には、1つ以上のメラノコルチン受容体の活性を調節する化合物、上記化合物を作る方法、上記化合物を含む医薬組成物と製剤、およびメラノコルチンサブタイプ2受容体(MC2R)活性を調節することから利益を得ることになる疾病、疾患、または障害の処置において上記化合物を使用する方法が記載されている。

【背景技術】

【0003】

メラノコルチン受容体は、異なるメラノコルチンペプチドの副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)により選択的に活性化されるGタンパク質共役型受容体(GPCR)ファミリー(MC1R、MC2R、MC3R、MC4R、および、MC5R)と、プロオピオメラノコルチンホルモン、すなわち、POMCからタンパク質分解的に由来するメラノコルチンペプチド α -、 β -、 γ -メラノサイト刺激ホルモン(α -MSH、 β -MSH、および γ -MSH)を形成する。ACTHは、副腎グルココルチコイドの合成と分泌の主要な調節因子であり、MC2Rにのみ親和性を有する39アミノ酸ペプチドである。ACTHは、この視床下部-下垂体-副腎(HPA)軸の中心的な役割を果たすものとして、ストレス刺激に応答して下垂体から分泌され、副腎で作用してコルチゾールの合成と分泌を促進する。MC2Rの調節は、メラノコルチン受容体の活性を調節することで恩恵を受けることになる症状、疾患、または障害の治療にとって魅力的である。

【発明の概要】

【0004】

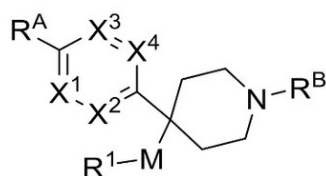
本明細書に記載される化合物は、メラノコルチン受容体モジュレーター化合物である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、メラノコルチン受容体サブタイプのタンパク質の1つ以上を調節する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、メラノコルチン受容体サブタイプのタンパク質の2つ以上を調節する。いくつかの実施形態では、本明細書で記載される化合物は、MC2Rを調節する。

【0005】

1つの態様において、式(I)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が本明細書に記載され、

【0006】

【化1】



式(I)

式中、

R^A は非置換または置換のヘテロアリール、あるいは非置換または置換のアリールであり、ここで、 R^A が置換されている場合、 R^A は、 R^a 、 R^b 、および R^c から選択された1つ、2つ、3つ、または4つの基で置換され、

R^a 、 R^b 、および R^c は独立して、水素、ハロゲン、 $-OR^4$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^4)$

2、 $-C(=O)R^7$ 、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、非置換または置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキル、非置換または置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、非置換または置換のフェニル、および非置換または置換のヘテロアリールからなる群から選択され、 R^a 、 R^b 、および R^c の任意の置換された基は、1つ以上の R^6 基で置換され、あるいは、1つの R^a と1つの R^b は、 R^A の隣接する原子上に存在する場合、 R^a を R^b に接続する介在する原子と一体となって、5員～6員の単環式の炭素環、または5員～6員の単環式の複素環を形成し、ここで、炭素環または複素環は非置換であるか、または1つ以上の R^6 基で置換され、

ここで、 R^a 、 R^b 、または R^c がヘテロアリールのN原子に結合している場合、それは、水素、 $-C(=O)R^7$ 、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、非置換または置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキル、あるいは非置換または置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルであり、

R^B は非置換または置換のアリール、あるいは非置換または置換のヘテロアリールであり、ここで、 R^B が置換されている場合、 R^B は、 R^d 、 R^e 、および R^f から選択された1つ、2つ、3つ、または4つの基で置換され、

R^d 、 R^e 、および R^f は独立して、水素、ハロゲン、 $-OR^4$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C(=O)R^7$ 、 $-C(=O)N(R^4)_2$ 、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、非置換または置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキル、非置換または置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、非置換または置換のフェニル、および非置換または置換のヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、 R^d 、 R^e 、および R^f の任意の置換された基は、1つ以上の R^6 基で置換され、

ここで、 R^d 、 R^e 、または R^f がヘテロアリールのN原子に結合している場合、それは、水素、 $-C(=O)R^7$ 、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、非置換または置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキル、あるいは非置換または置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルであり、

X^1 は CR^{11} またはNであり、

X^2 は CR^{12} またはNであり、

X^3 は CR^{13} またはNであり、

X^4 は CR^{14} またはNであり、

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、および R^{14} はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、非置換または置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキル、 $-CN$ 、 $-OR^4$ 、 $-SR^4$ 、 $-CO_2R^4$ 、 $-C(=O)N(R^4)_2$ 、または $-N(R^4)_2$ であり、

Mは、 $-(C=O)-$ 、 $-NR^3-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2-$ 、 $*-NR^3-(C=O)-$ 、 $*-(C=O)-NR^3-$ 、 $*-O-(C=O)NR^3-$ 、 $*-NR^3-(C=O)O-$ 、 $-NR^3-(C=O)NR^3-$ 、 $*-NR^3(SO_2)-$ 、 $*-SO_2NR^3-$ 、または5員の複素環であり、ここで、*は R^1 への結合点を示し、

R^1 は、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、非置換または置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキル、非置換または置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、非置換または置換の $-(C_1-C_6\text{アルキル})-(C_3-C_6\text{シクロアルキル})$ 、あるいは非置換または置換の $-(C_1-C_6\text{アルキル})-(C_2-C_7\text{ヘテロシクロアルキル})$ であり、ここで、 R^1 の任意の置換された基は、1つ以上のハロゲン、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の単環式複素環、 $-N(R^4)_2$ 、 $-OR^5$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-C(=O)N(R^4)_2$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(=O)R^7$ 、 $-S(=O)_2R^7$ 、 $-NR^4$

10

20

30

40

50

$C(=O)R^5$ 、 $-NR^4SO_2R^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、または $-SO_2N(R^4)_2$ で置換され、

R^3 はそれぞれ独立して、水素、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキル、あるいは非置換または置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルであり、

R^4 はそれぞれ独立して、水素、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキル、非置換または置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、非置換または置換のアリール、および非置換または置換のヘテロアリールからなる群から選択され、

あるいは、2つの R^4 は、それらが結合している窒素原子と一体となって、非置換または置換の3員～6員の単環式の複素環を形成し、

R^5 はそれぞれ独立して、水素、置換された C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキル、非置換または置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、非置換または置換のアリール、および非置換または置換のヘテロアリールからなる群から選択され、

R^6 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、非置換または置換の C_1-C_4 アルキル、非置換または置換の C_1-C_4 アルコキシ、非置換または置換の C_1-C_4 フルオロアルキル、非置換または置換の C_1-C_4 フルオロアルコキシ、非置換または置換の単環式の炭素環、非置換または置換の単環式の複素環、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-CH_2CO_2R^5$ 、 $-C(=O)N(R^4)_2$ 、 $-C(=O)N(R^4)OR^5$ 、 $-CH_2C(=O)N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CH_2N(R^4)_2$ 、 $-C(R^5)_2N(R^4)_2$ 、 $-NR^4C(=O)R^5$ 、 $-CH_2NR^4C(=O)R^5$ 、 $-NR^4C(=O)N(R^5)_2$ 、 $-NR^4C(=O)N(R^4)_2$ 、 $C(R^5)=N(R^4)-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(=O)R^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、または $-SO_2N(R^4)_2$ であり、ならびに、

R^7 はそれぞれ独立して、置換された C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキル、非置換または置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、非置換または置換のフェニル、および非置換または置換のヘテロアリールからなる群から選択される。

【0007】

同様に、本明細書には、本明細書に記載される化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物、および少なくとも1つの薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物が記載される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、静脈内投与、皮下投与、経口投与、吸入、経鼻投与、皮膚投与、または経眼投与による哺乳動物への投与のために製剤化される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は経口投与による哺乳動物への投与のために製剤化される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、錠剤、丸剤、カプセル、液体、懸濁液、ゲル、分散剤、溶液、エマルジョン、軟膏、またはローションの形態である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、錠剤、丸剤、またはカプセルの形態である。

【0008】

前述の態様のいずれかにおいて、さらなる実施形態では、式(I)の有効量の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、(a)哺乳動物に全身的に投与され、および／または、(b)哺乳動物に経口で投与され、および／または、(c)哺乳動物に静脈内投与され、および／または、(d)吸入によって投与され、および／または、(e)経鼻投与によって投与され、あるいは、および／または、(f)哺乳動物へ注入によって投与され、および／または、(g)哺乳動物に局所的に投与され、および／または、(h)点眼によって投与され、および／または、(i)哺乳動物に直腸で投与され、および／または、(j)哺乳動物に非全身的にあるいは局所的に投与される。

【0009】

前述の態様のいずれかにおいて、有効量の化合物の単回投与を含むさらなる実施形態は、化合物が哺乳動物に1日に1回投与されるか、または化合物が哺乳動物に1日の間に複数回投与されるさらなる実施形態を含んでいる。いくつかの実施形態では、化合物は連続的な投薬スケジュールで投与される。いくつかの実施形態では、化合物は、連続的な毎日の投薬スケジュールで投与される。

【0010】

本明細書に開示された実施形態のいずれかにおいて、哺乳動物はヒトである。

【0011】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物はヒトに経口投与される。

【0012】

包装材料と、包装材料内の式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩と、化合物あるいは組成物、またはその薬学的に可能な塩、互変異性体、薬学的に許容可能なN-オキシド、薬学的に許容可能な活性代謝物、薬学的に許容可能なプロドラッグ、あるいは薬学的に許容可能な溶媒和物が、1つ以上のメラノコルチン受容体サブタイプのタンパク質を調節するために、あるいは、1つ以上のメラノコルチン受容体サブタイプのタンパク質の調節から利益を得ることになる疾患または疾病の1つ以上の症状の処置、予防、または改善のために使用されるということを示すラベルとを含む製品が提供される。

10

【0013】

本明細書に記載される化合物、方法、および組成物の他の目標、特徴、および利点は、以下の詳細な記載から明らかとなる。しかしながら、本開示の精神と範囲内の様々な変化と修正がこの発明を実施するための形態から当業者に明らかとなるため、発明を実施するための形態と特定の実施例は特定の実施形態を示しつつも、一例として与えられるものに過ぎないことが理解されよう。

【発明を実施するための形態】

【0014】

副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)は、プロオピオメラノコルチンホルモン(POMC)のタンパク質分解により、下垂体前葉副腎皮質刺激ホルモン産生細胞(corticotrophic cells)で合成される39アミノ酸ペプチドである。ACTHは副腎グルココルチコイド(GC; ヒトおよび他のほとんどの種ではコルチゾール、げっ歯類ではコルチコステロン)合成および分泌の主要な調節因子である。ACTHは、この視床下部-下垂体-副腎(HPA)軸の中心的な役割を果たすものとして、ストレス刺激にตอบสนองして下垂体から分泌され、副腎で作用してコルチゾールの合成と分泌を促進する。この刺激は、副腎皮質にほぼ独自に発現している高特異的Gタンパク質共役型受容体(GPCR)によって媒介される。この受容体は、メラノコルチン2受容体(MC2R)であり、ACTHとともに、より大きなメラノコルチン系の一部である。

20

【0015】

メラノコルチン系は、5つのGPCR(MC1R、MC2R、MC3R、MC4R、およびMC5R)のファミリー; それらの天然アゴニストである、メラノコルチンペプチド α -、 β -、および γ -メラノサイト刺激ホルモン(α -MSH、 β -MSH、および γ -MSH)、ならびにACTH; および内因性メラノコルチンアンタゴニストであるアグーチおよびアグーチ関連タンパク質(AGRP)を含む。メラノコルチン受容体(MCR)は、内因性のアゴニストペプチドおよびアンタゴニストペプチドに対して異なる選択性を持ち、多様な組織で発現し、そこで、様々な個別の生理的機能を担っている。(Gantz, I. and T. M. Fong, Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab., 284:E468-E474, 2003)。

30

【0016】

MCRのいずれか1つ、またはその組み合わせを選択的に調節することは可能である。いくつかの実施形態では、他のMCRに対してMCRのいずれか1つ、またはその組み合わせを選択的に調節することは、様々な臨床応用で役立つ。いくつかの実施形態では、他のMCRに対してMCRのいずれか1つ、またはその組み合わせを選択的に調節することは、様々な臨床応用において望ましくない副作用を減少させる。一態様では、本明細書に記載される化合物は、MC2Rのアンタゴニストである。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、MC2Rまたは他のMCRに対して選択的なアンタゴニストである。

40

【0017】

50

MC2Rは、ACTHに対する高選択性の受容体である。ACTHは5つのMCRすべてを活性化することができるが、生理的なレベルでは、他の受容体の感度は活性化するには十分高くなく、ACTHはMC2Rを選択的に活性化する。重要なことは、他の天然に存在するアゴニストである、 α -MSH、 β -MSH、および γ -MSHはMC2Rに対していかなる親和性も持たないことである（Gantz, I. and T. M. Fong, Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab., 284:E468-E474, 2003）。MC2Rの主な機能は、副腎皮質の索状細胞（fasciculated cells）を刺激してコルチゾールを合成および分泌させることである。MC2Rは、GPCRアクセサリタンパク質であるMRAP（メラノコルチン2受容体タンパク質）が細胞表面にうまく分泌され、機能することを必要とする。MRAPは、1つの膜貫通ドメインを持つ小さなタンパク質であり、MC2Rと安定な複合体を形成し、MC2Rの細胞表面発現とACTHとの結合能力の両方に必要である。MRAPはどのMCRにも結合し、その活性に影響を与えることができるが、MC2Rの活性にのみ必須である。ACTHが副腎皮質細胞のMC2R/MRAP複合体に結合すると、GSが活性化されて細胞内のcAMPレベルが上昇し、ひいては、ステロイド産生経路の複数の工程を調節することにより、コルチゾールの合成と分泌が促進される。

【0018】

クッシング症候群は、慢性的なグルココルチコイドの過剰曝露を特徴とするまれな疾患である。クッシング症候群の臨床症状としては、脂肪パッド（鎖骨、首の後ろ、顔、および体幹）の成長、過剰な発汗、毛細血管の拡張、皮膚の菲薄化、筋力低下、多毛症、抑うつ／不安、高血圧、骨粗鬆症、インスリン抵抗性、高血糖症、心臓病、および高い罹患率に陥ることになるその他の様々な代謝異常が挙げられる。クッシング症候群は重症で制御が不十分な場合、高い死亡率に関連付けられる。グルココルチコイド過剰症は、例えば、機能亢進した副腎腺腫、癌、ステロイド乱用によるコルチゾールの過剰な自律的分泌からしばしばACTHに依存しないこともあるが、全体の症例の約60-80%はACTH依存性のクッシング症候群であり、クッシング病として知られている。クッシング病は、ACTHを過剰に分泌する下垂体副腎皮質刺激ホルモン産生細胞の微小腺腫によって引き起こされる。コルチコトロフ腺腫は小さく、通常は成長が遅い良性腫瘍であり、これは通常、腫瘍が拡大することによる物理的影響ではなく、グルココルチコイド過剰の影響の結果として臨床的に注目されるようになる。クッシング病の第一選択治療は外科手術であり、下垂体にあるACTH分泌腫瘍または副腎そのものを摘出することを含む。手術が成功しないか、禁忌であるか、または遅れることが多いため、これらの患者に対する内科的治療が必要とされる。現在の治療の選択肢としては、コルチゾールの産生を防ぎ、症状を改善することができるステロイド合成酵素の阻害剤が挙げられるが、これらの治療は、他のステロイド生成物の蓄積による多くの望ましくない副作用も誘発する。一態様では、MC2Rアンタゴニストは、クッシング症候群の処置において使用される。いくつかの実施形態では、MC2Rアンタゴニストは、クッシング病の処置において使用される。いくつかの実施形態では、グルココルチコイド過剰は、ACTH非依存性である。いくつかの実施形態では、グルココルチコイド過剰は、ACTH依存性である。

【0019】

異所性ACTH症候群あるいは異所性クッシング症候群または疾患は、ACTHを発現する基礎的な腫瘍が下垂体外にあることを除いて、クッシング疾患と本質的に同じである。いくつかの実施形態では、腫瘍は、肺または胃腸管のどこにでも発生する小さなカルチノイド腫瘍である。いくつかの実施形態では、MC2Rアンタゴニストは、異所性ACTH症候群の処置において使用される。

【0020】

先天性副腎過形成（CAH）は、コルチゾール合成の減少または喪失と、過剰なACTHおよびコルチコトロピン放出ホルモンとによって特徴付けられる。CAHは、副腎ステロイド生合成経路における様々な遺伝的欠陥に起因し得る。いくつかの実施形態では、CAHは、21 β -ヒドロキシラーゼの突然変異に起因する。コルチゾールの不足により、

10

20

30

40

50

下垂体への負のフィードバックが除去され、A C T Hの過剰分泌につながる。その結果として、副腎が過剰に刺激され、ステロイド前駆体の過剰産生を引き起こし、これもまた悪影響（例えば、高アンドロゲン血症など）を及ぼす。交換用グルココルチコイドの投与は、典型的には、クッシング様症状をも引き起こすことなく、A C T Hを十分に抑制することはできない。いくつかの実施形態では、M C 2 Rアンタゴニストは、C A Hの処置において使用される。

【0021】

クッシング病、異所性A C T H症候群、およびC A Hに加えて、A C T H駆動性副腎腫瘍、機能性副腎アンドロゲン過剰症（F A H）、ストレス障害、精神疾患、2型糖尿病、および敗血症性ショックの処置におけるM C 2 Rアンタゴニストの役割があり得るという仮説もある。いくつかの実施形態では、M C 2 Rアンタゴニストは、A C T H駆動性副腎腫瘍の処置において使用される。いくつかの実施形態では、M C 2 Rアンタゴニストは、機能性副腎アンドロゲン過剰症の処置において使用される。いくつかの実施形態では、M C 2 Rアンタゴニストは、ストレス障害の処置において使用される。いくつかの実施形態では、M C 2 Rアンタゴニストは、精神疾患の処置において使用される。いくつかの実施形態では、M C 2 Rアンタゴニストは、2型糖尿病の処置において使用される。いくつかの実施形態では、M C 2 Rアンタゴニストは、敗血症性ショックの処置において使用される。いくつかの実施形態では、M C 2 Rアンタゴニストは、敗血症性ショックの処置において使用される。

【0022】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、M C 2 Rアンタゴニストを用いる処置を必要とする哺乳動物への投与に対応可能である。

【0023】

化合物

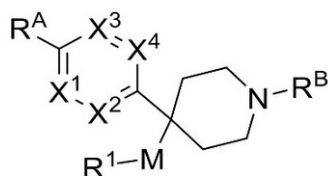
その薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、活性代謝物、および薬学的に許容可能な溶媒和物を含む式（I）の化合物は、メラノコルチン受容体モジュレーターである。いくつかの実施形態では、その薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、活性代謝物、および薬学的に許容可能な溶媒和物を含む式（I）の化合物は、M C 2 Rモジュレーターである。いくつかの実施形態では、M C 2 RモジュレーターはM C 2 Rアンタゴニストである。

【0024】

1つの態様では、式（I）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が本明細書で提供され：

【0025】

【化2】



式 (I)

式中、

R^Aは非置換または置換のヘテロアリール、あるいは非置換または置換のアリールであり、ここで、R^Aが置換されている場合、R^Aは、R^a、R^b、およびR^cから選択された1つ、2つ、3つ、または4つの基で置換され、

R^a、R^b、およびR^cは独立して、水素、ハロゲン、-OR⁴、-CN、-N(R⁴)₂、-C(=O)R⁷、非置換または置換のC₁-C₆アルキル、非置換または置換のC₁-C₆フルオロアルキル、非置換または置換のC₁-C₆ヘテロアルキル、非置換または置換のC₃-C₆シクロアルキル、非置換または置換のC₂-C₇ヘテロシクロアルキル、非

置換または置換のフェニル、および非置換または置換のヘテロアリールからなる群から選択され、 R^a 、 R^b 、および R^c の任意の置換された基は、1つ以上の R^6 基で置換され、

あるいは、1つの R^a と1つの R^b は、 R^A の隣接する原子上に存在する場合、 R^a を R^b に接続する介在する原子と一体となって、5員～6員の単環式の炭素環、または5員～6員の単環式の複素環を形成し、ここで、炭素環または複素環は非置換であるか、または1つ以上の R^6 基で置換され、

ここで、 R^a 、 R^b 、または R^c がヘテロアリールのN原子に結合している場合、それは、水素、 $-C(=O)R^7$ 、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、非置換または置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキル、あるいは非置換または置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルであり、

10

R^B は非置換または置換のアリール、あるいは非置換または置換のヘテロアリールであり、ここで、 R^B が置換されている場合、 R^B は、 R^d 、 R^e 、および R^f から選択された1つ、2つ、3つ、または4つの基で置換され、

R^d 、 R^e 、および R^f は独立して、水素、ハロゲン、 $-OR^4$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C(=O)R^7$ 、 $-C(=O)N(R^4)_2$ 、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、非置換または置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキル、非置換または置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、非置換または置換のフェニル、および非置換または置換のヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、 R^d 、 R^e 、および R^f の任意の置換された基は、1つ以上の R^6 基で置換され、

20

ここで、 R^d 、 R^e 、または R^f がヘテロアリールのN原子に結合している場合、それは、水素、 $-C(=O)R^7$ 、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、非置換または置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキル、あるいは非置換または置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルであり、

X^1 は CR^{11} またはNであり、

X^2 は CR^{12} またはNであり、

X^3 は CR^{13} またはNであり、

X^4 は CR^{14} またはNであり、

30

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、および R^{14} はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、非置換または置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキル、 $-CN$ 、 $-OR^4$ 、 $-SR^4$ 、 $-CO_2R^4$ 、 $-C(=O)N(R^4)_2$ 、または $-N(R^4)_2$ であり、

Mは、 $-(C=O)-$ 、 $-NR^3-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2-$ 、 $*-NR^3-(C=O)-$ 、 $*-(C=O)-NR^3-$ 、 $*-O-(C=O)NR^3-$ 、 $*-NR^3-(C=O)O-$ 、 $-NR^3-(C=O)NR^3-$ 、 $*-NR^3(SO_2)-$ 、 $*-SO_2NR^3-$ 、または5員の複素環であり、ここで、*は R^1 への結合点を示し、

R^1 は、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、非置換または置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキル、非置換または置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、非置換または置換の $-(C_1-C_6\text{アルキル})-(C_3-C_6\text{シクロアルキル})$ 、あるいは非置換または置換の $-(C_1-C_6\text{アルキル})-(C_2-C_7\text{ヘテロシクロアルキル})$ であり、ここで、 R^1 の任意の置換された基は、1つ以上のハロゲン、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の単環式複素環、 $-N(R^4)_2$ 、 $-OR^5$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-C(=O)N(R^4)_2$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(=O)R^7$ 、 $-S(=O)_2R^7$ 、 $-NR^4C(=O)R^5$ 、 $-NR^4SO_2R^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、または $-SO_2N(R^4)_2$ で置換され、

40

R^3 はそれぞれ独立して、水素、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または

50

置換の C_3-C_6 シクロアルキル、あるいは非置換または置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルであり、

R^4 はそれぞれ独立して、水素、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキル、非置換または置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、非置換または置換のアリール、および非置換または置換のヘテロアリールからなる群から選択され、

あるいは、2つの R^4 は、それらが結合している窒素原子と一体となって、非置換または置換の3員～6員の単環式の複素環を形成し、

R^5 はそれぞれ独立して、水素、置換された C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキル、非置換または置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、非置換または置換のアリール、および非置換または置換のヘテロアリールからなる群から選択され、

R^6 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、非置換または置換の C_1-C_4 アルキル、非置換または置換の C_1-C_4 アルコキシ、非置換または置換の C_1-C_4 フルオロアルキル、非置換または置換の C_1-C_4 フルオロアルコキシ、非置換または置換の単環式の炭素環、非置換または置換の単環式の複素環、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-CH_2CO_2R^5$ 、 $-C(=O)N(R^4)_2$ 、 $-C(=O)N(R^4)OR^5$ 、 $-CH_2C(=O)N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CH_2N(R^4)_2$ 、 $-C(R^5)_2N(R^4)_2$ 、 $-NR^4C(=O)R^5$ 、 $-CH_2NR^4C(=O)R^5$ 、 $-NR^4C(=O)N(R^5)_2$ 、 $-NR^4C(=O)N(R^4)_2$ 、 $C(R^5)=N(R^4)-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(=O)R^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、または $-SO_2N(R^4)_2$ であり、ならびに、

R^7 はそれぞれ独立して、置換された C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキル、非置換または置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、非置換または置換のフェニル、および非置換または置換のヘテロアリールからなる群から選択される。

【0026】

いくつかの実施形態では、 M は、 $-C(=O)-$ 、 $-NR^3-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2-$ 、 $*-NR^3-(C=O)-$ 、 $*-(C=O)-NR^3-$ 、 $*-NR^3SO_2-$ 、または5員の複素環であり、ここで、 $*$ は R^1 への結合点を示す。いくつかの実施形態では、 M は、 $-C(=O)-$ 、 $-NR^3-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2-$ 、 $*-(C=O)-NR^3-$ 、 $*-NR^3-(C=O)-$ 、 $*-NR^3SO_2-$ 、または5員のヘテロアリールであり、ここで、 $*$ は R^1 への結合点を示す。

【0027】

いくつかの実施形態では、 M は $-O-$ 、 $*-NR^3-C(=O)-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2-$ 、 $*-NR^3SO_2-$ 、または5員のヘテロアリールであり、ここで、 $*$ は R^1 への結合点を示す。

【0028】

いくつかの実施形態では、 M は5員の複素環である。いくつかの実施形態では、 M は5員のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、 M はフラニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、またはチアジアゾリルである。いくつかの実施形態では、 M はオキサゾリル、イミダゾリル、またはトリアゾリルである。

【0029】

いくつかの実施形態では、 M は、 $-NR^3-$ 、 $-O-$ 、 $*-NR^3-(C=O)-$ 、 $*-(C=O)-NR^3-$ 、 $*-O-(C=O)NR^3-$ 、 $*-NR^3-(C=O)O-$ 、または $-NR^3-(C=O)NR^3-$ であり、ここで、 $*$ は R^1 への結合点を示す。いくつかの実施形態では、 M は、 $*-NR^3-(C=O)-$ 、 $*-(C=O)-NR^3-$ 、 $*-O-(C=O)NR^3-$ 、 $*-NR^3-(C=O)O-$ 、または $-NR^3-(C=O)NR^3-$ であり、ここで、 $*$ は R^1 への結合点を示す。いくつかの実施形態では、 M は、 $*-NR^3-(C=O)-$ または $*-(C=O)-NR^3-$ であり、ここで、 $*$ は R^1 への結合点を示す。

【0030】

いくつかの実施形態では、Mは $*-(C=O)-NR^3-$ であり、ここで、*は R^1 への結合点を示す。いくつかの実施形態では、Mは $*-NR^3-(C=O)-$ であり、ここで、*は R^1 への結合点を示す。

【0031】

いくつかの実施形態では、 R^3 はそれぞれ独立して、水素、あるいは非置換または置換の C_1-C_6 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^3 はそれぞれ独立して、水素または C_1-C_6 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^3 はそれぞれ独立して、水素、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、または $-CH(CH_3)_2$ である。いくつかの実施形態では、 R^3 はそれぞれ独立して、水素または $-CH_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^3 はそれぞれ $-CH_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^3 はそれぞれ水素である。

10

【0032】

いくつかの実施形態では、Mは、 $-NR^3-$ 、 $-O-$ 、 $*-NR^3-(C=O)-$ 、 $*(C=O)-NR^3-$ 、 $*-O-(C=O)NR^3-$ 、 $*-NR^3-(C=O)O-$ 、または $-NR^3-(C=O)NR^3-$ であり、ここで、*は R^1 への結合点を示し、ならびに、 R^3 はそれぞれ独立して、水素、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、または $-CH(CH_3)_2$ である。いくつかの実施形態では、Mは、 $*-NR^3-(C=O)-$ または $*-(C=O)-NR^3-$ であり、ここで、*は R^1 への結合点を示し、および、 R^3 は水素である。

20

【0033】

いくつかの実施形態では、MはN原子を含み、MのN原子は R^1 に結合し、ここで、 R^1 はN原子をさらに含む。いくつかの実施形態では、MのN原子は、1つの炭素原子、2つの炭素原子、3つの炭素原子、または4つの炭素原子によって R^1 のN原子に接続される。いくつかの実施形態では、MのN原子は、2つの炭素原子スペーサーによって R^1 のN原子に接続される。いくつかの実施形態では、 R^1 のN原子は、非置換または置換の脂肪族アルキル鎖の一部である。いくつかの実施形態では、 R^1 のN原子は、非置換または置換の環状環の一部である。いくつかの実施形態では、 R^1 のN含有環状環は、非置換または置換の単環式の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、あるいは非置換または置換の二環式の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルである。

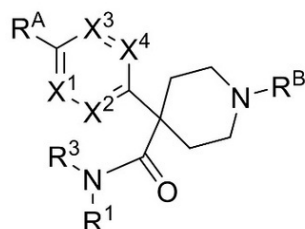
30

【0034】

いくつかの実施形態では、化合物は、式(IIa)の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有する。

【0035】

【化3】



式 (IIa).

40

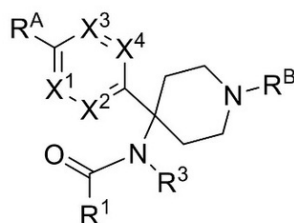
【0036】

いくつかの実施形態では、化合物は、式(IIb)の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有する。

【0037】

50

【化 4】



式 (IIb).

【0038】

いくつかの実施形態では、 R^A は、非置換または置換の単環式の6員のヘテロアリール、非置換または置換のフェニル、あるいは非置換または置換の単環式の5員のヘテロアリールであり、ここで、 R^A が置換されている場合、 R^A は、 R^a 、 R^b 、および R^c から選択された1つ、2つ、3つ、または4つの基で置換される。いくつかの実施形態では、 R^A は、非置換または置換の単環式の6員のヘテロアリール、非置換または置換のフェニル、あるいは非置換または置換の単環式の5員のヘテロアリールであり、ここで、 R^A が置換されている場合、 R^A は、 R^a 、 R^b 、および R^c から選択された1つ、2つ、または3つの基で置換される。いくつかの実施形態では、 R^A は、非置換または置換の単環式の6員のヘテロアリール、非置換または置換のフェニル、あるいは非置換または置換の単環式の5員のヘテロアリールであり、ここで、 R^A が置換されている場合、 R^A は、 R^a 、 R^b 、および R^c から選択された1つまたは2つの基で置換される。いくつかの実施形態では、 R^A は、非置換または置換の単環式の6員のヘテロアリール、非置換または置換のフェニル、あるいは非置換または置換の単環式の5員のヘテロアリールであり、ここで、 R^A が置換されている場合、 R^A は、1つの R^a 、 R^b 、または R^c の基で置換される。

【0039】

いくつかの実施形態では、 R^A は、 R^a 、 R^b 、および R^c から選択された1つ、2つ、3つ、または4つの基で置換される。いくつかの実施形態では、 R^A は、 R^a 、 R^b 、および R^c から選択された1つ、2つ、または3つの基で置換される。いくつかの実施形態では、 R^A は、 R^a 、 R^b 、および R^c から選択された1つまたは2つの基で置換される。いくつかの実施形態では、 R^A は、 R^a 、 R^b 、および R^c から選択された1つの基で置換される。いくつかの実施形態では、 R^A は1つの R^a で置換される。いくつかの実施形態では、 R^A は1つの R^c で置換される。

【0040】

いくつかの実施形態では、 R^A は、非置換または置換のピロリル、非置換または置換のフラニル、非置換または置換のチエニル、非置換または置換のオキサゾリル、非置換または置換のチアゾリル、非置換または置換のイミダゾリル、非置換または置換のピラゾリル、非置換または置換のトリアゾリル、非置換または置換のテトラゾリル、非置換または置換のイソキサゾリル、非置換または置換のイソチアゾリル、非置換または置換のオキサジアゾリル、あるいは非置換または置換のチアジアゾリル、非置換または置換のピリジニル、非置換または置換のピリミジニル、非置換または置換のピラジニル、非置換または置換のピリダジニル、非置換または置換のトリアジニル、あるいは非置換または置換のフェニルであり、ここで、 R^A が置換されている場合、 R^A は、 R^a 、 R^b 、および R^c から選択された1つ、2つ、または3つの基で置換される。いくつかの実施形態では、 R^A が置換されている場合、 R^A は R^a 、 R^b 、および R^c から選択された1つまたは2つの基で置換される。いくつかの実施形態では、 R^A が置換されている場合、 R^A は1つの R^a 、 R^b 、または R^c の基で置換される。

【0041】

いくつかの実施形態では、 R^A は非置換または置換の単環式の5員のヘテロアリールであり、ここで、 R^A が置換されている場合、 R^A は、 R^a 、 R^b 、および R^c から選択され

た1つ、2つ、または3つの基で置換される。いくつかの実施形態では、 R^A は非置換または置換の単環式の5員のヘテロアリールであり、ここで、 R^A が置換されている場合、 R^A は、 R^a 、 R^b 、および R^c から選択された1つまたは2つの基で置換される。いくつかの実施形態では、 R^A は、N、O、およびSから選択された1つのヘテロ原子を含有している非置換または置換の単環式の5員のヘテロアリールであり、ここで、 R^A が置換されている場合、 R^A は、 R^a 、 R^b 、および R^c から選択された1つまたは2つの基で置換される。いくつかの実施形態では、 R^A は、N、O、およびSから選択された1つのヘテロ原子を含有している非置換または置換の単環式の5員のヘテロアリールであり、ここで、 R^A が置換されている場合、 R^A は1つの R^a 、 R^b 、または R^c の基で置換される。

10

【0042】

いくつかの実施形態では、 R^A は、非置換または置換のピロリル、非置換または置換のフラニル、非置換または置換のチエニル、非置換または置換のオキサゾリル、非置換または置換のチアゾリル、非置換または置換のイミダゾリル、非置換または置換のピラゾリル、非置換または置換のトリアゾリル、非置換または置換のテトラゾリル、非置換または置換のイソキサゾリル、非置換または置換のイソチアゾリル、非置換または置換のオキサジアゾリル、あるいは非置換または置換のチアジアゾリルであり、ここで、 R^A が置換されている場合、 R^A は、 R^a 、 R^b 、および R^c から選択された1つ、2つ、または3つの基で置換される。いくつかの実施形態では、 R^A が置換されている場合、 R^A は R^a 、 R^b 、および R^c から選択された1つまたは2つの基で置換される。いくつかの実施形態では、 R^A が置換されている場合、 R^A は1つの R^a 、 R^b 、または R^c の基で置換される。

20

【0043】

いくつかの実施形態では、 R^A は、非置換または置換のピロリル、非置換または置換のフラニル、非置換または置換のチエニル、非置換または置換のピラゾリル、非置換または置換のイソキサゾリルであり、ここで、 R^A が置換されている場合、 R^A は、 R^a 、 R^b 、および R^c から選択された1つ、2つ、または3つの基で置換される。いくつかの実施形態では、 R^A が置換されている場合、 R^A は R^a 、 R^b 、および R^c から選択された1つまたは2つの基で置換される。いくつかの実施形態では、 R^A が置換されている場合、 R^A は1つの R^a 、 R^b 、または R^c の基で置換される。

30

【0044】

いくつかの実施形態では、 R^A は、非置換または置換のピロリル、非置換または置換のフラニル、あるいは非置換または置換のチエニルであり、ここで、 R^A が置換されている場合、 R^A は、 R^a 、 R^b 、および R^c から選択された1つ、2つ、または3つの基で置換される。いくつかの実施形態では、 R^A が置換されている場合、 R^A は R^a 、 R^b 、および R^c から選択された1つまたは2つの基で置換される。いくつかの実施形態では、 R^A が置換されている場合、 R^A は1つの R^a 、 R^b 、または R^c の基で置換される。

【0045】

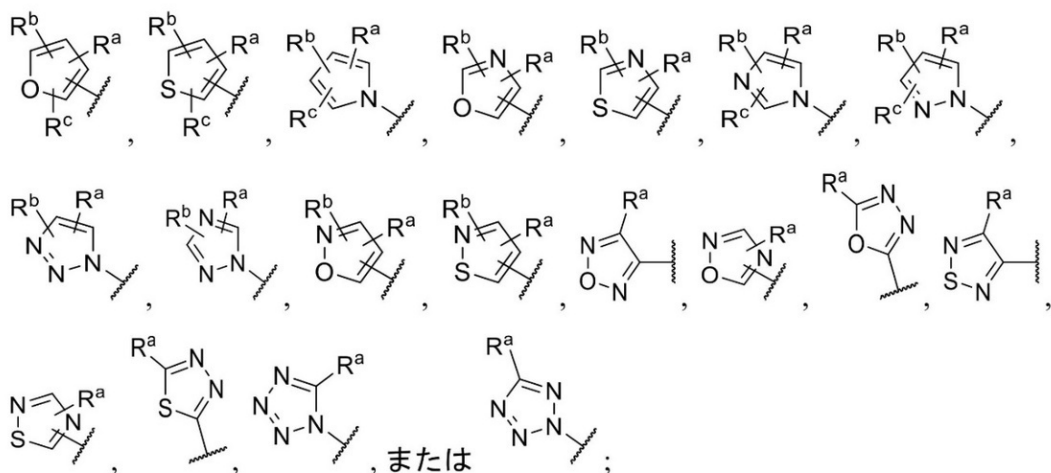
いくつかの実施形態では、 R^A は、

40

【0046】

50

【化 5】

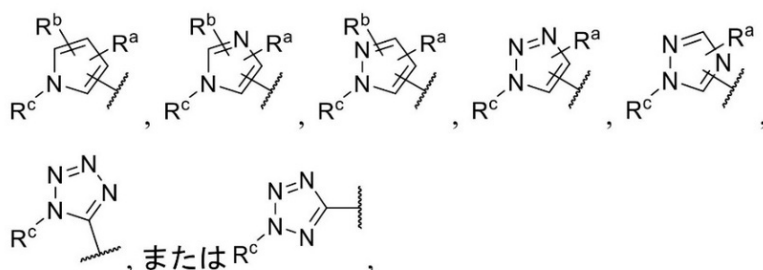


10

であり、あるいは、 R^A は、

【 0 0 4 7 】

【化 6】



20

であり、ここで、 R^6 は水素、 $-C(=O)R^7$ 、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキル、あるいは非置換または置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルである。

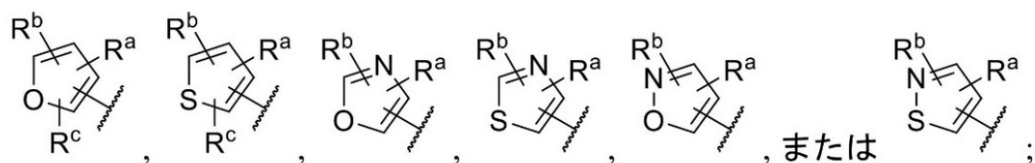
30

【 0 0 4 8 】

いくつかの実施形態では、 R^A は、

【 0 0 4 9 】

【化 7】

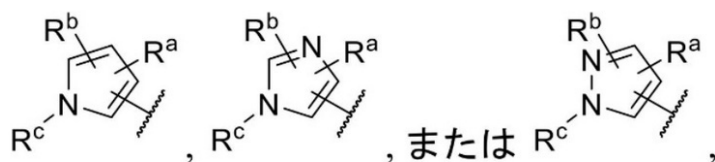


40

であり、あるいは、 R^A は、

【 0 0 5 0 】

【化 8】



であり、ここで、 R^C は水素、 $-C(=O)R^7$ 、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル

50

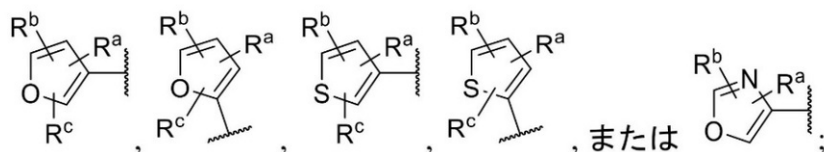
、非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキル、あるいは非置換または置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルである。

【0051】

いくつかの実施形態では、 R^A は、

【0052】

【化9】

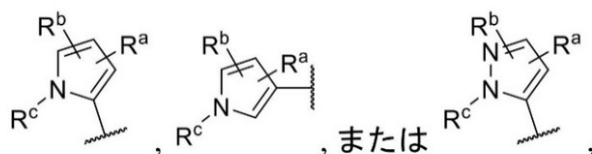


10

であり、あるいは、 R^A は、

【0053】

【化10】



20

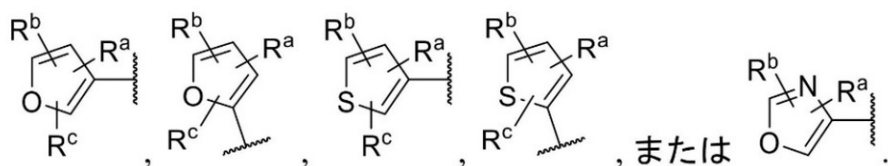
であり、ここで、 R^c は水素、 $-C(=O)R^7$ 、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキル、あるいは非置換または置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルである。

【0054】

いくつかの実施形態では、 R^A は、

【0055】

【化11】

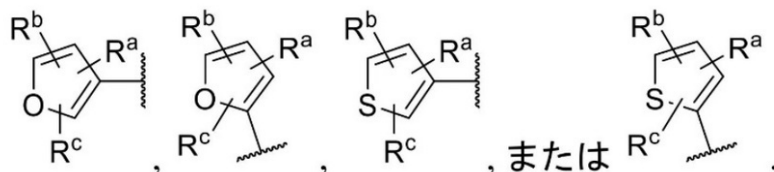


30

である。いくつかの実施形態では、 R^A は、

【0056】

【化12】



40

である。

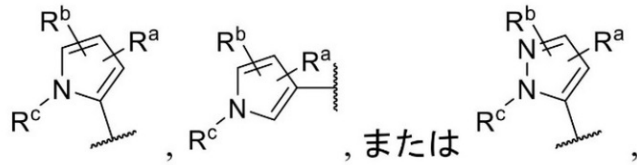
【0057】

いくつかの実施形態では、 R^A は、

【0058】

50

【化13】



であり、ここで、R^cは水素、 $-C(=O)R^7$ 、非置換または置換のC₁–C₆アルキル、非置換または置換のC₃–C₆シクロアルキル、あるいは非置換または置換のC₂–C₇ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、R^Aは、

【0059】

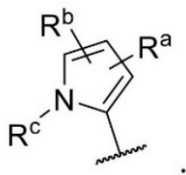
【化14】



である。いくつかの実施形態では、R^Aは、

【0060】

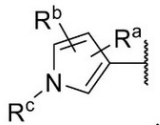
【化15】



である。いくつかの実施形態では、R^Aは、

【0061】

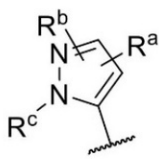
【化16】



である。いくつかの実施形態では、R^Aは、

【0062】

【化17】



である。

【0063】

いくつかの実施形態では、R^Aは、

【0064】

10

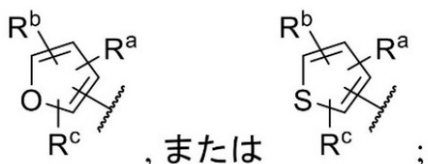
20

30

40

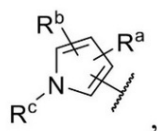
50

【化 18】

であり、あるいは、 R^A は、

【0065】

【化 19】



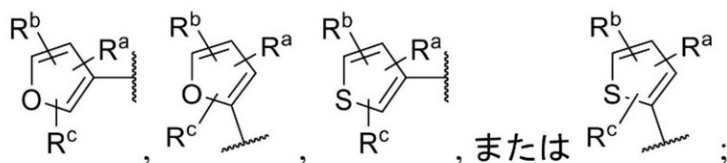
である。ここで、 R^c は水素、 $-C(=O)R^7$ 、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキル、あるいは非置換または置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルである。

【0066】

いくつかの実施形態では、 R^A は、

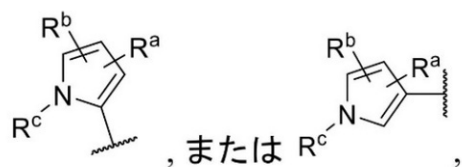
【0067】

【化 20】

であり、あるいは、 R^A は、

【0068】

【化 21】



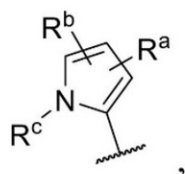
であり、ここで、 R^c は水素、 $-C(=O)R^7$ 、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキル、あるいは非置換または置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルである。

【0069】

いくつかの実施形態では、 R^A は、

【0070】

【化 22】



10

20

30

40

50

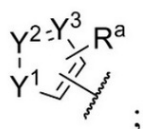
であり、ここで、 R^c は水素、 $-C(=O)R^7$ 、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキル、あるいは非置換または置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^c は、水素、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキル、あるいは非置換または置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^c は、水素、あるいは非置換または置換の C_1-C_6 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^c は、水素、または C_1-C_6 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^c は水素、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、または $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ である。いくつかの実施形態では、 R^c は水素、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、または $-CH(CH_3)_2$ である。いくつかの実施形態では、 R^c は水素または $-CH_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^c は $-CH_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^c は水素である。いくつかの実施形態では、 R^c は置換または非置換の C_1-C_6 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^c は C_1-C_6 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^c は $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、または $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ である。いくつかの実施形態では、 R^c は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、または $-CH(CH_3)_2$ である。いくつかの実施形態では、 R^c は水素、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、または $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、または非置換の C_3-C_6 シクロアルキルである。

【0071】

いくつかの実施形態では、 R^A は、

【0072】

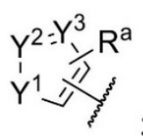
【化23】



であり、 Y^1 は NR^c 、O、またはSであり、 Y^2 と Y^3 は独立して、CH、 CR^a 、 CR^b 、またはNであり、および、 R^c は水素、 $-C(=O)R^7$ 、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキル、あるいは非置換または置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^A は、

【0073】

【化24】



であり、 Y^1 は NR^c であり、 Y^2 と Y^3 は独立して、CH、 CR^a 、 CR^b 、またはNであり、および、 R^c は水素、 $-C(=O)R^7$ 、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキル、あるいは非置換または置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^A は、

【0074】

10

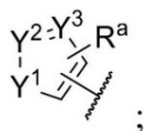
20

30

40

50

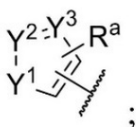
【化 2 5】



であり、 Y^1 は NR^c であり、 Y^2 と Y^3 は独立して、 CH 、 CR^a 、または CR^b であり、および、 R^c は水素、 $-C(=O)R^7$ 、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキル、あるいは非置換または置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^A は、

【0075】

【化 2 6】



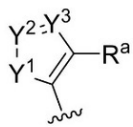
であり、 Y^1 は NR^c であり、 Y^2 と Y^3 はそれぞれ CH であり、および、 R^c は水素、 $-C(=O)R^7$ 、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキル、あるいは非置換または置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルである。

【0076】

いくつかの実施形態では、 R^A は、

【0077】

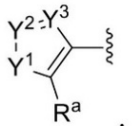
【化 2 7】



である。いくつかの実施形態では、 R^A は、

【0078】

【化 2 8】



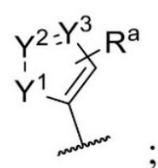
である。

【0079】

いくつかの実施形態では、 R^A は、

【0080】

【化 2 9】



であり、 Y^1 は NR^c 、 O 、または S であり、 Y^2 と Y^3 は独立して、 CH 、 CR^a 、 CR^b 、または N であり、および、 R^c は水素、 $-C(=O)R^7$ 、非置換または置換の C_1-

10

20

30

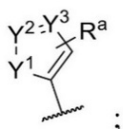
40

50

C₆アルキル、非置換または置換のC₃–C₆シクロアルキル、あるいは非置換または置換のC₂–C₇ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、R^Aは、

【0081】

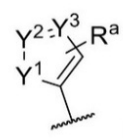
【化30】



であり、Y¹はNR^cであり、Y²とY³は独立して、CH、CR^a、CR^b、またはNであり、および、R^cは水素、–C(=O)R⁷、非置換または置換のC₁–C₆アルキル、非置換または置換のC₃–C₆シクロアルキル、あるいは非置換または置換のC₂–C₇ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、R^Aは、

【0082】

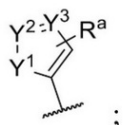
【化31】



であり、Y¹はNR^cであり、Y²とY³は独立して、CH、CR^a、またはCR^bであり、および、R^cは水素、–C(=O)R⁷、非置換または置換のC₁–C₆アルキル、非置換または置換のC₃–C₆シクロアルキル、あるいは非置換または置換のC₂–C₇ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、R^Aは、

【0083】

【化32】



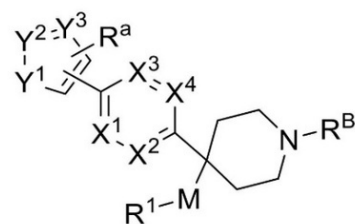
であり、Y¹はNR^cであり、Y²とY³はそれぞれCHであり、および、R^cは水素、–C(=O)R⁷、非置換または置換のC₁–C₆アルキル、非置換または置換のC₃–C₆シクロアルキル、あるいは非置換または置換のC₂–C₇ヘテロシクロアルキルである。

【0084】

いくつかの実施形態では、化合物は、式(III)の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

【0085】

【化33】



式(III)

式中、Y¹はNR^c、O、またはSであり、Y²とY³は独立して、CH、CR^a、CR^b、またはNであり、および、R^cは水素、–C(=O)R⁷、非置換または置換のC₁–C

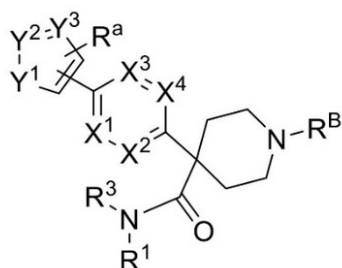
6 アルキル、非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキル、あるいは非置換または置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルである。

【0086】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (IIIa) の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

【0087】

【化34】



式 (IIIa)

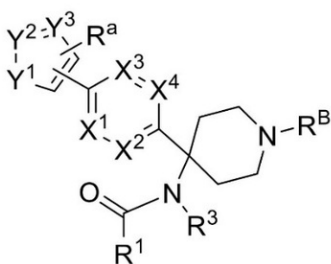
式中、 Y^1 は NR^c 、 O 、または S であり、 Y^2 と Y^3 は独立して、 CH 、 CR^a 、 CR^b 、または N であり、および、 R^c は水素、 $-C(=O)R^7$ 、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキル、あるいは非置換または置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルである。

【0088】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (IIIb) の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

【0089】

【化35】



式 (IIIb)

式中、 Y^1 は NR^c 、 O 、または S であり、 Y^2 と Y^3 は独立して、 CH 、 CR^a 、 CR^b 、または N であり、および、 R^c は水素、 $-C(=O)R^7$ 、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキル、あるいは非置換または置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルである。

【0090】

いくつかの実施形態では、 R^A は、非置換または置換の単環式の6員のヘテロアリール、あるいは非置換または置換のフェニルであり、ここで、 R^A が置換されている場合、 R^A は、 R^a 、 R^b 、および R^c から選択された1つ、2つ、3つ、または4つの基で置換される。いくつかの実施形態では、 R^A は、非置換または置換のピリジニル、非置換または置換のピリミジニル、非置換または置換のピラジニル、あるいは非置換または置換のピリダジニル、あるいは非置換または置換のフェニルであり、ここで、 R^A が置換されている場合、 R^A は、 R^a 、 R^b 、および R^c から選択された1つ、2つ、3つ、または4つの基で置換される。いくつかの実施形態では、 R^A が置換されている場合、 R^A は R^a 、 R^b 、および R^c から選択された1つまたは2つの基で置換される。

【0091】

いくつかの実施形態では、 R^A は、非置換または置換のピリジニル、あるいは非置換または置換のフェニルであり、ここで、 R^A が置換されている場合、 R^A は、 R^a 、 R^b 、および R^c から選択された1つ、2つ、3つ、または4つの基で置換される。いくつかの実施形態では、 R^A が置換されている場合、 R^A は R^a 、 R^b 、および R^c から選択された1つまたは2つの基で置換される。

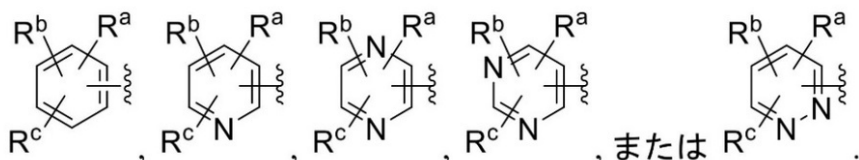
【0092】

いくつかの実施形態では、 R^A は、

【0093】

【化36】

10



である。

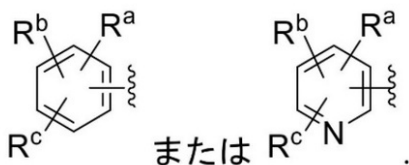
【0094】

いくつかの実施形態では、 R^A は、

【0095】

20

【化37】

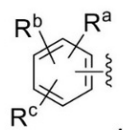


である。いくつかの実施形態では、 R^A は、

【0096】

【化38】

30

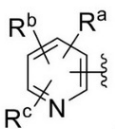


である。いくつかの実施形態では、 R^A は、

【0097】

【化39】

40



である。

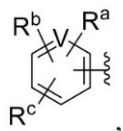
【0098】

いくつかの実施形態では、 R^A は、

【0099】

50

【化 4 0】



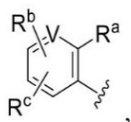
であり、VはCH、CR^a、CR^b、またはNである。いくつかの実施形態では、VはCHまたはNである。

【0100】

いくつかの実施形態では、R^Aは、

【0101】

【化 4 1】



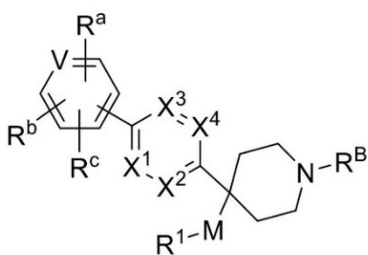
であり、VはCH、CR^a、CR^b、またはNである。いくつかの実施形態では、VはCHまたはNである。

【0102】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（IV）の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

【0103】

【化 4 2】



式 (IV)

ここで、VはCH、CR^a、CR^b、またはNである。いくつかの実施形態では、VはCHまたはNである。

【0104】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（IV a）の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

【0105】

10

20

30

40

50

式 (IVa)

【 0 1 0 6 】

【 0 1 0 7 】

式 (IVb)

【 0 1 0 8 】

【 0 1 0 9 】

いくつかの実施形態では、R^Aは、非置換または置換のキノリニル、非置換または置換のイソキノリニル、非置換または置換のシンノリニル、非置換または置換のフタラジニル、非置換または置換のキナゾリニル、非置換または置換のキノキサリニル、非置換または置換のナフチリジニル、非置換または置換のプテリジニル、非置換または置換のインドリジニル、非置換または置換のアザインドリジニル、非置換または置換のインドリル、非置換または置換のアザインドリル、非置換または置換のインダゾリル、非置換または置換のアザインダゾリル、非置換または置換のベンズイミダゾリル、置換または非置換のアザベンズイミダゾリル、非置換または置換のベンゾトリアゾリル、非置換または置換のアザベンゾトリアゾリル、非置換または置換のベンゾオキサゾリル、非置換または置換のアザベンゾオキサゾリル、非置換または置換のベンズイソキサゾリル、非置換または置換のアザベンズイソキサゾリル、非置換または置換のベンゾフラニル、非置換または置換のアザベ

ンゾフラニル、非置換または置換のベンゾチエニル、非置換または置換のアザベンゾチエニル、非置換または置換のベンゾチアゾリル、非置換または置換のアザベンゾチアゾリル、あるいは非置換または置換のプリニルであり、ここで、 R^A が置換されている場合、 R^A は、 R^a 、 R^b 、および R^c から選択された1つ、2つ、3つ、または4つの基で置換される。いくつかの実施形態では、 R^A が置換されている場合、 R^A は R^a 、 R^b 、および R^c から選択された1つまたは2つの基で置換される。

【0110】

いくつかの実施形態では、 R^A は、非置換または置換のキノリニル、非置換または置換のインドリル、非置換または置換のインダゾリル、あるいは非置換または置換のベンゾフラニルであり、ここで、 R^A が置換されている場合、 R^A は、 R^a 、 R^b 、および R^c から選択された1つ、2つ、3つ、または4つの基で置換される。いくつかの実施形態では、 R^A が置換されている場合、 R^A は R^a 、 R^b 、および R^c から選択された1つまたは2つの基で置換される。

10

【0111】

いくつかの実施形態では、 R^A は、非置換または置換のインダゾリル、あるいは非置換または置換のベンゾフラニルであり、ここで、 R^A が置換されている場合、 R^A は、 R^a 、 R^b 、および R^c から選択された1つ、2つ、3つ、または4つの基で置換される。いくつかの実施形態では、 R^A が置換されている場合、 R^A は R^a 、 R^b 、および R^c から選択された1つまたは2つの基で置換される。

【0112】

いくつかの実施形態では、 R^B は、非置換または置換のフェニル、非置換または置換のナフチル、非置換または置換の単環式の6員のヘテロアリアル、非置換または置換の単環式の5員のヘテロアリアル、あるいは非置換または置換の二環式のヘテロアリアルであり、ここで、 R^B が置換されている場合、 R^B は、 R^d 、 R^e 、および R^f から選択された1つ、2つ、3つ、または4つの基で置換される。いくつかの実施形態では、 R^B が置換されている場合、 R^B は、 R^d 、 R^e 、および R^f から選択された1つ、2つ、または3つの基で置換される。

20

【0113】

いくつかの実施形態では、 R^B は、フェニル、非置換または置換のナフチル、非置換または置換のフラニル、非置換または置換のチエニル、非置換または置換のピロリル、非置換または置換のオキサゾリル、非置換または置換のチアゾリル、非置換または置換のイミダゾリル、非置換または置換のピラゾリル、非置換または置換のトリアゾリル、非置換または置換のテトラゾリル、非置換または置換のイソキサゾリル、非置換または置換のイソチアゾリル、非置換または置換のオキサジアゾリル、非置換または置換のチアジアゾリル、非置換または置換のピリジニル、非置換または置換のピリミジニル、非置換または置換のピラジニル、非置換または置換のピリダジニル、非置換または置換のトリアジニル、非置換または置換のキノリニル、非置換または置換のイソキノリニル、非置換または置換のシンノリニル、非置換または置換のフタラジニル、非置換または置換のキナゾリニル、非置換または置換のキノキサリニル、非置換または置換のナフチリジニル、非置換または置換のプテリジニル、非置換または置換のインドリジニル、非置換または置換のアザインドリジニル、非置換または置換のインドリル、非置換または置換のアザインドリル、非置換または置換のインダゾリル、非置換または置換のアザインダゾリル、非置換または置換のベンズイミダゾリル、非置換または置換のアザベンズイミダゾリル、非置換または置換のベンゾトリアゾリル、非置換または置換のアザベンゾトリアゾリル、非置換または置換のベンゾオキサゾリル、非置換または置換のアザベンゾオキサゾリル、非置換または置換のベンズイソキサゾリル、非置換または置換のアザベンズイソキサゾリル、非置換または置換のベンゾフラニル、非置換または置換のアザベンゾフラニル、非置換または置換のベンゾチエニル、非置換または置換のアザベンゾチエニル、非置換または置換のベンゾチアゾリル、非置換または置換のアザベンゾチアゾリル、あるいは非置換または置換のプリニルであり、ここで、 R^B が置換されている場合、 R^B は、 R^d 、 R^e 、および R^f から選

30

40

50

択された1つ、2つ、3つ、または4つの基で置換される。いくつかの実施形態では、 R^B が置換されている場合、 R^B は、 R^d 、 R^e 、および R^f から選択された1つ、2つ、または3つの基で置換される。

【0114】

いくつかの実施形態では、 R^B は非置換または置換のフェニル、あるいは非置換または置換の6員の単環式のヘテロアリールであり、ここで、 R^B が置換されている場合、 R^B は、 R^d 、 R^e 、および R^f から選択された1つ、2つ、3つ、または4つの基で置換される。いくつかの実施形態では、 R^B は、非置換または置換のフェニル、非置換または置換のピリジニル、非置換または置換のピリミジニル、非置換または置換のピラジニル、あるいは非置換または置換のピリダジニルであり、ここで、 R^B が置換されている場合、 R^B は、 R^d 、 R^e 、および R^f から選択された1つ、2つ、3つ、または4つの基で置換される。いくつかの実施形態では、 R^B が置換されている場合、 R^B は、 R^d 、 R^e 、および R^f から選択された1つ、2つ、または3つの基で置換される。

10

【0115】

いくつかの実施形態では、 R^B は非置換または置換のフェニル、あるいは非置換または置換のピリジニルであり、ここで、 R^B が置換されている場合、 R^B は、 R^d 、 R^e 、および R^f から選択された1つ、2つ、3つ、または4つの基で置換される。いくつかの実施形態では、 R^B が置換されている場合、 R^B は、 R^d 、 R^e 、および R^f から選択された1つ、2つ、または3つの基で置換される。

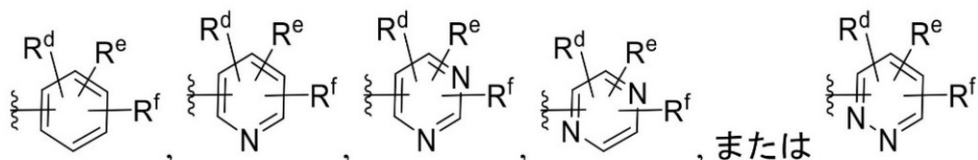
20

【0116】

いくつかの実施形態では、 R^B は、

【0117】

【化45】

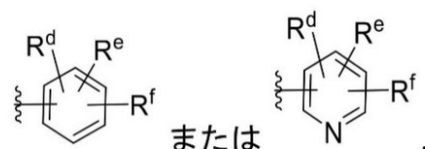


である。いくつかの実施形態では、 R^B は、

30

【0118】

【化46】

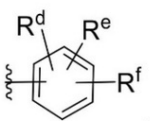


である。いくつかの実施形態では、 R^B は、

40

【0119】

【化47】

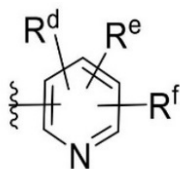


である。いくつかの実施形態では、 R^B は、

【0120】

50

【化 4 8】



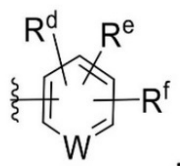
である。

【 0 1 2 1】

いくつかの実施形態では、 R^B は、

【 0 1 2 2】

【化 4 9】



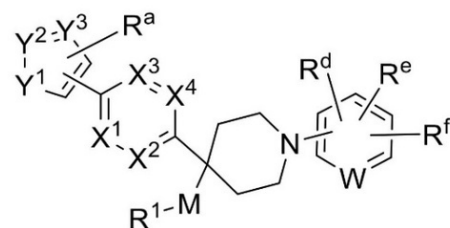
であり、 W は CH 、 CR^d 、 CR^e 、または N である。いくつかの実施形態では、 W は C または N である。

【 0 1 2 3】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (V) の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

【 0 1 2 4】

【化 5 0】



式 (V)

式中、 Y^1 は NR^c 、 O 、または S であり、 Y^2 と Y^3 は独立して、 CH 、 CR^a 、 CR^b 、または N であり、 R^c は水素、 $-C(=O)R^7$ 、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキル、あるいは非置換または置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルであり、ならびに、 W は CH 、 CR^d 、 CR^e 、または N である。

【 0 1 2 5】

いくつかの実施形態では、式 (V) の化合物は、以下の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有する。

【 0 1 2 6】

10

20

30

40

50

*C1=CC=C(C=C1N2CCCCC2C3=C(C(=C3)C(=C(C=C3)Y1)Y2)Y3)C4=CC=C(C=C4)R5

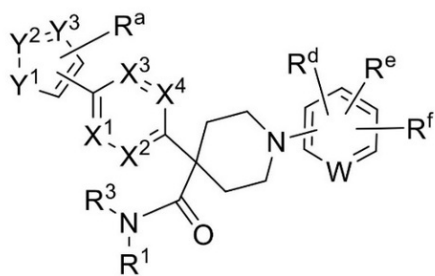
いくつかの実施形態では、Mは $^* - \text{NR}^3 - (\text{C}=\text{O}) -$ であり、ここで、 * は R^1 への結合点を示す。

いくつかの実施形態では、WはC HまたはNである。

いくつかの実施形態では、 Y^1 は、 NR^c であり、および、 Y^2 と Y^3 は独立して、 CH 、 CR^a 、 CR^b 、または N である。いくつかの実施形態では、 Y^1 は NR^c であり、 Y^2 と Y^3 は独立して、 CH 、 CR^a 、または CR^b である。いくつかの実施形態では、 Y^1 は NR^c であり、 Y^2 と Y^3 はそれぞれ CH である。

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (V a) の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

【化 5 2】



式 (Va)

式中、 Y^1 は NR^c 、O、またはSであり、 Y^2 と Y^3 は独立して、CH、 CR^a 、 CR^b 、またはNであり、 R^c は水素、 $-C(=O)R^7$ 、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキル、あるいは非置換または置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルであり、ならびに、WはCH、 CR^d 、 CR^e 、またはNである。

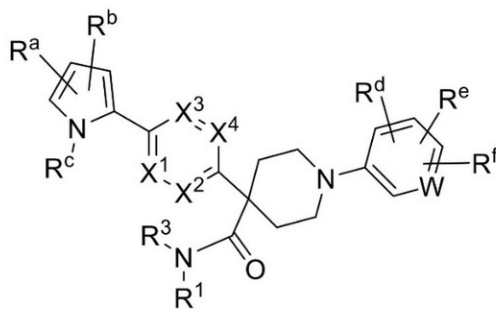
いくつかの実施形態では、WはC HまたはNである。

いくつかの実施形態では、 Y^1 は、 NR^c であり、および、 Y^2 と Y^3 は独立して、 CH 、 CR^a 、 CR^b 、または N である。いくつかの実施形態では、 Y^1 は NR^c であり、 Y^2 と Y^3 は独立して、 CH 、 CR^a 、または CR^b である。いくつかの実施形態では、 Y^1 は NR^c であり、 Y^2 と Y^3 はそれぞれ CH である。

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (V b) の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

【 0 1 3 5 】

【化 5 3】



式 (Vb)

10

式中、 R^c は水素、 $-C(=O)R^7$ 、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキル、あるいは非置換または置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルであり、ならびに、 W は CH 、 CR^d 、 CR^e 、または N である。

【0136】

いくつかの実施形態では、 W は CH または N である。

【0137】

いくつかの実施形態では、 R^c は、水素、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキル、あるいは非置換または置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^c は、水素、あるいは非置換または置換の C_1-C_6 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^c は、水素、または C_1-C_6 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^c は置換または非置換の C_1-C_6 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^c は C_1-C_6 アルキルである。

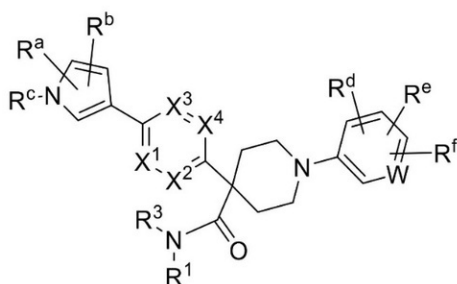
20

【0138】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (Vc) の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

【0139】

【化 5 4】



式 (Vc)

30

式中、 R^c は水素、 $-C(=O)R^7$ 、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキル、あるいは非置換または置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルであり、ならびに、 W は CH 、 CR^d 、 CR^e 、または N である。

40

【0140】

いくつかの実施形態では、 W は CH または N である。

【0141】

いくつかの実施形態では、 R^c は、水素、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキル、あるいは非置換または置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^c は、水素、あるいは非置換または置換の C_1-C_6 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^c は、水素、または C_1-C_6 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^c は置換または非置換の C_1-C_6 アル

50

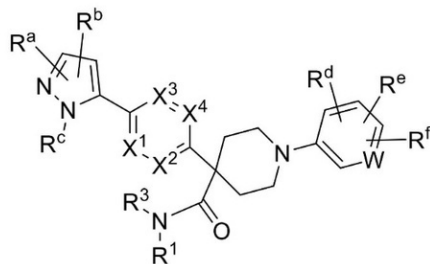
キルである。いくつかの実施形態では、 R^c は $C_1 - C_6$ アルキルである。

【0142】

いくつかの実施形態では、化合物は、式(Vd)の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

【0143】

【化55】



式(Vd)

式中、 R^c は水素、 $-C(=O)R^7$ 、非置換または置換の $C_1 - C_6$ アルキル、非置換または置換の $C_3 - C_6$ シクロアルキル、あるいは非置換または置換の $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキルであり、ならびに、 W は CH 、 CR^d 、 CR^e 、または N である。

【0144】

いくつかの実施形態では、 W は CH または N である。

【0145】

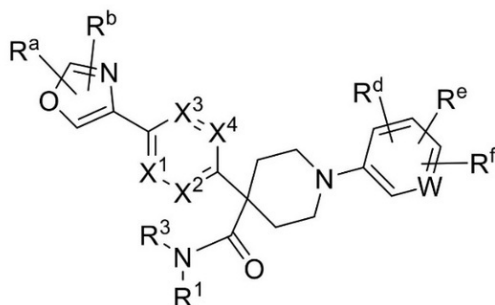
いくつかの実施形態では、 R^c は、水素、非置換または置換の $C_1 - C_6$ アルキル、非置換または置換の $C_3 - C_6$ シクロアルキル、あるいは非置換または置換の $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^c は、水素、あるいは非置換または置換の $C_1 - C_6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^c は、水素、または $C_1 - C_6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^c は置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^c は $C_1 - C_6$ アルキルである。

【0146】

いくつかの実施形態では、化合物は、式(Ve)の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

【0147】

【化56】



式(Ve)

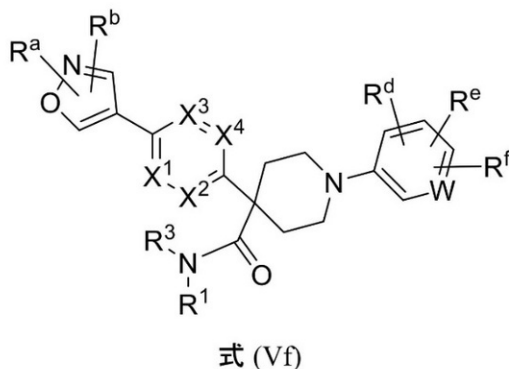
W は CH 、 CR^d 、 CR^e 、または N である。いくつかの実施形態では、 W は CH または N である。

【0148】

いくつかの実施形態では、化合物は、式(Vf)の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

【0149】

【化 5 7】



10

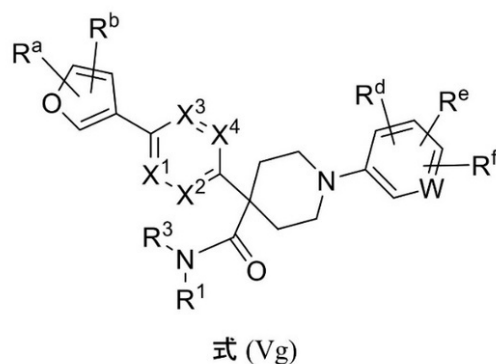
WはCH、CR^d、CR^e、またはNである。いくつかの実施形態では、WはCHまたはNである。

【0150】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (Vg) の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

【0151】

【化 5 8】



20

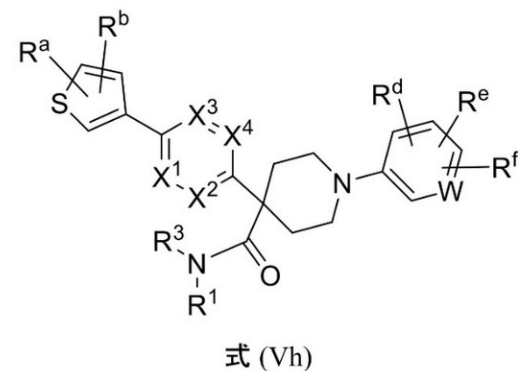
WはCH、CR^d、CR^e、またはNである。いくつかの実施形態では、WはCHまたはNである。

【0152】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (Vh) の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

【0153】

【化 5 9】



40

WはCH、CR^d、CR^e、またはNである。いくつかの実施形態では、WはCHまたはNである。

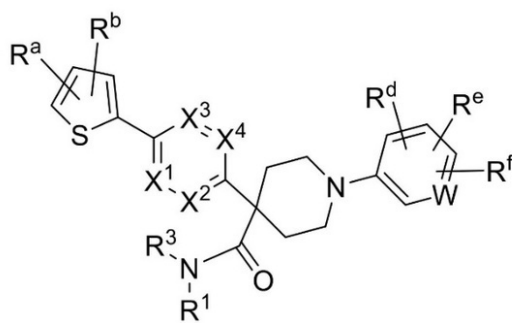
50

【0154】

いくつかの実施形態では、化合物は、式(Vi)の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

【0155】

【化60】



式(Vi)

10

WはCH、CR^d、CR^e、またはNである。いくつかの実施形態では、WはCHまたはNである。

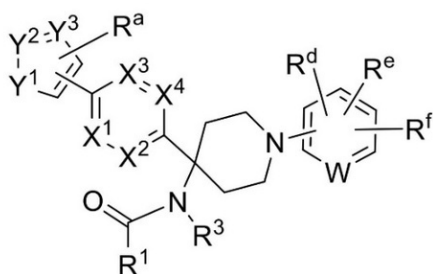
【0156】

いくつかの実施形態では、化合物は、式(Vj)の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

20

【0157】

【化61】



式(Vj)

30

式中、

Y¹はNR^c、O、またはSであり、

Y²とY³は独立して、CH、CR^a、CR^b、またはNであり、

R^cは水素、-C(=O)R⁷、非置換または置換のC₁-C₆アルキル、非置換または置換のC₃-C₆シクロアルキル、あるいは非置換または置換のC₂-C₇ヘテロシクロアルキルであり、ならびに、

WはCH、CR^d、CR^e、またはNである。

40

【0158】

いくつかの実施形態では、WはCHまたはNである。

【0159】

いくつかの実施形態では、Y¹は、NR^cであり、および、Y²とY³は独立して、CH、CR^a、CR^b、またはNである。いくつかの実施形態では、Y¹はNR^cであり、Y²とY³は独立して、CH、CR^a、またはCR^bである。いくつかの実施形態では、Y¹はNR^cであり、Y²とY³はそれぞれCHである。

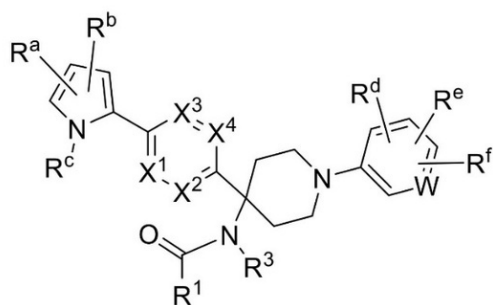
【0160】

いくつかの実施形態では、化合物は、式(Vk)の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

50

【0161】

【化62】



式 (Vk)

10

式中、

R^c は水素、 $-C(=O)R^7$ 、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキル、あるいは非置換または置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルであり、ならびに、

WはCH、 CR^d 、 CR^e 、またはNである。

【0162】

いくつかの実施形態では、WはCHまたはNである。

20

【0163】

いくつかの実施形態では、 R^c は、水素、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキル、あるいは非置換または置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^c は、水素、あるいは非置換または置換の C_1-C_6 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^c は、水素、または C_1-C_6 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^c は置換または非置換の C_1-C_6 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^c は C_1-C_6 アルキルである。

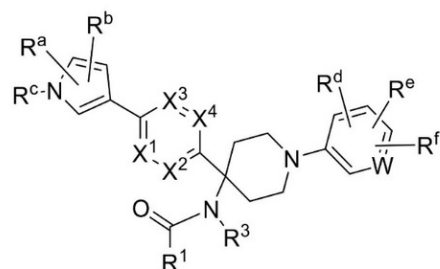
【0164】

いくつかの実施形態では、化合物は、式(VI)の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

30

【0165】

【化63】



式 (VI)

40

式中、

R^c は水素、 $-C(=O)R^7$ 、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキル、あるいは非置換または置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルであり、ならびに、

WはCH、 CR^d 、 CR^e 、またはNである。

【0166】

いくつかの実施形態では、WはCHまたはNである。

【0167】

50

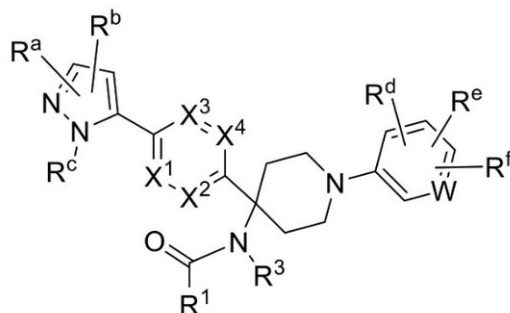
いくつかの実施形態では、 R^c は、水素、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキル、あるいは非置換または置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^c は、水素、あるいは非置換または置換の C_1-C_6 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^c は、水素、または C_1-C_6 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^c は置換または非置換の C_1-C_6 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^c は C_1-C_6 アルキルである。

【0168】

いくつかの実施形態では、化合物は、式(Vm)の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

【0169】

【化64】



式(Vm)

式中、

R^c は水素、 $-C(=O)R^7$ 、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキル、あるいは非置換または置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルであり、ならびに、

WはCH、 CR^d 、 CR^e 、またはNである。

【0170】

いくつかの実施形態では、WはCHまたはNである。

【0171】

いくつかの実施形態では、 R^c は、水素、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキル、あるいは非置換または置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^c は、水素、あるいは非置換または置換の C_1-C_6 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^c は、水素、または C_1-C_6 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^c は置換または非置換の C_1-C_6 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^c は C_1-C_6 アルキルである。

【0172】

いくつかの実施形態では、化合物は、式(Ve)の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

【0173】

10

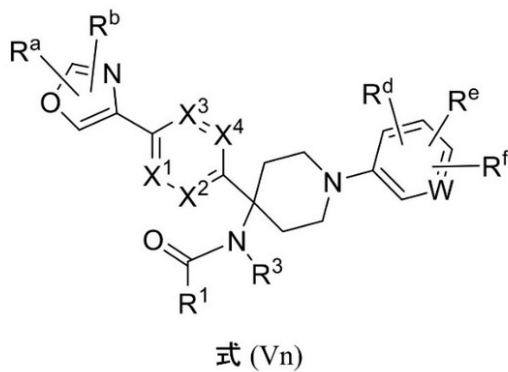
20

30

40

50

【化 6 5】



10

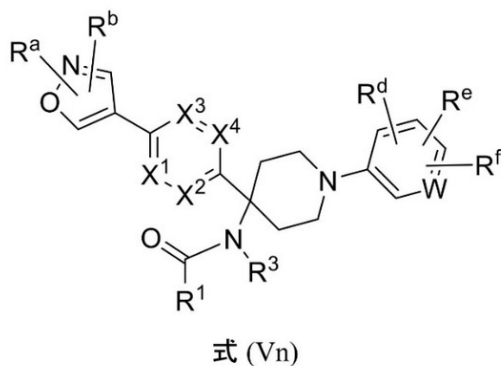
WはCH、 CR^d 、 CR^e 、またはNである。いくつかの実施形態では、WはCHまたはNである。

【0174】

いくつかの実施形態では、化合物は、式(Vf)の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

【0175】

【化 6 6】



20

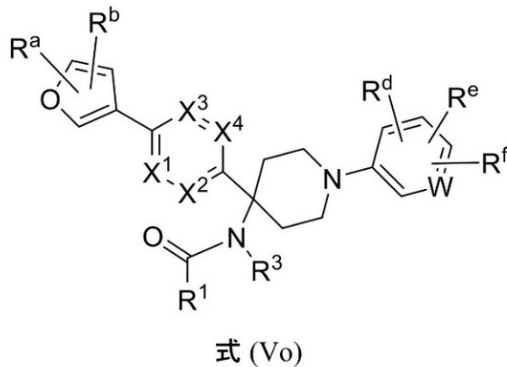
WはCH、 CR^d 、 CR^e 、またはNである。いくつかの実施形態では、WはCHまたはNである。

【0176】

いくつかの実施形態では、化合物は、式(Vg)の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

【0177】

【化 6 7】



40

WはCH、 CR^d 、 CR^e 、またはNである。いくつかの実施形態では、WはCHまたはNである。

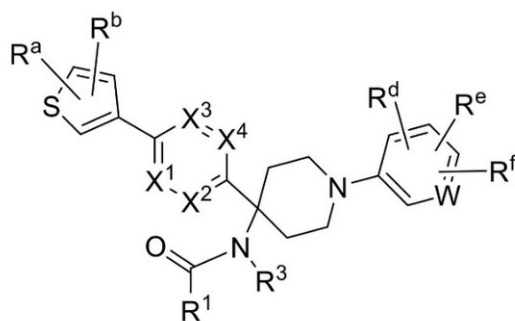
50

【 0 1 7 8 】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（V h）の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

【 0 1 7 9 】

【化 6 8】



式 (Vo)

10

WはCH、CR^d、CR^e、またはNである。いくつかの実施形態では、WはCHまたはNである。

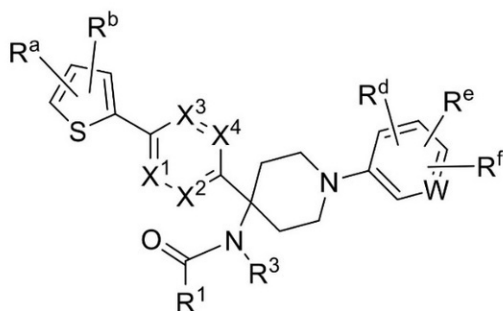
【 0 1 8 0 】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（V p）の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

20

【 0 1 8 1 】

【化 6 9】



式 (Vp)

30

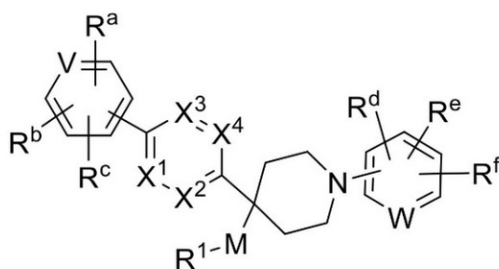
WはCH、CR^d、CR^e、またはNである。いくつかの実施形態では、WはCHまたはNである。

【 0 1 8 2 】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（V I）の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

【 0 1 8 3 】

【化 7 0】



式 (VI)

50

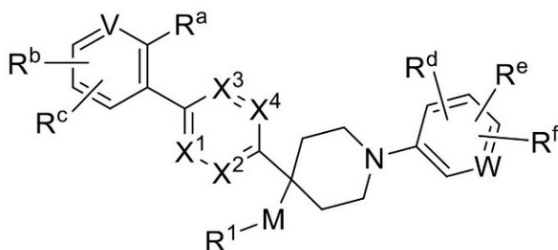
ここで、VはCH、CR^a、CR^b、またはNであり、ならびに、WはCH、CR^d、CR^e、またはNである。

【0184】

いくつかの実施形態では、式(VI)の化合物は、以下の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有する。

【0185】

【化71】



10

【0186】

いくつかの実施形態では、Mは $^*-NR^3-(C=O)-$ であり、ここで、*はR¹への結合点を示す。いくつかの実施形態では、Mは $^*-(C=O)-NR^3-$ であり、ここで、*はR¹への結合点を示す。

【0187】

いくつかの実施形態では、VはCHまたはNである。いくつかの実施形態では、WはCHまたはNである。いくつかの実施形態では、VはCHまたはNであり、および、WはCHまたはNである。

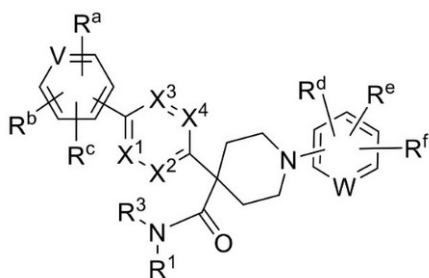
20

【0188】

いくつかの実施形態では、化合物は、式(VIa)の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

【0189】

【化72】



式(VIa)

30

ここで、VはCH、CR^a、CR^b、またはNであり、ならびに、WはCH、CR^d、CR^e、またはNである。

40

【0190】

いくつかの実施形態では、VはCHまたはNである。いくつかの実施形態では、WはCHまたはNである。いくつかの実施形態では、VはCHまたはNであり、および、WはCHまたはNである。

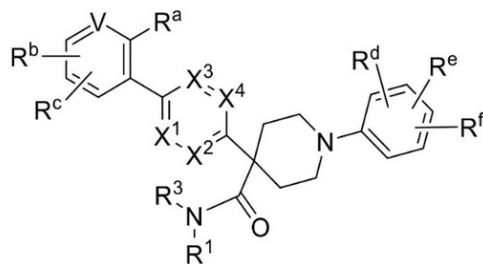
【0191】

いくつかの実施形態では、化合物は、式(VIb)の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

【0192】

50

【化 7 3】



式 (VIb)

10

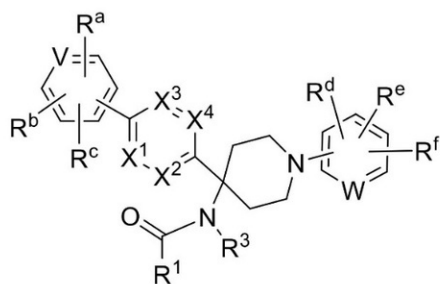
ここで、VはCH、CR^a、CR^b、またはNである。いくつかの実施形態では、VはCHまたはNである。

【0193】

いくつかの実施形態では、化合物は、式(VIc)の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

【0194】

【化 7 4】



式 (VIc)

20

ここで、VはCH、CR^a、CR^b、またはNであり、ならびに、WはCH、CR^d、CR^e、またはNである。

30

【0195】

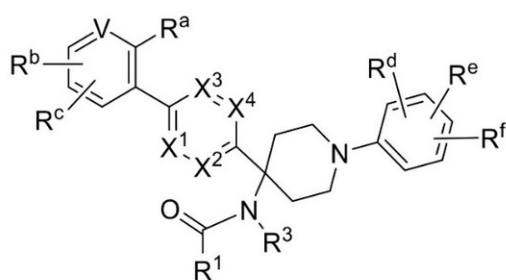
いくつかの実施形態では、VはCHまたはNである。いくつかの実施形態では、WはCHまたはNである。いくつかの実施形態では、VはCHまたはNであり、および、WはCHまたはNである。

【0196】

いくつかの実施形態では、化合物は、式(VId)の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

【0197】

【化 7 5】



式 (VId)

40

ここで、VはCH、CR^a、CR^b、またはNである。いくつかの実施形態では、VはCH

50

HまたはNである。

【0198】

いくつかの実施形態では、 R^B は非置換または置換の単環式の5員のヘテロアリールであり、ここで、 R^B が置換されている場合、 R^B は、 R^d 、 R^e 、および R^f から選択された1つ、2つ、または3つの基で置換される。

【0199】

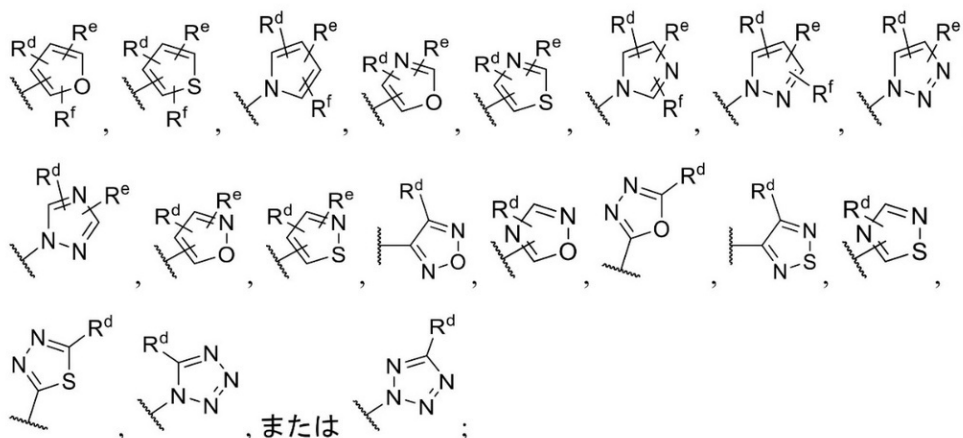
いくつかの実施形態では、 R^B は非置換または置換の単環式の5員のヘテロアリールであり、ここで、 R^B が置換されている場合、 R^B は、 R^d 、 R^e 、および R^f から選択された1つ、2つ、または3つの基で置換される。いくつかの実施形態では、 R^B は非置換または置換の単環式の5員のヘテロアリールであり、ここで、 R^B が置換されている場合、 R^B は、 R^d 、 R^e 、および R^f から選択された1つまたは2つの基で置換される。いくつかの実施形態では、 R^B は、N、O、およびSから選択された1つのヘテロ原子を含有している非置換または置換の単環式の5員のヘテロアリールであり、ここで、 R^B が置換されている場合、 R^B は、 R^d 、 R^e 、および R^f から選択された1つまたは2つの基で置換される。いくつかの実施形態では、 R^B は、N、O、およびSから選択された1つのヘテロ原子を含有している非置換または置換の単環式の5員のヘテロアリールであり、ここで、 R^B が置換されている場合、 R^B は、 R^d 、 R^e 、および R^f から選択された1つまたは2つの基で置換される。いくつかの実施形態では、 R^B は、非置換または置換のフラニル、非置換または置換のチエニル、非置換または置換のピロリル、非置換または置換のオキサゾリル、非置換または置換のチアゾリル、非置換または置換のイミダゾリル、非置換または置換のピラゾリル、非置換または置換のトリアゾリル、非置換または置換のテトラゾリル、非置換または置換のイソキサゾリル、非置換または置換のイソチアゾリル、非置換または置換のオキサジアゾリル、あるいは非置換または置換のチアジアゾリルであり、ここで、 R^B が置換されている場合、 R^B は、 R^d 、 R^e 、および R^f から選択された1つ、2つ、または3つの基で置換される。

【0200】

いくつかの実施形態では、 R^B は、

【0201】

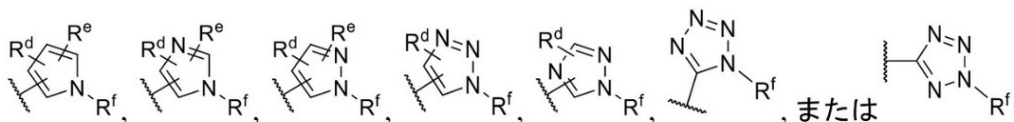
【化76】



であり、あるいは、 R^B は、

【0202】

【化77】



であり、ここで、 R^f は水素、 $-C(=O)R^7$ 、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキル、あるいは非置換または置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルである。

【0203】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、非置換または置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキル、非置換または置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、非置換または置換の $-(C_1-C_6\text{アルキル})-(C_3-C_6\text{シクロアルキル})$ 、あるいは非置換または置換の $-(C_1-C_6\text{アルキル})-(C_2-C_7\text{ヘテロシクロアルキル})$ であり、ここで、 R^1 の任意の置換された基は、1つ以上のハロゲン、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の単環式複素環、 $-N(R^4)_2$ 、 $-OR^5$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-C(=O)N(R^4)_2$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(=O)R^7$ 、 $-S(=O)_2R^7$ 、 $-NR^4C(=O)R^5$ 、 $-NR^4SO_2R^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、または $-SO_2N(R^4)_2$ で置換され、ここで、 R^1 は塩基性アミン基を含む。

【0204】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、1個のN原子を含有している非置換または置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、1～4個のN原子と0個または1個のOまたはS原子を含有している非置換または置換の単環式の4員、5員、または6員のヘテロシクロアルキル、1～2個のN原子を含有している非置換または置換の架橋 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、あるいは非置換または置換の $-(C_1-C_6\text{アルキル})-(C_2-C_7\text{ヘテロシクロアルキル})$ であり、ここで、 R^1 の任意の置換された基は、1つ以上のハロゲン、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の単環式複素環、 $-N(R^4)_2$ 、 $-OR^5$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-C(=O)N(R^4)_2$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(=O)R^7$ 、 $-S(=O)_2R^7$ 、 $-NR^4C(=O)R^5$ 、 $-NR^4SO_2R^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、または $-SO_2N(R^4)_2$ で置換される。

【0205】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、1個のN原子を含有している非置換または置換の C_1-C_6 ヘテロアルキルであり、ここで、 R^1 の任意の置換された基は、1つ以上のハロゲン、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の単環式複素環、 $-N(R^4)_2$ 、 $-OR^5$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-C(=O)N(R^4)_2$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(=O)R^7$ 、 $-S(=O)_2R^7$ 、 $-NR^4C(=O)R^5$ 、 $-NR^4SO_2R^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、または $-SO_2N(R^4)_2$ で置換され、あるいは、 R^1 は、1～4個のN原子と0または1個のOまたはS原子を含有している、非置換または置換の単環式の4員、5員、または6員の複素環であり、あるいは、 R^1 は、1～2個のN原子を含有している非置換または置換の架橋 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルであり、あるいは、 R^1 は非置換または置換の $-(C_1-C_6\text{アルキル})-(C_2-C_7\text{ヘテロシクロアルキル})$ であり、ヘテロシクロアルキルは、1～4個のN原子と0または1個のOまたはS原子を含有している、非置換または置換の単環式の4員、5員、または6員のヘテロシクロアルキルである。

【0206】

いくつかの実施形態では、 R^1 は1個のN原子を含有している非置換または置換の C_1-C_6 ヘテロアルキルであり、あるいは、 R^1 は、1～4個のN原子と0または1個のOまたはS原子を含有している、非置換または置換の単環式の4員、5員、または6員の複素環であり、あるいは、 R^1 は非置換または置換の $-(C_1-C_6\text{アルキル})-(C_2-C_7\text{ヘテロシクロアルキル})$ であり、ヘテロシクロアルキルは、1～4個のN原子と0または1個のOまたはS原子を含有している、非置換または置換の単環式の4員、5員、または6員のヘテロシクロアルキルである。

【0207】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、1個のN原子を含有している非置換または置換の C_1-C_6 ヘテロアルキルであり、ここで、 R^1 の任

意の置換された基は、1つ以上のハロゲン、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の単環式複素環、 $-N(R^4)_2$ 、 $-OR^5$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-C(=O)N(R^4)_2$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(=O)R^7$ 、 $-S(=O)_2R^7$ 、 $-NR^4C(=O)R^5$ 、 $-NR^4SO_2R^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、または $-SO_2N(R^4)_2$ で置換される。

【0208】

いくつかの実施形態では、 R^1 は1個のN原子を含有している非置換または置換の C_1-C_6 ヘテロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は1個のN原子を含有している非置換または置換の C_1-C_6 ヘテロアルキルであり、ここで、 R^1 の任意の置換された基は、1つ以上のハロゲン、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の単環式複素環、 $-N(R^4)_2$ 、 $-OR^5$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-C(=O)N(R^4)_2$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(=O)R^7$ 、 $-S(=O)_2R^7$ 、 $-NR^4C(=O)R^5$ 、 $-NR^4SO_2R^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、または $-SO_2N(R^4)_2$ で置換される。

10

【0209】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、1-4個のN原子と0または1個のOまたはS原子を含有している、非置換または置換の単環式の4員、5員、または6員の複素環である。

【0210】

いくつかの実施形態では、 R^1 は1-2個のN原子を含有している非置換または置換の架橋 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルである。

【0211】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換または置換の $-(C_1-C_6\text{アルキル})-(C_2-C_7\text{ヘテロシクロアルキル})$ であり、ヘテロシクロアルキルは、1-4個のN原子と0または1個のOまたはS原子を含有している、非置換または置換の単環式の4員、5員、または6員のヘテロシクロアルキルである。

20

【0212】

いくつかの実施形態では、 R^1 は1個のN原子を含有している非置換または置換の C_1-C_6 ヘテロアルキルであり、ここで、 R^1 の任意の置換された基は、1つ以上のハロゲン、 C_1-C_4 アルキル、 $-N(R^4)_2$ 、または $-OR^5$ で置換され、あるいは、 R^1 は、非置換または置換のアゼチジニル、非置換または置換のピロリジニル、あるいは非置換または置換のピペリジニルであり、あるいは、 R^1 は非置換または置換の $-(C_1-C_6\text{アルキル})-(C_2-C_7\text{ヘテロシクロアルキル})$ であり、ヘテロシクロアルキルは、非置換または置換のアゼチジニル、非置換または置換のピロリジニル、あるいは非置換または置換のピペリジニルである。

30

【0213】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換または置換のアゼチジニル、非置換または置換のピロリジニル、あるいは非置換または置換のピペリジニルである。

【0214】

いくつかの実施形態では、 R^1 は1個のN原子を含有している非置換または置換の C_1-C_6 ヘテロアルキルであり、ここで、 R^1 の任意の置換された基は、1つ以上のハロゲン、 C_1-C_4 アルキル、 $-N(R^4)_2$ 、または $-OR^5$ で置換される。

40

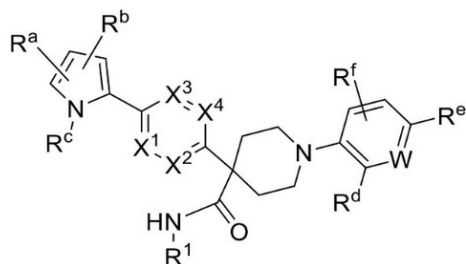
【0215】

いくつかの実施形態では、化合物は、式(VIIa)の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

【0216】

50

【化 7 8】



式 (VIIa)

10

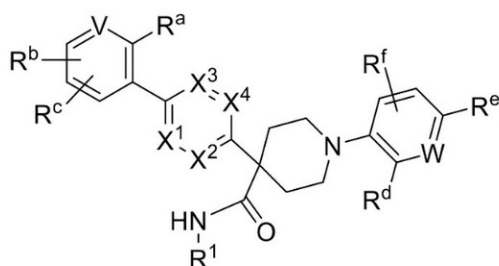
ここで、WはCH、CR^a、CR^b、またはNである。いくつかの実施形態では、WはCHまたはNである。

【0217】

いくつかの実施形態では、化合物は、式(VIIb)の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

【0218】

【化 7 9】



式 (VIIb)

20

ここで、VはCH、CR^a、CR^b、またはNであり、ならびに、WはCH、CR^d、CR^e、またはNである。

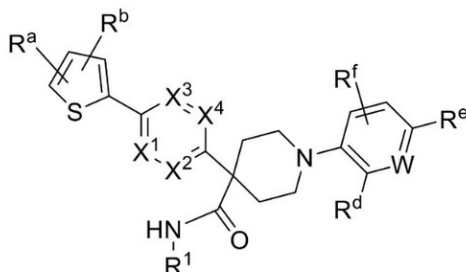
30

【0219】

いくつかの実施形態では、化合物は、式(VIIc)の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

【0220】

【化 8 0】



式 (VIIc)

40

ここで、WはCH、CR^a、CR^b、またはNである。いくつかの実施形態では、WはCHまたはNである。

【0221】

いくつかの実施形態では、VはCHまたはNである。いくつかの実施形態では、WはCHまたはNである。いくつかの実施形態では、VはCHまたはNであり、および、WはC

50

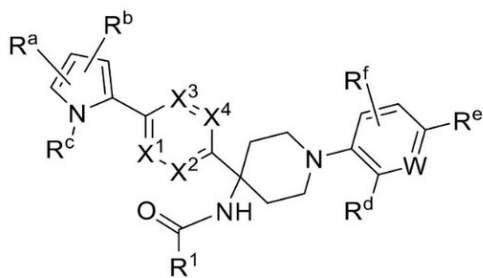
HまたはNである。

【0222】

いくつかの実施形態では、化合物は、式(VIIId)の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

【0223】

【化81】



式(VIIId)

10

ここで、WはCH、CR^a、CR^b、またはNである。いくつかの実施形態では、WはCHまたはNである。

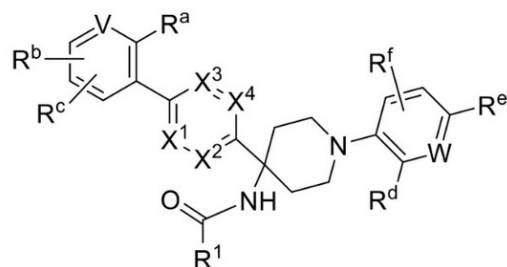
【0224】

いくつかの実施形態では、化合物は、式(VIIe)の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

20

【0225】

【化82】



式(VIIe)

30

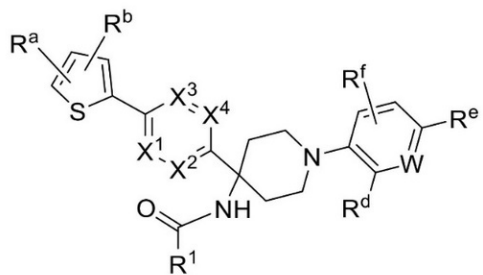
ここで、VはCH、CR^a、CR^b、またはNであり、ならびに、WはCH、CR^d、CR^e、またはNである。

【0226】

いくつかの実施形態では、化合物は、式(VIIIf)の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

【0227】

【化83】



式(VIIIf)

40

50

ここで、WはCH、CR^a、CR^b、またはNである。いくつかの実施形態では、WはCHまたはNである。

【0228】

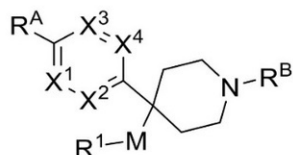
いくつかの実施形態では、VはCHまたはNである。いくつかの実施形態では、WはCHまたはNである。いくつかの実施形態では、VはCHまたはNであり、および、WはCHまたはNである。

【0229】

いくつかの実施形態では、化合物は、式(VIII)の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

【0230】

【化84】



式(VIII)

式中、

R^Aは、非置換または置換のフェニル、非置換または置換のピリジニル、非置換または置換のフラニル、非置換または置換のチエニル、非置換または置換のピロリル、非置換または置換のピラゾリル、非置換または置換のイソキサゾリル、非置換または置換のキノリニル、非置換または置換のインドリル、非置換または置換のインダゾリル、あるいは非置換または置換のベンゾフラニルであり、ここで、R^Aが置換されている場合、R^Aは、R^a、R^b、およびR^cから選択された1つまたは2つの基で置換され、

R^Bは、非置換または置換のフェニル、あるいは非置換または置換のピリジニルであり、ここで、R^Bが置換されている場合、R^Bは、R^d、R^e、およびR^fから選択された1つ、2つ、または3つの基で置換され、ならびに、

Mは、-NR³-, -O-, *-NR³-(C=O)-, *(C=O)-NR³-, *-O-(C=O)NR³-, *-NR³-(C=O)O-, または-NR³-(C=O)NR³-であり、ここで、*はR¹への結合点を示す。

【0231】

いくつかの実施形態では、X¹はCR¹¹であり、X²はCR¹²であり、X³はCR¹³であり、および、X⁴はCR¹⁴である。いくつかの実施形態では、X¹はNであり、X²はCR¹²であり、X³はCR¹³であり、および、X⁴はCR¹⁴である。いくつかの実施形態では、X¹はCR¹¹であり、X²はNであり、X³はCR¹³であり、および、X⁴はCR¹⁴である。いくつかの実施形態では、X¹はNであり、X²はCR¹²であり、X³はCR¹³であり、および、X⁴はNである。いくつかの実施形態では、X¹はNであり、X²はNであり、X³はCR¹³であり、および、X⁴はCR¹⁴である。いくつかの実施形態では、X¹はNであり、X²はCR¹²であり、X³はNであり、および、X⁴はCR¹⁴である。いくつかの実施形態では、X¹はCR¹¹であり、X²はCR¹²であり、X³はCR¹³であり、および、X⁴はCR¹⁴である。

【0232】

いくつかの実施形態では、X¹はCR¹¹またはNであり、X²はCR¹²であり、X³はCR¹³であり、および、X⁴はCR¹⁴である。

【0233】

いくつかの実施形態では、X¹はCR¹¹またはNであり、X²はCR¹²またはNであり、X³はCR¹³であり、および、X⁴はCR¹⁴である。

【0234】

いくつかの実施形態では、R¹¹、R¹²、R¹³、およびR¹⁴はそれぞれ独立して、

水素、ハロゲン、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキル、 $-CN$ 、あるいは $-OR^4$ である。いくつかの実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、および R^{14} はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、フルオロアルキル、非置換の C_3-C_6 シクロアルキル、 $-CN$ 、または $-OR^4$ である。いくつかの実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、および R^{14} はそれぞれ独立して、水素、 F 、 Cl 、 Br 、 $-CN$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、またはシクロプロピルである。いくつかの実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、および R^{14} はそれぞれ独立して、水素または F である。

10

【0235】

いくつかの実施形態では、 X^1 は CH または CF であり、 X^2 は CH または CF であり、 X^3 は CH または CF であり、および、 X^4 は CH または CF である。いくつかの実施形態では、 X^1 は N であり、 X^2 は CH または CF であり、 X^3 は CH または CF であり、および、 X^4 は CH または CF である。いくつかの実施形態では、 X^1 は CH または CF であり、 X^2 は N であり、 X^3 は CH または CF であり、および、 X^4 は CH または CF である。いくつかの実施形態では、 X^1 は N であり、 X^2 は CH または CF であり、 X^3 は CH または CF であり、および、 X^4 は N である。いくつかの実施形態では、 X^1 は N であり、 X^2 は N であり、 X^3 は CH または CF であり、および、 X^4 は CH または CF である。いくつかの実施形態では、 X^1 は N であり、 X^2 は CH または CF であり、 X^3 は N であり、および、 X^4 は CH または CF である。いくつかの実施形態では、 X^1 は CH または CF であり、 X^2 は CH または CF であり、 X^3 は CR^{13} であり、および、 X^4 は CR^{14} である。

20

【0236】

いくつかの実施形態では、 X^1 は CH 、 CF 、または N であり、 X^2 は CH または CF であり、 X^3 は CH または CF であり、および、 X^4 は CH または CF である。いくつかの実施形態では、 X^1 は CR^{11} または N であり、 X^2 は CH であり、 X^3 は CH であり、および、 X^4 は CH である。いくつかの実施形態では、 X^1 は CH 、 CF 、または N であり、 X^2 は CH であり、 X^3 は CH であり、および、 X^4 は CH である。

30

【0237】

いくつかの実施形態では、 X^1 は CH 、 CF 、または N であり、 X^2 は CH 、 CF 、または N であり、 X^3 は CH または CF であり、および、 X^4 は CH または CF である。いくつかの実施形態では、 X^1 は CR^{11} または N であり、 X^2 は CR^{12} または N であり、 X^3 は CH であり、および、 X^4 は CH である。いくつかの実施形態では、 X^1 は CH 、 CF 、または N であり、 X^2 は CH 、 CF 、または N であり、 X^3 は CH であり、および、 X^4 は CH である。

【0238】

いくつかの実施形態では、 X^1 は CH 、 CF 、または N であり、 X^2 は CH または CF であり、 X^3 は CR^{13} であり、および、 X^4 は CH または CF である。いくつかの実施形態では、 X^1 は CH 、 CF 、または N であり、 X^2 は CH であり、 X^3 は CR^{13} であり、および、 X^4 は CH である。いくつかの実施形態では、 X^1 は N であり、 X^2 は CH であり、 X^3 は CR^{13} であり、および、 X^4 は CH である。

40

【0239】

いくつかの実施形態では、 X^1 は CH または N であり、 X^2 は CH または N であり、 X^3 は CH 、 CF 、または N であり、および、 X^4 は CH または N である。いくつかの実施形態では、 X^1 は CH または N であり、 X^2 は CH または N であり、 X^3 は CH または CF であり、および、 X^4 は CH である。いくつかの実施形態では、 X^1 は N であり、 X^2 は CH であり、 X^3 は CH または CF であり、および、 X^4 は CH である。いくつかの実施形態では、 X^1 は N であり、 X^2 は CH であり、 X^3 は CH であり、および、 X^4 は CH である。

50

。いくつかの実施形態では、 X^1 はNであり、 X^2 はCHであり、 X^3 はCFであり、および、 X^4 はCHである。

【0240】

いくつかの実施形態では、 R^{13} は、水素、ハロゲン、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキル、 $-CN$ 、あるいは $-OR^4$ である。いくつかの実施形態では、 R^{13} は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、フルオロアルキル、非置換の C_3-C_6 シクロアルキル、 $-CN$ 、または $-OR^4$ である。いくつかの実施形態では、 R^{13} は、水素、F、Cl、Br、 $-CN$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、またはシクロプロピルである。いくつかの実施形態では、 R^{13} は水素またはFである。いくつかの実施形態では、 R^{13} は水素である。いくつかの実施形態では、 R^{13} はFである。

10

【0241】

いくつかの実施形態では、Mは、 $*-NR^3-(C=O)-$ または $*-(C=O)-NR^3-$ であり、ここで、*は R^1 への結合点を示す。

【0242】

いくつかの実施形態では、 R^A は、非置換または置換のピリジニル、あるいは非置換または置換のフェニルであり、ここで、 R^A が置換されている場合、 R^A は、 R^a 、 R^b 、および R^c から選択された1つまたは2つの基で置換される。

20

【0243】

いくつかの実施形態では、 R^B は非置換または置換のフェニルであり、ここで、 R^B が置換されている場合、 R^B は、 R^d 、 R^e 、および R^f から選択された1つ、2つ、または3つの基で置換される。

【0244】

いくつかの実施形態では、 R^a 、 R^b 、および R^c は独立して、水素、ハロゲン、 $-OR^4$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C(=O)R^7$ 、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、非置換または置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキル、非置換または置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、非置換または置換のフェニル、非置換または置換の単環式のヘテロアリール、および非置換または置換の二環式のヘテロアリールからなる群から選択され、 R^a 、 R^b 、および R^c の任意の置換された基は、1つ以上の R^6 基で置換され、あるいは、1つの R^a と1つの R^b は、 R^A の隣接する原子上に存在する場合、 R^a を R^b に接続する介在する原子と一体となって、5員～6員の単環式の炭素環、または5員～6員の単環式の複素環を形成し、ここで、炭素環または複素環は非置換であるか、または1つ以上の R^6 基で置換され、ここで、 R^a 、 R^b 、または R^c がヘテロアリールのN原子に結合している場合、それは、水素、 $-C(=O)R^7$ 、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキル、あるいは非置換または置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルであり、ならびに、 R^d 、 R^e 、および R^f は独立して、水素、ハロゲン、 $-OR^4$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C(=O)R^7$ 、 $-C(=O)N(R^4)_2$ 、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、非置換または置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキル、非置換または置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、非置換または置換のフェニル、非置換または置換の単環式のヘテロアリール、および非置換または置換の二環式のヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、 R^d 、 R^e 、および R^f の任意の置換された基は、1つ以上の R^6 基で置換され、ここで、 R^d 、 R^e 、または R^f がヘテロアリールのN原子に結合している場合、それは、水素、 $-C(=O)R^7$ 、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキル、あるいは非置換または置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルである。

30

40

50

【0245】

いくつかの実施形態では、 R^a は、水素、ハロゲン、 $-OR^4$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C(=O)R^7$ 、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、非置換または置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、および非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキルからなる群から選択され、 R^A の任意の置換された基は、1つ以上の R^6 基で置換され、および、 R^b と R^c は独立して、水素、ハロゲン、 $-OR^4$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C(=O)R^7$ 、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、および非置換または置換の C_1-C_6 ヘテロアルキルからなる群から選択され、 R^b と R^c の任意の置換された基は、1つ以上の R^6 基で置換され、ここで、 R^a 、 R^b 、または R^c がヘテロアリーのN原子に結合している場合、それは、水素、 $-C(=O)R^7$ 、あるいは非置換または置換の C_1-C_6 アルキルである。

10

【0246】

いくつかの実施形態では、 R^a は、水素、F、Cl、Br、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH_2CH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CN$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NHCH_3$ 、 $-CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2NHCH_3$ 、 $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルからなる群から選択され、ならびに、 R^b と R^c は独立して、水素、F、Cl、Br、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH_2CH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CN$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NHCH_3$ 、 $-CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2NHCH_3$ 、および $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ からなる群から選択され、 R^a 、 R^b 、または R^c がヘテロアリーのN原子に結合している場合、それは、水素、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH_2CH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CN$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NHCH_3$ 、 $-CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2NHCH_3$ 、および $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ である。

20

30

40

【0247】

いくつかの実施形態では、 R^A の隣接する原子上の1つの R^a と1つの R^b は、 R^a を R^b に接続する介在する原子と一体となって、5員～6員の単環式のシクロアルキル、または5員～6員の単環式のヘテロシクロアルキルを形成し、ここで、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルは非置換であるか、または1つ以上の R^6 基で置換される。いくつかの実施形態では、 R^A の隣接する原子上の1つの R^a と1つの R^b は、 R^a を R^b に接続する介在する原子と一体となって、5員の単環式のヘテロシクロアルキルを形成し、ここで、ヘテロシクロアルキルは非置換であるか、または1つ以上の R^6 基で置換される。

【0248】

いくつかの実施形態では、 R^d は、水素、ハロゲン、 $-OR^4$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^4)_2$

50

、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、非置換または置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキル、非置換または置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、非置換または置換のフェニル、非置換または置換の単環式ヘテロアリール、および非置換または置換の二環式ヘテロアリールからなる群から選択され、 R^d の任意の置換された基は、1つ以上の R^6 基で置換され、ならびに、 R^e と R^f は独立して、水素、ハロゲン、 $-OR^4$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^4)_2$ 、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、および非置換または置換の C_1-C_6 ヘテロアルキルからなる群から選択され、ここで、 R^d 、 R^e 、または R^f がヘテロアリールのN原子に結合している場合、それは、水素、 $-C(=O)R^7$ 、あるいは非置換または置換の C_1-C_6 アルキルである。
【0249】

10

いくつかの実施形態では、 R^d は、水素、F、Cl、Br、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CN$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NHCH_3$ 、 $-CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2NHCH_3$ 、 $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、非置換または置換のシクロプロピル、非置換または置換のシクロブチル、非置換または置換のシクロペンチル、非置換または置換のシクロヘキシル、非置換または置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、非置換または置換のフェニル、非置換または置換の単環式ヘテロアリール、および非置換または置換の二環式ヘテロアリールからなる群から選択され、 R^d の任意の置換された基は、1つ以上の R^6 基で置換され、ならびに、 R^e と R^f は独立して、水素、F、Cl、Br、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、および $-OCH_2CH_3$ からなる群から選択され、ここで、 R^d 、 R^e 、または R^f がヘテロアリールのN原子に結合している場合、それは、水素、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH_2CH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CN$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NHCH_3$ 、 $-CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2NHCH_3$ 、および $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ である。

20

30

【0250】

いくつかの実施形態では、

R^A は、1または2個のN原子を含有している非置換または置換の5員または6員のヘテロアリール、あるいは非置換または置換のフェニルであり、ここで、 R^A が置換されている場合、 R^A は、 R^a 、 R^b 、および R^c から選択された1つまたは2つの基で置換され、

40

R^a は、水素、ハロゲン、 $-OR^4$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C(=O)R^7$ 、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、非置換または置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、および非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキルからなる群から選択され、 R^A の任意の置換された基は、1つ以上の R^6 基で置換され、

R^b と R^c は独立して、水素、ハロゲン、 $-OR^4$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C(=O)R^7$ 、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_1-C_6 フルオ

50

ロアルキル、および非置換または置換の C_1-C_6 ヘテロアルキルからなる群から選択され、 R^b と R^c の任意の置換された基は、1つ以上の R^6 基で置換され、

ここで、 R^a 、 R^b 、または R^c がヘテロアリーの N 原子に結合している場合、それは、水素、 $-C(=O)R^7$ 、あるいは非置換または置換の C_1-C_6 アルキルであり、

R^B は、非置換または置換のフェニル、あるいは1または2個の N 原子を含有している非置換または置換の5員または6員のヘテロアリールであり、ここで、 R^B が置換されている場合、 R^B は、 R^d 、 R^e 、および R^f から選択された1つ、2つ、または3つの基で置換され、

R^d は、水素、ハロゲン、 $-OR^4$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^4)_2$ 、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、非置換または置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキル、非置換または置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、非置換または置換のフェニル、非置換または置換の単環式ヘテロアリール、および非置換または置換の二環式ヘテロアリールからなる群から選択され、 R^d の任意の置換された基は、1つ以上の R^6 基で置換され、

R^e と R^f は独立して、水素、ハロゲン、 $-OR^4$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^4)_2$ 、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、および非置換または置換の C_1-C_6 ヘテロアルキルからなる群から選択され、

ここで、 R^d 、 R^e 、または R^f がヘテロアリーの N 原子に結合している場合、それは、水素、 $-C(=O)R^7$ 、あるいは非置換または置換の C_1-C_6 アルキルであり、

X^1 は CR^{11} または N であり、

X^2 は CR^{12} または N であり、

X^3 は CR^{13} または N であり、

X^4 は CR^{14} または N であり、

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、および R^{14} はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、または C_1-C_6 ヘテロアルキル、 $-CN$ 、 $-OR^4$ 、または $-N(R^4)_2$ であり、

M は、 $*-NR^3-C(=O)-$ または $*-C(=O)-NR^3-$ であり、ここで、* は R^1 への結合点を示し、

R^1 は、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、1個の N 原子を含有している非置換または置換の C_1-C_6 ヘテロアルキルであり、ここで、 R^1 の任意の置換された基は、1つ以上のハロゲン、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の単環式複素環、 $-N(R^4)_2$ 、 $-OR^5$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-C(=O)N(R^4)_2$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(=O)R^7$ 、 $-S(=O)_2R^7$ 、 $-NR^4C(=O)R^5$ 、 $-NR^4SO_2R^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、または $-SO_2N(R^4)_2$ で置換され、

あるいは、 R^1 は、1-4個の N 原子と0または1個の O または S 原子を含有している、非置換または置換の単環式の4員、5員、または6員の複素環であり、あるいは、 R^1 は、1-2個の N 原子を含有している非置換または置換の架橋 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルであり、

あるいは、 R^1 は非置換または置換の $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_2-C_7 \text{ ヘテロシクロアルキル})$ であり、ヘテロシクロアルキルは、1-2個の N 原子を含有している、非置換または置換の単環式の4員、5員、または6員のヘテロシクロアルキルである。

[0251]

いくつかの実施形態では、

R^A は、非置換または置換のピロリル、非置換または置換のピリジニル、あるいは非置換または置換のフェニルであり、ここで、 R^A が置換されている場合、 R^A は、 R^a 、 R^b 、および R^c から選択された1つまたは2つの基で置換され、

R^B は、非置換または置換のフェニル、あるいは非置換または置換のピリジニルであり、ここで、 R^B が置換されている場合、 R^B は、 R^d 、 R^e 、および R^f から選択された1つ、2つ、または3つの基で置換され、

X^1 は CH または N であり、

X^2 は CH または N であり、

X^3 は CR^{13} または N であり、

X^4 は CH または N であり、

M は、 $*-NR^3-(C=O)-$ または $*-(C=O)-NR^3-$ であり、ここで、 $*$ は R^1 への結合点を示し、

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、および R^{14} はそれぞれ独立して、水素、 F 、 Cl 、 $-CH_3$ 、 CF_3 、 $-CN$ 、 $-OR^4$ 、または $-N(R^4)_2$ であり、

R^1 は 1 個の N 原子を含有している非置換または置換の C_1-C_6 ヘテロアルキルであり、ここで、 R^1 の任意の置換された基は、1 つ以上のハロゲン、 C_1-C_4 アルキル、 $-N(R^4)_2$ 、または $-OR^5$ で置換され、

あるいは、 R^1 は、非置換または置換のアゼチジニル、非置換または置換のピロリジニル、あるいは非置換または置換のピペリジニルであり、

あるいは、 R^1 は、1-2 個の N 原子を含有している非置換または置換の架橋 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルであり、

あるいは、 R^1 は非置換または置換の $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_2-C_7 \text{ ヘテロシクロアルキル})$ であり、ヘテロシクロアルキルは、1-2 個の N 原子を含有している、非置換または置換の単環式の 4 員、5 員、または 6 員のヘテロシクロアルキルである。

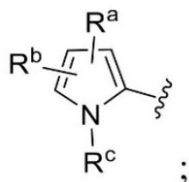
【0252】

いくつかの実施形態では、

R^A は、

【0253】

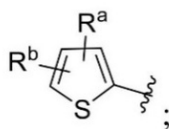
【化85】



であり、あるいは R^A は、

【0254】

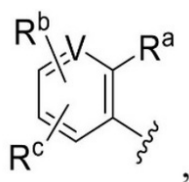
【化86】



であり、あるいは R^A は、

【0255】

【化87】



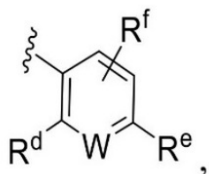
であり、 V は CH または N であり、

R^a は、水素、ハロゲン、 $-OR^4$ 、 $-CN$ 、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、および非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキルからなる群から選択され、ならびに、

R^b と R^c は独立して、水素、ハロゲン、 $-OR^4$ 、 $-CN$ 、非置換または置換の C_1-

C₆アルキル、および非置換または置換のC₁－C₆フルオロアルキルからなる群から選択され、

R^Bは
【0256】
【化88】



10

であり、WはCHまたはNであり、

R^dは、水素、ハロゲン、－OR⁴、－CN、非置換または置換のC₁－C₆アルキル、非置換または置換のC₁－C₆フルオロアルキル、および非置換または置換のC₃－C₆シクロアルキルからなる群から選択され、ならびに、

R^eとR^fは独立して、水素、ハロゲン、－OR⁴、－CN、非置換または置換のC₁－C₆アルキル、および非置換または置換のC₁－C₆フルオロアルキルからなる群から選択され、

X¹はCH、CF、またはNであり、

X²はCH、CF、またはNであり、

X³はCH、CF、またはNであり、

X⁴はCH、CF、またはNであり、

Mは、＊－NH－(C＝O)－または＊－(C＝O)－NH－であり、ここで、＊はR¹への結合点を示し、

R¹は、非置換または置換のC₁－C₆アルキル、1個のN原子を含有している非置換または置換のC₁－C₆ヘテロアルキルであり、ここで、R¹の任意の置換された基は、1つ以上のハロゲン、非置換または置換のC₁－C₆アルキル、非置換または置換の単環式複素環、－N(R⁴)₂、－OR⁵、－CN、－CO₂R⁵、－C(＝O)N(R⁴)₂、－SR⁵、－S(＝O)R⁷、－S(＝O)₂R⁷、－NR⁴C(＝O)R⁵、－NR⁴SO₂R⁷、－SO₂R⁷、または－SO₂N(R⁴)₂で置換され、

30

あるいは、R¹は、1－4個のN原子と0または1個のOまたはS原子を含有している、非置換または置換の単環式の4員、5員、または6員の複素環であり、

あるいは、R¹は、1－2個のN原子を含有している非置換または置換の架橋C₂－C₇ヘテロシクロアルキルであり、

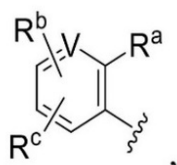
あるいは、R¹は非置換または置換の－(C₁－C₆アルキル)－(C₂－C₇ヘテロシクロアルキル)であり、ヘテロシクロアルキルは、1－2個のN原子を含有している、非置換または置換の単環式の4員、5員、または6員のヘテロシクロアルキルである。

【0257】

いくつかの実施形態では、R^Aは、

【0258】

【化89】



40

であり、VはCHまたはNであり、

R^aは、水素、F、Cl、Br、－CN、－OCH₃、－OCH₂CH₃、－CH₃、－CH₂CH₃、－CH₂CH₂CH₃、－CH(CH₃)₂、－CH₂CH₂CH₂CH₃、

50

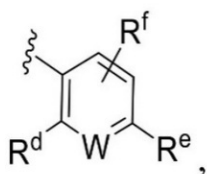
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、および $-\text{CF}_3$ からなる群から選択され、ならびに、

R^b と R^c は独立して、水素、F、Cl、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、および $-\text{OCH}_3$ からなる群から選択され、

R^B は

【0259】

【化90】



10

であり、WはCHまたはNであり、

R^d は、水素、F、Cl、Br、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、および $-\text{CF}_3$ からなる群から選択され、

R^e と R^f は独立して、水素、F、Cl、Br、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、および $-\text{OCH}_3$ からなる群から選択され、

20

X^1 はCHまたはNであり、

X^2 はCHまたはNであり、

X^3 はCH、CF、またはNであり、

X^4 はCHまたはNであり、

Mは、 $*-\text{NH}-(\text{C}=\text{O})-$ または $*-(\text{C}=\text{O})-\text{NH}-$ であり、ここで、*は R^1 への結合点を示し、

R^1 は、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、1個のN原子を含有している非置換または置換の C_1-C_6 ヘテロアルキルであり、ここで、 R^1 の任意の置換された基は、1つ以上のハロゲン、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の単環式複素環、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{SR}^5$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(=\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^7$ 、または $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ で置換され、

30

あるいは、 R^1 は、1-4個のN原子と0または1個のOまたはS原子を含有している、非置換または置換の単環式の4員、5員、または6員の複素環であり、

あるいは、 R^1 は、1-2個のN原子を含有している非置換または置換の架橋 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルであり、

あるいは、 R^1 は非置換または置換の $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})-(\text{C}_2-\text{C}_7\text{ヘテロシクロアルキル})$ であり、ヘテロシクロアルキルは、1-2個のN原子を含有している、非置換または置換の単環式の4員、5員、または6員のヘテロシクロアルキルである。

【0260】

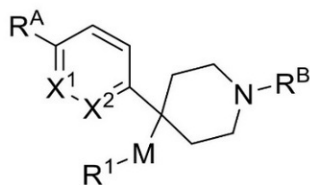
40

いくつかの実施形態では、化合物は、式(IX)の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

【0261】

50

【化 9 1】



式 (IX)

式中、

R^A は、1または2個のN原子を含有している非置換または置換の5員または6員のヘテロアリール、あるいは非置換または置換のフェニルであり、ここで、 R^A が置換されている場合、 R^A は、 R^a 、 R^b 、および R^c から選択された1つまたは2つの基で置換され、

R^a は、水素、ハロゲン、 $-OR^4$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C(=O)R^7$ 、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、非置換または置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、および非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキルからなる群から選択され、 R^A の任意の置換された基は、1つ以上の R^6 基で置換され、ならびに、

R^b と R^c は独立して、水素、ハロゲン、 $-OR^4$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C(=O)R^7$ 、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、および非置換または置換の C_1-C_6 ヘテロアルキルからなる群から選択され、 R^b と R^c の任意の置換された基は、1つ以上の R^6 基で置換され、

ここで、 R^a 、 R^b 、または R^c がヘテロアリールのN原子に結合している場合、それは、水素、 $-C(=O)R^7$ 、あるいは非置換または置換の C_1-C_6 アルキルであり、

R^B は、非置換または置換のフェニル、あるいは1または2個のN原子を含有している非置換または置換の5員または6員のヘテロアリールであり、ここで、 R^B が置換されている場合、 R^B は、 R^d 、 R^e 、および R^f から選択された1つ、2つ、または3つの基で置換され、

R^d は、水素、ハロゲン、 $-OR^4$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^4)_2$ 、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、非置換または置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキル、非置換または置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、非置換または置換のフェニル、非置換または置換の単環式ヘテロアリール、および非置換または置換の二環式ヘテロアリールからなる群から選択され、 R^d の任意の置換された基は、1つ以上の R^6 基で置換され、ならびに、

R^e と R^f は独立して、水素、ハロゲン、 $-OR^4$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^4)_2$ 、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、および非置換または置換の C_1-C_6 ヘテロアルキルからなる群から選択され、

ここで、 R^d 、 R^e 、または R^f がヘテロアリールのN原子に結合している場合、それは、水素、 $-C(=O)R^7$ 、あるいは非置換または置換の C_1-C_6 アルキルであり、

X^1 は CR^{11} またはNであり、

X^2 は CR^{12} またはNであり、

R^{11} と R^{12} はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、または C_1-C_6 ヘテロアルキル、 $-CN$ 、 $-OR^4$ 、または $-N(R^4)_2$ であり、

Mは、 $-NR^3-$ 、 $-O-$ 、 $*-NR^3-(C=O)-$ 、 $*-(C=O)-NR^3-$ 、 $*-O-(C=O)NR^3-$ 、 $*-NR^3-(C=O)O-$ 、または $-NR^3-(C=O)NR^3-$ であり、ここで、*は R^1 への結合点を示し、ならびに、

R^1 は、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、1個のN原子を含有している非置換または置換の C_1-C_6 ヘテロアルキルであり、ここで、 R^1 の任意の置換された基は、1つ

10

20

30

40

50

以上のハロゲン、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の単環式複素環、 $-N(R^4)_2$ 、 $-OR^5$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-C(=O)N(R^4)_2$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(=O)R^7$ 、 $-S(=O)_2R^7$ 、 $-NR^4C(=O)R^5$ 、 $-NR^4SO_2R^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、または $-SO_2N(R^4)_2$ で置換され、

あるいは、 R^1 は、1-4 個の N 原子と 0 または 1 個の O または S 原子を含有している、非置換または置換の単環式の 4 員、5 員、または 6 員の複素環であり、

あるいは、 R^1 は、1-2 個の N 原子を含有している非置換または置換の架橋 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルであり、

あるいは、 R^1 は非置換または置換の $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_2-C_7 \text{ ヘテロシクロアルキル})$ であり、ヘテロシクロアルキルは、1-2 個の N 原子を含有している、非置換または置換の単環式の 4 員、5 員、または 6 員のヘテロシクロアルキルである。

【0262】

いくつかの実施形態では、

R^A は、非置換または置換のピロリル、非置換または置換のピリジニル、あるいは非置換または置換のフェニルであり、ここで、 R^A が置換されている場合、 R^A は、 R^a 、 R^b 、および R^c から選択された 1 つまたは 2 つの基で置換され、

ここで、 R^a 、 R^b 、または R^c がヘテロアールの N 原子に結合している場合、それは、水素、 $-C(=O)R^7$ 、あるいは非置換または置換の C_1-C_6 アルキルであり、

R^B は、非置換または置換のフェニル、あるいは非置換または置換のピリジニルであり、ここで、 R^B が置換されている場合、 R^B は、 R^d 、 R^e 、および R^f から選択された 1 つ、2 つ、または 3 つの基で置換され、

X^1 は CR^{11} または N であり、

X^2 は CR^{12} または N であり、

R^{11} と R^{12} はそれぞれ独立して、水素、F、Cl、 $-CH_3$ 、 CF_3 、 $-CN$ 、 $-OR^4$ 、または $-N(R^4)_2$ であり、

R^1 は 1 個の N 原子を含有している非置換または置換の C_1-C_6 ヘテロアルキルであり、ここで、 R^1 の任意の置換された基は、1 つ以上のハロゲン、 C_1-C_4 アルキル、 $-N(R^4)_2$ 、または $-OR^5$ で置換され、

あるいは、 R^1 は、非置換または置換のアゼチジニル、非置換または置換のピロリジニル、あるいは非置換または置換のピペリジニルであり、

あるいは、 R^1 は、1-2 個の N 原子を含有している非置換または置換の架橋 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルであり、

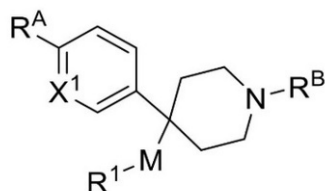
あるいは、 R^1 は非置換または置換の $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_2-C_7 \text{ ヘテロシクロアルキル})$ であり、ヘテロシクロアルキルは、1-2 個の N 原子を含有している、非置換または置換の単環式の 4 員、5 員、または 6 員のヘテロシクロアルキルである。

【0263】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (IXa) の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

【0264】

【化92】



式 (IXa)

式中、

R^A は、1 または 2 個の N 原子を含有している非置換または置換の 5 員または 6 員のヘ

テロアリール、あるいは非置換または置換のフェニルであり、ここで、 R^A が置換されている場合、 R^A は、 R^a 、 R^b 、および R^c から選択された1つまたは2つの基で置換され、

R^a は、水素、ハロゲン、 $-OR^4$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C(=O)R^7$ 、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、非置換または置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、および非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキルからなる群から選択され、 R^A の任意の置換された基は、1つ以上の R^6 基で置換され、ならびに、

R^b と R^c は独立して、水素、ハロゲン、 $-OR^4$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C(=O)R^7$ 、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、および非置換または置換の C_1-C_6 ヘテロアルキルからなる群から選択され、 R^b と R^c の任意の置換された基は、1つ以上の R^6 基で置換され、

ここで、 R^a 、 R^b 、または R^c がヘテロアリールのN原子に結合している場合、それは、水素、 $-C(=O)R^7$ 、あるいは非置換または置換の C_1-C_6 アルキルであり、

R^B は、非置換または置換のフェニル、あるいは1または2個のN原子を含有している非置換または置換の5員または6員のヘテロアリールであり、ここで、 R^B が置換されている場合、 R^B は、 R^d 、 R^e 、および R^f から選択された1つ、2つ、または3つの基で置換され、

R^d は、水素、ハロゲン、 $-OR^4$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^4)_2$ 、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、非置換または置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキル、非置換または置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、非置換または置換のフェニル、非置換または置換の単環式ヘテロアリール、および非置換または置換の二環式ヘテロアリールからなる群から選択され、 R^d の任意の置換された基は、1つ以上の R^6 基で置換され、ならびに、

R^e と R^f は独立して、水素、ハロゲン、 $-OR^4$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^4)_2$ 、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、および非置換または置換の C_1-C_6 ヘテロアルキルからなる群から選択され、

ここで、 R^d 、 R^e 、または R^f がヘテロアリールのN原子に結合している場合、それは、水素、 $-C(=O)R^7$ 、あるいは非置換または置換の C_1-C_6 アルキルであり、

X^{11} は CR^{11} またはNであり、

R^{11} は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、または C_1-C_6 ヘテロアルキル、 $-CN$ 、 $-OR^4$ 、または $-N(R^4)_2$ であり、

Mは、 $-NR^3-$ 、 $-O-$ 、 $*-NR^3-(C=O)-$ 、 $*-(C=O)-NR^3-$ 、 $*-O-(C=O)NR^3-$ 、 $*-NR^3-(C=O)O-$ 、または $-NR^3-(C=O)NR^3-$ であり、ここで、*は R^1 への結合点を示し、ならびに、

R^1 は、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、1個のN原子を含有している非置換または置換の C_1-C_6 ヘテロアルキルであり、ここで、 R^1 の任意の置換された基は、1つ以上のハロゲン、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の単環式複素環、 $-N(R^4)_2$ 、 $-OR^5$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-C(=O)N(R^4)_2$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(=O)R^7$ 、 $-S(=O)_2R^7$ 、 $-NR^4C(=O)R^5$ 、 $-NR^4SO_2R^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、または $-SO_2N(R^4)_2$ で置換され、

あるいは、 R^1 は、1-4個のN原子と0または1個のOまたはS原子を含有している、非置換または置換の単環式の4員、5員、または6員の複素環であり、

あるいは、 R^1 は、1-2個のN原子を含有している非置換または置換の架橋 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルであり、

あるいは、 R^1 は非置換または置換の $-(C_1-C_6\text{アルキル})-(C_2-C_7\text{ヘテロシクロアルキル})$ であり、ヘテロシクロアルキルは、1-2個のN原子を含有している、非置換または置換の単環式の4員、5員、または6員のヘテロシクロアルキルである。

[0265]

いくつかの実施形態では、

10

20

30

40

50

R^A は、非置換または置換のピロリル、非置換または置換のピリジニル、あるいは非置換または置換のフェニルであり、ここで、 R^A が置換されている場合、 R^A は、 R^a 、 R^b 、および R^c から選択された1つまたは2つの基で置換され、

ここで、 R^a 、 R^b 、または R^c がヘテロアリールのN原子に結合している場合、それは、水素、 $-C(=O)R^7$ 、あるいは非置換または置換の C_1-C_6 アルキルであり、

R^B は、非置換または置換のフェニル、あるいは非置換または置換のピリジニルであり、ここで、 R^B が置換されている場合、 R^B は、 R^d 、 R^e 、および R^f から選択された1つ、2つ、または3つの基で置換され、

X^{11} は CR^{11} またはNであり、

R^{11} は、水素、F、Cl、 $-CH_3$ 、 CF_3 、 $-CN$ 、 $-OR^4$ 、または $-N(R^4)_2$ であり、

R^1 は1個のN原子を含有している非置換または置換の C_1-C_6 ヘテロアルキルであり、ここで、 R^1 の任意の置換された基は、1つ以上のハロゲン、 C_1-C_4 アルキル、 $-N(R^4)_2$ 、または $-OR^5$ で置換され、

あるいは、 R^1 は、非置換または置換のアゼチジニル、非置換または置換のピロリジニル、あるいは非置換または置換のピペリジニルであり、

あるいは、 R^1 は、1-2個のN原子を含有している非置換または置換の架橋 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルであり、

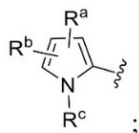
あるいは、 R^1 は非置換または置換の $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_2-C_7 \text{ ヘテロシクロアルキル})$ であり、ヘテロシクロアルキルは、1-2個のN原子を含有している、非置換または置換の単環式の4員、5員、または6員のヘテロシクロアルキルである。

【0266】

いくつかの実施形態では、 R^A は、

【0267】

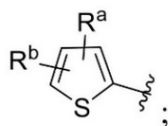
【化93】



であり、あるいは R^A は、

【0268】

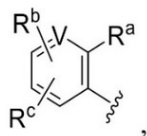
【化94】



であり、あるいは R^A は、

【0269】

【化95】



であり、VはCHまたはNであり、

R^B は、

【0270】

10

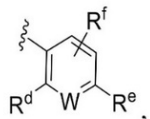
20

30

40

50

【化 9 6】



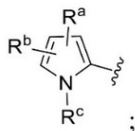
であり、WはC HまたはNである。

【 0 2 7 1】

いくつかの実施形態では、R^Aは、

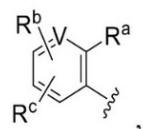
【 0 2 7 2】

【化 9 7】

であり、あるいは、R^Aは、

【 0 2 7 3】

【化 9 8】

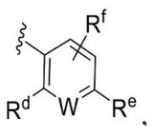


であり、VはC HまたはNであり、

R^Bは、

【 0 2 7 4】

【化 9 9】



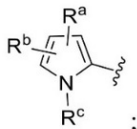
であり、WはC HまたはNである。

【 0 2 7 5】

いくつかの実施形態では、R^Aは、

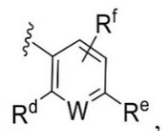
【 0 2 7 6】

【化 1 0 0】

であり、および、R^Bは、

【 0 2 7 7】

【化 1 0 1】



10

20

30

40

50

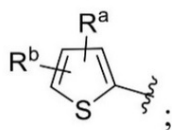
であり、WはCHまたはNである。

【0278】

いくつかの実施形態では、 R^A は、

【0279】

【化102】

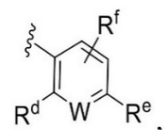


10

であり、および、 R^B は、

【0280】

【化103】



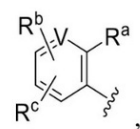
であり、WはCHまたはNである。

【0281】

いくつかの実施形態では、 R^A は、

【0282】

【化104】

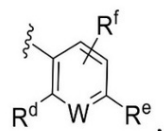


20

であり、および、 R^B は、

【0283】

【化105】



30

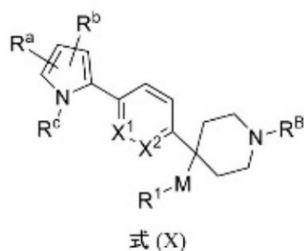
であり、WはCHまたはNである。

【0284】

いくつかの実施形態では、化合物は、式(X)の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

【0285】

【化106】



40

50

式中、

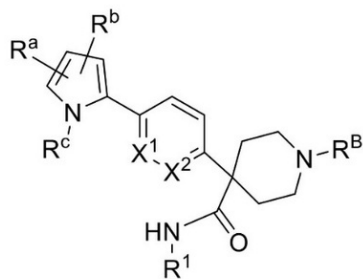
R^c は水素、 $-C(=O)R^7$ 、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキル、あるいは非置換または置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルである。

【0286】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (Xa) の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

【0287】

【化107】



式 (Xa)

式中、

R^a と R^b は独立して、水素、ハロゲン、 $-OR^4$ 、 $-CN$ 、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、および非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキルからなる群から選択され、 R^c は水素、 $-C(=O)R^7$ 、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキル、あるいは非置換または置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルである。

【0288】

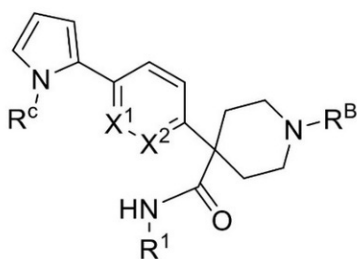
いくつかの実施形態では、 R^a と R^b は独立して、水素、 F 、 Cl 、 Br 、 $-CN$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、およびシクロプロピルからなる群から選択され、 R^c は水素、 $-C(=O)R^7$ 、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキルである。

【0289】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (Xb) の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

【0290】

【化108】



式 (Xb)

式中、 X^1 は N であり、 X^2 は CH または N であり、および、 R^c は水素、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH$

2 CH(CH₃)₂、または非置換の C₃ - C₆ シクロアルキルである。

【0291】

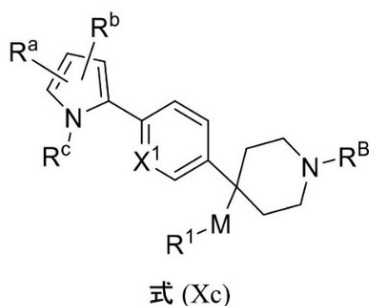
いくつかの実施形態では、X² は N である。いくつかの実施形態では、X² は CH である。

【0292】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (Xc) の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

【0293】

【化109】



10

式中、R^c は水素、-C(=O)R⁷、非置換または置換の C₁ - C₆ アルキル、非置換または置換の C₃ - C₆ シクロアルキル、あるいは非置換または置換の C₂ - C₇ ヘテロシクロアルキルである。

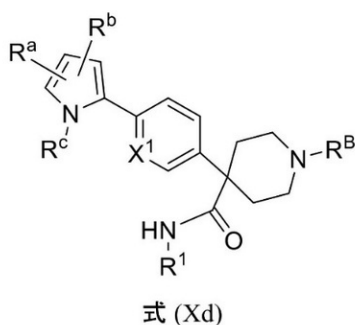
20

【0294】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (Xd) の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

【0295】

【化110】



30

式中、R^a と R^b は独立して、水素、ハロゲン、-OR⁴、-CN、非置換または置換の C₁ - C₆ アルキル、非置換または置換の C₁ - C₆ フルオロアルキル、および非置換または置換の C₃ - C₆ シクロアルキルからなる群から選択され、R^c は水素、-C(=O)R⁷、非置換または置換の C₁ - C₆ アルキル、非置換または置換の C₃ - C₆ シクロアルキル、あるいは非置換または置換の C₂ - C₇ ヘテロシクロアルキルである。

40

【0296】

いくつかの実施形態では、R^a と R^b は独立して、水素、F、Cl、Br、-CN、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH(CH₃)₂、-CH(CH₃)CH₂CH₃、-C(CH₃)₃、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、およびシクロプロピルからなる群から選択され、R^c は水素、-C(=O)R⁷、非置換または置換の C₁ - C₆ アルキル、非置換または置換の C₃ - C₆ シクロアルキルである。

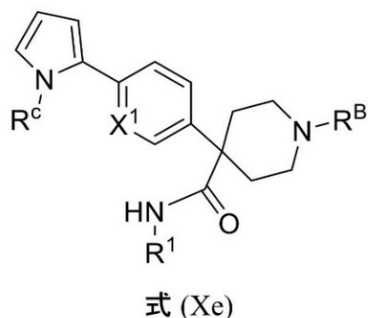
【0297】

50

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (X e) の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

【 0 2 9 8 】

【 化 1 1 1 】



10

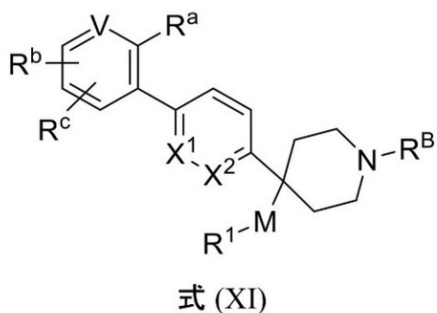
式中、 X^1 は N であり、および、 R^c は水素、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、または非置換の C_3-C_6 シクロアルキルである。

【 0 2 9 9 】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (X I) の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

【 0 3 0 0 】

【 化 1 1 2 】



30

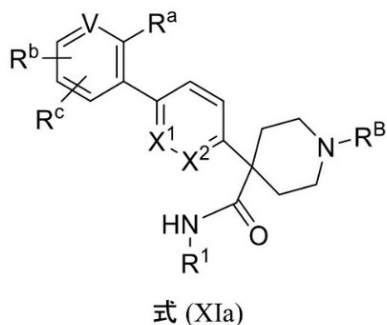
V は CH または N である。

【 0 3 0 1 】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (X I a) の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

【 0 3 0 2 】

【 化 1 1 3 】



40

V は CH または N であり、 R^a は、水素、ハロゲン、 $-OR^4$ 、 $-CN$ 、非置換または置

50

換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、および非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキルからなる群から選択され、ならびに、 R^b と R^c は独立して、水素、ハロゲン、 $-OR^4$ 、 $-CN$ 、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、および非置換または置換の C_1-C_6 フルオロアルキルからなる群から選択される。

【0303】

いくつかの実施形態では、 R^a は、水素、 F 、 Cl 、 Br 、 $-CN$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、および $-CF_3$ からなる群から選択され、 R^b と R^c は独立して、水素、 F 、 Cl 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、および $-OCH_3$ からなる群から選択される。

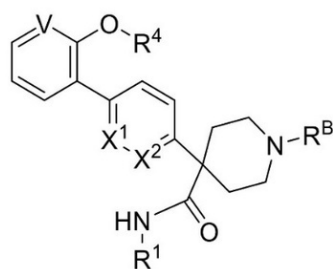
10

【0304】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (XIb) の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

【0305】

【化114】



式 (XIb)

20

式中、 V は CH または N であり、 X^1 は N であり、および、 X^2 は CH または N である。

【0306】

いくつかの実施形態では、 X^2 は N である。いくつかの実施形態では、 X^2 は CH である。

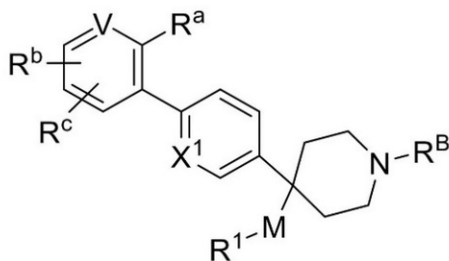
30

【0307】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (XIc) の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

【0308】

【化115】



式 (XIc)

40

V は CH または N である。

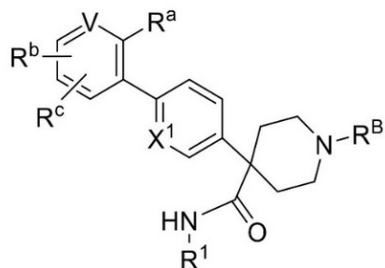
【0309】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (XI d) の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

【0310】

50

【化 1 1 6】



式 (XId)

10

V は CH または N であり、

R^a は、水素、ハロゲン、 $-OR^4$ 、 $-CN$ 、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、および非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキルからなる群から選択され、ならびに、

R^b と R^c は独立して、水素、ハロゲン、 $-OR^4$ 、 $-CN$ 、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、および非置換または置換の C_1-C_6 フルオロアルキルからなる群から選択される。

【0 3 1 1】

いくつかの実施形態では、R^a は、水素、F、Cl、Br、 $-CN$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、および $-CF_3$ からなる群から選択され、ならびに、R^b と R^c は独立して、水素、F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、および $-OCH_3$ からなる群から選択される。

20

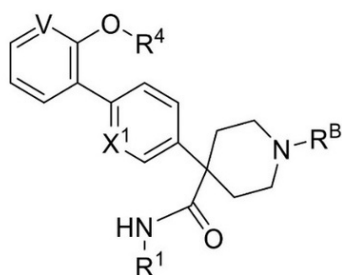
【0 3 1 2】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (XIe) の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

【0 3 1 3】

【化 1 1 7】

30



式 (XIe)

40

式中、V は CH または N であり、および、X¹ は N である。

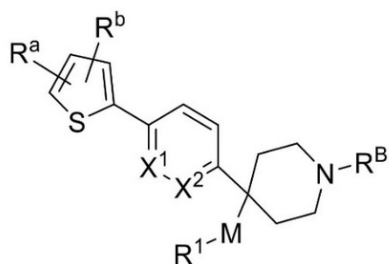
【0 3 1 4】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (XII) の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

【0 3 1 5】

50

【化 1 1 8】



式 (XII).

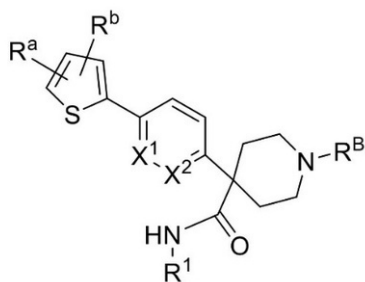
10

【 0 3 1 6】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (X I I a) の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

【 0 3 1 7】

【化 1 1 9】



式 (XIIa)

20

式中、

R^a は、水素、ハロゲン、 $-OR^4$ 、 $-CN$ 、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、および非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキルからなる群から選択され、ならびに、

30

R^b は、水素、ハロゲン、 $-OR^4$ 、 $-CN$ 、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、および非置換または置換の C_1-C_6 フルオロアルキルからなる群から選択される。

【 0 3 1 8】

いくつかの実施形態では、 R^a は、水素、 F 、 Cl 、 Br 、 $-CN$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、および $-CF_3$ からなる群から選択され、ならびに、 R^b は、水素、 F 、 Cl 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、および $-OCH_3$ からなる群から選択される。

【 0 3 1 9】

いくつかの実施形態では、 X^1 は、 N であり、および、 X^2 は CH または N である。いくつかの実施形態では、 X^2 は N である。いくつかの実施形態では、 X^2 は CH である。

40

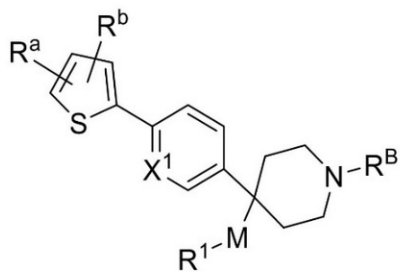
【 0 3 2 0】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (X I I b) の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有する。

【 0 3 2 1】

50

【化 1 2 0】



式 (XIIb).

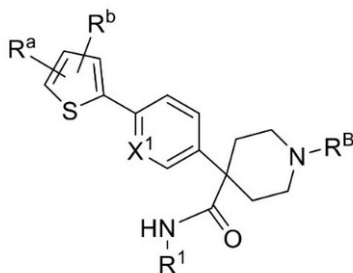
10

【 0 3 2 2】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (X I I c) の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

【 0 3 2 3】

【化 1 2 1】



式 (XIIc)

20

式中、

R^a は、水素、ハロゲン、 $-OR^4$ 、 $-CN$ 、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、および非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキルからなる群から選択され、ならびに、

30

R^b は、水素、ハロゲン、 $-OR^4$ 、 $-CN$ 、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、および非置換または置換の C_1-C_6 フルオロアルキルからなる群から選択される。

【 0 3 2 4】

いくつかの実施形態では、 R^a は、水素、 F 、 Cl 、 Br 、 $-CN$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、および $-CF_3$ からなる群から選択され、ならびに、 R^b は、水素、 F 、 Cl 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、および $-OCH_3$ からなる群から選択される。

【 0 3 2 5】

いくつかの実施形態では、 X^1 は、 N であり、および、 X^2 は CH または N である。いくつかの実施形態では、 X^2 は N である。いくつかの実施形態では、 X^2 は CH である。

40

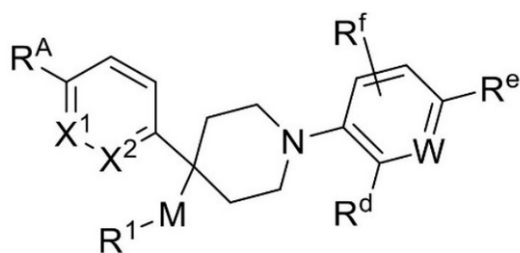
【 0 3 2 6】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (X I I I) の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

【 0 3 2 7】

50

【化 1 2 2】



式 (XIII)

10

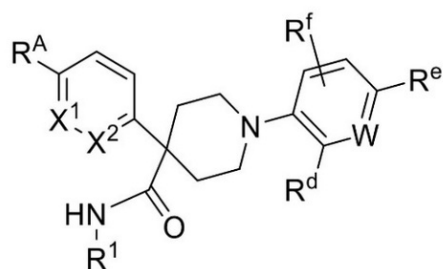
WはCHまたはNである。

【0 3 2 8】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (XIIIa) の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

【0 3 2 9】

【化 1 2 3】



式 (XIIIa)

20

式中、

WはCHまたはNであり、

R^d は、水素、ハロゲン、 $-OR^4$ 、 $-CN$ 、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、および非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキルからなる群から選択され、ならびに、

30

R^e と R^f は独立して、水素、ハロゲン、 $-OR^4$ 、 $-CN$ 、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、および非置換または置換の C_1-C_6 フルオロアルキルからなる群から選択される。

【0 3 3 0】

いくつかの実施形態では、 R^d は、水素、F、Cl、Br、 $-CN$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、および $-CF_3$ からなる群から選択され、 R^e と R^f は独立して、水素、F、Cl、Br、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、および $-OCH_3$ からなる群から選択される。

40

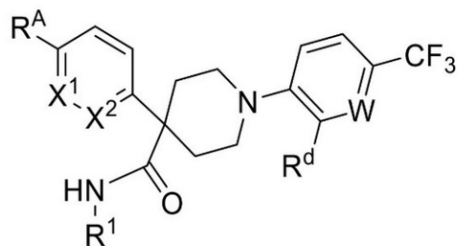
【0 3 3 1】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (XIIIb) の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

【0 3 3 2】

50

【化 1 2 4】



式 (XIIIb)

10

式中、 X^1 は N であり、 X^2 は CH または N であり、W は CH または N であり、ならびに、 R^d は、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、および $-CF_3$ からなる群から選択される。

【0 3 3 3】

いくつかの実施形態では、 X^2 は N である。いくつかの実施形態では、 X^2 は CH である。

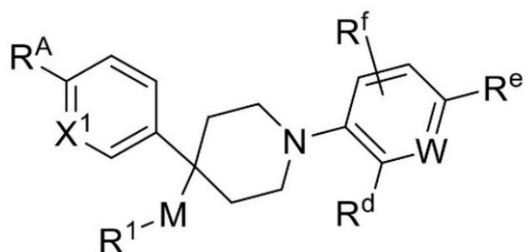
【0 3 3 4】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (XIIIc) の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

20

【0 3 3 5】

【化 1 2 5】



式 (XIIIc)

30

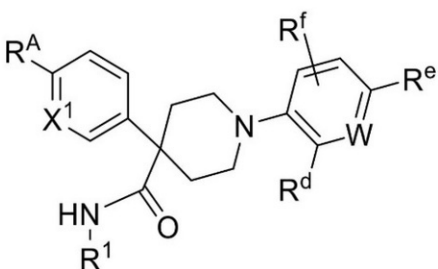
W は CH または N である。

【0 3 3 6】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (XIIId) の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

【0 3 3 7】

【化 1 2 6】



式 (XIIId)

40

式中、W は CH または N であり、 R^d は、水素、ハロゲン、 $-OR^4$ 、 $-CN$ 、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、非置換または置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、および

50

非置換または置換の C_3-C_6 シクロアルキルからなる群から選択され、ならびに、 R^e と R^f は独立して、水素、ハロゲン、 $-OR^4$ 、 $-CN$ 、非置換または置換の C_1-C_6 アルキル、および非置換または置換の C_1-C_6 フルオロアルキルからなる群から選択される。

【0338】

いくつかの実施形態では、 R^d は、水素、 F 、 Cl 、 Br 、 $-CN$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、および $-CF_3$ からなる群から選択され、 R^e と R^f は独立して、水素、 F 、 Cl 、 Br 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、および $-OCH_3$ からなる群から選択される。

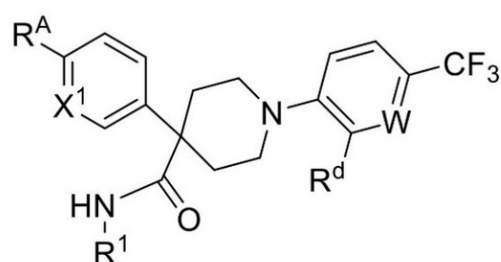
10

【0339】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (XIIIe) の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

【0340】

【化127】



20

式 (XIIIe)

式中、 X^1 は N であり、 W は CH または N であり、ならびに、 R^d は、 F 、 Cl 、 $-CN$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、および $-CF_3$ からなる群から選択される。

【0341】

いくつかの実施形態では、 R^1 は 1 個の N 原子を含有している非置換または置換の C_1-C_6 ヘテロアルキルであり、ここで、 R^1 の任意の置換された基は、1 つ以上のハロゲン、 C_1-C_4 アルキル、 $-N(R^4)_2$ 、または $-OR^5$ で置換され、あるいは、 R^1 は、非置換または置換のアゼチジニル、非置換または置換のピロリジニル、あるいは非置換または置換のピペリジニルであり、あるいは、 R^1 は非置換または置換の $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_2-C_7 \text{ ヘテロシクロアルキル})$ であり、ヘテロシクロアルキルは、非置換または置換のアゼチジニル、非置換または置換のピロリジニル、あるいは非置換または置換のピペリジニルである。

30

【0342】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換または置換のアゼチジニル、非置換または置換のピロリジニル、あるいは非置換または置換のピペリジニルである。

40

【0343】

いくつかの実施形態では、 R^1 は 1 個の N 原子を含有している非置換または置換の C_1-C_6 ヘテロアルキルであり、ここで、 R^1 の任意の置換された基は、1 つ以上のハロゲン、 C_1-C_4 アルキル、 $-N(R^4)_2$ 、または $-OR^5$ で置換される。

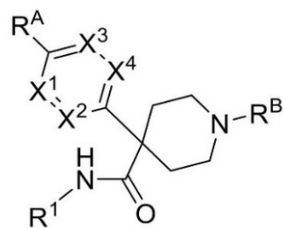
【0344】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は以下の構造を有する。

【0345】

50

【化 1 2 8】



【 0 3 4 6】

10

いくつかの実施形態では、 R^A 、 R^B 、 X^1 、 X^2 、 X_3 、 X^4 、および R^1 は、本明細書に記載される通りである。

【 0 3 4 7】

いくつかの実施形態では、 R^A 、 R^B 、 X^1 、 X^2 、 X_3 、 X^4 、および R^1 は、表 1 に記載される通りである。

【 0 3 4 8】

いくつかの実施形態では、 R^A は、

【 0 3 4 9】

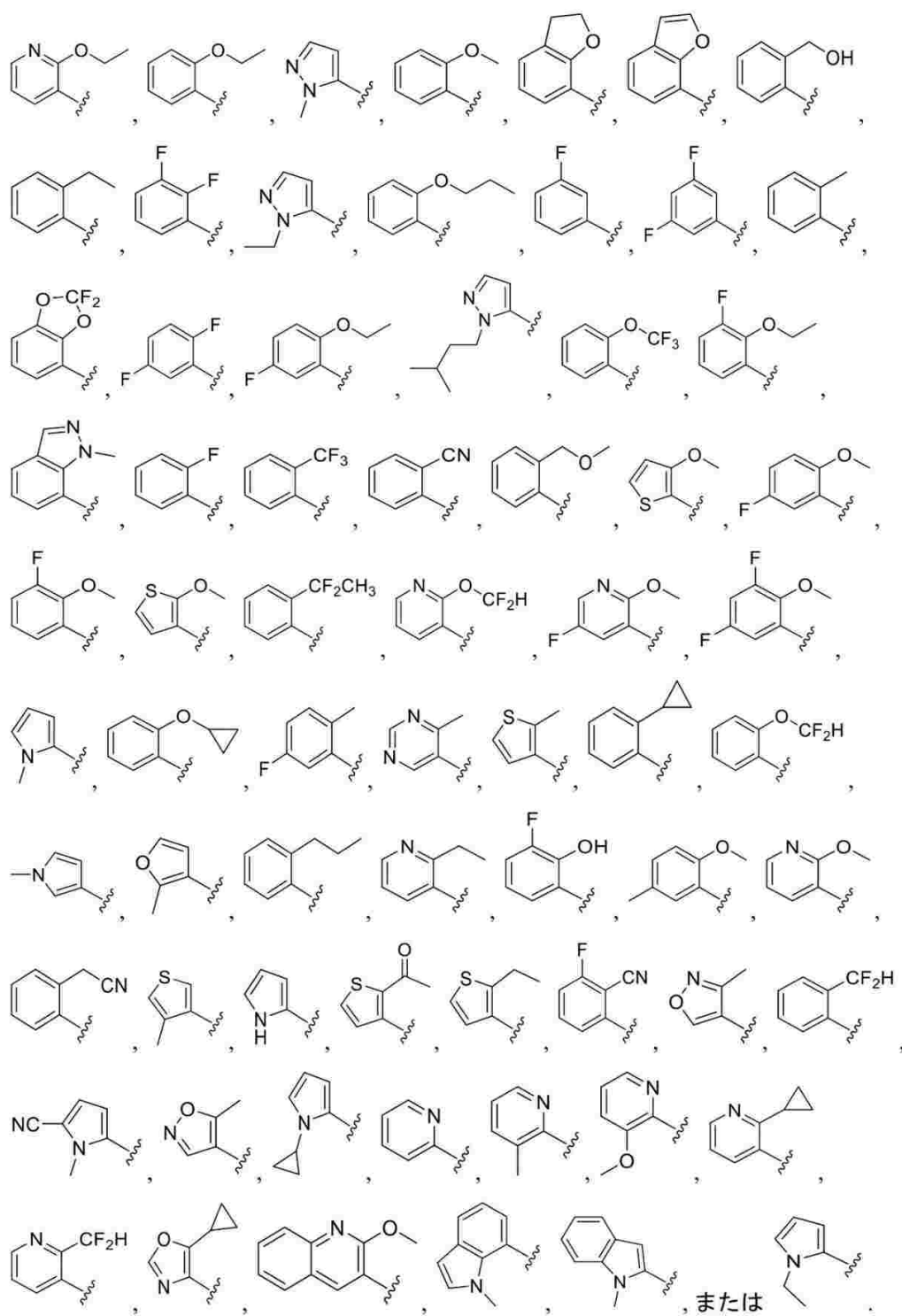
20

30

40

50

【化 1 2 9】



である。

【0 3 5 0】

いくつかの実施形態では、 R^B は、

【0 3 5 1】

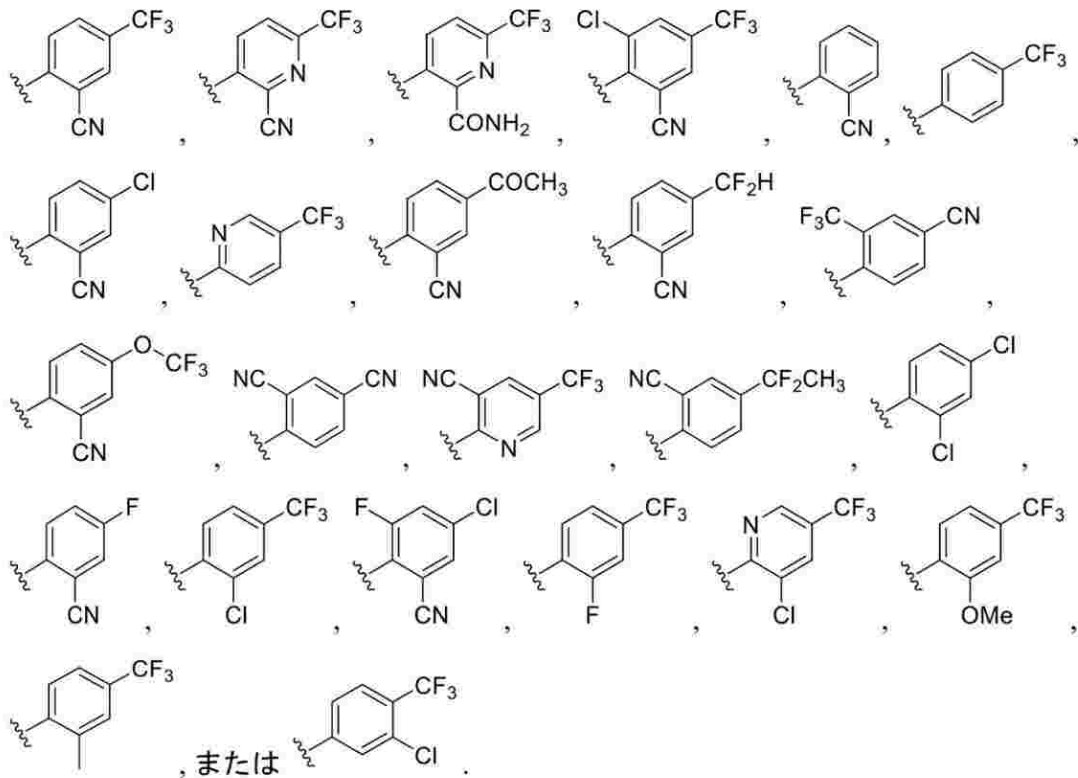
10

20

30

40

【化 1 3 0】



10

20

である。

【 0 3 5 2】

いくつかの実施形態では、 X^1 は CH または N である。いくつかの実施形態では、 X^2 は CH または N である。いくつかの実施形態では、 X^3 は CH 、 CF 、または N である。いくつかの実施形態では、 X^4 は CH または N である。

【 0 3 5 3】

いくつかの実施形態では、 X^1 は CH または N であり、 X^2 は CH または N であり、 X^3 は CH または CF であり、および、 X^4 は CH である。いくつかの実施形態では、 X^1 は CH または N であり、 X^2 は CH であり、 X^3 は CH または CF であり、および、 X^4 は CH である。

30

【 0 3 5 4】

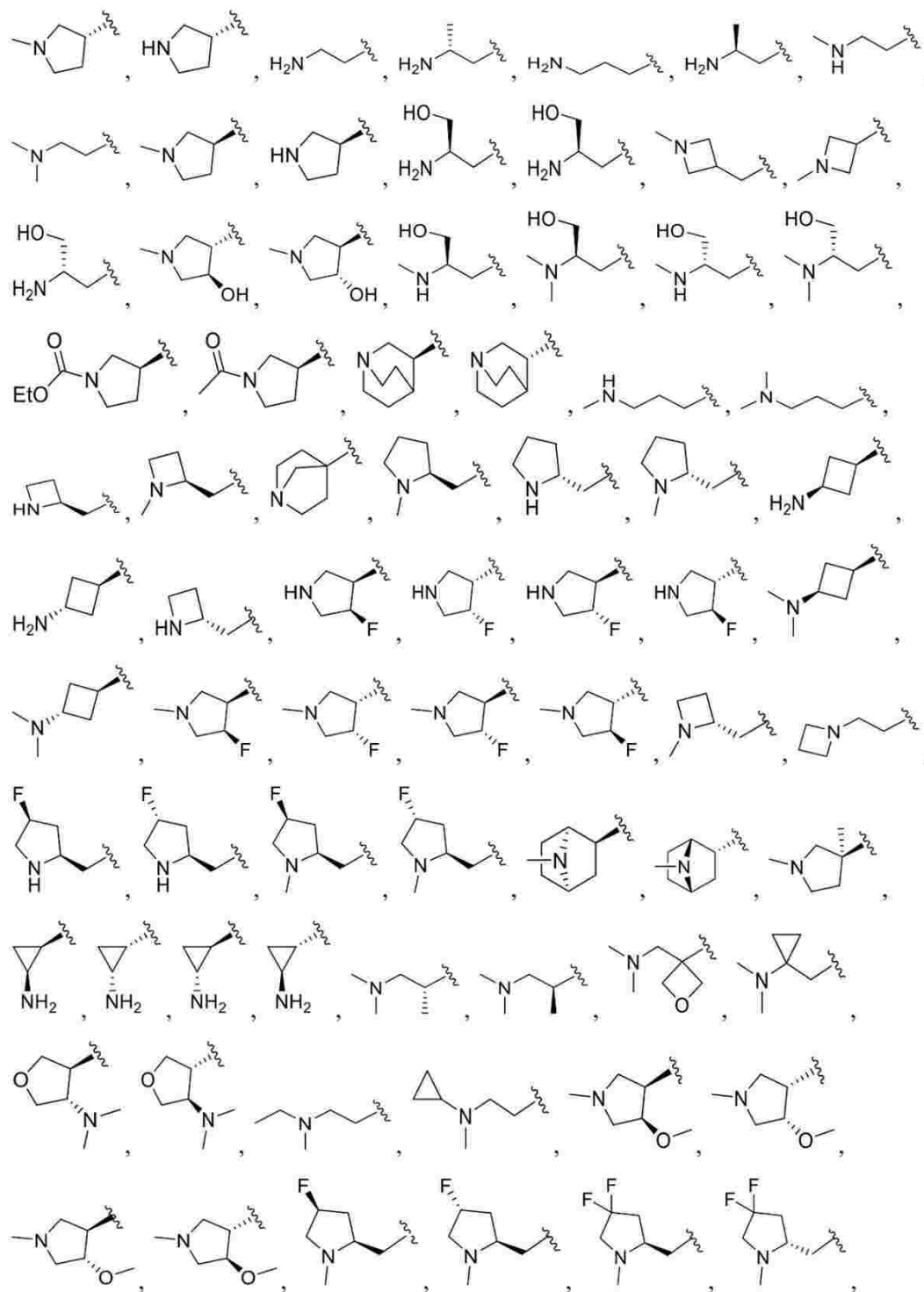
いくつかの実施形態では、 R^1 は、

【 0 3 5 5】

40

50

【化 1 3 1 - 1】



10

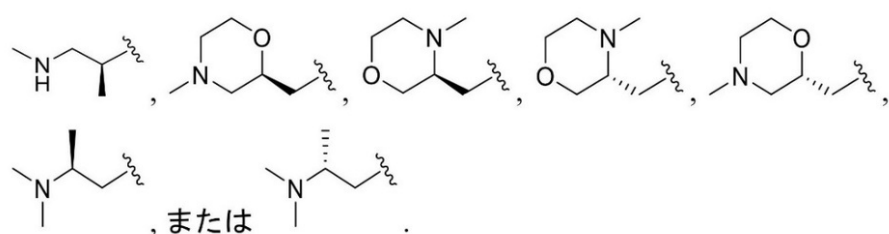
20

30

40

【0 3 5 6】

【化 1 3 1 - 2】



50

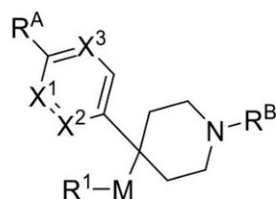
である。

【0357】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は以下の構造を有する。

【0358】

【化132】



10

【0359】

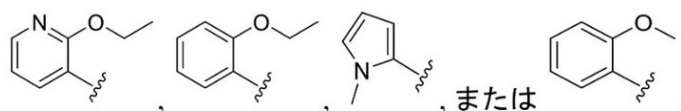
いくつかの実施形態では、 R^A 、 R^B 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 M 、および R^1 は、本明細書に記載される通りである。いくつかの実施形態では、 R^A 、 R^B 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 M 、および R^1 は、表2に記載される通りである。

【0360】

いくつかの実施形態では、 R^A は、

【0361】

【化133】



20

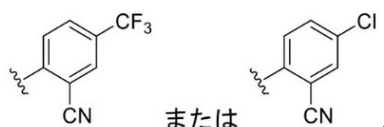
である。

【0362】

いくつかの実施形態では、 R^B は、

【0363】

【化134】



30

である。

【0364】

いくつかの実施形態では、 X^1 はCHまたはNである。

【0365】

いくつかの実施形態では、 X^2 はCHまたはNである。

40

【0366】

いくつかの実施形態では、 X^3 はCHまたはCFである。

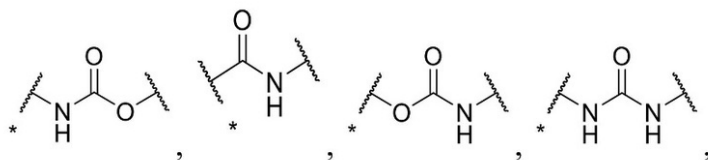
【0367】

いくつかの実施形態では、 M は-O-、-NH-、

【0368】

50

【化 1 3 5】



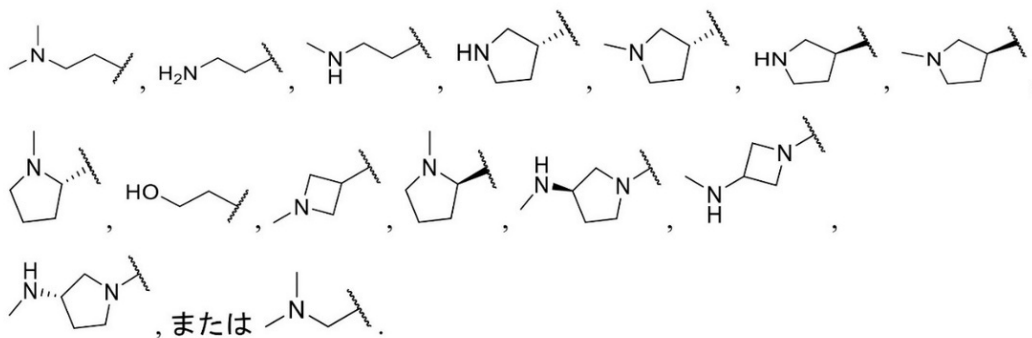
であり、ここで、*は R^1 への結合点を示す。

【0 3 6 9】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、

【0 3 7 0】

【化 1 3 6】



である。

【0 3 7 1】

様々な変数について上記の基の任意の組み合わせが本明細書において企図される。明細書全体にわたって、基とその置換基は、安定した部分と化合物を提供するために当業者によって選択される。

【0 3 7 2】

式 (I) の典型的な化合物は以下の表に記載される化合物を含む：

【0 3 7 3】

10

20

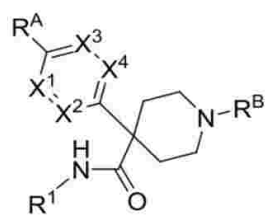
30

40

50

【表 1 - 1】

表 1:



化合物番号	R ^A	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ^B	R ¹
1-1		CH	CH	CH	CH		
1-2		CH	CH	CH	CH		
1-3		CH	CH	CH	CH		
1-4		CH	CH	CH	CH		
1-5		CH	CH	CH	CH		
1-6		CH	CH	CH	CH		
1-7		CH	CH	CH	CH		
1-8		CH	CH	CH	CH		

【 0 3 7 4 】

【表 1 - 2】

化合物番号	R ^A	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ^B	R ¹
1-9		N	CH	CH	CH		
1-10		N	CH	CH	CH		
1-11		N	CH	CH	CH		
1-12		N	CH	CH	CH		
1-13		N	CH	CH	CH		
1-14		N	CH	CH	CH		
1-15		N	CH	CH	CH		
1-16		N	CH	CH	CH		
1-17		N	CH	CH	CH		
1-18		N	CH	CH	CH		
1-19		N	CH	CH	CH		

【 0 3 7 5 】

10

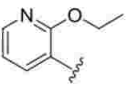
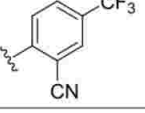
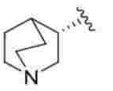
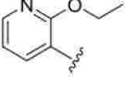
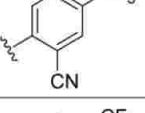
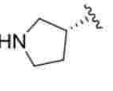
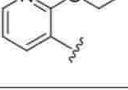
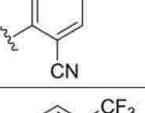
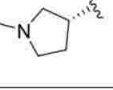
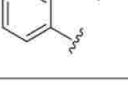
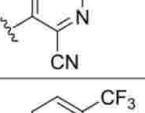
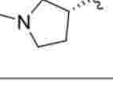
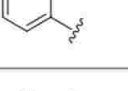
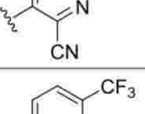
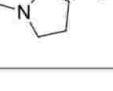
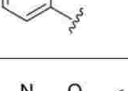
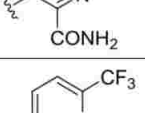
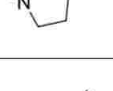
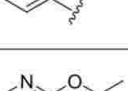
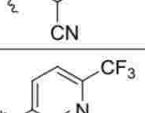
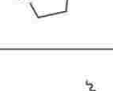
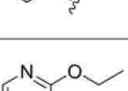
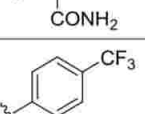
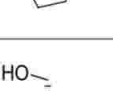
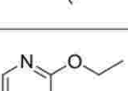
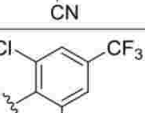
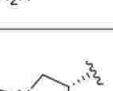
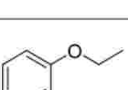
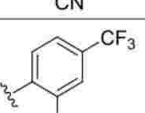
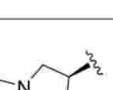
20

30

40

50

【表 1 - 3】

化合物番号	R ^A	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ^B	R ¹
1-20		N	CH	CH	CH		
1-21		CH	N	CH	CH		
1-22		CH	N	CH	CH		
1-23		CH	CH	CH	CH		
1-24		N	CH	CH	CH		
1-25		N	CH	CH	CH		
1-26		N	CH	CH	CH		
1-27		N	CH	CH	CH		
1-28		N	CH	CH	CH		
1-29		CH	CH	CH	CH		
1-30		N	CH	CH	CH		

【 0 3 7 6 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 4】

化合物番号	R ^A	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ^B	R ¹
1-31		N	CH	CH	CH		
1-32		N	CH	CH	CH		
1-33		N	CH	CH	CH		
1-34		N	CH	CH	CH		
1-35		N	CH	CH	CH		
1-36		N	CH	CH	CH		
1-37		N	CH	CH	CH		
1-38		N	CH	CH	CH		
1-39		N	CH	CH	CH		
1-40		N	CH	CH	CH		
1-41		N	CH	CH	CH		* トランス-
1-42		N	CH	CH	CH		

【 0 3 7 7 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 5】

化合物番号	R ^A	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ^B	R ¹
1-43		N	CH	CH	CH		
1-44		N	CH	CH	CH		
1-45		N	CH	CH	CH		
1-46		N	CH	CH	CH		*トランス-
1-47		N	CH	CH	CH		
1-48		N	CH	CH	CH		
1-51		N	CH	CH	N		
1-52		N	CH	CH	CH		
1-53		N	CH	CH	CH		
1-54		N	CH	CH	CH		

【 0 3 7 8 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 6】

化合物番号	R ^A	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ^B	R ¹
1-55		N	CH	CH	CH		
1-56		N	N	CH	CH		
1-57		N	N	CH	CH		
1-58		N	CH	CH	N		
1-59		N	CH	CH	CH		
1-60		N	CH	CH	CH		
1-61		N	CH	CH	CH		
1-62		N	CH	CH	CH		
1-63		N	CH	CH	CH		
1-64		N	CH	CH	CH		
1-65		N	CH	CH	CH		

【 0 3 7 9 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 7】

化合物番号	R ^A	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ^B	R ¹
1-66		N	CH	CH	CH		
1-67		N	CH	CH	CH		
1-68		N	CH	CH	CH		
1-69		N	CH	CH	CH		
1-70		N	CH	CH	CH		
1-71		N	CH	CH	CH		
1-72		N	CH	CH	CH		
1-73		N	CH	CH	CH		
1-74		N	CH	CH	CH		
1-75		CH	CH	CF	CH		

【 0 3 8 0 】

【表 1 - 8】

化合物番号	R ^A	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ^B	R ¹
1-76		N	CH	CH	CH		
1-77		N	CH	CH	CH		
1-78		N	CH	CH	CH		
1-79		N	CH	CH	CH		
1-80		N	CH	CH	CH		
1-81		N	CH	CH	CH		
1-82		N	CH	CH	CH		
1-83		N	CH	CH	CH		
1-84		N	CH	CH	CH		
1-85		N	CH	CH	CH		
1-86		N	CH	CH	CH		

【 0 3 8 1 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 9】

化合物 番号	R ^A	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ^B	R ¹
1-87		N	CH	CH	CH		
1-88		N	CH	CH	CH		
1-89		N	CH	CH	CH		
1-90		N	CH	CH	CH		
1-91		N	CH	CH	CH		
1-92		N	CH	CH	CH		
1-93		N	CH	CH	CH		
1-94		N	CH	CH	CH		
1-95		N	CH	CH	CH		
1-96		N	CH	CH	CH		
1-97		N	CH	CH	CH		

【 0 3 8 2 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 10】

化合物 番号	R ^A	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ^B	R ¹
1-98		N	CH	CH	CH		
1-99		N	CH	CH	CH		
1-100		N	CH	CH	CH		
1-101		N	CH	CH	CH		
1-102		N	CH	CH	CH		
1-103		N	CH	CH	CH		
1-104		N	CH	CH	CH		
1-105		N	CH	CH	CH		
1-106		N	CH	N	CH		
1-107		N	CH	N	CH		
1-108		N	CH	CF	CH		

【0383】

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 1】

化合物番号	R ^A	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ^B	R ¹
1-109		N	CH	CF	CH		
1-110		N	CH	CF	CH		
1-111		N	CH	CH	CH		
1-112		N	CH	CH	CH		
1-113		N	CH	CH	CH		
1-114		N	CH	CH	CH		
1-115		N	CH	CH	CH		
1-116		N	CH	CH	CH		
1-117		N	CH	CH	CH		
1-118		N	CH	CH	CH		
1-119		N	CH	CH	CH		

【 0 3 8 4 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 2】

化合物 番号	R ^A	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ^B	R ¹
1-120		N	CH	CH	CH		
1-121		N	CH	CH	CH		
1-122		N	CH	CH	CH		
1-123		N	CH	CF	CH		
1-124		N	CH	CF	CH		
1-125		N	CH	CF	CH		
1-126		N	CH	CF	CH		
1-127		N	CH	CF	CH		
1-128		N	CH	CF	CH		
1-129		N	CH	CH	CH		
1-130		N	CH	CH	CH		

【 0 3 8 5】

10

20

30

40

50

【表 1 - 13】

化合物番号	R ^A	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ^B	R ¹
1-131		N	CH	CF	CH		
1-132		N	CH	CF	CH		
1-133		N	CH	CF	CH		
1-134		N	N	CH	CH		
1-135		N	N	CH	CH		
1-136		N	N	CH	CH		
1-137		N	CH	CH	CH		
1-138		N	CH	CH	CH		
1-139		N	N	CH	CH		
1-140		N	N	CH	CH		
1-141		N	CH	CH	CH		

【0386】

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 4】

化合物番号	R ^A	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ^B	R ¹
1-142		N	CH	CH	CH		
1-143		N	CH	CH	CH		
1-144		N	CH	CH	CH		
1-145		N	CH	CH	CH		
1-146		N	CH	CH	CH		
1-147		N	CH	CH	CH		
1-148		N	CH	CH	CH		
1-149		N	CH	CH	CH		
1-150		N	CH	CH	CH		
1-151		N	CH	CH	CH		
1-152		N	CH	CH	CH		

【 0 3 8 7 】

10

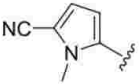
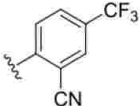
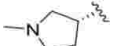
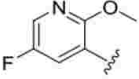
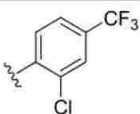
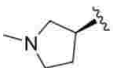
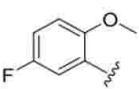
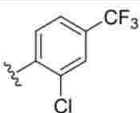
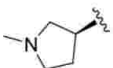
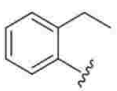
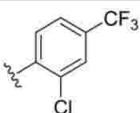
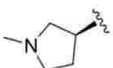
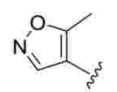
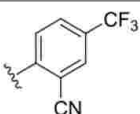
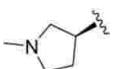
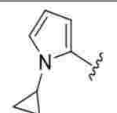
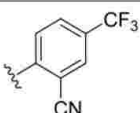
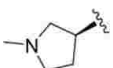
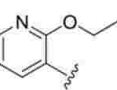
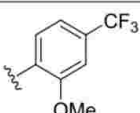
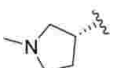
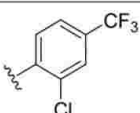
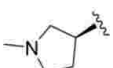
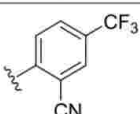
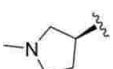
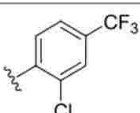
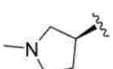
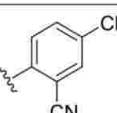
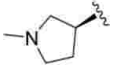
20

30

40

50

【表 1 - 1 5】

化合物番号	R ^A	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ^B	R ¹
1-153		N	CH	CH	CH		
1-154		N	CH	CH	CH		
1-155		N	CH	CH	CH		
1-156		N	CH	CH	CH		
1-157		N	CH	CH	CH		
1-158		N	CH	CH	CH		
1-159		CH	CH	CH	CH		
1-160		N	CH	CH	CH		
1-161		N	CH	CF	CH		
1-162		N	CH	CF	CH		
1-163		N	CH	CF	CH		

【 0 3 8 8 】

10

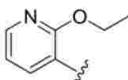
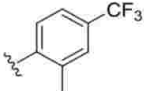
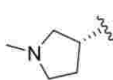
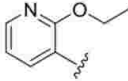
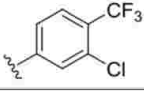
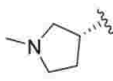
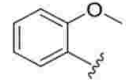
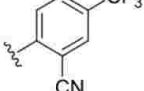
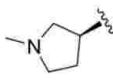
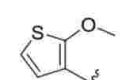
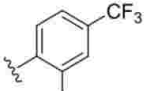
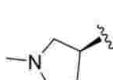
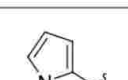
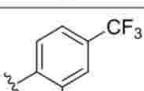
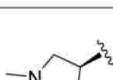
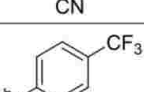
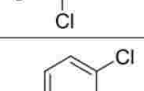
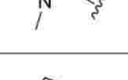
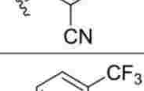
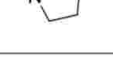
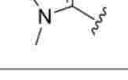
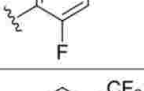
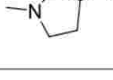
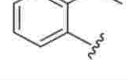
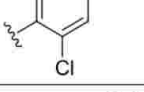
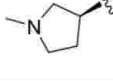
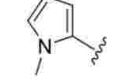
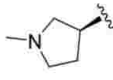
20

30

40

50

【表 1 - 1 6】

化合物番号	R ^A	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ^B	R ¹
1-164		CH	CH	CH	CH		
1-165		CH	CH	CH	CH		
1-166		N	CH	CH	CH		
1-167		N	CH	CH	CH		
1-168		N	N	CH	CH		
1-169		N	N	CH	CH		
1-170		N	N	CH	CH		
1-171		N	N	CH	CH		
1-172		N	CH	CH	CH		
1-173		N	CH	CH	CH		
1-174		N	N	CH	CH		

【 0 3 8 9 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 17】

化合物番号	R ^A	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ^B	R ¹
1-175		N	N	CH	CH		
1-176		N	CH	CH	CH		
1-177		N	CH	CH	CH		
1-178		N	CH	CH	CH		
1-179		N	CH	CH	CH		
1-180		N	CH	CH	CH		
1-181		N	CH	CH	CH		
1-182		N	CH	CH	CH		
1-183		N	N	CH	CH		
1-184		N	CH	CH	CH		
1-185		N	CH	CH	CH		

【0390】

10

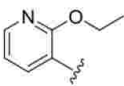
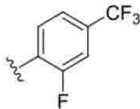
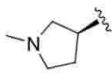
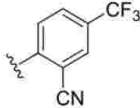
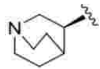
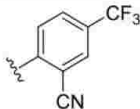
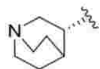
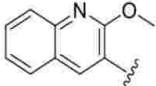
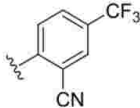
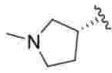
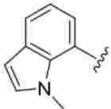
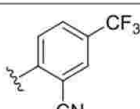
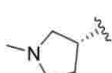
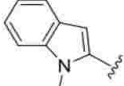
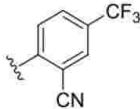
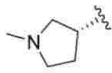
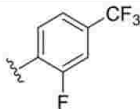
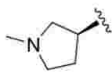
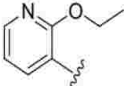
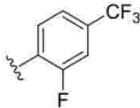
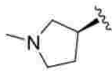
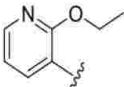
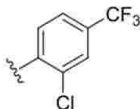
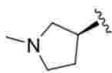
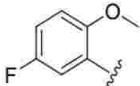
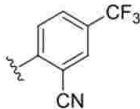
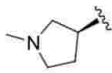
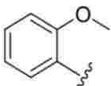
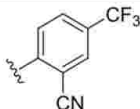
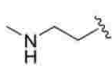
20

30

40

50

【表 1 - 18】

化合物番号	R ^A	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ^B	R ¹
1-186		N	CH	CH	CH		
1-187		N	CH	CH	CH		
1-188		N	CH	CH	CH		
1-189		N	CH	CH	CH		
1-190		N	CH	CH	CH		
1-191		N	CH	CH	CH		
1-192		N	CH	CF	CH		
1-193		N	N	CH	CH		
1-194		N	N	CH	CH		
1-195		N	CH	CF	CH		
1-196		N	CH	CF	CH		

【0391】

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 9】

化合物 番号	R ^A	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ^B	R ¹
1- 197		N	CH	CF	CH		
1- 198		N	CH	CF	CH		
1- 199		N	CH	CF	CH		
1- 200		N	CH	CF	CH		
1- 201		N	CH	CF	CH		
1- 202		N	CH	CF	CH		
1- 203		N	CH	CF	CH		
1- 204		N	CH	CF	CH		
1- 205		N	CH	CH	CH		
1- 206		N	CH	CH	CH		
1- 207		N	CH	CH	CH		

【 0 3 9 2】

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 0】

化合物 番号	R ^A	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ^B	R ¹
1- 208		N	CH	CH	CH		
1- 209		N	CH	CF	CH		
1- 210		N	CH	CF	CH		
1- 211		N	CH	CH	CH		
1- 212		N	CH	CH	CH		
1- 213		N	CH	CH	CH		
1- 214		N	CH	CH	CH		
1- 215		N	CH	CH	CH		
1- 216		N	CH	CH	CH		
1- 217		N	CH	CH	CH		
1- 218		N	CH	CH	CH		

【 0 3 9 3】

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 1】

化合物番号	R ^A	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ^B	R ¹
1-219		N	CH	CH	CH		
1-220		N	CH	CH	CH		
1-221		N	CH	CH	CH		
1-222		N	CH	CH	CH		
1-223		N	CH	CH	CH		
1-224		N	CH	CH	CH		
1-225		N	CH	CH	CH		
1-226		N	CH	CH	CH		
1-227		N	CH	CH	CH		
1-228		N	CH	CH	CH		
1-229		N	CH	CH	CH		

【 0 3 9 4】

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 2】

化合物番号	R ^A	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ^B	R ¹
1-230		N	CH	CH	CH		
1-231		N	CH	CH	CH		
1-232		N	CH	CH	CH		
1-233		N	CH	CH	CH		
1-234		N	CH	CH	CH		
1-235		N	CH	CH	CH		
1-236		N	CH	CH	CH		
1-237		N	CH	CH	CH		* シス-
1-238		N	CH	CH	CH		* トランス-
1-239		N	CH	CH	CH		

【 0 3 9 5 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 3】

化合物番号	R ^A	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ^B	R ¹
1-240		N	CH	CH	CH		
1-241		N	CH	CH	CH		
1-242		N	CH	CH	CH		*シス-
1-243		N	CH	CH	CH		*トランス-
1-244		N	CH	CH	CH		
1-245		N	CH	CH	CH		
1-246		N	CH	CH	CH		
1-247		N	CH	CH	CH		
1-248		N	CH	CH	CH		
1-249		N	CH	CH	CH		

【0 3 9 6】

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 4】

化合物番号	R ^A	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ^B	R ¹
1-250		N	CH	CH	CH		
1-251		N	CH	CH	CH		
1-252		N	CH	CH	CH		
1-253		N	CH	CH	CH		
1-254		N	CH	CH	CH		
1-255		N	CH	CH	CH		
1-256		N	CH	CH	CH		
1-257		N	CH	CH	CH		
1-258		N	CH	CH	CH		
1-259		N	CH	CH	CH		

【 0 3 9 7 】

10

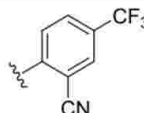
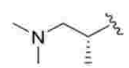
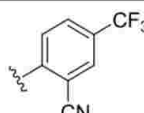
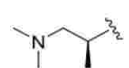
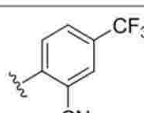
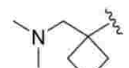
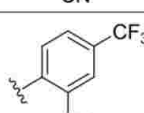
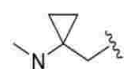
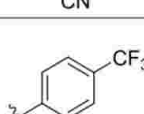
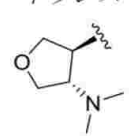
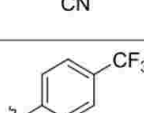
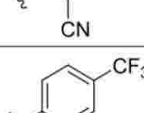
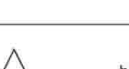
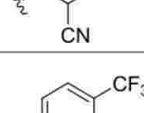
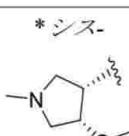
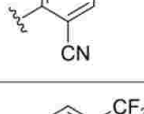
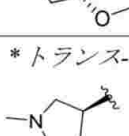
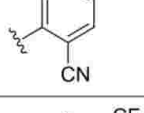
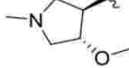
20

30

40

50

【表 1 - 2 5】

化合物番号	R ^A	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ^B	R ¹
1-260		N	CH	CH	CH		
1-261		N	CH	CH	CH		
1-262		N	CH	CH	CH		
1-263		N	CH	CH	CH		
1-264		N	CH	CH	CH		*トランス- 
1-265		N	CH	CH	CH		
1-266		N	CH	CH	CH		
1-267		N	CH	CH	CH		*シス- 
1-268		N	CH	CH	CH		*トランス- 
1-269		N	CH	CH	CH		

【 0 3 9 8 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 6】

化合物 番号	R ^A	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ^B	R ¹
1- 270		N	CH	CH	CH		
1- 271		N	CH	CH	CH		
1- 272		N	CH	CH	CH		
1- 273		N	CH	CH	CH		
1- 274		N	CH	CH	CH		
1- 275		N	CH	CH	CH		
1- 276		N	CH	CH	CH		
1- 277		N	CH	CH	CH		
1- 278		N	CH	CH	CH		
1- 279		N	CH	CH	CH		
1- 280		N	CH	CH	CH		

【 0 3 9 9 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 7】

化合物番号	R ^A	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ^B	R ¹
1-281		N	CH	CH	CH		
1-282		N	CH	CH	CH		
1-283		N	CH	CH	CH		
1-284		N	CH	CF	CH		
1-285		N	CH	CF	CH		
1-286		N	CH	CF	CH		
1-287		N	CH	CF	CH		
1-288		N	CH	CF	CH		
1-289		N	CH	CF	CH		
1-290		N	CH	CF	CH		
1-291		N	CH	CF	CH		

【 0 4 0 0 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 8】

化合物 番号	R ^A	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ^B	R ¹
1- 292		N	CH	CF	CH		
1- 293		N	CH	CF	CH		
1- 294		N	CH	CF	CH		
1- 295		N	CH	CH	CH		
1- 296		N	CH	CH	CH		
1- 297		N	CH	CH	CH		
1- 298		N	CH	CH	CH		
1- 299		N	CH	CF	CH		
1- 300		N	CH	CF	CH		
1- 301		N	CH	CF	CH		
1- 302		N	CH	CF	CH		

【 0 4 0 1】

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 9】

化合物番号	R ^A	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ^B	R ¹
1-303		N	CH	CF	CH		
1-304		N	CH	CF	CH		
1-305		N	CH	CF	CH		
1-306		N	CH	CH	CH		
1-307		N	CH	CH	CH		
1-308		N	CH	CF	CH		
1-309		N	CH	CF	CH		
1-310		N	CH	CF	CH		
1-311		N	CH	CF	CH		
1-312		N	CH	CF	CH		
1-313		N	CH	CH	CH		

【 0 4 0 2 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 3 0】

化合物番号	R ^A	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ^B	R ¹
1-314		N	CH	CH	CH		
1-315		N	CH	CF	CH		
1-316		N	CH	CH	CH		
1-317		N	CH	CH	CH		
1-318		N	CH	CH	CH		
1-319		N	CH	CF	CH		
1-320		N	CH	CF	CH		
1-321		N	CH	CH	CH		
1-322		N	CH	CH	CH		
1-323		N	CH	CF	CH		
1-324		N	CH	CF	CH		

【 0 4 0 3 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 3 1】

化合物番号	R ^A	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ^B	R ¹
1-325		N	CH	CF	CH		
1-326		N	CH	CF	CH		
1-327		N	CH	CH	CH		
1-328		N	CH	CH	CH		
1-329		N	CH	CH	CH		
1-330		N	CH	CH	CH		
1-331		N	N	CH	CH		
1-332		N	CH	CH	CH		
1-333		N	CH	CH	CH		
1-334		N	CH	CF	CH		
1-335		N	N	CH	CH		

*絶対的な立体化学は決定されていない。**シスとトランスは一時的に割り当てられた。

【0404】

表 1 の化合物は以下のように命名される：

1-1：1-〔2-シアノ-4-（トリフルオロメチル）フェニル〕-4-〔4-（2-エトキシピリジン-3-イル）フェニル〕-N-〔（3R）-1-メチルピロリジン-3-イル〕ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-2：1-〔2-シアノ-4-（トリフルオロメチル）フェニル〕-4-〔4-（2-エトキシピリジン-3-イル）フェニル〕-N-〔（3R）-ピロリジン-3-イル〕ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-3：N-（2-アミノエチル）-1-〔2-シアノ-4-（トリフルオロメチル）フ

フェニル] - 4 - [4 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) フェニル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

1 - 4 : N - [(2 R) - 2 - アミノプロピル] - 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [4 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) フェニル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

1 - 5 : N - (3 - アミノプロピル) - 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [4 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) フェニル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

1 - 6 : N - [(2 S) - 2 - アミノプロピル] - 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [4 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) フェニル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

1 - 7 : 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [4 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) フェニル] - N - [2 - (メチルアミノ) エチル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

1 - 8 : 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 4 - [4 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) フェニル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

1 - 9 : 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - {2' - エトキシ - [2, 3' - ビピリジン] - 5 - イル} - N - [(3 R) - 1 - メチルピロリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

1 - 10 : 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - {2' - エトキシ - [2, 3' - ビピリジン] - 5 - イル} - N - [(3 R) - ピロリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

1 - 11 : 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - {2' - エトキシ - [2, 3' - ビピリジン] - 5 - イル} - N - [(3 S) - 1 - メチルピロリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

1 - 12 : 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - {2' - エトキシ - [2, 3' - ビピリジン] - 5 - イル} - N - [(3 S) - ピロリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

1 - 13 : N - (2 - アミノエチル) - 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - {2' - エトキシ - [2, 3' - ビピリジン] - 5 - イル} ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

1 - 14 : 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - {2' - エトキシ - [2, 3' - ビピリジン] - 5 - イル} - N - [2 - (メチルアミノ) エチル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

1 - 15 : 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 4 - {2' - エトキシ - [2, 3' - ビピリジン] - 5 - イル} ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

1 - 16 : N - [(2 S) - 2 - アミノプロピル] - 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - {2' - エトキシ - [2, 3' - ビピリジン] - 5 - イル} ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

1 - 17 : N - [(2 R) - 2 - アミノ - 3 - ヒドロキシプロピル] - 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - {2' - エトキシ - [2, 3' - ビピリジン] - 5 - イル} ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

1 - 18 : 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - {2' - エトキシ - [2, 3' - ビピリジン] - 5 - イル} - N - [(1 - メチルアゼチジン - 3 - イル) メチル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

1 - 19 : 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - {2' - エトキシ - [2, 3' - ビピリジン] - 5 - イル} - N - (1 - メチルアゼチジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

10

20

30

40

50

- 1-20: N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イル]-1-
 -[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-エトキシ-[2,
 3'-ビピリジン]-5-イル} ピペリジン-4-カルボキサミド、
- 1-21: 1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-エト
 キシ-[3,3'-ビピリジン]-6-イル}-N-[(3R)-ピロリジン-3-イル]
 ピペリジン-4-カルボキサミド、
- 1-22: 1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-エト
 キシ-[3,3'-ビピリジン]-6-イル}-N-[(3R)-1-メチルピロリジン-
 3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
- 1-23: 1-[2-シアノ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-4-
 [4-(2-エトキシピリジン-3-イル)フェニル]-N-[(3R)-1-メチルピ
 ロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
- 1-24: 1-[2-シアノ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-4-
 {2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-N-[(3R)-1-メチル
 ピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
- 1-25: 3-(4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-4-{
 [(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル]カルバモイル}ピペリジン-1-イル)
 -6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド、
- 1-26: 1-[2-シアノ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-4-
 {2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-N-[(3S)-1-メチル
 ピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
- 1-27: 3-(4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-4-{
 [(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]カルバモイル}ピペリジン-1-イル)
 -6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド、
- 1-28: N-[(2S)-2-アミノ-3-ヒドロキシプロピル]-1-[2-シアノ
 -4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジ
 ン]-5-イル} ピペリジン-4-カルボキサミド、
- 1-29: 1-[2-クロロ-6-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-
 [4-(2-エトキシピリジン-3-イル)フェニル]-N-[(3R)-1-メチル
 ピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
- 1-30: 1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(2
 -エトキシフェニル)ピリジン-3-イル]-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-
 3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
- 1-31: 1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(2
 -エトキシフェニル)ピリジン-3-イル]-N-[(3R)-1-メチルピロリジン-
 3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
- 1-32: 1-(2-シアノフェニル)-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン
]-5-イル}-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-
 カルボキサミド、
- 1-33: 4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-N-[(3S)
)-1-メチルピロリジン-3-イル]-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]
 ピペリジン-4-カルボキサミド、
- 1-34: 1-(4-クロロ-2-シアノフェニル)-4-{2'-エトキシ-[2,3'
 -ビピリジン]-5-イル}-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペ
 リジン-4-カルボキサミド、
- 1-35: 4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-N-[(3S)
)-1-メチルピロリジン-3-イル]-1-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-
 2-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
- 1-36: 1-(4-アセチル-2-シアノフェニル)-4-{2'-エトキシ-[2,3'
 -ビピリジン]-5-イル}-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペ

10

20

30

40

50

リジン-4-カルボキサミド、

1-37: 1-[2-シアノ-4-(ジフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-38: 1-[4-シアノ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-39: 1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-40: 1-(2,4-ジシアノフェニル)-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-41: 1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-N-[(3S,4S)*-4-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-42: 1-[3-シアノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-43: 1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-3-イル]-N-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-44: 1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-N-[(2R)-3-ヒドロキシ-2-(メチルアミノ)プロピル]ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-45: 1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(2R)-2-(ジメチルアミノ)-3-ヒドロキシプロピル]-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-46: 1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-N-[(3R,4R)*-4-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-47: 1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-N-[(2S)-3-ヒドロキシ-2-(メチルアミノ)プロピル]ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-48: 1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(2S)-2-(ジメチルアミノ)-3-ヒドロキシプロピル]-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-51: 1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[5-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピラジン-2-イル]-N-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-52: 1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(2-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル]-N-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-53: 1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル)ピリジン-3-イル]-N-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-54: 4-[6-(1-ベンゾフラン-7-イル)ピリジン-3-イル]-1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-55: 1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{6-[2

10

20

30

40

50

- (ヒドロキシメチル) フェニル] ピリジン-3-イル} -N- [(3R)-1-メチル
 ピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-56: 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (2-
 エトキシピリジン-3-イル) ピリダジン-3-イル] -N- [(3S)-1-メチル
 ピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-57: 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (2-
 エトキシピリジン-3-イル) ピリダジン-3-イル] -N- [(3R)-1-メチル
 ピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-58: 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [5- (2-
 エトキシピリジン-3-イル) ピラジン-2-イル] -N- [(3S)-1-メチルピ
 ロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-59: 1- [2-シアノ-4- (1, 1-ジフルオロエチル) フェニル] -4- {2',
 -エトキシ- [2, 3'-ビピリジン] -5-イル} -N- [(3S)-1-メチルピロリ
 ジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-60: 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (2-
 エチルフェニル) ピリジン-3-イル] -N- [(3R)-1-メチルピロリジン-3-
 イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-61: 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (2,
 3-ジフルオロフェニル) ピリジン-3-イル] -N- [(3R)-1-メチルピロリ
 ジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-62: 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (1-
 エチル-1H-ピラゾール-5-イル) ピリジン-3-イル] -N- [(3R)-1-
 メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-63: 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -N- [(3R)-
 1-メチルピロリジン-3-イル] -4- [6- (2-プロボキシフェニル) ピリジン-
 3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-64: 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (3-
 フルオロフェニル) ピリジン-3-イル] -N- [(3R)-1-メチルピロリジン-
 3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-65: 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (3,
 5-ジフルオロフェニル) ピリジン-3-イル] -N- [(3R)-1-メチルピロリ
 ジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-66: 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (2-
 メチルフェニル) ピリジン-3-イル] -N- [(3R)-1-メチルピロリジン-3-
 イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-67: 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (2,
 2-ジフルオロ-2H-1, 3-ベンゾジ옥ソール-4-イル) ピリジン-3-イル
] -N- [(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミ
 ド、
 1-68: 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (2,
 5-ジフルオロフェニル) ピリジン-3-イル] -N- [(3R)-1-メチルピロリ
 ジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-69: 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (2-
 エトキシ-5-フルオロフェニル) ピリジン-3-イル] -N- [(3R)-1-メチ
 ルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-70: 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- {6- [1-
 (3-メチルブチル) -1H-ピラゾール-5-イル] ピリジン-3-イル} -N- [
 (3R)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-71: 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -N- [(3R)-
 1-メチルピロリジン-3-イル] -4- {6- [2- (トリフルオロメトキシ) フェ

10

20

30

40

50

ニル} ピリジン-3-イル} ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-72: 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (2-
 -エトキシ-3-フルオロフェニル) ピリジン-3-イル] -N- [(3R) -1-メチ
 ルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-73: 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (1-
 -メチル-1H-インダゾール-7-イル) ピリジン-3-イル] -N- [(3R) -1-
 -メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-74: 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (2-
 -フルオロフェニル) ピリジン-3-イル] -N- [(3R) -1-メチルピロリジン-
 3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-75: 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [4- (2-
 -エトキシピリジン-3-イル) -3-フルオロフェニル] -N- [(3R) -1-メチ
 ルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-76: 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (2-
 -エトキシフェニル) ピリジン-3-イル] -N- (1-メチルアゼチジン-3-イル)
 ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-77: 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -N- [(3R)
 -1-メチルピロリジン-3-イル] -4- {6- [2- (トリフルオロメチル) フェニ
 ル] ピリジン-3-イル} ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-78: 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (2-
 -シアノフェニル) ピリジン-3-イル] -N- [(3R) -1-メチルピロリジン-3-
 イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-79: 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- {6- [2-
 - (メトキシメチル) フェニル] ピリジン-3-イル} -N- [(3R) -1-メチルピ
 ロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-80: 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (3-
 -メトキシチオフエン-2-イル) ピリジン-3-イル] -N- [(3R) -1-メチル
 ピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-81: 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (5-
 -フルオロ-2-メトキシフェニル) ピリジン-3-イル] -N- [(3R) -1-メチ
 ルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-82: 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (3-
 -フルオロ-2-メトキシフェニル) ピリジン-3-イル] -N- [(3R) -1-メチ
 ルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-83: 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (2-
 -メトキシチオフエン-3-イル) ピリジン-3-イル] -N- [(3R) -1-メチル
 ピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-84: 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- {6- [2-
 - (1, 1-ジフルオロエチル) フェニル] ピリジン-3-イル} -N- [(3R) -1-
 -メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-85: 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [2'- (ジ
 フルオロメトキシ) - [2, 3'-ビピリジン] -5-イル] -N- [(3R) -1-メチ
 ルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-86: 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- {5'-フル
 オロ-2'-メトキシ- [2, 3'-ビピリジン] -5-イル} -N- [(3R) -1-メ
 チルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-87: 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (3-
 , 5-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) ピリジン-3-イル] -N- [(3R) -1-
 -メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-88: 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (1

10

20

30

40

50

- 1-105: 1- [2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(4-メチルピリミジン-5-イル)ピリジン-3-イル]-N-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
- 1-106: 1- [2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[2-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピリミジン-5-イル]-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
- 1-107: 1- [2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[2-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピリミジン-5-イル]-N-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
- 1-108: 1- [2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-エトキシ-3-フルオロ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-N-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
- 1-109: 1- [2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-エトキシ-3-フルオロ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
- 1-110: 1- [2-シアノ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-4-{2'-エトキシ-3-フルオロ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
- 1-111: 1-(4-クロロ-2-シアノ-6-フルオロフェニル)-4-[6-(2-エトキシフェニル)ピリジン-3-イル]-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
- 1-112: 1- [2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル]-4-[6-(2-メチルチオフェン-3-イル)ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
- 1-113: 1- [2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(2-シクロプロピルフェニル)ピリジン-3-イル]-N-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
- 1-114: 1- [2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{6-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン-3-イル}-N-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
- 1-115: 1- [2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(1-メチル-1H-ピロール-3-イル)ピリジン-3-イル]-N-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
- 1-116: 1- [2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(2-メチルフラン-3-イル)ピリジン-3-イル]-N-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
- 1-117: 1- [2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル]-4-[6-(2-プロピルフェニル)ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
- 1-118: 1- [2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-エチル-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-N-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
- 1-119: 1- [2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(2-メトキシチオフェン-3-イル)ピリジン-3-イル]-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
- 1-120: 1- [2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(2-メチルフラン-3-イル)ピリジン-3-イル]-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
- 1-121: 1- [2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(2-シクロプロピルフェニル)ピリジン-3-イル]-N-[(3S)-1-メチルピロ

10

20

30

40

50

リジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-122: 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -N- [(3S) -1-メチルピロリジン-3-イル] -4- [6- (2-メチルチオフェン-3-イル) ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-123: 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (2-エトキシフェニル) -5-フルオロピリジン-3-イル] -N- [(3R) -1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-124: 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (2-エトキシフェニル) -5-フルオロピリジン-3-イル] -N- [(3S) -1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-125: 1- [2-シアノ-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -4- [6- (2-エトキシフェニル) -5-フルオロピリジン-3-イル] -N- [(3S) -1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-126: 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [5-フルオロ-6- (2-メトキシフェニル) ピリジン-3-イル] -N- [(3R) -1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-127: 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [5-フルオロ-6- (2-メトキシフェニル) ピリジン-3-イル] -N- [(3S) -1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-128: 1- [2-シアノ-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -4- [5-フルオロ-6- (2-メトキシフェニル) ピリジン-3-イル] -N- [(3S) -1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-129: 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル) ピリジン-3-イル] -N- [(3R) -1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-130: 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (2-メトキシ-5-メチルフェニル) ピリジン-3-イル] -N- [(3R) -1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-131: 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- {3-フルオロ-2'-メトキシ- [2, 3'-ビピリジン] -5-イル} -N- [(3R) -1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-132: 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- {3-フルオロ-2'-メトキシ- [2, 3'-ビピリジン] -5-イル} -N- [(3S) -1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-133: 1- [2-シアノ-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -4- {3-フルオロ-2'-メトキシ- [2, 3'-ビピリジン] -5-イル} -N- [(3S) -1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-134: 1- (4-クロロ-2-シアノフェニル) -4- [6- (2-エトキシフェニル) ピリダジン-3-イル] -N- [(3S) -1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-135: 1- (4-クロロ-2-シアノフェニル) -4- [6- (2-エトキシフェニル) ピリダジン-3-イル] -N- (1-メチルアゼチジン-3-イル) ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-136: 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (2-エトキシフェニル) ピリダジン-3-イル] -N- (1-メチルアゼチジン-3-イル) ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-137: 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- {6- [2- (シアノメチル) フェニル] ピリジン-3-イル} -N- [(3R) -1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-138: 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -N- [(3R

10

20

30

40

50

) - 1 - メチルピロリジン - 3 - イル] - 4 - [6 - (4 - メチルチオフエン - 3 - イル
) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - 139 : 1 - (4 - クロロ - 2 - シアノフェニル) - 4 - [6 - (2 - エトキシピリ
 ジン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イル] - N - [(3 S) - 1 - メチルピロリジン - 3
 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - 140 : 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [6 - (2
 - エトキシピリジン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イル] - N - (1 - メチルアゼチジ
 ン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - 141 : 1 - [2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - {2' - エ
 トキシ - [2, 3' - ビピリジン] - 5 - イル} - N - [(3 S) - 1 - メチルピロリジン
 - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - 142 : 1 - [2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - {2' - メ
 トキシ - [2, 3' - ビピリジン] - 5 - イル} - N - [(3 S) - 1 - メチルピロリジン
 - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - 143 : 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(3 S
) - 1 - メチルピロリジン - 3 - イル] - 4 - [6 - (1 H - ピロール - 2 - イル) ピリ
 ジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - 144 : 1 - [2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [6 - (2
 - メトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] - N - [(3 S) - 1 - メチルピロリジン
 - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - 145 : 4 - [6 - (2 - エトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] - 1 - [2 - フ
 ルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(3 S) - 1 - メチルピロリジ
 ン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - 146 : 4 - [6 - (2 - アセチルチオフエン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル] -
 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(3 S) - 1 - メチ
 ルピロリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - 147 : 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [6 - (2
 - エチルチオフエン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル] - N - [(3 S) - 1 - メチル
 ピロリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - 148 : 4 - [6 - (2 - シアノ - 3 - フルオロフェニル) ピリジン - 3 - イル] -
 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(3 S) - 1 - メチ
 ルピロリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - 149 : 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [6 - (3
 - メチル - 1, 2 - オキサゾール - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル] - N - [(3 S)
 - 1 - メチルピロリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - 150 : 1 - [3 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - 4
 - {2' - エトキシ - [2, 3' - ビピリジン] - 5 - イル} - N - [(3 S) - 1 - メチ
 ルピロリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - 151 : 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - {6 - [2
 - (ジフルオロメチル) フェニル] ピリジン - 3 - イル} - N - [(3 S) - 1 - メチ
 ルピロリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - 152 : 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [6 - (1
 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル] - N - [(3 S) - ピロ
 リジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - 153 : 4 - [6 - (5 - シアノ - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) ピリジ
 ン - 3 - イル] - 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(3
 R) - 1 - メチルピロリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - 154 : 1 - [2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - {5' - フ
 ルオロ - 2' - メトキシ - [2, 3' - ビピリジン] - 5 - イル} - N - [(3 S) - 1 -
 メチルピロリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

10

20

30

40

50

1-155: 1-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル]-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-156: 1-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(2-エチルフェニル)ピリジン-3-イル]-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-157: 1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(5-メチル-1,2-オキサゾール-4-イル)ピリジン-3-イル]-N-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-158: 1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(1-シクロプロピル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-159: 4-[4-(2-エトキシピリジン-3-イル)フェニル]-1-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-160: 1-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-161: 1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[5-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-162: 1-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[5-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-163: 1-(4-クロロ-2-シアノフェニル)-4-[5-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-164: 4-[4-(2-エトキシピリジン-3-イル)フェニル]-1-[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-165: 1-[3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[4-(2-エトキシピリジン-3-イル)フェニル]-N-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-166: 1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(2-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル]-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-167: 1-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(2-メトキシチオフェン-3-イル)ピリジン-3-イル]-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-168: 1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリダジン-3-イル]-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-169: 1-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリダジン-3-イル]-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-170: 1-(4-クロロ-2-シアノフェニル)-4-[6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリダジン-3-イル]-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-171: 1-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリダジン-3-イル]-N-[(3S)-

10

20

30

40

50

1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-172: 1-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-エチル-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-173: 1-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-174: 4-[6-(2-エトキシフェニル)ピリダジン-3-イル]-1-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-175: 1-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(2-エトキシフェニル)ピリダジン-3-イル]-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-176: 4-{[2,2'-ビピリジン]-5-イル}-1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-177: 1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{3'-メチル-[2,2'-ビピリジン]-5-イル}-N-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-178: 1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{3'-メトキシ-[2,2'-ビピリジン]-5-イル}-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-179: 1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-メトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-180: 1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-シクロプロピル-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-181: 1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[2'-(ジフルオロメチル)-[2,3'-ビピリジン]-5-イル]-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-182: 1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(5-シクロプロピル-1,3-オキサゾール-4-イル)ピリジン-3-イル]-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-183: 1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(2-メトキシフェニル)ピリダジン-3-イル]-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-184: エチル (3S)-3-{1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]}ピペリジン-4-アミド}ピロリジン-1-カルボキシレート、
 1-185: N-[(3S)-1-アセチルピロリジン-3-イル]-1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-186: 4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-1-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-187: N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イル]-1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-188: N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イル]-

10

20

30

40

50

1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (1-メチル-1H-ピロール-2-イル) ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-189: 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (2-メトキシキノリン-3-イル) ピリジン-3-イル] -N- [(3R) -1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-190: 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (1-メチル-1H-インドール-7-イル) ピリジン-3-イル] -N- [(3R) -1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-191: 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (1-メチル-1H-インドール-2-イル) ピリジン-3-イル] -N- [(3R) -1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

10

1-192: 1- [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [5-フルオロ-6- (1-メチル-1H-ピロール-2-イル) ピリジン-3-イル] -N- [(3S) -1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-193: 4- [6- (2-エトキシピリジン-3-イル) ピリダジン-3-イル] -1- [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -N- [(3S) -1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-194: 1- [2-クロロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (2-エトキシピリジン-3-イル) ピリダジン-3-イル] -N- [(3S) -1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

20

1-195: 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [5-フルオロ-6- (5-フルオロ-2-メトキシフェニル) ピリジン-3-イル] -N- [(3S) -1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-196: 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [5-フルオロ-6- (2-メトキシフェニル) ピリジン-3-イル] -N- [2- (メチルアミノ) エチル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-197: 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [5-フルオロ-6- (2-メトキシフェニル) ピリジン-3-イル] -N- [3- (メチルアミノ) プロピル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-198: 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -N- [2- (ジメチルアミノ) エチル] -4- [5-フルオロ-6- (2-メトキシフェニル) ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

30

1-199: 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -N- [3- (ジメチルアミノ) プロピル] -4- [5-フルオロ-6- (2-メトキシフェニル) ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-200: 4- [6- (2-エトキシフェニル) -5-フルオロピリジン-3-イル] -1- [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -N- [(3S) -1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-201: 4- {2'-エトキシ-3-フルオロ- [2, 3'-ビピリジン] -5-イル} -1- [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -N- [(3S) -1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

40

1-202: 1- [2-クロロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (2-エトキシフェニル) -5-フルオロピリジン-3-イル] -N- [(3S) -1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-203: 1- [2-クロロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- {2'-エトキシ-3-フルオロ- [2, 3'-ビピリジン] -5-イル} -N- [(3S) -1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-204: 1- [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [5-フルオロ-6- (5-フルオロ-2-メトキシフェニル) ピリジン-3-イル] -N- [(3S) -1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、

50

- 1-205: N- (3-アミノプロピル) -1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (1-メチル-1H-ピロール-2-イル) ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
- 1-206: 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (1-メチル-1H-ピロール-2-イル) ピリジン-3-イル] -N- [3- (メチルアミノ) プロピル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
- 1-207: 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -N- [3- (ジメチルアミノ) プロピル] -4- [6- (1-メチル-1H-ピロール-2-イル) ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
- 1-208: 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (1-エチル-1H-ピロール-2-イル) ピリジン-3-イル] -N- [(3S) -1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、 10
- 1-209: 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- {3, 5'-ジフルオロ-2'-メトキシ- [2, 3'-ビピリジン] -5-イル} -N- [(3S) -1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
- 1-210: 4- {3, 5'-ジフルオロ-2'-メトキシ- [2, 3'-ビピリジン] -5-イル} -1- [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -N- [(3S) -1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
- 1-211: 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (2-メトキシフェニル) ピリジン-3-イル] -N- [(1-メチルアゼチジン-3-イル) メチル] ピペリジン-4-カルボキサミド、 20
- 1-212: 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -N- [2- (ジメチルアミノ) エチル] -4- [6- (2-メトキシフェニル) ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
- 1-213: N- { [(2S) -アゼチジン-2-イル] メチル} -1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (2-メトキシフェニル) ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
- 1-214: 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (2-メトキシフェニル) ピリジン-3-イル] -N- [2- (メチルアミノ) エチル] ピペリジン-4-カルボキサミド、 30
- 1-215: 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (1-メチル-1H-ピロール-2-イル) ピリジン-3-イル] -N- [2- (メチルアミノ) エチル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
- 1-216: 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -N- [2- (ジメチルアミノ) エチル] -4- [6- (1-メチル-1H-ピロール-2-イル) ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
- 1-217: 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (2-メトキシフェニル) ピリジン-3-イル] -N- { [(2S) -1-メチルアゼチジン-2-イル] メチル} ピペリジン-4-カルボキサミド、
- 1-218: N- [(3S) -1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3-イル] -1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (2-メトキシフェニル) ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、 40
- 1-219: 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (1-メチル-1H-ピロール-2-イル) ピリジン-3-イル] -N- (1-メチルアゼチジン-3-イル) ピペリジン-4-カルボキサミド、
- 1-220: 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (1-メチル-1H-ピロール-2-イル) ピリジン-3-イル] -N- [(1-メチルアゼチジン-3-イル) メチル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
- 1-221: N- {1-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-4-イル} -1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (1-メチル-1H-ピロ 50

ール-2-イル) ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-222: N- [2- (ジメチルアミノ) エチル] -4- {2'-エトキシ- [2, 3'-
 -ビピリジン] -5-イル} -1- [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニ
 ル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-223: 4- {2'-エトキシ- [2, 3'-ビピリジン] -5-イル} -1- [2-
 フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -N- [2- (メチルアミノ) エチル
] ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-224: 1- [2-クロロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -N- [2- (ジ
 メチルアミノ) エチル] -4- {2'-エトキシ- [2, 3'-ビピリジン] -5-イル
 } ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-225: 1- [2-クロロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- {2'-エ
 トキシ- [2, 3'-ビピリジン] -5-イル} -N- [2- (メチルアミノ) エチル] ピ
 ペリジン-4-カルボキサミド、
 1-226: N- [2- (ジメチルアミノ) エチル] -4- [6- (2-エトキシフェニ
 ル) ピリジン-3-イル] -1- [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル
] ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-227: 4- [6- (2-エトキシフェニル) ピリジン-3-イル] -1- [2-フル
 オロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -N- [2- (メチルアミノ) エチル]
 ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-228: 1- [2-クロロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -N- [2- (ジ
 メチルアミノ) エチル] -4- [6- (2-エトキシフェニル) ピリジン-3-イル]
 ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-229: 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (1-
 メチル-1H-ピロール-2-イル) ピリジン-3-イル] -N- { [(2S) -1-
 -メチルピロリジン-2-イル] メチル} ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-230: 1- [2-クロロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (2-
 エトキシフェニル) ピリジン-3-イル] -N- [2- (メチルアミノ) エチル] ピ
 ペリジン-4-カルボキサミド、
 1-231: 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (1-
 メチル-1H-ピロール-2-イル) ピリジン-3-イル] -N- { [(2R) -ピ
 ロリジン-2-イル] メチル} ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-232: 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (1-
 メチル-1H-ピロール-2-イル) ピリジン-3-イル] -N- { [(2R) -1-
 -メチルピロリジン-2-イル] メチル} ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-233: 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (1-
 メチル-1H-ピロール-2-イル) ピリジン-3-イル] -N- [(1S, 3S)
 -3-アミノシクロブチル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-234: 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (1-
 メチル-1H-ピロール-2-イル) ピリジン-3-イル] -N- [(1R, 3R)
 -3-アミノシクロブチル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-235: N- { [(2S) -アゼチジン-2-イル] メチル} -1- [2-シアノ-
 4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (1-メチル-1H-ピロール-2-
 イル) ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-236: N- { [(2R) -アゼチジン-2-イル] メチル} -1- [2-シアノ-
 4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (2-メトキシフェニル) ピリジン
 -3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-237: 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -N- [(3R
 , 4S) -4-フルオロピロリジン-3-イル] -4- [6- (2-メトキシフェニル)
 ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-238: 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -N- [(3R

10

20

30

40

50

, 4 R) - 4 - フルオロピロリジン - 3 - イル] - 4 - [6 - (2 - メトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - 2 3 9 : 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル] - N - [(1 S, 3 S) - 3 - (ジメチルアミノ) シクロブチル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - 2 4 0 : 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル] - N - [(1 R, 3 R) - 3 - (ジメチルアミノ) シクロブチル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - 2 4 1 : 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル] - N - {[(2 S) - 1 - メチルアゼチジン - 2 - イル] メチル} ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - 2 4 2 : 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(3 R, 4 S) - 4 - フルオロ - 1 - メチルピロリジン - 3 - イル] - 4 - [6 - (2 - メトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - 2 4 3 : 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(3 R, 4 R) - 4 - フルオロ - 1 - メチルピロリジン - 3 - イル] - 4 - [6 - (2 - メトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - 2 4 4 : 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [6 - (2 - メトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] - N - {[(2 R) - 1 - メチルアゼチジン - 2 - イル] メチル} ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - 2 4 5 : N - [2 - (アゼチジン - 1 - イル) エチル] - 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [6 - (2 - メトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - 2 4 6 : 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - {[(2 S, 4 S) - 4 - フルオロピロリジン - 2 - イル] メチル} - 4 - [6 - (2 - メトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - 2 4 7 : 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - {[(2 S, 4 R) - 4 - フルオロピロリジン - 2 - イル] メチル} - 4 - [6 - (2 - メトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - 2 4 8 : N - [2 - (アゼチジン - 1 - イル) エチル] - 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - 2 4 9 : 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - {[(2 S, 4 S) - 4 - フルオロ - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル] メチル} - 4 - [6 - (2 - メトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - 2 5 0 : 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - {[(2 S, 4 R) - 4 - フルオロ - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル] メチル} - 4 - [6 - (2 - メトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - 2 5 1 : r a c - 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル] - N - [(1 S, 2 S, 4 R) - 7 - メチル - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - 2 5 2 : r a c - 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [6 - (2 - メトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] - N - [(1 S, 2 S, 4 R) - 7 - メチル - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - 2 5 3 : 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(3 S) - 1, 3 - ジメチルピロリジン - 3 - イル] - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - 2 5 4 : N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 1 - [2 - フルオロ - 4 - (トリ

10

20

30

40

50

フルオロメチル) フェニル] - 4 - [6 - (2 - メトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

1 - 2 5 5 : 1 - [2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 4 - [6 - (2 - メトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

1 - 2 5 6 : 1 - [2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [6 - (2 - メトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] - N - [2 - (メチルアミノ) エチル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

1 - 2 5 7 : 1 - [2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [6 - (2 - メトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] - N - [2 - (メチルアミノ) エチル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

10

1 - 2 5 8 : rac - N - [(1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロプロピル] - 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

1 - 2 5 9 : rac - N - [(1 R , 2 R) - 2 - アミノシクロプロピル] - 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

1 - 2 6 0 : 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(2 R) - 1 - (ジメチルアミノ) プロパン - 2 - イル] - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

20

1 - 2 6 1 : 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(2 S) - 1 - (ジメチルアミノ) プロパン - 2 - イル] - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

1 - 2 6 2 : 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - { 3 - [(ジメチルアミノ) メチル] オキセタン - 3 - イル } - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

1 - 2 6 3 : 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - { [1 - (ジメチルアミノ) シクロプロピル] メチル } - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

1 - 2 6 4 : 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(3 S , 4 S) - 4 - (ジメチルアミノ) オキソラン - 3 - イル] - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

30

1 - 2 6 5 : 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - { 2 - [エチル (メチル) アミノ] エチル } - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

1 - 2 6 6 : 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - { 2 - [シクロプロピル (メチル) アミノ] エチル } - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

1 - 2 6 7 : rac - 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(3 S , 4 R) - 4 - メトキシ - 1 - メチルピロリジン - 3 - イル] - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

40

1 - 2 6 8 : rac - 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(3 R , 4 R) - 4 - メトキシ - 1 - メチルピロリジン - 3 - イル] - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

1 - 2 6 9 : 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(3 R , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 3 - イル] - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

1 - 2 7 0 : 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(3 S

50

, 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 3 - イル] - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - 2 7 1 : N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 1 - [2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - {2' - メトキシ - [2, 3' - ビピリジン] - 5 - イル} ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - 2 7 2 : 1 - [2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - {2' - メトキシ - [2, 3' - ビピリジン] - 5 - イル} - N - [2 - (メチルアミノ) エチル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - 2 7 3 : 1 - [2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 4 - {2' - メトキシ - [2, 3' - ビピリジン] - 5 - イル} ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - 2 7 4 : 1 - [2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - {2' - メトキシ - [2, 3' - ビピリジン] - 5 - イル} - N - [2 - (メチルアミノ) エチル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - 2 7 5 : 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(2 R) - 2 - (ジメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - 2 7 6 : N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 1 - [2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - 2 7 7 : 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - {[(2 S, 4 S) - 4 - フルオロ - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル] メチル} - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - 2 7 8 : 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - {[(2 S, 4 R) - 4 - フルオロ - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル] メチル} - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - 2 7 9 : 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - {[(2 S) - 4, 4 - ジフルオロ - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル] メチル} - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - 2 8 0 : 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - {[(2 R) - 4, 4 - ジフルオロ - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル] メチル} - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - 2 8 1 : 1 - [2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル] - N - [2 - (メチルアミノ) エチル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - 2 8 2 : 1 - [2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - 2 8 3 : 1 - [2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル] - N - [2 - (メチルアミノ) エチル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - 2 8 4 : N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 4 - {2' - エトキシ - 3 - フルオロ - [2, 3' - ビピリジン] - 5 - イル} - 1 - [2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - 2 8 5 : N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 1 - [2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [5 - フルオロ - 6 - (2 - メトキシフェニル) ピリ

10

20

30

40

50

ジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-286: 1- [2-クロロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -N- [2- (ジメチルアミノ) エチル] -4- [5-フルオロ-6- (2-メトキシフェニル) ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-287: 4- {2'-エトキシ-3-フルオロ- [2, 3'-ビピリジン] -5-イル} -1- [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -N- [2- (メチルアミノ) エチル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-288: 1- [2-クロロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -N- [2- (ジメチルアミノ) エチル] -4- {2'-エトキシ-3-フルオロ- [2, 3'-ビピリジン] -5-イル} ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-289: N- [2- (ジメチルアミノ) エチル] -4- [6- (2-エトキシフェニル) -5-フルオロピリジン-3-イル] -1- [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-290: 4- [6- (2-エトキシフェニル) -5-フルオロピリジン-3-イル] -1- [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -N- [2- (メチルアミノ) エチル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-291: 1- [2-クロロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -N- [2- (ジメチルアミノ) エチル] -4- [6- (2-エトキシフェニル) -5-フルオロピリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-292: 1- [2-クロロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (2-エトキシフェニル) -5-フルオロピリジン-3-イル] -N- [2- (メチルアミノ) エチル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-293: 1- [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [5-フルオロ-6- (2-メトキシフェニル) ピリジン-3-イル] -N- [2- (メチルアミノ) エチル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-294: 1- [2-クロロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [5-フルオロ-6- (2-メトキシフェニル) ピリジン-3-イル] -N- [2- (メチルアミノ) エチル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-295: N- [(2S) -1- (ジメチルアミノ) プロパン-2-イル] -1- [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- {2'-メトキシ- [2, 3'-ビピリジン] -5-イル} ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-296: 1- [2-クロロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -N- [(2S) -1- (ジメチルアミノ) プロパン-2-イル] -4- {2'-メトキシ- [2, 3'-ビピリジン] -5-イル} ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-297: N- [(2S) -1- (ジメチルアミノ) プロパン-2-イル] -1- [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (1-メチル-1H-ピロール-2-イル) ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-298: 1- [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (1-メチル-1H-ピロール-2-イル) ピリジン-3-イル] -N- [(2S) -1- (メチルアミノ) プロパン-2-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-299: 1- [2-クロロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- {2'-エトキシ-3-フルオロ- [2, 3'-ビピリジン] -5-イル} -N- [2- (メチルアミノ) エチル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-300: N- [2- (ジメチルアミノ) エチル] -4- {3-フルオロ-2'-メトキシ- [2, 3'-ビピリジン] -5-イル} -1- [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-301: 4- {3-フルオロ-2'-メトキシ- [2, 3'-ビピリジン] -5-イル} -1- [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -N- [2- (メチルアミノ) エチル] ピペリジン-4-カルボキサミド、
 1-302: 1- [2-クロロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -N- [2- (

10

20

30

40

50

ジメチルアミノ) エチル] - 4 - { 3 - フルオロ - 2' - メトキシ - [2, 3' - ビピリジン] - 5 - イル } ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - 303 : 1 - [2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - { 3 - フルオロ - 2' - メトキシ - [2, 3' - ビピリジン] - 5 - イル } - N - [2 - (メチルアミノ) エチル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - 304 : N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 1 - [2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [5 - フルオロ - 6 - (1 - メチル - 1H - ピロール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - 305 : 1 - [2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [5 - フルオロ - 6 - (1 - メチル - 1H - ピロール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル] - N - [2 - (メチルアミノ) エチル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - 306 : 1 - [2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - { 2' - メトキシ - [2, 3' - ビピリジン] - 5 - イル } - N - [(2S) - 1 - (メチルアミノ) プロパン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - 307 : 1 - [2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - { 2' - メトキシ - [2, 3' - ビピリジン] - 5 - イル } - N - [(2S) - 1 - (メチルアミノ) プロパン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - 308 : 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 4 - { 2' - エトキシ - 3 - フルオロ - [2, 3' - ビピリジン] - 5 - イル } ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - 309 : 1 - [2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 4 - [5 - フルオロ - 6 - (1 - メチル - 1H - ピロール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - 310 : 1 - [2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [5 - フルオロ - 6 - (1 - メチル - 1H - ピロール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル] - N - [2 - (メチルアミノ) エチル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - 311 : 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - { 2' - エトキシ - 3 - フルオロ - [2, 3' - ビピリジン] - 5 - イル } - N - [2 - (メチルアミノ) エチル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - 312 : N - [(2S) - 1 - (ジメチルアミノ) プロパン - 2 - イル] - 4 - { 2' - エトキシ - 3 - フルオロ - [2, 3' - ビピリジン] - 5 - イル } - 1 - [2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - 313 : 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(2S) - 1 - (ジメチルアミノ) プロパン - 2 - イル] - 4 - { 2' - エトキシ - [2, 3' - ビピリジン] - 5 - イル } ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - 314 : 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - { 2' - エトキシ - [2, 3' - ビピリジン] - 5 - イル } - N - [(2S) - 1 - (メチルアミノ) プロパン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - 315 : 4 - { 2' - エトキシ - 3 - フルオロ - [2, 3' - ビピリジン] - 5 - イル } - 1 - [2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(2S) - 1 - (メチルアミノ) プロパン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - 316 : 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [6 - (1 - メチル - 1H - ピロール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル] - N - [(2S) - 1 - (メチルアミノ) プロパン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - 317 : N - [(2S) - 1 - (ジメチルアミノ) プロパン - 2 - イル] - 4 - { 2' - エトキシ - [2, 3' - ビピリジン] - 5 - イル } - 1 - [2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - 318 : 1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - N - [(2S) - 1 - (ジメチルアミノ) プロパン - 2 - イル] - 4 - { 2' - エトキシ - [2, 3' - ビピリジン] - 5 - イル } ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

10

20

30

40

50

- 1-319: 1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(2S)-1-(ジメチルアミノ)プロパン-2-イル]-4-{2'-エトキシ-3-フルオロ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}ピペリジン-4-カルボキサミド、
- 1-320: 1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-エトキシ-3-フルオロ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-N-[(2S)-1-(メチルアミノ)プロパン-2-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、
- 1-321: 4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-1-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(2S)-1-(メチルアミノ)プロパン-2-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、
- 1-322: 1-(2,4-ジクロロフェニル)-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-N-[(2S)-1-(メチルアミノ)プロパン-2-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、
- 1-323: 1-(4-クロロ-2-シアノフェニル)-4-{2'-エトキシ-3-フルオロ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-N-[(2S)-1-(メチルアミノ)プロパン-2-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、
- 1-324: 1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(2S)-1-(ジメチルアミノ)プロパン-2-イル]-4-[5-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、
- 1-325: 1-(4-クロロ-2-シアノフェニル)-N-[(2S)-1-(ジメチルアミノ)プロパン-2-イル]-4-{2'-エトキシ-3-フルオロ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}ピペリジン-4-カルボキサミド、
- 1-326: 1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[5-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]-N-[(2S)-1-(メチルアミノ)プロパン-2-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、
- 1-327: 1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(2-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル]-N-{[(2S)-4-メチルモルホリン-2-イル]メチル}ピペリジン-4-カルボキサミド、
- 1-328: 1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(2-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル]-N-{[(3S)-4-メチルモルホリン-3-イル]メチル}ピペリジン-4-カルボキサミド、
- 1-329: 1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(2-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル]-N-{[(3R)-4-メチルモルホリン-3-イル]メチル}ピペリジン-4-カルボキサミド、
- 1-330: 1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(2-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル]-N-{[(2R)-4-メチルモルホリン-2-イル]メチル}ピペリジン-4-カルボキサミド、
- 1-331: 1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-4-[6-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、
- 1-332: 1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(2S)-2-(ジメチルアミノ)プロピル]-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}ピペリジン-4-カルボキサミド、
- 1-333: 1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(2R)-2-(ジメチルアミノ)プロピル]-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}ピペリジン-4-カルボキサミド、
- 1-334: 1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(2R)-2-(ジメチルアミノ)-3-ヒドロキシプロピル]-4-{2'-エトキシ-3-フルオロ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}ピペリジン-4-カルボキサミド、
- 1-335: N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-4-[6-(2-エトキシピリジ

10

20

30

40

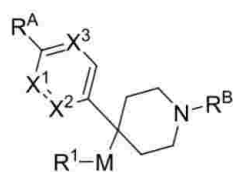
50

ン-3-イル)ピリダジン-3-イル]-1-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-4-カルボキサミド。

【0405】

【表2-1】

表2:



Cpd No.	RA	X ¹	X ²	X ³	RB	R ¹	-M-
2-1		CH	CH	CH			-O-
2-2		CH	CH	CH			
2-3		CH	CH	CH			
2-4		N	CH	CH			
2-5		N	CH	CH			
2-6		N	CH	CH			
2-7		N	CH	CH			
2-8		N	CH	CH			
2-9		N	CH	CH			

【0406】

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

Cpd No.	R ^A	X ¹	X ²	X ³	R ^B	R ¹	-M-
2-10		N	CH	CH			
2-11		CH	CH	CH			
2-12		CH	CH	CH			
2-13		CH	CH	CH			
2-14		N	CH	CH			-NH-
2-15		N	CH	CH			-NH-
2-16		CH	CH	CH			
2-17		CH	CH	CH			
2-18		N	CH	CH			
2-19		N	CH	CH			
2-20		N	CH	CH			

【 0 4 0 7 】

10

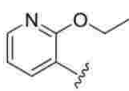
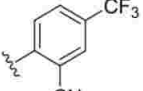
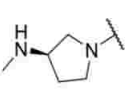
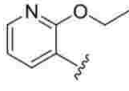
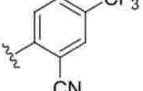
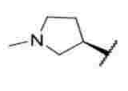
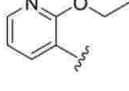
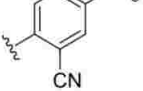
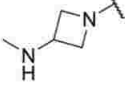
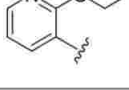
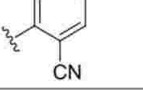
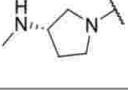
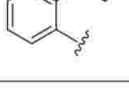
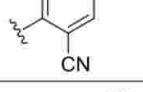
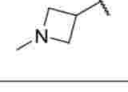
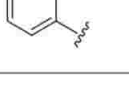
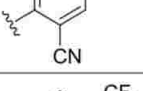
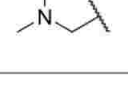
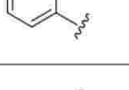
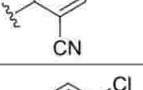
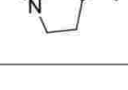
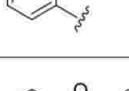
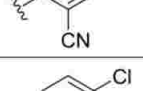
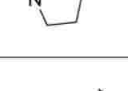
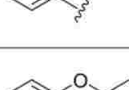
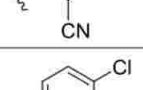
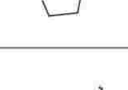
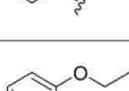
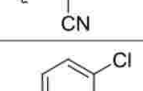
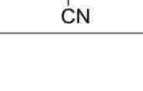
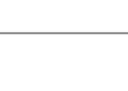
20

30

40

50

【表 2 - 3】

Cpd No.	R ^A	X ¹	X ²	X ³	R ^B	R ¹	-M-
2-21		N	CH	CH			
2-22		N	CH	CH			
2-23		N	CH	CH			
2-24		N	CH	CH			
2-25		N	CH	CH			
2-26		N	CH	CH			
2-27		N	CH	CH			
2-28		N	CH	CH			
2-29		N	CH	CH			
2-30		N	CH	CH			
2-31		N	CH	CH			

【 0 4 0 8 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 4】

Cpd No.	R ^A	X ¹	X ²	X ³	R ^B	R ¹	-M-
2-32		N	CH	CH			
2-33		N	CH	CH			
2-34		N	CH	CH			
2-35		N	CH	CH			
2-36		N	CH	CH			
2-37		N	CH	CH			
2-38		N	CH	CH			
2-39		N	CH	CH			
2-40		N	CH	CH			
2-41		N	CH	CH			
2-42		N	CH	CH			

【 0 4 0 9 】

10

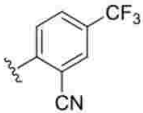
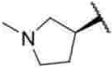
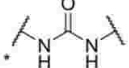
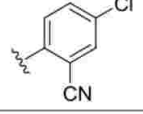
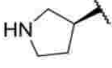
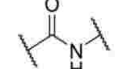
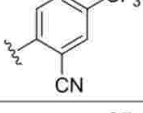
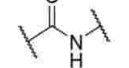
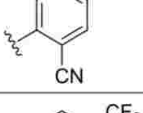
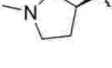
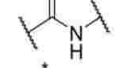
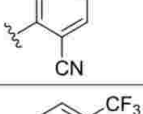
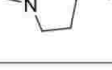
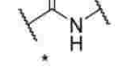
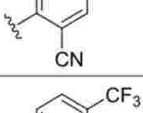
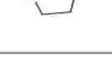
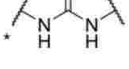
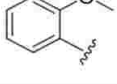
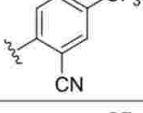
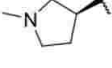
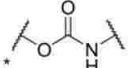
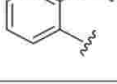
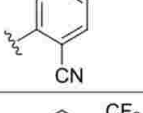
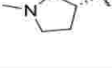
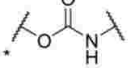
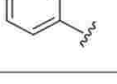
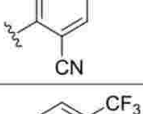
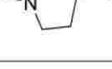
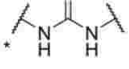
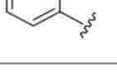
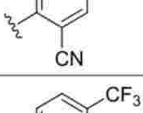
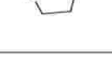
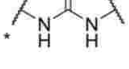
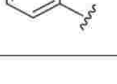
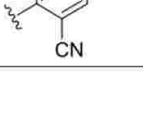
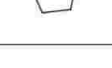
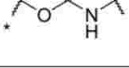
20

30

40

50

【表 2 - 5】

Cpd No.	R ^A	X ¹	X ²	X ³	R ^B	R ¹	-M-
2-43		N	CH	CH			
2-44		N	CH	CH			
2-45		N	CH	CH			
2-46		N	CH	CH			
2-47		N	CH	CH			
2-48		N	CH	CH			
2-49		N	CH	CF			
2-50		N	CH	CF			
2-51		N	CH	CF			
2-52		N	CH	CF			
2-53		N	CH	CH			

【 0 4 1 0 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 6】

Cpd No.	R ^A	X ¹	X ²	X ³	R ^B	R ¹	-M-
2-54		N	CH	CH			
2-55		N	CH	CH			
2-56		N	CH	CH			
2-57		N	CH	CH			
2-58		N	CH	CH			
2-59		N	CH	CH			
2-60		N	CH	CH			
2-61		N	CH	CF			
2-62		N	CH	CF			
2-63		N	CH	CF			
2-64		N	N	CH			

* R¹への結合点

【0411】

表 2 の化合物は以下のように命名される：

2-1：2- {4- [2- (ジメチルアミノ) エトキシ] -4- [4- (2-エトキシピリジン-3-イル) フェニル] ピペリジン-1-イル} -5- (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル、

2-2：1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [4- (2-エトキシピリジン-3-イル) フェニル] ピペリジン-4-イル N- [2- (ジメチルアミノ) エチル] カルバメート、

2-3：3-アミノ-N- {1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル]

－ 4 － [4 － (2 － エトキシピリジン － 3 － イル) フェニル] ピペリジン － 4 － イル } プロパンアミド、

2 － 4 : 3 － アミノ － N － { 1 － [2 － シアノ － 4 － (トリフルオロメチル) フェニル]
－ 4 － { 2 ' － エトキシ － [2 , 3 ' － ビピリジン] － 5 － イル } ピペリジン － 4 － イル }
プロパンアミド、

2 － 5 : N － { 1 － [2 － シアノ － 4 － (トリフルオロメチル) フェニル] － 4 － { 2 ' －
エトキシ － [2 , 3 ' － ビピリジン] － 5 － イル } ピペリジン － 4 － イル } － 3 － (メチル
アミノ) プロパンアミド、

2 － 6 : (3 R) － N － { 1 － [2 － シアノ － 4 － (トリフルオロメチル) フェニル] －
4 － { 2 ' － エトキシ － [2 , 3 ' － ビピリジン] － 5 － イル } ピペリジン － 4 － イル } ピ
ロリジン － 3 － カルボキサミド、

10

2 － 7 : (3 R) － N － { 1 － [2 － シアノ － 4 － (トリフルオロメチル) フェニル] －
4 － { 2 ' － エトキシ － [2 , 3 ' － ビピリジン] － 5 － イル } ピペリジン － 4 － イル } －
1 － メチルピロリジン － 3 － カルボキサミド v、

2 － 8 : (3 S) － N － { 1 － [2 － シアノ － 4 － (トリフルオロメチル) フェニル] －
4 － { 2 ' － エトキシ － [2 , 3 ' － ビピリジン] － 5 － イル } ピペリジン － 4 － イル } ピ
ロリジン － 3 － カルボキサミド、

2 － 9 : (3 S) － N － { 1 － [2 － シアノ － 4 － (トリフルオロメチル) フェニル] －
4 － { 2 ' － エトキシ － [2 , 3 ' － ビピリジン] － 5 － イル } ピペリジン － 4 － イル } －
1 － メチルピロリジン － 3 － カルボキサミド、

20

2 － 10 : N － { 1 － [2 － シアノ － 4 － (トリフルオロメチル) フェニル] － 4 － { 2 ' －
エトキシ － [2 , 3 ' － ビピリジン] － 5 － イル } ピペリジン － 4 － イル } － 3 － (ジメ
チルアミノ) プロパンアミド、

2 － 11 : (2 S) － N － { 1 － [2 － シアノ － 4 － (トリフルオロメチル) フェニル]
－ 4 － [4 － (2 － エトキシピリジン － 3 － イル) フェニル] ピペリジン － 4 － イル } －
1 － メチルピロリジン － 2 － カルボキサミド、

2 － 12 : (3 R) － 1 － メチルピロリジン － 3 － イル N － { 1 － [2 － シアノ － 4 －
(トリフルオロメチル) フェニル] － 4 － [4 － (2 － エトキシピリジン － 3 － イル) フェ
ニル] ピペリジン － 4 － イル } カルバメート、

2 － 13 : (3 S) － 1 － メチルピロリジン － 3 － イル N － { 1 － [2 － シアノ － 4 －
(トリフルオロメチル) フェニル] － 4 － [4 － (2 － エトキシピリジン － 3 － イル) フェ
ニル] ピペリジン － 4 － イル } カルバメート、

30

2 － 14 : 2 － (4 － { 2 ' － エトキシ － [2 , 3 ' － ビピリジン] － 5 － イル } － 4 － [
(2 － ヒドロキシエチル) アミノ] ピペリジン － 1 － イル) － 5 － (トリフルオロメチル
) ベンゾニトリル、

2 － 15 : 2 － (4 － { 2 ' － エトキシ － [2 , 3 ' － ビピリジン] － 5 － イル } － 4 － {
[2 － (メチルアミノ) エチル] アミノ } ピペリジン － 1 － イル) － 5 － (トリフルオロ
メチル) ベンゾニトリル、

2 － 16 : N － { 1 － [2 － シアノ － 4 － (トリフルオロメチル) フェニル] － 4 － [4
－ (2 － エトキシピリジン － 3 － イル) フェニル] ピペリジン － 4 － イル } － 1 － メチル
アゼチジン － 3 － カルボキサミド、

40

2 － 17 : (2 R) － N － { 1 － [2 － シアノ － 4 － (トリフルオロメチル) フェニル]
－ 4 － [4 － (2 － エトキシピリジン － 3 － イル) フェニル] ピペリジン － 4 － イル } －
1 － メチルピロリジン － 2 － カルボキサミド、

2 － 18 : (3 S) － 1 － メチルピロリジン － 3 － イル N － { 1 － [2 － シアノ － 4 －
(トリフルオロメチル) フェニル] － 4 － { 2 ' － エトキシ － [2 , 3 ' － ビピリジン] －
5 － イル } ピペリジン － 4 － イル } カルバメート、

2 － 19 : 1 － { 1 － [2 － シアノ － 4 － (トリフルオロメチル) フェニル] － 4 － { 2 ' －
エトキシ － [2 , 3 ' － ビピリジン] － 5 － イル } ピペリジン － 4 － イル } － 3 － [(3
R) － 1 － メチルピロリジン － 3 － イル] ウレア、

50

- 2-20: 1- {1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- {2'-エトキシ- [2, 3'-ビピリジン] -5-イル} ピペリジン-4-イル} -3- [(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル] ウレア、
- 2-21: (3R)-N- {1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- {2'-エトキシ- [2, 3'-ビピリジン] -5-イル} ピペリジン-4-イル} -3- (メチルアミノ) ピロリジン-1-カルボキサミド、
- 2-22: (3R)-1-メチルピロリジン-3-イル N- {1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- {2'-エトキシ- [2, 3'-ビピリジン] -5-イル} ピペリジン-4-イル} カルバメート、
- 2-23: N- {1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- {2'-エトキシ- [2, 3'-ビピリジン] -5-イル} ピペリジン-4-イル} -3- (メチルアミノ) アゼチジン-1-カルボキサミド、
- 2-24: (3S)-N- {1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- {2'-エトキシ- [2, 3'-ビピリジン] -5-イル} ピペリジン-4-イル} -3- (メチルアミノ) ピロリジン-1-カルボキサミド、
- 2-25: N- [1- (4-クロロ-2-シアノフェニル) -4- [6- (2-エトキシフェニル) ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-イル] -1-メチルアゼチジン-3-カルボキサミド、
- 2-26: N- {1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- {2'-エトキシ- [2, 3'-ビピリジン] -5-イル} ピペリジン-4-イル} -2- (ジメチルアミノ) アセトアミド、
- 2-27: (3S)-N- {1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (2-エトキシフェニル) ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-イル} -1-メチルピロリジン-3-カルボキサミド、
- 2-28: (3S)-N- [1- (4-クロロ-2-シアノフェニル) -4- [6- (2-エトキシフェニル) ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-イル] -1-メチルピロリジン-3-カルボキサミド、
- 2-29: (3R)-N- [1- (4-クロロ-2-シアノフェニル) -4- [6- (2-エトキシフェニル) ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-イル] -1-メチルピロリジン-3-カルボキサミド、
- 2-30: N- [1- (4-クロロ-2-シアノフェニル) -4- [6- (2-エトキシフェニル) ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-イル] -3- (ジメチルアミノ) プロパンアミド、
- 2-31: N- [1- (4-クロロ-2-シアノフェニル) -4- [6- (2-エトキシフェニル) ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-イル] -2- (ジメチルアミノ) アセトアミド、
- 2-32: N- {1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- {2'-エトキシ- [2, 3'-ビピリジン] -5-イル} ピペリジン-4-イル} -1-メチルアゼチジン-3-カルボキサミド、
- 2-33: (3R)-N- {1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (2-エトキシフェニル) ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-イル} -1-メチルピロリジン-3-カルボキサミド、
- 2-34: N- {1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (2-エトキシフェニル) ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-イル} -2- (ジメチルアミノ) アセトアミド、
- 2-35: N- {1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (2-エトキシフェニル) ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-イル} -1-メチルアゼチジン-3-カルボキサミド、
- 2-36: N- {1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (2-エトキシフェニル) ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-イル} -3- (ジメ

10

20

30

40

50

チルアミノ) プロパンアミド、

2-37: N-[1-(4-クロロ-2-シアノフェニル)-4-{2'-エトキシ-[2, 3'-ビピリジン]-5-イル} ピペリジン-4-イル]-1-メチルアゼチジン-3-カルボキサミド、

2-38: N-[1-(4-クロロ-2-シアノフェニル)-4-{2'-エトキシ-[2, 3'-ビピリジン]-5-イル} ピペリジン-4-イル]-2-(ジメチルアミノ) アセトアミド、

2-39: (3S)-N-[1-(4-クロロ-2-シアノフェニル)-4-{2'-エトキシ-[2, 3'-ビピリジン]-5-イル} ピペリジン-4-イル]-1-メチルピロリジン-3-カルボキサミド、

2-40: N-{1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル) フェニル]-4-{2'-メトキシ-[2, 3'-ビピリジン]-5-イル} ピペリジン-4-イル}-1-メチルアゼチジン-3-カルボキサミド、

2-41: (3R)-1-メチルピロリジン-3-イル N-{1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル) フェニル]-4-[6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル) ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-イル} カルバメート、

2-42: (3S)-1-メチルピロリジン-3-イル N-{1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル) フェニル]-4-[6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル) ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-イル} カルバメート、

2-43: 1-{1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル) フェニル]-4-[6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル) ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-イル}-3-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル] ウレア、

2-44: (3S)-N-{1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル) フェニル]-4-[6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル) ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-イル} ピロリジン-3-カルボキサミド、

2-45: N-{1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル) フェニル]-4-[6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル) ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-イル}-1-メチルアゼチジン-3-カルボキサミド、

2-46: (3S)-N-{1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル) フェニル]-4-[6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル) ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-イル}-1-メチルピロリジン-3-カルボキサミド、

2-47: (3R)-N-{1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル) フェニル]-4-[6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル) ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-イル}-1-メチルピロリジン-3-カルボキサミド、

2-48: 1-{1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル) フェニル]-4-[6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル) ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-イル}-3-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル] ウレア、

2-49: (3S)-1-メチルピロリジン-3-イル N-{1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル) フェニル]-4-[5-フルオロ-6-(2-メトキシフェニル) ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-イル} カルバメート、

2-50: (3R)-1-メチルピロリジン-3-イル N-{1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル) フェニル]-4-[5-フルオロ-6-(2-メトキシフェニル) ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-イル} カルバメート、

2-51: 1-{1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル) フェニル]-4-[5-フルオロ-6-(2-メトキシフェニル) ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-イル}-3-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル] ウレア、

2-52: 1-{1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル) フェニル]-4-[5-フルオロ-6-(2-メトキシフェニル) ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-イル}-3-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル] ウレア、

2-53: (3S)-1-メチルピロリジン-3-イル N-{1-[2-シアノ-4-

10

20

30

40

50

(トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [6 - (2 - メトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - イル} カルバメート、
2 - 54 : (3 R) - 1 - メチルピロリジン - 3 - イル N - {1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [6 - (2 - メトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - イル} カルバメート、
2 - 55 : 1 - {1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [6 - (2 - メトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - イル} - 3 - [(3 S) - 1 - メチルピロリジン - 3 - イル] ウレア、
2 - 56 : 1 - {1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [6 - (2 - メトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - イル} - 3 - [(3 R) - 1 - メチルピロリジン - 3 - イル] ウレア、
2 - 57 : 2 - (ジメチルアミノ) エチル N - {1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [6 - (2 - メトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - イル} カルバメート、
2 - 58 : 1 - {1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [6 - (2 - メトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - イル} - 3 - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] ウレア、
2 - 59 : 1 - {1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [6 - (2 - メトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - イル} - 3 - (1 - メチルアゼチジン - 3 - イル) ウレア、
2 - 60 : (3 R) - N - {1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [6 - (2 - メトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - イル} - 1 - メチルピロリジン - 3 - カルボキサミド、
2 - 61 : N - {1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [5 - フルオロ - 6 - (2 - メトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - イル} - 2 - (ジメチルアミノ) アセトアミド、
2 - 62 : N - {1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [5 - フルオロ - 6 - (2 - メトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - イル} - 3 - (ジメチルアミノ) プロパンアミド、
2 - 63 : N - {1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [5 - フルオロ - 6 - (2 - メトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - イル} - 3 - (メチルアミノ) プロパンアミド、
2 - 64 : N - {1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [6 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - イル} - 3 - (ジメチルアミノ) プロパンアミド、

【0412】

1つの態様では、本明細書に記載される化合物は、薬学的に許容可能な塩の形態である。同様に、同じタイプの活性を有するこうした化合物の活性代謝物は、本開示の範囲内に含まれている。加えて、本明細書に記載される化合物は、非溶媒和形態だけでなく、水、エタノールなどの薬学的に許容可能な溶媒を含む溶媒和形態で存在することができる。本明細書に提示される化合物の溶媒和形態は、同様に本明細書で開示されるものとみなされる。

【0413】

「薬学的に許容可能な」とは、本明細書で使用されるように、担体または希釈剤などの材料を指し、これは、化合物の生物学的活性あるいは特性を抑制せず、比較的無毒であり、つまり、この材料は望ましくない生物学的作用を引き起こすことなく、あるいはそれが含まれている組成物の成分のいずれにも有害なやり方で相互作用することなく、個体に投与される。

【0414】

「薬学的に許容可能な塩」という用語は、適切なアニオンと組み合わせた治療上活性な

10

20

30

40

50

薬剤のカチオン形態、あるいは代替的な実施形態では、適切なカチオンと組み合わせた治療上活性な薬剤のアニオンの形態からなる、治療上活性な薬剤の形態を指す。Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use. International Union of Pure and Applied Chemistry, Wiley-VCH 2002. S. M. Berge, L. D. Bighley, D. C. Monkhous e, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19. P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Weinheim/Zurich: Wiley-VCH/VHCA, 2002. 薬学的な塩は、典型的には非イオン種よりも溶けやすく、胃液および腸液中では急速に溶けやすく、ゆえに、固体剤形に有用である。さらに、その溶解度がしばしばpHに応じたものであるため、消化管の1つまたは別の部分における選択的な溶解が可能であり、こうした能力は遅延放出および徐放の挙動の1つの態様として操作可能である。さらに、塩成形分子が中性の形態と平衡状態にあり得るため、生体膜の通過を調節することができる。

【0415】

いくつかの実施形態では、薬学的に許容可能な塩は、式(I)の化合物を酸と反応させることにより得られる。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物(つまり、遊離塩基形態)は塩基性であり、有機酸または無機酸と反応させる。無機酸としては、限定されないが、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸、およびメタリン酸が挙げられる。有機酸は、限定されないが、1-ヒドロキシー-2-ナフトエ酸、2,2-ジクロロ酢酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、2-オキシグルタル酸、4-アセトアミド安息香酸、4-アミノサリチル酸、酢酸、アジピン酸、アスコルビン酸(L)、アスパラギン酸(L)、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、樟脳酸(+)、カンフル-10-スルホン酸(+)、カプリン酸(デカン酸)、カプロン酸(ヘキサン酸)、カプリル酸(オクタン酸)、炭酸、桂皮酸、クエン酸、シクラミン酸、ドデシル硫酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、ガラクトール酸、ゲンチシン酸、グルコヘプトン酸(D)、グルコン酸(D)、グルクロン酸(D)、グルタミン酸、グルタル酸、グリセロリン酸、グリコール酸、馬尿酸、イソ酪酸、乳酸(DL)、ラクトビオン酸、ラウリン酸、マレイン酸、リンゴ酸(-L)、マロン酸、マンデル酸(DL)、メタンスルホン酸、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、ニコチン酸、オレイン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、リン酸、プロピオン酸、ピログルタミン酸(-L)、サリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸(+L)、チオシアン酸、トルエンスルホン酸(p)、および、ウンデシレン酸を含む。

【0416】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、塩化物、硫酸塩、臭化物塩、メシレート塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、またはリン酸塩として調製される。

【0417】

いくつかの実施形態では、薬学的に許容可能な塩は、式(I)の化合物を塩基と反応させることにより得られる。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は酸性であり、塩基と反応させる。こうした状況では、式(I)の化合物の酸性プロトンは、金属イオン、例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、またはアルミニウムのイオンと取り替えられる。場合によっては、本明細書に記載される化合物は、限定されないが、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、メグルミン、N-メチルグルカミン、ジシクロヘキシルアミン、トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミンなどの有機塩基と協働する。他の場合では、本明細書に記載される化合物は、アルギニン、リジンなどのアミノ酸とともに塩を形成する。酸性プロトンを含む化合物とともに塩を形成するために使用される許容可能な無機塩基は、限定されないが、水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カ

リウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウムなどを含む。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、ナトリウム塩、カルシウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、メグルミン塩、N-メチルグルカミン塩、またはアンモニウム塩として調製される。

【0418】

薬学的に許容可能な塩に対する言及は、溶媒付加形態を含むことを理解されたい。いくつかの実施形態では、溶媒和物は溶媒の化学量論または非化学量論のいずれかを含み、水、エタノールなどのような薬学的に許容可能な溶媒を用いる結晶化のプロセスの間に形成される。水和物は溶媒が水である場合に形成され、あるいは、アルコールは溶媒がアルコールである場合に形成される。本明細書に記載される化合物の溶媒和物は、本明細書に記載されるプロセスの間に都合よく調製されるか、または形成される。加えて、本明細書で提供される化合物は随意に、溶媒和形態と同様に非溶媒和形態で存在する。

10

【0419】

本明細書で記載される方法および製剤は、式(I)の構造を有する化合物のN-オキシド(適切である場合)あるいは薬学的に許容可能な塩と、同様に、同じタイプの活性を有するこれらの化合物の活性代謝物の使用も含む。

【0420】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物の有機ラジカル(例えば、アルキル基、芳香環)の部位は様々な代謝反応の影響を受けやすい。有機ラジカルへの適切な置換基の取り込みにより、この代謝経路は減らされ、最小限に抑えられ、または除去される。特定の実施形態では、代謝反応に対する芳香環の感受性を減らすか、または取り除くための適切な置換基は、一例として、ハロゲン、重水素、アルキル基、ハロアルキル基、または重水素化アルキル基である。

20

【0421】

別の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、同位体で(例えば、放射性同位体で)、または、限定されないが、発色団あるいは蛍光性部分、生物発光標識、あるいは化学発光標識の使用を含む他の手段によって、標識される。

【0422】

本明細書で記載される化合物は同位体標識された化合物を含み、これは、1つ以上の原子が自然界で通常見られる原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子と取り替えられるという事実を除けば、本明細書で提示される様々な式と構造において詳述されるものと同一である。本化合物に組み込むことが出来る同位体の例としては、例えば、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{32}P 、および ^{33}P などの、水素、炭素、窒素、酸素、硫黄、フッ素、塩素、ヨウ素、リンなどの同位体が挙げられる。1つの態様では、本明細書に記載される同位体標識された化合物、例えば、 ^3H および ^{14}C などの放射性同位体が組み込まれる化合物は、薬物および／または基質組織の分布アッセイに有用である。1つの態様では、重水素などの同位体での置換は、例えば、インビボでの半減期の延長または必要用量の減少などの、より大きな代謝安定性に起因する特定の治療上の利点をもたらす。

30

【0423】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は1つ以上の立体中心を有し、各立体中心はRまたはSの配置のいずれかで独立して存在する。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、R構造中に存在する。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、S構造中に存在する。本明細書で提示される化合物は、すべてのジアステレオマー形態、個々のエナンチオマー形態、アトロプ異性体形態、およびエピマー形態と、これらの適切な混合物を含む。本明細書で提供される化合物と方法は、すべてのシス(cis)、トランス(trans)、syn、anti、entgegen(E)、およびzusammen(Z)の異性体と、これらの適切な混合物を含む。

40

【0424】

個々の立体異性体は、立体選択的な合成および／またはキラルクロマトグラフィーカラ

50

ムによる立体異性体の分離、あるいは、非キラルまたはキラルクロマトグラフィーカラムによるジアステレオマーの分離、あるいは、適切な溶媒あるいは溶媒の混合物中での結晶化および再結晶化などの方法によって、必要に応じて得られる。ある実施形態では、式（I）の化合物は、一对のジアステレオマー異性体化合物／塩を形成するために光学的に活性な分割剤に化合物のラセミ混合物を反応させ、ジアステレオマーを分離し、光学的に純粋な個々のエナンチオマーを回復させることにより、その個々の立体異性体として調製される。いくつかの実施形態では、個々のエナンチオマーの分解は、本明細書に記載される化合物の共有結合のジアステレオマー誘導体を用いて実行される。別の実施形態では、ジアステレオマーは溶解度の差に基づいて分離／分解技術によって分離される。他の実施形態では、立体異性体の分離は、クロマトグラフィーによって、またはジアステレオマー塩の分離、および再結晶化またはクロマトグラフィーまたはその任意の組み合わせによる分離によって行われる。Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981. いくつかの実施形態では、立体異性体は立体選択的な合成によって得られる。

【0425】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物はプロドラッグとして調製される。「プロドラッグ」は、インビボで親薬物に変換される薬剤を指す。プロドラッグは、いくつかの状況において、親薬物よりも投与が容易であるため、しばしば有用である。プロドラッグは、例えば、経口投与により生物学的に利用可能であるが、親薬物とはそうではない。さらにまたは代替的に、プロドラッグは親薬物よりも医薬組成物中での溶解度が改善されている。いくつかの実施形態では、プロドラッグの設計は有効な水溶性を増加させる。プロドラッグの一例は、限定されないが、本明細書に記載される化合物であり、これはエステル（「プロドラッグ」）として投与されるが、その後、代謝的に加水分解されることで活性な実体をもたらす。プロドラッグのさらなる例は、酸性基に結合される短ペプチド（ポリアミノ酸）であり、このペプチドは代謝されることで活性な部分を暴露する。特定の実施形態では、インビボ投与後、プロドラッグは、化合物の生物学的、薬学的、または治療的に活性な形態に化学変換される。特定の実施形態では、プロドラッグは、化合物の生物学的、薬学的、または治療的に活性な形態へと1つ以上の工程またはプロセスによって酵素で代謝される。

【0426】

本明細書に記載される化合物のプロドラッグとしては、限定されないが、エステル、エーテル、カーボネート、チオカーボネート、N-アシル誘導体、N-アシルオキシアルキル誘導体、N-アルキルオキシアルキル誘導体、3級アミンの4級誘導体、N-マンニヒ塩基、シッフ塩基、アミノ酸コンジュゲート、リン酸エステル、およびスルホン酸エステルが挙げられる。例えば、Design of Prodrugs, Bundgaard, A. Ed., Elsevier, 1985 and Method in Enzymology, Widder, K. et al., Ed.; Academic, 1985, vol. 42, p. 309-396; Bundgaard, H. "Design and Application of Prodrugs" in A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Ed., 1991, Chapter 5, p. 113-191; and Bundgaard, H., Advanced Drug Delivery Review, 1992, 8, 1-38を参照。これらの文献はそれぞれ引用により本明細書に組み込まれる。いくつかの実施形態では、本明細書で開示される化合物のヒドロキシル基はプロドラッグを形成するために用いられ、ヒドロキシル基はアシルオキシアルキルエステル、アルコキシカルボニルオキシアルキルエステル、アルキルエステル、アリアルエステル、リン酸エステル、糖エステル、エーテルなどには組み入れられる。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物中のヒドロキシル基はプロドラッグであり、ヒドロキシルがインビボで代謝さ

れることでカルボン酸基が提供される。いくつかの実施形態では、カルボキシル基を用いてエステルまたはアミド（つまり、プロドラッグ）を提供し、これはその後インビボで代謝されることでカルボン酸基が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、アルキルエステルプロドラッグとして調製される。

【0427】

本明細書に記載される化合物のプロドラッグ形態（プロドラッグは本明細書で説明されるような式（I）の化合物を生成するためにインビボで代謝される）は、請求項の範囲内に含まれる。場合によっては、本明細書に記載される化合物のいくつかは、別の誘導体または活性化合物のプロドラッグである。

【0428】

いくつかの実施形態では、ヒドロキシル基、アミノ基、および／またはカルボン酸基のいずれか1つは、適切なやり方で官能化されて、プロドラッグ部分を提供する。いくつかの実施形態では、プロドラッグ部分は上記の通りである。

【0429】

追加の実施形態またはさらなる実施形態では、本明細書に記載される化合物は、生物への投与時に代謝されることで代謝物が生成され、これを用いて望ましい治療効果を含む所望の効果が生み出される。

【0430】

本明細書で開示される化合物の「代謝物」は、化合物が代謝される際に形成されるその化合物の誘導体である。「活性代謝物」との用語は、化合物が代謝されるときに形成される、化合物の生物学的に活性な誘導体を指す。「代謝される（metabolized）」との用語は、本明細書で使用されるように、有機体によって特定の物質が変化するプロセス（限定されないが、加水分解反応および酵素によって触媒される反応を含む）の全体を指す。したがって、酵素は、化合物への具体的な構造的変化をもたらす得る。例えば、シトクロムP450は、様々な酸化反応および還元反応を触媒する一方で、ウリジンリリン酸グルクロニルトランスフェラーゼは、芳香族アルコール、脂肪族アルコール、カルボン酸、アミン、および遊離スルフヒドリル基への活性化グルクロン酸分子の移動を触媒する。本明細書で開示される化合物の代謝物は随意に、宿主への化合物の投与および宿主からの組織サンプルの解析、または肝細胞を用いた化合物のインビトロでのインキュベーション、およびその結果生じる化合物の解析のいずれかによって特定される。

【0431】

化合物の合成

本明細書に記載される式（I）の化合物は、本明細書に記載される方法と組み合わせて、標準的な合成技術を用いて、または当該技術分野で知られている方法を用いて、合成される。

【0432】

別段の定めのない限り、質量分析法、NMR、HPLC、タンパク質化学、生化学、組換えDNA技術、および薬理学の従来の方法が使用される。

【0433】

化合物は、例えば、March's Advanced Organic Chemistry, 6th Edition, John Wiley and Sons, Incに記載されるような標準的な有機化学技術を用いて調製される。溶媒、反応温度、反応時間の変化、および様々な化学試薬や他の反応条件などの本明細書に記載される合形成質転換の代替的な反応条件が用いられることもある。

【0434】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、模式図Aで示されるように調製される。

【0435】

10

20

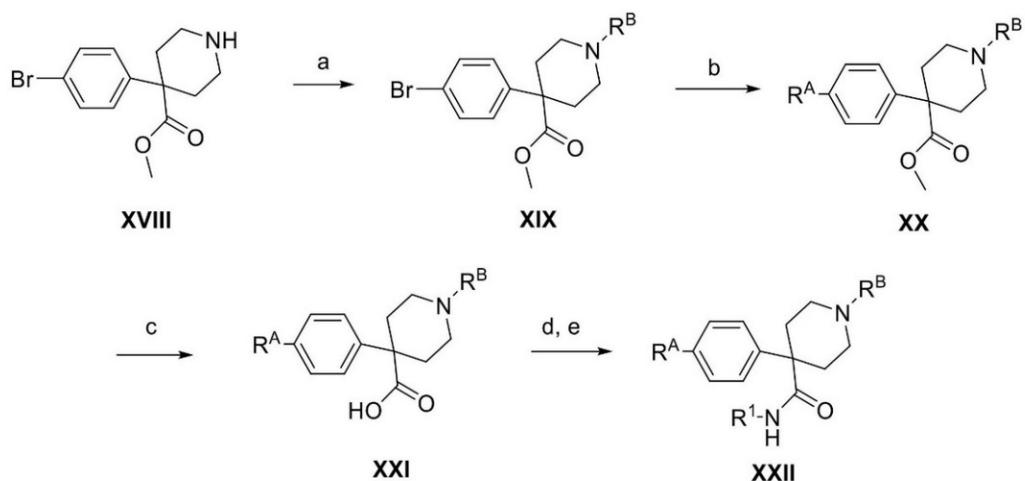
30

40

50

【化 1 3 7】

スキーム A



a) $\text{R}^{\text{B}}\text{X}$, Pd(II), or $\text{R}^{\text{B}}\text{X}$, DIEA; b) $\text{R}^{\text{A}}\text{B}(\text{OH})_2$, Pd(DtBPF)Cl₂, K₂CO₃, ジオキサン/H₂O;
 c) LiOH, EtOH; c) R^1NH_2 , HATU, TEA; e) 脱保護

【0 4 3 6】

市販のXVIIは、 $\text{R}^{\text{B}}\text{X}$ を用いる標準的な $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ 反応、または $\text{R}^{\text{B}}\text{X}$ を用いるバクワルド・ハートウィッグ (Buchwald-Hartwig) クロスカップリング反応により、化合物XIXに変換される。その後、 $\text{R}^{\text{A}}\text{B}(\text{OH})_2$ を用いる鈴木・宮浦カップリング反応、または $\text{R}^{\text{A}}\text{SnBu}_3$ を用いるスティルカップリングにより R^{A} を導入すると、化合物XXが得られる。このエステルを加水分解して酸XXIとし、HATUを介する R^1NH_2 とのアミドカップリング反応により、最終的な化合物XXIIが得られる。 R^1 が保護基を含有する場合、さらなる脱保護工程が行われることでXXIIが得られる。

【0 4 3 7】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、スキームBに記載されたとおりに調製される。

【0 4 3 8】

10

20

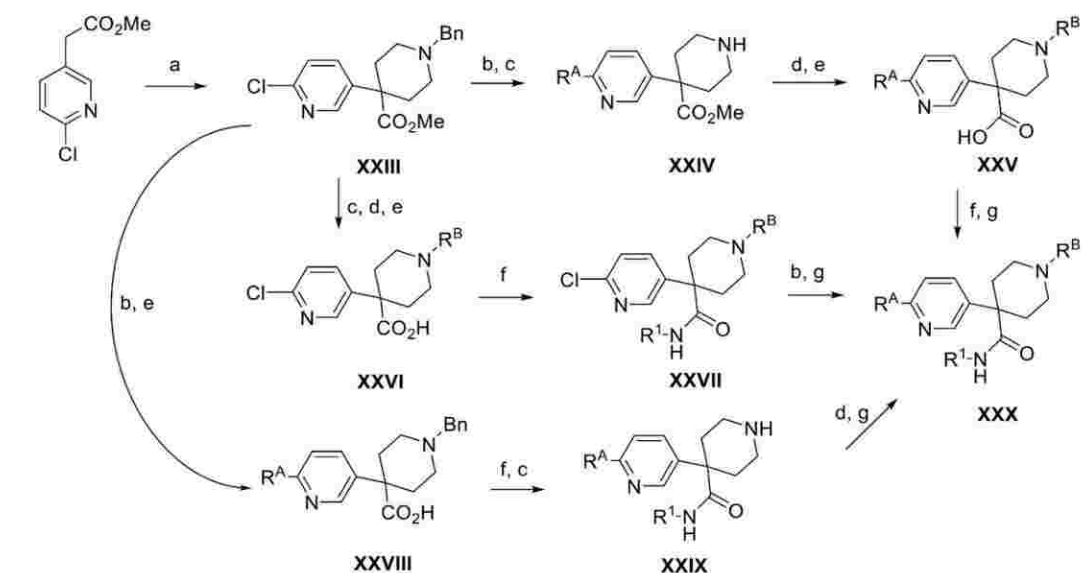
30

40

50

【化 1 3 8】

スキーム B



【0 4 3 9】

メチル 2-(6-クロロピリジン-3-イル)アセテートは、KOHなどの強力な無機塩基の存在下において、N-ベンジル-2-ブロモ-N-(2-ブロモエチル)エタン-1-アミンとのワンポット反応を経験することで、ピペリジニル中間体XXIIIが得られる。その後、 $R^A B(OH)_2$ を用いた鈴木-宮浦カップリング反応により R^A を導入し、脱ベンジル化することにより化合物XXVが得られる。 R^B は $R^B X$ との標準的なS_NAr反応、または $R^B X$ とのバックワルド・ハートウィッグ(Buchwald-Hartwig)クロスカップリング反応のいずれかによって導入され、その後、加水分解することで、酸XXVを得る。最終的なXXXにおける R^1 の変化は、 $R^1 NH_2$ とのHATUを介したカップリング反応によって達成される。中間体XXIIIから出発して、 R^A (XXVI-XXVII-XXX)および多様な R^B (XXVIII-XXIX-XXX)に対する様々な5員および6員の芳香環の導入は、スキームに記載されているように反応順序を変更することによって達成される。 R^1 が保護基を含有する場合、さらなる脱保護工程が行われることでXXXが得られる。

【0 4 4 0】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、スキームCに記載される通りに調製される。

【0 4 4 1】

10

20

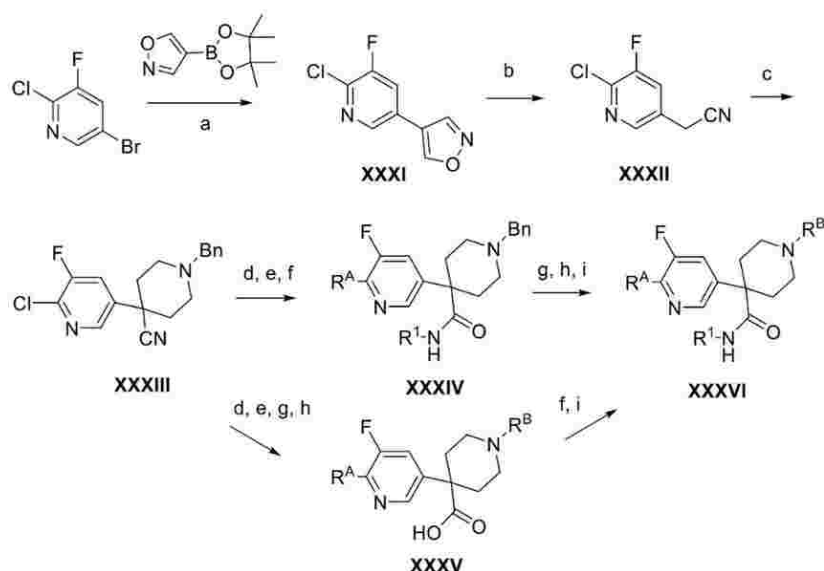
30

40

50

【化 1 3 9】

スキーム C



a) Pd(DTBPF)Cl₂, KF, DMSO/H₂O; b) KF, MeOH/H₂O; c) N-ベンジル-2-ブロモ-N-(2-プロモエチル)エタン-1-アミン, KOH; d) R^AB(OH)₂, PdAMPhos, K₂CO₃, ジオキサン/H₂O; e) KOH, EtOH, H₂O; f) R¹NH₂, HATU, TEA; g) Pd(OH)₂, Pd/C, H₂; h) R^BX, DIEA, or R^BX, Pd(II); i) 脱保護

【0 4 4 2】

5-ブロモ-2-クロロ-3-フルオロピリジンのXXXIIへのシアノメチル化は、イソキサゾール-4-ボロン酸ピナコールエステルとの鈴木-宮浦カップリング反応、塩基誘導性の断片化、および脱ホルミル化により効率的に進行する。窒素含有複素環XXXIIは、強アルカリ性媒体中でのXXXIIとN-ベンジル-2-ブロモ-N-(2-プロモエチル)エタン-1-アミンとの環化縮合により得られる。中間体XXXIIから出発して、最終的なXXXVIにおける様々なR^BおよびR¹の導入は、それぞれ中間体XXXIVおよびXXXVを介して達成される。各経路の反応条件は、先のスキームで説明したものと同様である。R¹が保護基を含有する場合、さらなる脱保護工程が行われることでXXXVIが得られる。

【0 4 4 3】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、スキームDに記載されるとおりに調製される。

【0 4 4 4】

10

20

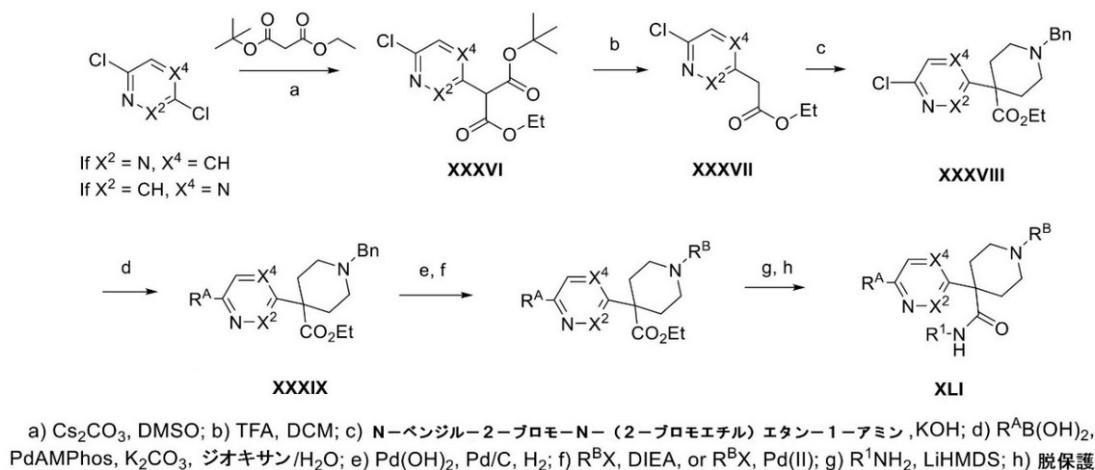
30

40

50

【化 1 4 0】

スキーム D



【0 4 4 5】

ジクロロピリダジンまたはピラジンは、マロン酸付加物の形成と、酸性条件下での *tert*-ブチルオキシカルボニル基の除去とを介して、酢酸 XXXV に変換される。 XXXV から出発して、スキーム B に記載されるのと同様の方法で中間体 XL を調製する。 XL の酸は化学的に不安定であるため、アミド結合はエステルと R^1NH_2 / LiHMDS との $\text{S}_{\text{N}}2$ 反応により直接導入される。 R^1 が保護基を含有する場合、さらなる脱保護工程が行われることで XLI が得られる。

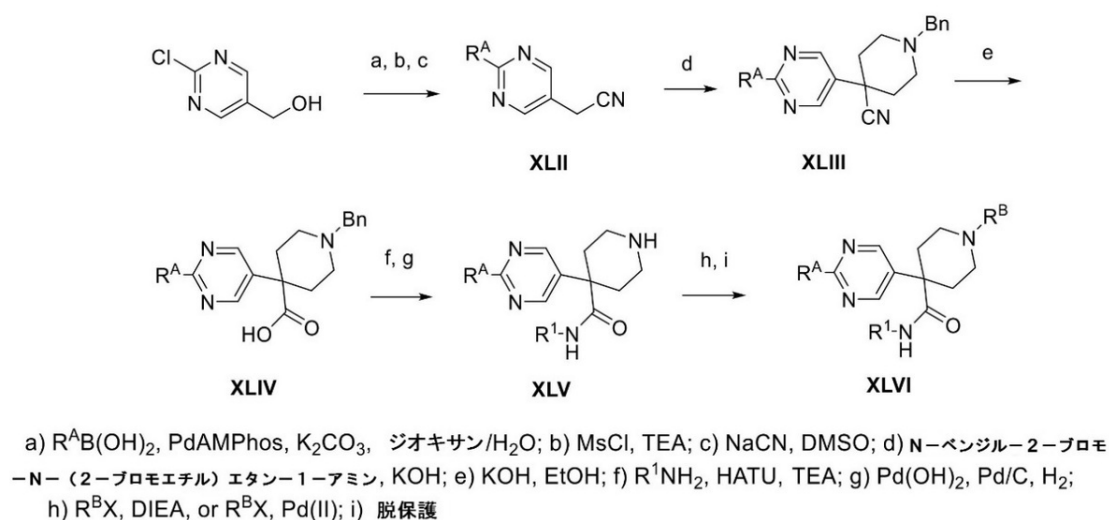
【0 4 4 6】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、スキーム E に記載されるとおりに調製される。

【0 4 4 7】

【化 1 4 1】

スキーム E



【0 4 4 8】

シアノメチル置換ピリジン XLI は、鈴木カップリング、メシル化、およびシアノ化という 3 工程の順序により得られる。 XLI から出発して、スキーム C に記載したのと同様の方法により最終化合物 XLV を調製する。 R^1 が保護基を含有する場合、さら

なる脱保護工程が行われることでXLVIが得られる。

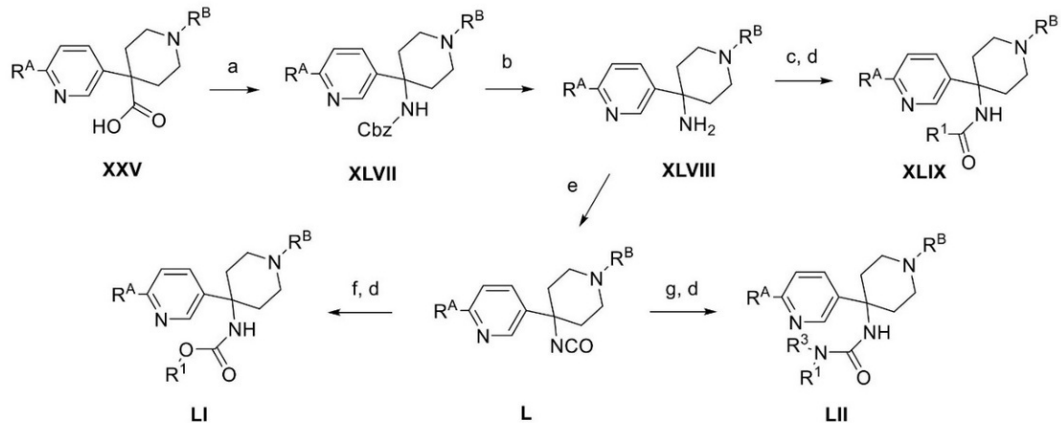
【0449】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、スキームFに記載されるとおりに調製される。

【0450】

【化142】

スキームF



a) DPPA, TEA, tol, BnOH, 4Å MS; b) Pd(OH)₂, Pd/C, H₂; c) R¹NH₂, HATU, TEA; d) 脱保護;
e) トリホスゲン, tol; f) R¹OH, 4Å MS; g) R¹R³NH, TEA, トルエン.

【0451】

XXVとジフェニルホスホリルアジド (DPPA) の反応によるクルチウス転位により、イソシアネート中間体が得られ、これをベンジルアルコールのインサイチュトラッピングに晒すことで、XLVIIが得られる。XLVIIに脱保護し、その後、R¹NH₂とのHATU媒介性のカップリング反応により、最終的なXLIXが得られる。XLVIIに由来するイソシアネートLは、アルコール (R¹OH) およびアミン (R¹R³NH) などの様々な求核試薬とS_N2反応を起こし、それぞれカルバメート (LI) またはウレア (LII) 誘導体が得られる。R¹がXLIX、LI、およびLIIにおいて保護基を含有する場合、最終生成物にはさらなる脱保護工程が必要とされる。

【0452】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は実施例で概説されるように合成される。

【0453】

特定の用語

特段の定めのない限り、本出願で使用される以下の用語の定義を下に示す。「含むこと (including)」という用語に加えて、「含む (include)」、「含む (includes)」、および「含まれる (included)」などの他の形態の使用は、限定的なものではない。本明細書に使用される段落の見出しは、組織化するためのものに過ぎず、記載される主題を制限するものと解釈されてはならない。

【0454】

本明細書で使用されるように、C₁-C_xは、C₁-C₂、C₁-C₃... C₁-C_xを含んでいる。ほんの一例として、「C₁-C₆」として指定された基は、その部分に1~4の炭素原子があることを示し、すなわち、基は、1つの炭素原子、2つの炭素原子、3つの炭素原子、または4つの炭素原子を含有する。したがって、ほんの一例として、「C₁-C₄アルキル」は、アルキル基に1~4の炭素原子があることを示し、すなわち、アルキル基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、およびtert-ブチルから選択される。

【0455】

「アルキル」基とは脂肪族炭化水素基を指す。アルキル基は分枝鎖または直鎖である。いくつかの実施形態では、「アルキル」基は、1～10の炭素原子、すなわち、 C_1-C_{10} アルキルを有する。「1～10」などの数の範囲は、本明細書で出てくるときは常に所定の範囲内の各々の整数を指す。例えば、「1～10の炭素原子」とは、アルキル基が、1つの炭素原子、2つの炭素原子、3つの炭素原子などから最大で10の炭素原子までからなることを意味するが、本定義はさらに、数の範囲が指定されていない用語「アルキル」の出現も包含するものである。いくつかの実施形態では、アルキルは C_1-C_6 アルキルである。1つの態様では、アルキルは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、または*tert*-ブチルである。典型的なアルキル基としては、限定されないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、三級ブチル、ペンチル、ネオペンチル、またはヘキシルが挙げられる。

10

【0456】

「アルキレン」基は二価アルキルラジカルを指す。上記の一価アルキル基のいずれかがアルキルからの第2の水素原子の除去によるアルキレンであってもよい。いくつかの実施形態では、アルキレンは C_1-C_6 アルキレンである。他の実施形態では、アルキレンは C_1-C_4 アルキレンである。典型的なアルキレン基としては、限定されないが、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ などが挙げられる。いくつかの実施形態では、アルキレンは $-CH_2-$ である。

20

【0457】

「アルコキシ」基は(アルキル)O-基を指し、アルキルは本明細書で定義される通りである。

【0458】

「アルキルアミン」との用語は、 $-N(アルキル)_xH_y$ 基を指し、 x は0であり、 y は2であるか、あるいは x は1であり、 y は1であるか、あるいは、 x は2であり、 y は0である。

【0459】

「ヒドロキシアルキル」は、1つの水素原子がヒドロキシルと取り替えられるアルキルを指す。いくつかの実施形態では、ヒドロキシアルキルは C_1-C_4 ヒドロキシアルキルである。典型的なヒドロキシアルキル基としては、限定されないが、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2OH$ などが挙げられる。

30

【0460】

「アミノアルキル」とは、1つの水素原子がアミノと取り替えられるアルキルを指す。いくつかの実施形態では、アミノアルキルは C_1-C_4 アミノアルキルである。典型的なアミノアルキル基としては、限定されないが、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ などが挙げられる。

【0461】

「アルケニル」という用語は、少なくとも1つの炭素炭素二重結合が存在するアルキル基の一種を指す。1つの実施形態では、アルケニル基は、式 $-C(R)=CR_2$ を有し、 R はアルケニル基の残りの部分を指し、それは同じこともあれば、異なることもある。いくつかの実施形態では、 R はHまたはアルキルである。いくつかの実施形態では、アルケニルは、エテニル(すなわち、ビニル)、プロペニル(すなわち、アリル)、ブテニル、ペンテニル、ペンタジエニルなどから選択される。アルケニル基の非限定的な例としては、 $-CH=CH_2$ 、 $-C(CH_3)=CH_2$ 、 $-CH=CHCH_3$ 、 $-C(CH_3)=CHCH_3$ 、および $-CH_2CH=CH_2$ が挙げられる。

40

【0462】

「アルキニル」との用語は、少なくとも1つの炭素炭素三重結合が存在するアルキル基の一種を指す。1つの実施形態では、アルケニル基は式 $-C\equiv CR$ を有し、 R はアルキニ

50

ル基の残りの部分を指す。いくつかの実施形態では、RはHまたはアルキルである。いくつかの実施形態では、アルキニルは、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニルなどから選択される。アルキニル基の非限定的な例としては、 $-C \equiv CH$ 、 $-C \equiv CCH_3$ 、 $-C \equiv CCH_2CH_3$ 、 $-CH_2C \equiv CH$ が挙げられる。

【0463】

「ヘテロアルキル」という用語は、アルキルの1つ以上の骨格原子が炭素以外の原子、例えば、酸素、窒素（例えば、 $-NH-$ 、 $-N$ （アルキル） $-$ 、硫黄、またはこれらの組み合わせ）から選択されるアルキル基を指す。ヘテロアルキルはヘテロアルキルの炭素原子で分子の残りに結合される。1つの態様では、ヘテロアルキルは C_1-C_6 ヘテロアルキルである。

【0464】

「芳香族」という用語は、 $4n+2\pi$ 電子（nは整数である）を含む、非局在化された π -電子系を有する平面環を指す。用語「芳香族」は、炭素環式アリール（「アリール」、例えば、フェニル）と複素環式アリール（または「ヘテロアリール」または「ヘテロ芳香族」）基（例えば、ピリジン）の両方を含んでいる。この用語は単環式または縮合環の多環式（つまり、隣接する炭素原子対を共有する環）基を含んでいる。

【0465】

「炭素環式」あるいは「炭素環」という用語は、環の骨格を形成する原子がすべて炭素原子である、環または環系を指す。したがって、上記用語は、環骨格が炭素とは異なる少なくとも1つの原子を含有している「複素環式」または「複素環」と、炭素環式とを区別している。いくつかの実施形態では、炭素環は単環式の炭素環または二環式の炭素環である。いくつかの実施形態では、炭素環は単環式の炭素環である。炭素環は非芳香族または芳香族である。非芳香族炭素環は飽和しているか、または部分的に不飽和である。いくつかの実施形態では、炭素環は二環式の炭素環である。いくつかの実施形態では、二環式の炭素環の2つの環の少なくとも1つは、芳香族である。いくつかの実施形態では、二環式の炭素環の両方の環は、芳香族である。炭素環はアリールおよびシクロアルキルを含む。

【0466】

本明細書で使用されるように、「アリール」という用語は、環を形成する原子の各々が炭素原子である、芳香族環を指す。1つの態様では、アリールは、フェニルまたはナフチルである。いくつかの実施形態では、アリールはフェニルである。いくつかの実施形態では、アリールは、フェニル、ナフチル、インダニル、インデニル、またはテトラヒドロナフチルである。いくつかの実施形態では、アリールは C_6-C_{10} アリールである。構造によっては、アリール基はモノラジカルまたはジラジカル（つまり、アリーレン基）である。

【0467】

「シクロアルキル」という用語は、単環式、二環式、または多環式の脂肪族の非芳香族ラジカルを指し、環を形成する原子（つまり、骨格原子）の各々は炭素原子である。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、スピロ環状化合物または架橋化合物である。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、随意に芳香環で縮合され、付着点は、芳香環炭素原子ではない炭素にある。シクロアルキル基は、3～10の環状原子を有する基を含む。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、シクロオクチル、スピロ[2.2]ペンチル、ノルボルニル、ノルボルネニル、二環[1.1.1]ペンチル、アダマンチル、ノルボルニル、ノルボルネニル、デカリニル、または7,7-ジメチル-ビシクロ[2.2.1]ヘプタニルの中から選択される。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、 C_3-C_6 シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、単環式シクロアルキルである。単環式シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、およびシクロオクチルを含むが、これらに限定されない。多環式シクロアルキルは、例えば、アダマンチル、ノルボルニル（すなわち、ビシクロ[2.2.1]ヘプタニル）、ノルボルネニル、デカリニル、7,7-ジメチル-ビシクロ[2.2.1]ヘプタニルなど

を含む。

【0468】

「ハロ」という用語、あるいは代替的に「ハロゲン」または「ハロゲン化物」は、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードを意味する。いくつかの実施形態では、ハロはフルオロ、クロロ、またはブロモである。

【0469】

「フルオロアルキル」という用語は、1つ以上の水素原子がフッ素原子と取り替えられるアルキルを指す。1つの態様では、フルオロアルキルは、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキルである。

【0470】

「複素環」または「複素環式」という用語は、環に1～4個のヘテロ原子を含有している芳香族複素環（ヘテロアリアルとしても知られている）およびヘテロシクロアルキル環を指し、ここで、環の各ヘテロ原子はO、S、およびNから選択され、ここで、各複素環式基は、その環系中に3～10個の原子を有し、ただし、どの環も2つの隣接するOまたはS原子を含んでいないものとする。非芳香族複素環式基（ヘテロシクロアルキルとしても知られる）は、その環系に3～10個の原子を有する環を含み、芳香族複素環式基は、その環系に5～10個の原子を有する環を含む。複素環式基はベンゾ縮合環系を含む。非芳香族複素環式基の例は、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、オキサゾリジノニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チオキサニル、ピペラジニル、アジリジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ホモピペリジニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニル、ピロリン-2-イル、ピロリン-3-イル、インドリニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、ジオキサニル、1, 3-ジオキサニル、ピラゾリニル、ジチアニル、ジチオラニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロフラニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタニル、3H-インドリル、インドリン-2-オニル、イソインドリン-1-オニル、イソインドリン-1, 3-ジオニル、3, 4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オニル、3, 4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オニル、イソインドリン-1, 3-ジチオニル、ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オニル、1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オニル、ベンゾ[d]チアゾール-2(3H)-オニル、およびキノリジニルである。芳香族複素環式基の例は、ピリジニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、シンノリニル、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、イソインドリル、プテリジニル、プリニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾチアゾリル、ベンズオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、およびフロピリジニルである。前述の基は、可能であれば、C結合される（またはC連結される）か、あるいはN結合される。例えば、ピロールに由来する基は、ピロール-1-イル（N結合された）またはピロール-3-イル（C結合された）を含む。さらに、イミダゾールに由来する基は、イミダゾール-1-イルまたはイミダゾール-3-イル（両方ともN結合された）、あるいは、イミダゾール-2-イル、イミダゾール-4-イル、またはイミダゾール-5-イル（すべてC結合された）を含む。複素環式基はベンゾ縮合環系を含む。非芳香族複素環は、ピロリジン-2-オンなどの、1つまたは2つのオキソ(=O)部分で任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、二環式の複素環の2つの環の少なくとも1つは芳香族である。いくつかの実施形態では、二環式の複素環の両方の環は芳香族である。

【0471】

10

20

30

40

50

「ヘテロアリアル」または代替的に「ヘテロ芳香族」という用語は、窒素、酸素、および硫黄から選択された1つ以上の環ヘテロ原子を含有しているアリアル基を指す。ヘテロアリアル基の例示的な例は、単環式のヘテロアリアルと二環式のヘテロアリアルを含む。単環式のヘテロアリアルは、ピリジニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、ピリダジニル、トリアジニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、およびフラザニルを含む。単環式のヘテロアリアルは、インドリジン、インドール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、インダゾール、ベンゾイミダゾール、プリン、キノリジン、キノリン、イソキノリン、シノリン、フタラジン、キナゾリン、キノキサリン、1, 8-ナフチリジン、およびプテリジンを含む。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアルは環に0～4個のN原子を含有する。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアルは環に1～4個のN原子を含有する。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアルは環に0～4個のN原子、0～1個のO原子、および0～1個のS原子を含有する。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアルは環に1～4個のN原子、0～1個のO原子、および0～1個のS原子を含有する。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアルはC₁ - C₉ヘテロアリアルである。いくつかの実施形態では、単環式のヘテロアリアルはC₁ - C₅ヘテロアリアルである。いくつかの実施形態では、単環式のヘテロアリアルは5員または6員のヘテロアリアルである。いくつかの実施形態では、二環式のヘテロアリアルはC₆ - C₉ヘテロアリアルである。

【0472】

「ヘテロシクロアルキル」基は、窒素、酸素、および硫黄から選択された少なくとも1つのヘテロ原子を含有しているシクロアルキル基を指す。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルはアリアルまたはヘテロアリアルで縮合される。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、オキサゾリジノニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピペリジン-2-オニル、ピロリジン-2, 5-ジチオニル、ピロリジン-2, 5-ジオニル、ピロリジノニル、イミダゾリジニル、イミダゾリジン-2-オニル、またはチアゾリジン-2-オニルである。

「ヘテロシクロアルキル」という用語は、限定されないが、単糖類、二糖類、およびオリゴ糖を含む、炭水化物のすべての環状形態も含む。1つの態様では、ヘテロシクロアルキルはC₂ - C₁₀ヘテロシクロアルキルである。別の態様では、ヘテロシクロアルキルはC₄ - C₁₀ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、環に0～2個のN原子を含有している。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、環に0～2個のN原子、0～2個のO原子、および0～1個のS原子を含有する。

【0473】

「結合」または「単結合」という用語は、結合によって連結された原子がより大きな下部構造の一部であると考えられるときの2つの原子間または2つの部分間の化学結合を指す。1つの態様では、本明細書に記載される基が単結合であるときに、参照された基は存在せず、それによって、残りの特定された基の間での単結合の形成が可能になる。

【0474】

「部分」という用語は、分子の特定のセグメントまたは官能基を指す。化学部分は、分子に埋め込まれた、または分子に付加された化学物質と認識されることが多い。

【0475】

「任意選択で置換された」または「置換された」という用語は、参照された基がハロゲン、-CN、-NH₂、-NH(アルキル)、-N(アルキル)₂、-OH、-CO₂H、-CO₂アルキル、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(アルキル)、-C(=O)N(アルキル)₂、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NH(アルキル)、-S(=O)₂N(アルキル)₂、アルキル、シクロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、フルオロアルコキシ、ヘテロシクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、アリアルオキシ、アルキルチオ、アリアルチオ、アルキルスルホキシド、アリアルスル

ホキシド、アルキルスルホン、およびアリールスルホンから個々にかつ独立して選択される1つ以上の追加の基で任意選択で置換されることを意味する。他のいくつかの実施形態では、任意選択の置換基は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-OH$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1-C_4\text{アルキル})$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH(C_1-C_4\text{アルキル})$ 、 $-C(=O)N(C_1-C_4\text{アルキル})_2$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NH(C_1-C_4\text{アルキル})$ 、 $-S(=O)_2N(C_1-C_4\text{アルキル})_2$ 、 $C_1-C_4\text{アルキル}$ 、 $C_3-C_6\text{シクロアルキル}$ 、 $C_1-C_4\text{フルオロアルキル}$ 、 $C_1-C_4\text{ヘテロアルキル}$ 、 $C_1-C_4\text{アルコキシ}$ 、 $C_1-C_4\text{フルオロアルコキシ}$ 、 $-SC_1-C_4\text{アルキル}$ 、 $-S(=O)C_1-C_4\text{アルキル}$ 、および $-S(=O)_2C_1-C_4\text{アルキル}$ から独立して選択される。他のいくつかの実施形態では、任意選択の置換基は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-OH$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1-C_4\text{アルキル})$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH(C_1-C_4\text{アルキル})$ 、 $-C(=O)N(C_1-C_4\text{アルキル})_2$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NH(C_1-C_4\text{アルキル})$ 、 $-S(=O)_2N(C_1-C_4\text{アルキル})_2$ 、 $C_1-C_4\text{アルキル}$ 、 $C_3-C_6\text{シクロアルキル}$ 、 $C_2-C_6\text{ヘテロシクロアルキル}$ 、 $C_1-C_4\text{フルオロアルキル}$ 、 $C_1-C_4\text{ヘテロアルキル}$ 、 $C_1-C_4\text{アルコキシ}$ 、 $C_1-C_4\text{フルオロアルコキシ}$ 、 $-SC_1-C_4\text{アルキル}$ 、 $-S(=O)C_1-C_4\text{アルキル}$ 、および $-S(=O)_2C_1-C_4\text{アルキル}$ から独立して選択される。いくつかの実施形態では、任意選択の置換基は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、および $-OCF_3$ から独立して選択される。いくつかの実施形態では、置換された基は、前述の基の1つまたは2つで置換される。いくつかの実施形態では、脂肪族炭素原子（非環式または環式）上の任意選択の置換基は、オキソ（ $=O$ ）を含む。

【0476】

本明細書で使用されるように、製剤、組成物、または成分に関する「許容可能な」という用語は、処置されている対象の健康状態に対して持続的な有害効果がないことを意味する。

【0477】

本明細書で使用されるような「調節する(modulate)」という用語は、ほんの一例として、標的の活性を増強する、標的の活性を阻害する、標的の活性を制限する、または標的の活性を拡大することを含んで、標的の活性を変更するように、直接的または間接的に標的と相互作用することを意味する。

【0478】

本明細書で使用されるような「モジュレーター」という用語は、直接的または間接的に標的と相互作用する分子を指す。相互作用は、限定されないが、アゴニスト、部分アゴニスト、インバースアゴニスト、アンタゴニスト、分解剤(degrader)、またはそれらの組み合わせの相互作用を含む。いくつかの実施形態では、モジュレーターはアゴニストである。

【0479】

本明細書で使用されるような「投与する(administer)」、「投与すること(administering)」、「投与(administration)」などの用語は、生物学的作用の望ましい部位への化合物または組成物の送達を可能にするために使用され得る方法を指す。これらの方法は、限定されないが、経口経路、十二指腸内経路、非経口注入（静脈内、皮下、腹腔内、筋肉内、血管内、または点滴を含む）、局所投与、および直腸投与を含む。当業者は、本明細書に記載される化合物および方法を用いて使用され得る投与技術に精通している。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物および組成物は、経口で投与される。

【0480】

「同時投与」などの用語は、本明細書で使用されるように、一人の患者に対する選択された治療剤の投与を包含することを意味しており、同じまたは異なる投与経路によって、

10

20

30

40

50

あるいは同じまたは異なる時間に、治療剤が投与される治療レジメンを含むことを意図している。

【0481】

「有効量」または「治療上有効量」という用語は、本明細書で使用されるように、処置されている疾患または疾病の症状の1つ以上をある程度まで軽減する、投与されている薬剤または化合物の十分な量を指す。結果は、疾患の徴候、症状、または原因の減少および／または緩和、あるいは生体系の他の所望の変化を含む。例えば、治療用途のための「有効量」は、疾患症状を臨床的に有意に減少させるために必要とされる、本明細書に開示されるような化合物を含む組成物の量である。個々のケースでの適切な「有効な」量は、用量漸増試験などの技術を使用して任意選択で決定される。

10

【0482】

「増強する (enhance)」または「増強すること (enhancing)」という用語は、本明細書で使用されるように、効力または持続時間のいずれかにおいて所望の効果を増加または延長させることを意味する。したがって、治療剤の効果を増強することに関して、「増強する」という用語は、効力または持続時間のいずれかにおいて、系に対する他の治療剤の効果を増加または延長させる能力を指す。本明細書で使用されるような「増強有効量」は、望ましい系において別の治療剤の効果を増強するのに十分な量を指す。

【0483】

本明細書で使用されるような「薬学的な組み合わせ (pharmaceutical combination)」という用語は、1つを超える有効成分の混合または併用に起因し、かつ、有効成分の固定したおよび固定していない組み合わせを含む生成物を意味する。用語「固定した組み合わせ」は、有効成分、例えば、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、および助剤が、単一の実体または用量の形態で同時に患者に両方とも投与されることを意味する。用語「固定していない組み合わせ」は、有効成分、例えば式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、および助剤が、具体的な干渉する時間制限なしで、同時に、同時発生的にまたは連続して別々の実体として患者に投与され、ここで、そのような投与は、患者の身体に有効レベルの2つの化合物を提供する。後者の用語はカクテル療法、例えば、3つ以上の有効成分の投与にも当てはまる。

20

【0484】

「製品」および「キット」という用語は、同義語として使用される。

30

【0485】

「対象」または「患者」という用語は、哺乳動物を包含する。哺乳動物の例は、限定されないが、以下の哺乳動物のクラスのメンバー：ヒト、チンパンジーなどのヒト以外の霊長類、および他の類人猿ならびにサル種、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタなどの家畜、ウサギ、イヌ、およびネコなどの飼育動物、ラット、マウス、およびモルモットなどのげっ歯類を含む実験動物を含む。1つの態様では、哺乳動物はヒトである。

【0486】

「処置する」、「処置すること」、または「処置」という用語は、本明細書で使用されるように、疾患または疾病の少なくとも1つの症状を緩和するか、軽減するか、あるいは改善すること、追加の症状を防ぐこと、疾患または疾病を阻害すること、例えば、疾患または疾病の発症を抑えること、疾患または疾病を軽減すること、疾患または疾病の退行を引き起こすこと、疾患または疾病によって引き起こされた状態を軽減すること、あるいは疾患または疾病の症状を予防的におよび／または治療的に止めることを含む。

40

【0487】

医薬組成物

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、医薬組成物へ製剤化される。医薬組成物は、薬学的に使用される調製物への活性化合物の処理を促進する1つ以上の薬学的に許容可能な不活性成分を使用して、従来の方法で製剤化される。適切な製剤は、選択される投与の経路に依存する。本明細書に記載される医薬組成物の要約は、例えば、

: Remington: The Science and Practice of Ph

50

armacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H. A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, N. Y., 1980; and Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999)に記載されており、これらは、開示のために引用によって本明細書に組み込まれる。
【0488】

10

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、単独で、または、医薬組成物において、薬学的に許容可能な担体、賦形剤、または希釈剤と組み合わせて、投与される。本明細書に記載される化合物および組成物の投与は、作用部位への化合物の送達を可能にする方法によって達成され得る。これらの方法は、限定されないが、腸内経路（経口、胃、または十二指腸の栄養管、肛門坐剤、および直腸の浣腸を含む）、非経口経路（動脈内、心臓内、皮内、十二指腸内、髄内、筋肉内、骨内、腹腔内、鞘内、血管内、静脈内、硝子体内、硬膜外、および皮下を含む、注射または注入）、吸入、経皮、経粘膜、舌下、頬側、および局所（上皮、真皮、浣腸、点眼、点耳、鼻腔内、膣を含む）の投与を介した送達を含むが、最も適切な経路は、例えば、レシピエントの疾病または障害に左右され得る。ほんの一例として、本明細書に記載される化合物は、例えば、手術中の局所注入、クリーム剤または軟膏剤などの局所適用、注射、カテーテル、または移植によって、処置を必要としている領域へと局所的に投与され得る。投与は病変組織または臓器の部位での直接注射によるものでもあり得る。

20

【0489】

いくつかの実施形態では、経口投与に適した医薬組成物は、各々があらかじめ決められた量の有効成分を含む、カプセル、カシェ、または錠剤などの分散単位として、粉末または顆粒として、水性の液体または非水性の液体中の溶液または懸濁液として、あるいは、水中油型エマルションまたは油液中の油中水型エマルションとして提示される。いくつかの実施形態では、有効成分は、ボーラス剤 (b o l u s)、舐剤、またはペースト剤として提供される。

30

【0490】

経口で使用することができる医薬組成物は、錠剤、ゼラチンで作られた押し込み型カプセル、同様に、ゼラチンとグリセロールまたはソルビトールなどの可塑剤とで作られた密封されたソフトカプセルを含む。錠剤は、任意選択で1つ以上の副成分とともに、圧縮または成形によって作られてもよい。圧縮錠剤は、任意選択で結合剤、不活性希釈剤または平滑剤、表面活性剤、あるいは分散剤と混合して、粉末または顆粒などの自由流動形態で有効成分を適切な機械で圧縮することによって調製され得る。成形錠剤は、不活性な液体希釈剤で湿らせた粉末化合物の混合物を適切な機械で成形することによって作られ得る。いくつかの実施形態では、錠剤はコーティングされるかスコア化され、製剤化されることで、その中の有効成分の遅延放出または制御放出をもたらす。経口投与のためのすべての製剤はこうした投与に適した量でなければならない。押し出し型カプセルは、ラクトースなどの充填剤、デンプンなどの結合剤、および／または滑石あるいはステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤、ならびに任意選択で安定化剤と組み合わせて、有効成分を含むことができる。ソフトカプセルにおいて、活性化合物は、脂肪油、流動パラフィン、または液体のポリエチレングリコールなどの、適切な液体中に溶解または懸濁され得る。いくつかの実施形態では、安定剤が添加される。糖衣錠コアには適切なコーティングが与えられる。この目的のために、濃縮した糖溶液が使用されてもよく、これは、任意選択で、アラビアゴム、滑石、ポリビニルピロリドン、カーボポールゲル、ポリエチレングリコール、および／または二酸化チタン、ラッカー溶液、ならびに適切な有機溶媒あるいは溶媒混合液

40

50

を含有し得る。染料または色素は、識別のために、または活性化合物の投与量の様々な組み合わせを特徴付けるために、錠剤または糖衣錠コーティングに加えられ得る。

【0491】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、例えば、ボラス注入または持続注入などの注入による非経口投与のために製剤化される。注入のための製剤は、追加の保存剤とともに、単位剤形で、例えば、アンプルまたは複数回投与用容器で提供されてもよい。組成物は、油性または水性のビヒクル中で懸濁液、溶液、またはエマルジョンなどの形態をとってもよく、懸濁化剤、安定化剤、および／または分散剤などの調合剤を含有し得る。組成物は、単位投与用または複数回投与用の容器、例えば、密封したアンプルおよびバイアル中に提供されてもよく、粉末形態で保存されることもあれば、使用の直前に無菌の液体担体、例えば、生理食塩水または発熱性物質を含まない蒸留水の追加しか必要としない冷凍乾燥（凍結乾燥）状態で保存されることもある。即席の注射液および懸濁液は、上に記載された種類の無菌の粉末、顆粒、および錠剤から調製されてよい。

10

【0492】

非経口投与のための医薬組成物は、製剤を所望のレシピエントの血液と等張にする抗酸化剤、緩衝液、静菌薬、および溶質を含み得る、活性化合物の水性および非水性（油性）の無菌注入溶液；懸濁化剤および増粘剤を含み得る水性および非水性の滅菌懸濁液とを含む。適切な親油性溶媒またはビヒクルは、ごま油などの脂肪油、オレイン酸エチルまたはトリグリセリドなどの合成の脂肪酸エステル、あるいはリポソームを含む。水性の注射懸濁液は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトール、またはデキストランなどの、懸濁液の粘度を増加させる物質を含み得る。任意選択で、懸濁液は、高濃度の溶液の調製を可能にするために化合物の溶解度を増加させる適切な安定剤または薬剤も含んでもよい。

20

【0493】

医薬組成物はデボー製剤としても製剤化され得る。そのような長時間作用型の製剤は、移植によって（例えば、皮下または筋肉内）または筋肉内注射によって投与されてもよい。したがって、例えば、化合物は、適切な高分子材料または疎水性材料（例えば、許容可能な油中のエマルジョンとして）またはイオン交換樹脂で、あるいは難溶性誘導体として、例えば、難溶性塩として製剤化されてもよい。

【0494】

頬側投与または舌下投与については、組成物は、従来の方法で製剤化された錠剤、ロゼンジ、パステル剤、あるいはゲルの形態をとり得る。そのような組成物は、スクロースおよびアカシアまたはトラガントなどの香味をつけた主成分中の有効成分を含み得る。

30

【0495】

医薬組成物は局所的に、すなわち、非全身投与によって投与され得る。これは、化合物が血流に大量に入ることのないように、外部の表皮または頬腔への本発明の化合物の適用、および上記化合物の耳、目、および鼻への滴下を含む。対照的に、全身投与とは経口、静脈内、腹腔内、および筋肉内の投与を指す。

【0496】

局所投与に適した医薬組成物は、ゲル剤、リニメント剤、ローション剤、クリーム剤、軟膏剤、またはペースト剤、および、目、耳、または鼻への投与に適した液滴などの、皮膚を通して炎症部位へ浸透するのに適した液体または半液体の製剤を含む。有効成分は、局所投与のために製剤の0.001% - 10% w/w、例えば、1重量% - 2重量%を含み得る。

40

【0497】

吸入によって投与される医薬組成物は、注入器、噴霧器、加圧されたパック、またはエアロゾルスプレーを送達する他の従来の手段から便利よく送達される。加圧されたパックは、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素、または他の適切な気体などの、適切な噴霧剤（propellant）を含み得る。加圧されたエアロゾルの場合、投与単位は、測定された量を送達するため

50

のバルブを設けることによって決定され得る。代替的に、吸入または通気による投与のために、製剤は、乾燥粉組成物、例えば、化合物の粉末混合物、およびラクトースまたはデンプンなどの適切な粉末基剤の形態をとり得る。粉末組成物は、粉末が吸入器または注入器を用いて投与され得る単位剤形、例えば、カプセル剤、カートリッジ、ゼラチン、またはブリスターパックで提供され得る。

【0498】

例えば、とりわけ、上で言及された成分に加えて、本明細書に記載される化合物と組成物は、問題の製剤のタイプを考慮して当該技術分野で従来の他の薬剤を含むことがあり、例えば、経口投与に適した薬剤は、香料を含むことがあることを理解されたい。

【0499】

投薬方法と処置レジメン

1つの実施形態では、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、メラノコルチン受容体活性の調節から恩恵を得ることになる哺乳動物における疾患または疾病の処置のための薬剤の調製に使用される。そのような処置を必要としている哺乳動物において本明細書に記載される疾患または疾病のいずれかを処置するための方法は、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、活性代謝物質、プロドラッグ、または薬学的に許容可能な溶媒和物を、治療上有効量で、前記哺乳動物に投与する工程を含む。

【0500】

特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物を含む組成物は、予防的および／または治療的な処置のために投与される。特定の治療用途では、組成物は、疾患または疾病の症状の少なくとも1つを治療するか、または少なくとも部分的に阻止するのに十分な量で、疾患または疾病に既に苦しんでいる患者に投与される。この使用に有効量は、疾患または疾病の重症度および経過、以前の治療、患者の健康状態、体重、および薬物に対する反応、ならびに処置する医師の判断に依存する。治療上有効量は、限定されないが、用量漸増および／または投与量決定の臨床試験を含む方法によって任意選択で決定される。

【0501】

予防的な用途では、本明細書に記載される化合物を含む組成物は、特定の疾患、障害、あるいは疾病になりやすい、あるいはそのリスクのある患者に投与される。このような量は、「予防的に有効量または投与量」とであると定義される。この用途では、正確な量は、患者の健康状態、体重などによっても変わる。患者に使用される際、この使用のための有効量は、疾患、障害、または疾病の重症度および経過、以前の治療、患者の健康状態および薬物に対する反応、ならびに処置する医師の判断に依存する。一態様では、予防処置は、疾患または疾病の症状の再発を防ぐために、処置されている疾患の少なくとも1つの症状を以前に経験したおよび寛解期にある哺乳動物に、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を投与する工程を含む。

【0502】

患者の状態が改善しない特定の実施形態では、医師の裁量で、化合物の投与は、患者の疾患または疾病の症状を寛解させるか、あるいは抑制または制限するために、慢性的に、すなわち、患者の一生涯を含む長期間にわたって投与される。

【0503】

患者の状態の改善が生じると、必要に応じて維持量が投与される。続いて、特定の実施形態では、投与の用量または頻度、またはその両方は、症状に応じて、改善された疾患、障害、または疾病が保持されるレベルまで減らされる。しかし、ある実施形態では、患者は、症状が再発すると、長期間にわたって断続的な処置を必要とする。

【0504】

そのような量に相当する所定の薬剤の量は、特定の化合物、疾患の状態およびその重症度、治療を必要とする対象または宿主の独自性（例えば、体重、性別）などの因子に依存して変わるが、それにもかかわらず、例えば、投与されている特定の薬剤、投与経路、処置されている疾病、および処置されている対象または宿主を含むそのケースを取り巻く特別な状況に応じて決定される。

10

20

30

40

50

【0505】

しかしながら、一般に、成人のヒトの処置に使用される投与量は典型的には、1日当たり0.01mg～2000mgの範囲である。1つの実施形態では、所望の投与量は、単回投与で、あるいは、同時にまたは適切な間隔で投与される分割量で、例えば、1日当たり2、3、4回またはそれ以上のサブ用量として、好適に提供される。

【0506】

一実施形態では、本明細書に記載される式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の適切な毎日の投与量は、体重当たり約0.01～約50mg/kgである。いくつかの実施形態では、剤形中の有効成分の毎日の投与量または有効量は、個々の処置レジメンに関する多くの変数に基づいて、本明細書に示される範囲より少なくなるか、または多くなる。様々な実施形態では、毎日の投与量および単位用量は、限定されないが、使用される化合物の活性、処置される疾患または疾病、投与の様式、個々の対象の必要条件、処置されている疾患または疾病の重症度、および医師の判断を含む、多くの変数に依存して変更される。

【0507】

こうした処置レジメンの毒性と治療の有効性は、限定されないが、LD50とED50の決定を含む、細胞培養または実験動物における標準的な製薬手順によって決定される。毒性と治療効果との間の用量比が治療指数であり、これは、LD50とED50との間の比率として表される。ある実施形態では、細胞培養アッセイと動物研究から得られたデータは、ヒトを含む哺乳動物で使用するための治療上有効な毎日の投与量範囲および／または治療上有効な単位用量の製剤で使用される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物の毎日の投与量は、最小限の毒性のED50を含む血中濃度の範囲内にある。ある実施形態では、毎日の投与量範囲および／または単位用量は、使用される剤形および利用される投与経路に応じて、この範囲内で変動する。

【0508】

前述の態様のいずれかにおいて、さらなる実施形態では、式(I)の有効量の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、(a)哺乳動物に全身的に投与され、および／または、(b)哺乳動物に経口で投与され、および／または、(c)哺乳動物に静脈内投与され、および／または、(d)哺乳動物に注入によって投与され、および／または、(e)哺乳動物に局所的に投与される、および／または、(f)哺乳動物に非全身的または局所的に投与される、さらなる実施形態がある。

【0509】

前述の態様のいずれかにおいて、(i)化合物が一日に一度投与される、または、(ii)化合物が1日にわたって哺乳動物に複数回投与される、さらなる実施形態を含む、有効量の化合物の単回投与を含むさらなる実施形態がある。

【0510】

前述の態様のいずれかにおいて、(i)化合物が継続的にあるいは断続的に単回投与のように投与され、(ii)複数回投与の間隔が6時間ごとであり、(iii)化合物が8時間ごとに哺乳動物に投与される、(iv)化合物が12時間ごとに哺乳動物に投与される、(v)化合物が24時間ごとに哺乳動物に投与される、さらなる実施形態を含む、有効量の化合物の複数回投与を含むさらなる実施形態がある。さらなるまたは代替的な実施形態では、方法は、休薬期間を含み、ここで、化合物の投与は一時的に中断されるか、または投与されている化合物の量は、一時的に減らされ、休薬期間の終わりに、化合物の投与が再開される。1つの実施形態では、休薬期間の長さは2日～1年で変動する。

【0511】

併用療法

特定の例では、1つ以上の他の治療剤と組み合わせて、式(I)の少なくとも1つの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を投与することが適切である。

【0512】

1つの実施形態では、本明細書に記載される化合物の1つの治療効果は、アジュバント

10

20

30

40

50

の投与によって増強される（つまり、アジュバントはそれ自体では最小限の治療的利点しか有していないが、別の治療剤と組み合わせると、患者への全体的な治療的利点が増強される）。あるいは、いくつかの実施形態では、患者が受ける効果は、本明細書に記載される化合物の1つを、同様に治療効果を有する別の薬剤（これは治療レジメンも含む）とともに投与することによって増加する。

【0513】

1つの特定の実施形態では、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、第2の治療剤と同時に投与され、ここで、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、および第2の治療剤は、処置されている疾患、障害、または疾病の様々な態様を調整し、それによって、いずれかの治療剤単独の投与よりも大きな全体的な効果を提供する。

10

【0514】

どんな場合でも、処置されている疾患、障害、または疾病にかかわらず、患者が経験する全体的な効果は、単に2つの治療剤の相加的なものであるか、あるいは患者は相乗的な効果を経験する。

【0515】

本明細書に記載される併用療法に関して、同時投与された化合物の投与量は、使用される共薬の種類、使用された特定の薬物、処置されている疾患または疾病などによって変わる。追加の実施形態では、1つ以上の他の治療剤と同時に投与されたときに、本明細書に提供される化合物は、1つ以上の他の治療剤と同時に、または連続して投与される。

【0516】

併用療法では、複数の治療剤（その1つは本明細書に記載される化合物の1つである）は、任意の順序で、あるいは同時でも投与される。投与が同時である場合、複数の治療剤は、ほんの一例として、単一の統一した形態で、または複数の形態で（例えば、単一の丸剤、または2つの別個の丸剤として）提供される。

20

【0517】

併用療法とともに、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、疾患または疾病の発症の前、最中、または後に投与され、化合物を含有している組成物を投与するタイミングは様々である。したがって、1つの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、疾患または疾病の発症を防ぐために、予防薬として使用され、かつ、疾患または疾病にかかる傾向のある対象に継続的に投与される。別の実施形態では、化合物および組成物は、症状の発症の間に、またはその後できるだけ早く対象に投与される。特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、疾患または疾病の発症が検出されたまたは疑われた後に実行可能となつてすぐに、かつ、疾患の処置に必要な期間にわたって、投与される。いくつかの実施形態では、処置に必要な期間は様々であり、処置期間は各対象の具体的なニーズに合わせて調整される。

30

【0518】

省略：

D I E A：N，N－ジイソプロピルエチルアミン、

D M S O：ジメチルスルホキシド、

C u I：ヨウ化銅（I）、

40

T B A F：テトラ－n－フッ化ブチルアンモニウム、

P（t－Bu）₃：トリ－t e r t－ブチルホスフィン、

H B F₄：テトラフルオロホウ酸、

D B U：1，8－ジアザビシクロ〔5．4．0〕ウンデカー7－エン、

P r e p－H P L C：分取高速液体クロマトグラフィー、

T F A：トリフルオロ酢酸、

C H₃C N：アセトニトリル、

M e O D：重水素化メタノール、

C D C l₃：重水素化クロロホルム、

D M E：1，2－ジメトキシエタン、

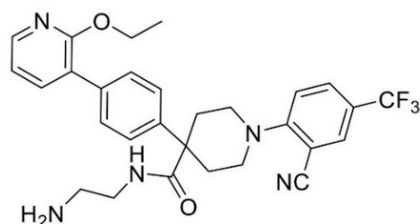
50

H ₂ O：水、	
KOAc：酢酸カリウム、	
NaOAc：酢酸ナトリウム、	
CS ₂ CO ₃ ：炭酸セシウム、	
p-TsOH：pトルエンスルホン酸、	
NaNO ₂ ：硝酸ナトリウム、	
THF：テトラヒドロフラン、	
NBS：N-ブロモスクシンイミド、	
4 Å MS：4 Å モレキュラーシーブ、	
DPPA：ジフェニルホスホリルアジド、	10
Br ₂ ：臭素、	
AgF：フッ化銀、	
LiAlH ₄ ：水素化アルミニウムリチウム、	
LiHMDS：リチウムビス（トリメチルシリル）アミド、	
IBX：2-ヨードキシ安息香酸、	
CDI：1, 1'-カルボニルジイミダゾール、	
TEA：トリメチルアミン、	
HOBT：ヒドロキシベンゾトリアゾール、	
EDCI：1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド、	20
Pd（PPh ₃ ） ₄ テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）、	
Pd（OH） ₂ ：水酸化パラジウム、	
Pd（PPh ₃ ） ₂ Cl ₂ ：ビス（トリフェニルホスフィン）二塩化パラジウム（II）	
、	
Pd（dppf）Cl ₂ ：[1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン] ジクロロパラジウム（II）、	
PdAmphosまたはPd（amphos）Cl ₂ または：ビス（ジ-tert-ブチル（4-ジメチルアミノフェニル）ホスフィン）ジクロロパラジウム（II）、	
Pd（DTBPF）Cl ₂ ：[1, 1'-ビス（ジ-tert-ブチルホスフィノ）フェロセン] ジクロロパラジウム（II）、	
Pd ₂ （dba） ₃ ・CHCl ₃ ：トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）	30
）-クロロホルム付加物、	
Xphos：2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル、	
RuPhos-Pd-G3：ジシクロヘキシル- [2- [2, 6-ジ（プロパン-2-イルオキシ）フェニル] フェニル] ホスファン メタンスルホン酸パラジウム2-フェニルアニリン、	
XPhos-Pd-G2：クロロ（2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル） [2-（2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル）] パラジウム（II）、	
rt：室温、	40
h：時間、	
CPD：化合物。	
【実施例】	
【0519】	
以下の実施例は、例示目的のためのみに提供され、本明細書で提供される請求項の範囲を制限するものではない。	
【0520】	
化合物の合成	
【0521】	
実施例1：N-（2-アミノエチル）-1- [2-シアノ-4-（トリフルオロメチル	50

）フェニル]－4－[4－(2－エトキシピリジン－3－イル)フェニル]ピペリジン－4－カルボキサミド(化合物1－3)

【0522】

【化143】



10

【0523】

工程1－1、メチル4－(4－ブロモフェニル)－1－[2－シアノ－4－(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン－4－カルボキシレートの調製：メチル4－(4－ブロモフェニル)ピペリジン－4－カルボキシレート塩酸塩(500mg、1.49mmol)、2－フルオロ－5－(トリフルオロメチル)ベンズニトリル(706mg、3.74mmol)、DIEA(772mg、5.98mmol)、およびDMSO(5mL)を厚肉チューブに入れた。管を密閉し、その後、結果として得られた溶液を16時間125℃で攪拌し、室温に冷ました。反応物を逆相C18カラムクロマトグラフィーによって直接精製することで、表題化合物(600mg、86%)を得た。LCMS (M+H)⁺=467.3.

20

【0524】

工程1－2、メチル1－[2－シアノ－4－(トリフルオロメチル)フェニル]－4－[4－(2－エトキシピリジン－3－イル)フェニル]ピペリジン－4－カルボキシレートの調製：メチル4－(4－ブロモフェニル)－1－[2－シアノ－4－(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン－4－カルボキシレート(480mg、1.03mmol)、(2－エトキシピリジン－3－イル)ボロン酸(343mg、2.05mmol)、PdAmpHos(73mg、0.103mmol)、炭酸カリウム(284mg、2.05mmol)、およびジオキサン／H₂O(5mL／0.5mL)を厚肉チューブに入れた。結果として得られた混合物を5分間N₂で脱気し、密封し、80℃で1時間攪拌した。反応物を室温に冷まして濃縮した。残渣を逆相C18カラムクロマトグラフィーによって精製することで、表題化合物(450mg、86%)を得た。LCMS (M+H)⁺=510.3.

30

【0525】

工程1－3、1－[2－シアノ－4－(トリフルオロメチル)フェニル]－4－[4－(2－エトキシピリジン－3－イル)フェニル]ピペリジン－4－カルボン酸の調製：EtOH(8mL)中のメチル1－[2－シアノ－4－(トリフルオロメチル)フェニル]－4－[4－(2－エトキシピリジン－3－イル)フェニル]ピペリジン－4－カルボキシレート(450mg、0.883mmol)の懸濁液に、2N－水酸化リチウム(4mL、8.83mmol)を室温で添加した。結果として得られた混合物を85℃で3時間攪拌し、室温に冷ました。揮発性溶媒の除去後、水層を濾過して無機固形物を取り除いた。水性の濾液を1N－HClでpHが約4になるまで酸性化することで、沈澱を得た。固体の沈澱を採取し、H₂Oで洗浄し、乾燥させることで、表題化合物(270mg、62%)を得た。LCMS (M+H)⁺=496.1.

40

【0526】

工程1－4、tert－ブチルN－[2－(1－[2－シアノ－4－(トリフルオロメチル)フェニル]－4－[4－(2－エトキシピリジン－3－イル)フェニル]ピペリジン－4－イル}ホルムアミド)エチル]カルバメートの調製：ACN(1mL)中の1

50

ー [2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[4-(2-エトキシピリジン-3-イル)フェニル]ピペリジン-4-カルボン酸 (30 mg、0.061 mmol) の溶液に、HATU (25 mg、0.067 mmol) および TEA (12 mg、0.12 mmol) を室温で添加した。室温で5分間攪拌した後に、反応物を tert-ブチル (2-アミノエチル) カルバメート (12 mg、0.073 mmol) で処理した。結果として得られた溶液を30分間室温で攪拌し、その後、逆相 C18 カラムクロマトグラフィーによって直接精製することで、表題化合物 (30 mg、78%) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 638.1.

【0527】

工程1-5、N-(2-アミノエチル)-1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[4-(2-エトキシピリジン-3-イル)フェニル]ピペリジン-4-カルボキサミドの調製：DCM (0.4 mL) 中の tert-ブチル N-{1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[4-(2-エトキシピリジン-3-イル)フェニル]ピペリジン-4-イル}ホルムアミド)エチルカルバメート (30 mg、0.047 mmol) の溶液に、TFA (0.1 mL) を室温で添加した。反応物を1時間室温で攪拌し、真空内で濃縮した。残渣を逆相 C18 カラムクロマトグラフィーによって精製することで、表題化合物 (18.5 mg、73%) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 538.4.

【0528】

以下の化合物を、様々な工程で適切な置換試薬および基材を用いて、実施例1と同様に調製した。いくつかの例は最終工程で脱保護を必要としない。

【0529】

【表3】

化合物番号	MS (M+H) ⁺
1-1	578.3
1-2	564.4
1-4	552.3
1-5	552.3
1-6	552.2
1-7	552.4
1-8	566.3

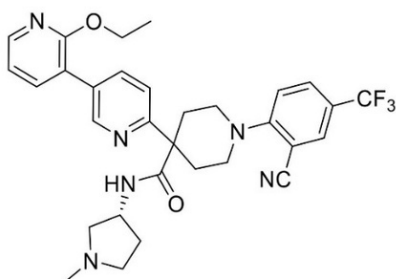
化合物番号	MS (M+H) ⁺
1-23	579.4
1-29	612.3
1-75	596.4
1-159	583.6
1-164	567.4
1-165	587.2

【0530】

実施例2：1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-エトキシ-[3,3'-ビピリジン]-6-イル}-N-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド (化合物1-22)

【0531】

【化144】



【0532】

工程2-1、2-(5-クロロピリジン-2-イル)アセトニトリルの調製：250 m

Lの丸底フラスコに、5-クロロ-2-(クロロメチル)ピリジン(8.0 g、49 mmol)、シアン化カリウム(4.5 g、69 mmol)、EtOH(80 mL)、およびH₂O(60 mL)を入れた。結果として得られた混合物を100℃で1時間攪拌し、室温に冷ました。反応を水(200 mL)でクエンチし、次いで酢酸エチル(3×)で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空内で濃縮した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル(1:1)を用いてシリカゲルカラム上に適用することで、黄色油として表題化合物(4.3 g、57%)を得た。LCMS (M+H)⁺=153.2.

【0533】

工程2-2、1-ベンジル-4-(5-クロロピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボニトリルの調製：DMSO(20 mL)中の2-(5-クロロピリジン-2-イル)アセトニトリル(2.0 g、13 mmol)とN-ベンジル-2-ブロモ-N-(2-ブロモエチル)エタン-1-アミン(5.0 g、16 mmol)の溶液に、KOH(2.0 g、36 mmol)を室温で添加した。結果として得られた混合物を30℃で1時間攪拌し、次に水(50 mL)でクエンチした。結果として得られた溶液を酢酸エチル(3×)によって抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空内で濃縮した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル(1:1)を用いてシリカゲルカラム上に適用した。これによって、黄色油として表題化合物(2.0 g、49%)を得た。LCMS (M+H)⁺=312.0.

【0534】

工程2-3、1-ベンジル-4-{2'-エトキシ-[3,3'-ビピリジン]-6-イル}ピペリジン-4-カルボニトリルの調製：不活性雰囲気窒素の窒素でパージおよび維持された50 mLの丸底フラスコに、1-ベンジル-4-(5-クロロピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル(1.0 g、3.2 mmol)、(2-エトキシピリジン-3-イル)ボロン酸(1.0 g、6.0 mmol)、Pd(dppf)Cl₂(0.3 g、0.4 mmol)、K₂CO₃(1.2 g、8.7 mmol)、およびジオキサン/H₂O(10 mL/1 mL)を入れた。結果として得られた溶液をN₂下にて1時間80℃で攪拌し、室温に冷ました。反応を水(50 mL)でクエンチし、酢酸エチルで抽出した(3×)。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空内で濃縮した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル(30:70)を用いてシリカゲルカラム上に適用することで、黄色油として表題化合物(1.0 g、78%)を得た。LCMS (M+H)⁺=399.1.

【0535】

工程2-4、1-ベンジル-4-{2'-エトキシ-[3,3'-ビピリジン]-6-イル}ピペリジン-4-カルボン酸の調製：50 mLの丸底フラスコに、1-ベンジル-4-{2'-エトキシ-[3,3'-ビピリジン]-6-イル}ピペリジン-4-カルボニトリル(1.0 g、2.5 mmol)、KOH(1.0 g、17.8 mmol)、EtOH(10 mL)、およびH₂O(10 mL)を入れた。結果として得られた溶液を30時間100℃で攪拌し、室温に冷まし、真空内で濃縮した。残渣をH₂Oで希釈し、その後、溶液のpHを4M-HClで約4になるまで調節した。固形の沈澱を採取し、水で洗浄し、乾燥させることで、白色固形物(800 mg、80%)として表題化合物を得た。LCMS (M+H)⁺=418.3.

【0536】

工程2-5、tert-ブチル(3R)-3-(1-ベンジル-4-{2'-エトキシ-[3,3'-ビピリジン]-6-イル}ピペリジン-4-アミド)ピロリジン-1-カルボキシレートの調製：DMF(4 mL)中の1-ベンジル-4-{2'-エトキシ-[3,3'-ビピリジン]-6-イル}ピペリジン-4-カルボン酸(230 mg、0.55 mmol)の溶液には、HATU(251 mg、0.66 mmol)とDIEA(427 mg、3.3 mmol)を室温で添加した。5分間室温で攪拌した後、反応物をtert-ブチル(R)-3-アミノピロリジン-1-カルボキシレート(123 mg、0.66 mmol)

10

20

30

40

50

l) で処理した。結果として得られた溶液を2時間室温で攪拌し、分取HPLCによって直接精製することで、黄色固形物として表題化合物(230mg、71%)を得た。LCMS (M+H)⁺=586.3.

【0537】

工程2-6、tert-ブチル(3R)-3-(4-{2'-エトキシ-[3,3'-ビピリジン]-6-イル}ピペリジン-4-アミド)ピロリジン-1-カルボキシレートの調製：50mLの丸底フラスコに、tert-ブチル(3R)-3-(1-ベンジル-4-{2'-エトキシ-[3,3'-ビピリジン]-6-イル}ピペリジン-4-アミド)ピロリジン-1-カルボキシレート(230mg、0.39mmol)、MeOH(10mL)、湿潤10%-Pd/C(30mg)、およびPd(OH)₂(30mg、0.21mmol)を入れた。反応フラスコを空にして、窒素で3回洗い流し、その後、水素で洗い流した。混合物を水素下(バルーン)にて2時間室温で攪拌した。反応物をMeOHで希釈し、セライトのパッドに通して濾過した。濾液を真空内で濃縮することで、黄色油として表題化合物(180mg、92%)を得た。LCMS (M+H)⁺=496.4.

【0538】

工程2-7、tert-ブチル(3R)-3-{1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-エトキシ-[3,3'-ビピリジン]-6-イル}ピペリジン-4-アミド}ピロリジン-1-カルボキシレートの調製：DMSO(2mL)中のtert-ブチル(3R)-3-(4-{2'-エトキシ-[3,3'-ビピリジン]-6-イル}ピペリジン-4-アミド)ピロリジン-1-カルボキシレート(180mg、0.36mmol)、2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(83mg、0.44mmol)、およびDIEA(142mg、1.1mmol)の溶液を、2時間70℃で攪拌した。反応物を室温に冷まし、分取HPLCによって直接精製することで、黄色固形物として表題化合物(190mg、78%)を得た。LCMS (M+H)⁺=665.3.

【0539】

工程2-8、1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-エトキシ-[3,3'-ビピリジン]-6-イル}-N-[(3R)-ピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド(化合物2-21)の調製：DCM(2mL)中のtert-ブチル(3R)-3-{1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-エトキシ-[3,3'-ビピリジン]-6-イル}ピペリジン-4-アミド}ピロリジン-1-カルボキシレート(190mg、0.28mmol)の溶液に、TFA(0.4mL)を室温で添加した。結果として得られた混合物を室温で2時間攪拌し、その後、H₂Oで希釈した。溶液のpHを飽和したNaHCO₃で8-9になるまで調節した。溶液を酢酸エチル(3x)で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮することで、黄色固形物として表題化合物(130mg、80%)を得た。LCMS (M+H)⁺=565.2.

【0540】

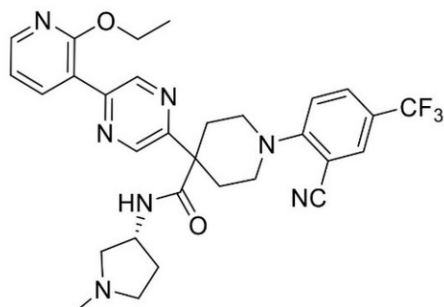
工程2-9、1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-エトキシ-[3,3'-ビピリジン]-6-イル}-N-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミドホルメートの調製：MeOH(2mL)中の1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-エトキシ-[3,3'-ビピリジン]-6-イル}-N-[(3R)-ピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド(55mg、0.097mmol)に、ホルムアルデヒド(20mg、0.67mmol)とAcOH(6.0mg、0.10mmol)を添加し、その後、シアノ水素化ほう素ナトリウム(sodium cyanotrihydroborate)(12mg、0.19mmol)を室温で添加した。結果として得られた溶液を2時間室温で攪拌し、その後、真空内で濃縮した。残渣を分取HPLCによって精製し、白色固形物として表題化合物(20mg、33%)を得た。LCMS (M+H)⁺=579.3.

【0541】

実施例3：1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[5-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピラジン-2-イル]-N-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド(化合物1-51)

【0542】

【化145】



10

【0543】

工程3-1、1-tert-ブチル3-エチル2-(5-クロロピラジン-2-イル)プロパンジオエートの調製：不活性雰囲気窒素でパージおよび維持された100mLの丸底フラスコに、2,5-ジクロロピラジン(4.0g、27mmol)、炭酸セシウム(26g、80mmol)、tert-ブチルマロン酸エチル(5.6g、30mmol)、およびDMSO(40mL)を入れた。結果として得られた混合物を100℃で2時間攪拌し、室温に冷ました。反応を水(200mL)でクエンチし、次いで酢酸エチル(3x)で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空内で濃縮した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル(1:3)を用いてシリカゲルカラム上に適用した。これによって、黄色油として表題化合物(4.6g、57%)を得た。LCMS (M+H)⁺=301.1.

20

【0544】

工程3-2、エチル2-(5-クロロピラジン-2-イル)アセテートの調製：DCM(40mL)中の1-tert-ブチル3-エチル2-(5-クロロピラジン-2-イル)プロパンジオエート(4.6g、15mmol)の溶液に、氷浴中のTFA(10mL)を添加した。反応物を1時間0℃で攪拌し、水(100mL)でクエンチした。結果として得られた溶液を酢酸エチル(3x)で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空内で濃縮した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル(1:3)を用いてシリカゲルカラム上に適用することで、黄色油として表題化合物(2.6g、85%)を得た。LCMS (M+H)⁺=201.1.

30

【0545】

工程3-3、エチル1-ベンジル-4-(5-クロロピラジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキシレート調製の調製：50mLの丸底フラスコに、エチル2-(5-クロロピラジン-2-イル)アセテート(1.0g、5.0mmol)、18-クラウン-6(300mg、1.13mmol)、およびDMF(10mL)を入れた。反応混合物を0℃に冷却し、その後、60%-NaH(600mg、15mmol)で処理した。0.5時間0℃で攪拌した後に、反応物をN-ベンジル-2-ブロモ-N-(2-プロモエチル)エタン-1-アミン(1.8g、5.6mmol)で処理した。結果として得られた混合物を2時間室温で攪拌し、その後、水(50mL)でクエンチした。結果として得られた溶液を酢酸エチル(3x)で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空内で濃縮した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル(1:3)を用いてシリカゲルカラム上に適用した。これによって、黄色油として表題化合物(800mg、45%)を得た。LCMS (M+H)⁺=360.2.

40

【0546】

50

工程 3-4、エチル 1-ベンジル-4-[5-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピラジン-2-イル]ピペリジン-4-カルボキシレートの調製：不活性雰囲気下の窒素でパージおよび維持された 50 mL の 3 首の瓶に、エチル 1-ベンジル-4-(5-クロロピラジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキシレート (800 mg、2.22 mmol)、(2-エトキシピリジン-3-イル)ボロン酸 (557 mg、3.34 mmol)、Pd (DTBPF) Cl₂ (145 mg、0.22 mmol)、K₂CO₃ (922 mg、6.67 mmol)、およびジオキサン/H₂O (8 mL/0.8 mL) を添加した。結果として得られた混合物を N₂ 下にて 90 °C で 2 時間攪拌し、室温に冷ました。反応を水 (50 mL) でクエンチし、酢酸エチルで抽出した (3 x)。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空内で濃縮した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル (1:1) を用いてシリカゲルカラム上に適用することで、黄色油として表題化合物 (800 mg、80%) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 447.5.

【0547】

工程 3-5、エチル 4-[5-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピラジン-2-イル]ピペリジン-4-カルボキシレートの調製：MeOH (20 mL) 中のエチル 1-ベンジル-4-[5-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピラジン-2-イル]ピペリジン-4-カルボキシレート (800 mg、1.79 mmol) の溶液に、10%-Pd/C (191 mg) と Pd(OH)₂ (252 mg、1.79 mmol) を添加した。フラスコを空にして、窒素で 3 回洗い流し、その後、水素で洗い流した。混合物を水素雰囲気下 (バルーン) にて室温で 40 分攪拌した。結果として得られた溶液を MeOH で希釈し、セライトのパッドに通して濾過した。濾液を真空内で濃縮することで、白色油として表題化合物 (580 mg、91%) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 357.3.

【0548】

工程 3-6、エチル 1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[5-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピラジン-2-イル]ピペリジン-4-カルボキシレートの調製：8 mL のバイアルに、エチル 4-[5-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピラジン-2-イル]ピペリジン-4-カルボキシレート (200 mg、0.56 mmol)、DIEA (218 mg、1.69 mmol)、2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (212 mg、1.12 mmol)、および DMSO (2 mL) を入れた。結果として得られた混合物を 60 °C で 2 時間攪拌し、室温に冷ました。粗製生成物を分取 HPLC によって精製することで、表題化合物 (220 mg、74%) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 526.5.

【0549】

工程 3-7、1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[5-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピラジン-2-イル]-N-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミドの調製：不活性雰囲気下の窒素でパージおよび維持された 8 mL のバイアルに、エチル 1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[5-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピラジン-2-イル]ピペリジン-4-カルボキシレート (40 mg、0.076 mmol)、(R)-1-メチルピロリジン-3-アミン (23 mg、0.23 mmol)、LHMDS (130 mg、0.77 mmol)、および THF (1.3 mL) を入れた。結果として得られた混合物を N₂ 下にして室温で 1 時間攪拌し、その後、飽和した NH₄Cl (20 mL) でクエンチした。結果として得られた溶液を酢酸エチル (3 x) で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空内で濃縮した。残渣を分取 HPLC によって精製することで、表題化合物 (13 mg、28%) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 580.2.

【0550】

以下の化合物を、様々な工程で適切な置換試薬および基材を用いて、実施例 3 と同様に調製した。

【0551】

【表 4】

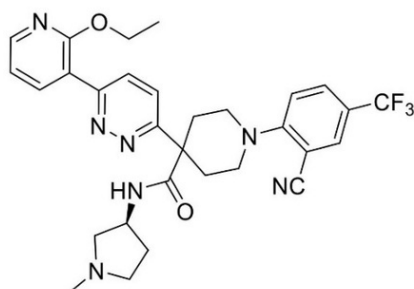
化合物番号	MS (M+H) ⁺
1-58	580.2

【0552】

実施例 4：1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (2-エトキシピリジン-3-イル) ピリダジン-3-イル] -N- [(3S) -1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド (化合物 1-56)

【0553】

【化 146】



【0554】

工程 4-1、エチル 1-ベンジル-4- [6- (2-エトキシピリジン-3-イル) ピリダジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキシレートの調製：3, 6-ジクロロピリダジンから出発して、表題化合物は、実施例 3 の工程 3-1 から 3-4 に記載される同様の手法で調製された。LCMS (M+H)⁺ = 447.3.

【0555】

工程 4-2、1-tert-ブチル 4-エチル 4- [6- (2-エトキシピリジン-3-イル) ピリダジン-3-イル] ピペリジン-1, 4-ジカルボキシレート：100 mL の丸底フラスコに、エチル 1-ベンジル-4- [6- (2-エトキシピリジン-3-イル) ピリダジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキシレート (240 mg、0.54 mmol)、ジ-tert-ブチルデカーボネート (decarbonate) (350 mg、1.60 mmol)、MeOH (30 mL)、TEA (160 mg、1.58 mmol)、10%-Pd/C (20 mg)、および Pd(OH)₂ (20 mg、0.14 mmol) を入れた。フラスコを空にして、窒素で 3 回洗い流し、その後、水素で洗い流した。反応混合物を水素雰囲気下 (バルーン) にて室温で 2 時間攪拌した。反応物をセライトのパッドによりろ過し、濾液を濃縮した。残渣を、分取 HPLC によって精製し、淡黄色油として表題化合物 (200 mg、81%) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 457.4.

【0556】

工程 4-3、エチル 4- [6- (2-エトキシピリジン-3-イル) ピリダジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキシレートトリフルオロアセテートの調製：DCM (3 mL) 中の 1-tert-ブチル 4-エチル 4- [6- (2-エトキシピリジン-3-イル) ピリダジン-3-イル] ピペリジン-1, 4-ジカルボキシレート (200 mg、0.44 mmol) の溶液に TFA (1 mL) を添加した。結果として得られた混合物を 1 時間室温で攪拌し、その後、真空内で濃縮した。これによって、黄色油として表題化合物 (200 mg、96%) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 357.2.

【0557】

工程 4-4、エチル 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (2-エトキシピリジン-3-イル) ピリダジン-3-イル] ピペリジン-4-カ

ルボキシレートホルメートの調製：8 mLのバイアルに、エチル 4-〔6-（2-エトキシピリジン-3-イル）ピリダジン-3-イル〕ピペリジン-4-カルボキシレートトリフルオロアセテート（200 mg、0.42 mmol）、2-フルオロ-5-（トリフルオロメチル）ベンゾニトリル（96 mg、51 mmol）、DIEA（200 mg、1.55 mmol）、およびDMSO（3 mL）を入れた。結果として得られた溶液を60℃で1時間攪拌し、室温に冷ました。反応物を分取HPLCによって直接精製することで、淡黄色油として表題化合物（145 mg、60%）を得た。LCMS (M+H)⁺ = 526.3.

【0558】

工程4-5、1-〔2-シアノ-4-（トリフルオロメチル）フェニル〕-4-〔6-（2-エトキシピリジン-3-イル）ピリダジン-3-イル〕-N-〔（3S）-1-メチルピロリジン-3-イル〕ピペリジン-4-カルボキサミドの調製：8 mLのバイアルに、THF（1.0 mL、1.0 mmol）中のエチル 1-〔2-シアノ-4-（トリフルオロメチル）フェニル〕-4-〔6-（2-エトキシピリジン-3-イル）ピリダジン-3-イル〕ピペリジン-4-カルボキシレート（60 mg、0.11 mmol）、（S）-1-メチルピロリジン-3-アミン（30 mg、0.30 mmol）、および1 M-LiHMDsをN₂雰囲気下で入れた。結果として得られた混合物を1時間室温で攪拌し、その後、飽和したNH₄Clでクエンチした。結果として得られた溶液をEtOAc（3 x）で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空内で濃縮した。残渣を分取HPLCによって精製することで、表題化合物（16 mg、22%）を得た。LCMS (M+H)⁺ = 580.2.

【0559】

以下の化合物を、様々な工程で適切な置換試薬および基材を用いて、実施例4と同様に調製した。

【0560】

【表5】

化合物番号	MS (M+H) ⁺
1-57	580.2
1-134	545.3
1-135	531.2
1-136	565.3
1-139	546.3
1-140	566.3
1-168	538.2

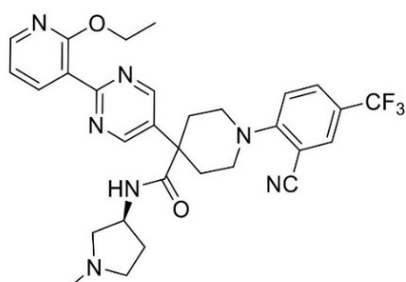
化合物番号	MS (M+H) ⁺
1-169	547.2
1-170	504.3
1-171	531.2
1-174	572.2
1-175	588.2
1-183	565.5
1-331	568.4

【0561】

実施例5：1-〔2-シアノ-4-（トリフルオロメチル）フェニル〕-4-〔2-（2-エトキシピリジン-3-イル）ピリミジン-5-イル〕-N-〔（3S）-1-メチルピロリジン-3-イル〕ピペリジン-4-カルボキサミド（化合物1-106）

【0562】

【化147】



【0563】

工程5-1、[2-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピリミジン-5-イル]メタノールの調製：不活性雰囲気の窒素でパージおよび維持された100mLの3首の瓶に、(2-クロロピリミジン-5-イル)メタノール(3.0g、21mmol)、(2-エトキシピリジン-3-イル)ボロン酸(4.0g、21mmol)、Pd(DTBPf)Cl₂(1.4g、2.1mmol)、K₂CO₃(9.0g、65mmol)、およびジオキサン(30mL)/H₂O(3mL)を室温で添加した。結果として得られた反応混合物を60℃で1時間攪拌し、室温に冷ました。反応を水でクエンチし、酢酸エチル(3x)で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空内で濃縮した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル(2:1)を用いてシリカゲルカラム上に適用することで、表題化合物(4.2g、88%)を得た。LCMS (M+H)⁺=232.1.

10

【0564】

工程5-2、[2-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピリミジン-5-イル]メタンスルホン酸メチルの調製：DCM(20mL)中の[2-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピリミジン-5-イル]メタノール(2.0g、8.6mmol)とTEA(3.0g、30mmol)の溶液に、氷浴中のMsCl(1.0g、8.7mmol)をゆっくり添加した。反応物を1時間0℃で攪拌し、水(30mL)でクエンチし、DCM(3x)で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空内で濃縮した。これによって、黄色油として表題化合物(2.3g、86%)を得た。LCMS (M+H)⁺=310.1.

20

【0565】

工程5-3、2-[2-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピリミジン-5-イル]アセトニトリルの調製：50mLの丸底フラスコに、[2-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピリミジン-5-イル]メタンスルホン酸メチル(2.3g、7.4mmol)、シアン化ナトリウム(1.1g、22mmol)、およびDMSO(20mL)を入れた。結果として得られた混合物を1時間室温で攪拌し、FeSO₄(~100mL)水溶液でクエンチし、その後、酢酸エチル(3x)で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空内で濃縮した。残渣を、DCM/MeOH(10:1)を用いてシリカゲルカラム上に適用することで、黄色油として表題化合物(1.3g、73%)を得た。LCMS (M+H)⁺=241.1.

30

【0566】

工程5-4、1-ベンジル-4-[2-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピリミジン-5-イル]ピペリジン-4-カルボニトリルの調製：50mLの丸底フラスコに、2-[2-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピリミジン-5-イル]アセトニトリル(600mg、2.5mmol)、N-ベンジル-2-ブロモ-N-(2-ブロモエチル)エタン-1-アミン(962mg、3.0mmol)、KOH(420mg、7.49mmol)、およびDMSO(10mL)を入れた。結果として得られた混合物を1時間室温で攪拌し、水(50mL)でクエンチし、酢酸エチル(3x)で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空内で濃縮した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル(1:1)を用いてシリカゲルカラム上に適用した。これによって、黄色油として表題化合物(450mg、45%)を得た。LCMS (M+H)⁺=400.2.

40

【0567】

工程5-5、1-ベンジル-4-[2-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピリミジン-5-イル]ピペリジン-4-カルボン酸の調製：50mLの丸底フラスコに、1-ベンジル-4-[2-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピリミジン-5-イル]ピペリジン-4-カルボニトリル(450mg、1.13mmol)、KOH(632mg、11.3mmol)、およびEtOH(5mL)/H₂O(2.5mL)を入れた。結果として得られた混合物を100℃で16時間攪拌し、室温に冷ました。反応物を水(20m

50

l) で希釈し、その後、3 N-HCl で pH 6 ~ 7 に調節し、酢酸エチル (3 x) で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空内で濃縮した。これによって、黄色油として表題化合物 (400 mg、85%) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 419.2.

【0568】

工程5-6、1-ベンジル-4-[2-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピリミジン-5-イル]-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミドの調製：DMF (2 mL) 中の1-ベンジル-4-[2-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピリミジン-5-イル]ピペリジン-4-カルボン酸 (180 mg、0.43 mmol) の溶液に、HATU (164 mg、0.43 mmol) と DIEA (167 mg、1.29 mmol) を室温で添加した。室温で10分間攪拌した後に、反応物を (S)-1-メチルピロリジン-3-アミン (52 mg、0.52 mmol) で処理した。結果として得られた混合物を1時間室温で攪拌し、分取HPLCによって直接精製することで、白色油として表題化合物 (150 mg、70%) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 501.3.

【0569】

工程5-7、tert-ブチル4-[2-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピリミジン-5-イル]-4-{[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]カルバモイル}ピペリジン-1-カルボキシレートの調製：50 mL の丸底フラスコに、1-ベンジル-4-[2-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピリミジン-5-イル]-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド (160 mg、0.32 mmol)、TEA (98 mg、0.97 mmol)、(Boc)₂O (209 mg、0.96 mmol)、湿潤10%-Pd/C (34 mg)、Pd(OH)₂ (45 mg、0.32 mmol)、および MeOH (10 mL) を入れた。フラスコを空にして、窒素で3回洗い流し、その後、水素で洗い流した。混合物を水素雰囲気下 (バルーン) にて室温で30分攪拌した。反応物を MeOH で希釈し、セライトのパッドに通して濾過した。濾液を真空下で濃縮した。残留物を分取HPLCにより精製することで、白色油として表題化合物 (40 mg、25%) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 511.3.

【0570】

工程5-8、4-[2-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピリミジン-5-イル]-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミドビストリフルオロアセテートの調製：DCM (1 mL) 中の tert-ブチル4-[2-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピリミジン-5-イル]-4-{[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]カルバモイル}ピペリジン-1-カルボキシレート (40 mg、0.078 mmol) の溶液に、TFA (0.3 mL) を添加した。結果として得られた溶液を1時間室温で攪拌し、その後、真空内で濃縮した。これによって、黄色油として表題化合物 (30 mg、60%) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 411.3.

【0571】

工程5-9、1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[2-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピリミジン-5-イル]-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミドビストリフルオロアセテートの調製：8 mL のバイアルに、4-[2-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピリミジン-5-イル]-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミドビストリフルオロアセレート (30 mg、0.047 mmol)、DIEA (28 mg、0.22 mmol)、2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (28 mg、0.15 mmol)、および DMSO (1 mL) を入れた。結果として得られた混合物を60℃で2時間攪拌し、室温に冷ました。反応物を分取HPLCによって精製し、表題化合物 (14 mg、38%) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 580.3.

【0572】

以下の化合物を、様々な工程で適切な置換試薬および基材を用いて、実施例 5 と同様に調製した。

【0573】

【表 6】

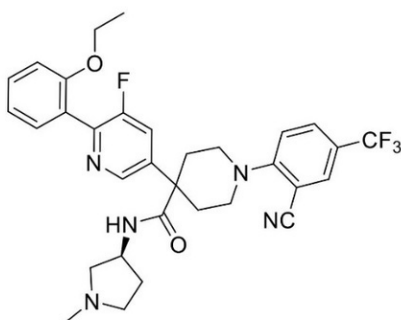
化合物番号	MS (M+H) ⁺
1-107	580.3

【0574】

実施例 6：1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(2-エトキシフェニル)-5-フルオロピリジン-3-イル]-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド (化合物 1-124)

【0575】

【化 148】



【0576】

工程 6-1、2-クロロ-3-フルオロ-5-(1,2-オキサゾール-4-イル)ピリジンの調製：不活性雰囲気下の窒素でパージおよび維持された 250 mL の 3 首の瓶に、5-ブromo-2-クロロ-3-フルオロピリジン (5.0 g、24 mmol)、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イソオキサゾール (5.6 g、29 mmol)、Pd(DTBPF)Cl₂ (1.5 g、2.3 mmol)、KF (4.1 g、71 mmol)、および DMSO (50 mL) / H₂O (5 mL) を添加した。結果として得られた混合物を 100 °C で 1 時間攪拌し、室温に冷ました。反応物を H₂O で希釈し、EtOAc (3 x) で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空内で濃縮した。残渣を、分取 HPLC によって精製し、黄色固形物として表題化合物 (3.5 g、74%) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 199.0.

【0577】

工程 6-2、2-(6-クロロ-5-フルオロピリジン-3-イル)アセトニトリルの調製：MeOH (35 mL) / H₂O (3.5 mL) 中の 2-クロロ-3-フルオロ-5-(1,2-オキサゾール-4-イル)ピリジン (3.5 g、18 mmol) の溶液に、KF (0.2 g、3.0 mmol) を添加した。結果として得られた溶液を 90 °C で 1 時間攪拌し、室温に冷ました。反応物を水 (100 mL) で希釈し、酢酸エチルで抽出した (3 x)。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空内で濃縮した。残渣を、酢酸エチル / 石油エーテル (1:1) を用いてシリカゲルカラム上に適用することで、黄色固形物として表題化合物 (2.3 g、77%) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 171.1.

【0578】

工程 6-3、1-ベンジル-4-(6-クロロ-5-フルオロピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリルの調製：50 mL の丸底フラスコに、2-(6-クロロ-

10

20

30

40

50

5-フルオロピリジン-3-イル) アセトニトリル (2.3 g、13 mmol)、N-ベンジル-2-ブロモ-N-(2-ブロモエチル) エタン-1-アミン (4.3 g、13 mmol)、KOH (2.3 g、41 mmol)、および DMSO (25 mL) を入れた。結果として得られた混合物を1時間室温で攪拌し、水 (100 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3 x) で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空内で濃縮した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル (1:1) を用いてシリカゲルカラム上に適用した。これによって、黄色油として表題化合物 (2.7 g、61%) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 330.2.

【0579】

工程6-4、1-ベンジル-4-[6-(2-エトキシフェニル)-5-フルオロピリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボニトリルの調製：不活性雰囲気下の窒素でパージおよび維持された50 mLの3首の瓶に、1-ベンジル-4-(6-クロロ-5-フルオロピリジン-3-イル) ピペリジン-4-カルボニトリル (500 mg、1.52 mmol)、(2-エトキシフェニル) ボロン酸 (300 mg、1.81 mmol)、Pd (DTBPF) Cl₂ (99 mg、0.15 mmol)、K₂CO₃ (630 mg、4.56 mmol)、およびジオキサン (5 mL) / H₂O (0.5 mL) を室温で添加した。結果として得られた反応混合物を100℃で1時間攪拌し、室温に冷ました。反応を水でクエンチし、酢酸エチル (3 x) で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空内で濃縮した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル (1:1) を用いてシリカゲルカラム上に適用することで、淡黄色油として表題化合物 (500 mg、79%) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 416.3.

【0580】

工程6-5、1-ベンジル-4-[6-(2-エトキシフェニル)-5-フルオロピリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボン酸の調製：50 mLの丸底フラスコに、1-ベンジル-4-[6-(2-エトキシフェニル)-5-フルオロピリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボニトリル (500 mg、1.2 mmol)、KOH (675 mg、12.0 mmol)、および EtOH (10 mL) / H₂O (5 mL) を入れた。結果として得られた混合物を100℃で24時間攪拌し、室温に冷ました。反応物を水 (20 mL) で希釈し、その後、3N-HClでpH 6~7に調節し、酢酸エチル (3 x) で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空内で濃縮した。これによって、黄色固形物として表題化合物 (450 mg、86%) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 435.2.

【0581】

工程6-6、1-ベンジル-4-[6-(2-エトキシフェニル)-5-フルオロピリジン-3-イル] -N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミドの調製：DMF (2 mL) 中の1-ベンジル-4-[6-(2-エトキシフェニル)-5-フルオロピリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボン酸 (140 mg、0.32 mmol) の溶液に、HATU (123 mg、0.32 mmol)、および DIEA (125 mg、0.97 mmol) を添加した。室温で10分間攪拌した後、反応物を (S)-1-メチルピロリジン-3-アミンジヒドロクロリド (56 mg、0.32 mmol) で処理した。結果として得られた混合物を1時間室温で攪拌し、分取HPLCによって直接精製することで、白色固形物として表題化合物 (130 mg、73%) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 517.4.

【0582】

工程6-7、4-[6-(2-エトキシフェニル)-5-フルオロピリジン-3-イル] -N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミドの調製：50 mLの丸底フラスコに、1-ベンジル-4-[6-(2-エトキシフェニル)-5-フルオロピリジン-3-イル] -N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド (130 mg、0.25 mmol)、湿潤10%-Pd/C (27 mg)、Pd(OH)₂ (35 mg、0.25 mmol)、およびM

10

20

30

40

50

e OH (5 mL) を入れた。フラスコを空にして、窒素で 3 回洗い流し、その後、水素で洗い流した。混合物を水素雰囲気下 (バルーン) にて室温で 30 分撹拌した。反応物を Me OH で希釈し、セライトのパッドに通して濾過した。濾液を真空下で濃縮した。これによって、白色油として表題化合物 (90 mg、84%) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 427.5.

【0583】

工程 6-8、1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(2-エトキシフェニル)-5-フルオロピリジン-3-イル]-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミドホルメートの調製: 8 mL のバイアルに、4-[6-(2-エトキシフェニル)-5-フルオロピリジン-3-イル]-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド (45 mg、0.11 mmol)、DIEA (41 mg、0.32 mmol)、2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (40 mg、0.21 mmol)、および DMSO (1 mL) を入れた。結果として得られた混合物を 60°C で 2 時間撹拌し、室温に冷ました。反応物を分取 HPLC によって精製し、白色固形物として表題化合物 (29 mg、43%) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 596.3.

【0584】

以下の化合物を、様々な工程で適切な置換試薬および基質を用いて、実施例 6 と同様に調製した。いくつかの例は最終工程で脱保護を必要としない。

【0585】

【表 7】

化合物番号	MS (M+H) ⁺
1-108	597.3
1-109	597.3
1-110	598.3
1-123	596.3
1-125	597.3
1-126	582.3
1-127	582.3
1-128	583.3
1-131	583.3

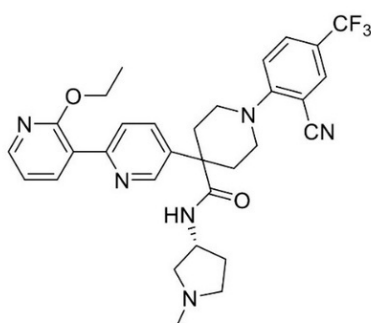
化合物番号	MS (M+H) ⁺
1-132	583.3
1-133	584.3
1-161	555.2
1-162	564.5
1-163	522.2
1-195	600.3
1-196	556.3
1-197	570.3
1-334	615.3

【0586】

実施例 7: 1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-N-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド (化合物 1-9)

【0587】

【化 149】



【0588】

工程 7-1、メチル 1-ベンジル-4-(6-クロロピリジン-3-イル)ピペリジン

－４－カルボキシレートの調製：０℃のDMF（３０ｍＬ）中のメチル６－クロロピリジン－３－カルボキシレート（４．０ｇ、２２ｍｍｏｌ）および１８－クラウン－６（１．１ｇ、４．２ｍｍｏｌ）の溶液に、鉍油（２．２ｇ、５５ｍｍｏｌ）中の６０％水素化ナトリウムを少量ずつ添加した。混合物を２時間０℃で攪拌した。これに、DMF（１０ｍＬ）中のベンジルビス（２－ブロモエチル）アミン（８．３ｇ、２６ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。混合物を室温で２時間攪拌した。混合物を水でクエンチし、EtOAc（３×）で抽出した。組み合わせた有機物を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮乾固することで、黄色固形物として表題化合物（４．８ｇ、６５％）を得た。LCMS（M+H）⁺＝３４５．２．

【０５８９】

工程７－２、メチル１－ベンジル－４－{２’－エトキシ－[２，３’－ビピリジン]－５－イル}ピペリジン－４－カルボキシレートの調製：窒素下にて１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）および水（２ｍＬ）中のメチル１－ベンジル－４－（６－クロロピリジン－３－イル）ピペリジン－４－カルボキシレート（１．８ｇ、５．２ｍｍｏｌ）の懸濁液に、炭酸カリウム（２．２ｇ、１６ｍｍｏｌ）、（２－エトキシピリジン－３－イル）ボロン酸（１．７ｇ、１０ｍｍｏｌ）、およびPd（dtpf）Cl₂（０．１０ｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を９０℃で２時間加熱した。混合物を水でクエンチし、EtOAc（２×）で抽出した。組み合わせた有機物を濃縮乾固し、残渣をシリカゲルCCによって精製することで、淡黄色固形物として表題化合物（１．８ｇ、８０％）を得た。LCMS（M+H）⁺＝４３２．３．

【０５９０】

工程７－３、メチル４－{２’－エトキシ－[２，３’－ビピリジン]－５－イル}ピペリジン－４－カルボキシレートの調製：MeOH（２５ｍＬ）中のメチル１－ベンジル－４－{２’－エトキシ－[２，３’－ビピリジン]－５－イル}ピペリジン－４－カルボキシレート（１．８ｇ、４．２ｍｍｏｌ）の溶液に、１０重量％のパラジウム炭素（１００ｍｇ）と２０重量％のPd（OH）₂炭素（１００ｍｇ）を添加した。混合物に水素（ｇ）を加え、２時間室温で攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮乾固することで、黄色油として表題の化合物（１．２ｇ、６０％）を得た。LCMS（M+H）⁺＝３４２．２．

【０５９１】

工程７－４、メチル１－[２－シアノ－４－（トリフルオロメチル）フェニル]－４－{２’－エトキシ－[２，３’－ビピリジン]－５－イル}ピペリジン－４－カルボキシレートの調製：DMSO（１５ｍＬ）中のメチル４－{２’－エトキシ－[２，３’－ビピリジン]－５－イル}ピペリジン－４－カルボキシレート（１．２ｇ、３．５ｍｍｏｌ）と２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）ベンゾニトリル（０．８ｇ、４ｍｍｏｌ）の溶液に、DIEA（１．４ｇ、１１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を６０℃で２時間加熱した。混合物を水でクエンチし、EtOAc（３×）で抽出した。組み合わせた有機物を濃縮乾固し、残渣をシリカゲルCCによって精製することで、白色固形物として表題化合物（１．１ｇ、６１％）を得た。LCMS（M+H）⁺＝５１１．３．

【０５９２】

工程７－５、１－[２－シアノ－４－（トリフルオロメチル）フェニル]－４－{２’－エトキシ－[２，３’－ビピリジン]－５－イル}ピペリジン－４－カルボン酸の調製：EtOHと水（２：１，１２ｍＬ）の混合溶媒中のメチル１－[２－シアノ－４－（トリフルオロメチル）フェニル]－４－{２’－エトキシ－[２，３’－ビピリジン]－５－イル}ピペリジン－４－カルボキシレート（１．４ｇ、２．７ｍｍｏｌ）の懸濁液に、水酸化リチウム（０．６０ｇ、２５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を６０℃で２時間加熱した。混合物を濃縮することで、有機物を取り除き、水性の残渣を１Ｎ HCl（aq）でpH ６－７に調節した。溶液をEtOAc（３×）で抽出し、組み合わせた有機物を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮乾固することで、淡黄色固形物として表題化合物（１．２ｇ、８８％）を得た。LCMS（M+H）⁺＝４９７．３．

【０５９３】

工程 7-6、1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-N-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミドの調製：DMF (1 mL) 中の 1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}ピペリジン-4-カルボン酸 (60 mg、0.12 mmol) と HATU (55 mg、0.14 mmol) の溶液に、DIEA (94 mg、0.73 mmol) を添加した。5 分間室温で撹拌した後に、(3R)-1-メチルピロリジン-3-アミンジヒドロクロリド (31 mg、0.18 mmol) を上記の HATU 活性化溶液に添加した。混合物を 1 時間室温で撹拌し、逆相 C18 によって精製することで、白色固形物として表題化合物 (42 mg、56%) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 579.3. [0594]

10

以下の化合物を、様々な工程で適切な置換試薬および基材を用いて、実施例 7 と同様に調製した。

[0595]

[表 8]

化合物番号	MS (M+H) ⁺
1-11	579.3
1-15	567.4
1-18	579.3
1-19	565.3
1-20	605.3
1-41	595.3
1-45	597.2

化合物番号	MS (M+H) ⁺
1-46	595.2
1-48	597.2
1-166	564.5
1-176	535.5
1-178	565.7
1-179	565.4

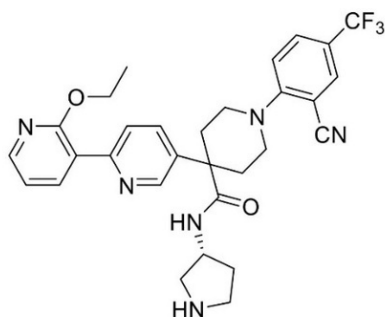
20

[0596]

実施例 8：1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-N-[(3R)-ピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド (化合物 1-10)

[0597]

[化 150]



30

[0598]

工程 8-1、tert-ブチル (3R)-3-{1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}ピペリジン-4-アミド}ピロリジン-1-カルボキシレートの調製：DMF (1 mL) 中の工程 7-5 からの 1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}ピペリジン-4-カルボン酸 (60 mg、0.10 mmol) と HATU (58 mg、0.15 mmol) の溶液に、DIEA (0.10 mL、0.57 mmol) を添加した。5 分間室温で撹拌した後に、tert-ブチル (3R)-3-アミノピロリジン-1-カルボキシレート (45 mg、0.

40

50

24 mmol) を、上記の HATU 活性化溶液に添加した。混合物を 1 時間室温で攪拌し、逆相 CC によって精製することで、薄茶色油として表題化合物 (69 mg、100%) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 665.3.

【0599】

工程 8-2、1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-N-[(3R)-ピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミドの調製：DCM (4 mL) 中の tert-ブチル (3R)-3-{1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}ピペリジン-4-アミド}ピロリジン-1-カルボキシレート (69 mg、0.10 mmol) の溶液に、TFA (1 mL) を添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を濃縮乾固し、残渣を逆相 CC によって精製することで、薄茶色油として表題化合物 (32 mg、51%) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 565.3.

10

【0600】

以下の化合物を、様々な工程で適切な置換試薬および基材を用いて、実施例 8 と同様に調製した。

【0601】

【表 9】

化合物番号	MS (M+H) ⁺
1-12	565.3
1-13	539.3
1-14	553.3
1-16	553.3
1-17	569.3

化合物番号	MS (M+H) ⁺
1-28	569.2
1-44	583.3
1-47	583.3
1-21	565.3

20

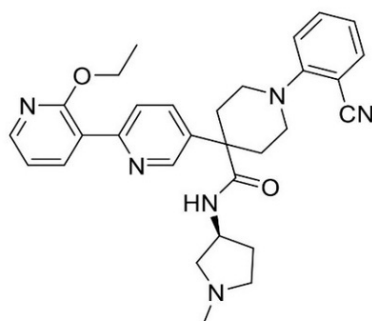
【0602】

実施例 9：1-(2-シアノフェニル)-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド (化合物 1-32)

30

【0603】

【化 151】



40

【0604】

工程 9-1、エチル 1-ベンジル-4-(6-クロロピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキシレートの調製：0℃の DMF (100 mL) 中のエチル 6-クロロピリジン-3-カルボキシレート (9.5 g、48 mmol) の溶液に、鉍油 (3.4 g、0.14 mol) 中の 60% 水素化ナトリウムを少量ずつ添加した。混合物を 0.5 時間 0℃で攪拌した。これに、ベンジルビス(2-ブロモエチル)アミン (8.3 g、26 mmol) を添加し、混合物を 2 時間室温で攪拌した。混合物を水でクエンチし、EtOAc (3 x) で抽出した。組み合わせた有機物を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮乾固し

50

た。残渣をシリカゲルCCによって精製することで、黄色油として表題化合物（12 g、70%）を得た。LCMS (M+H)⁺=359.2.

【0605】

工程9-2、エチル1-ベンジル-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}ピペリジン-4-カルボキシレートの調製：窒素下にて1,4-ジオキサン（50 mL）および水（5 mL）中のエチル1-ベンジル-4-(6-クロロピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキシレート（5.0 g、14 mmol）の懸濁液に、炭酸カリウム（5.8 g、42 mmol）、（2-エトキシピリジン-3-イル）ボロン酸（3.5 g、21 mmol）、およびPd(dtbpf)Cl₂（0.91 g、1.4 mmol）を添加した。混合物を90℃で2時間加熱した。混合物を水でクエンチし、EtOAc（3x）で抽出した。組み合わせた有機物を濃縮乾固し、残渣をシリカゲルCCによって精製することで、黄色固形物として表題化合物（5.5 g、89%）を得た。LCMS (M+H)⁺=446.3.

10

【0606】

工程9-3、1-ベンジル-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}ピペリジン-4-カルボン酸の調製：EtOHと水（2:1、45 mL）の混合溶媒中のエチル1-(4-クロロ-2-シアノフェニル)-4-[6-(2-エトキシフェニル)ピリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキシレート（2.0 g、4.5 mmol）の懸濁液に、水酸化リチウム（1.1 g、46 mmol）を添加した。混合物を60℃で1時間加熱した。混合物を水で希釈し、3N HCl(aq)を用いてpH 6-7に調節した。混合物をEtOAc（3X）で抽出し、組み合わせた有機物を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮乾固することで、黄色油として表題化合物（1.5 g、80%）を得た。LCMS (M+H)⁺=418.1.

20

【0607】

工程9-4、1-ベンジル-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミドの調製：DMF（12 mL）中の1-ベンジル-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}ピペリジン-4-カルボン酸（1.2 g、2.9 mmol）およびHATU（1.1 g、2.9 mmol）の溶液に、DIEA（1.5 mL、8.5 mmol）を添加した。5分間室温で攪拌した後に、(3S)-1-メチルピロリジン-3-アミン（0.30 g、3.0 mmol）を上記のHATU活性化溶液に添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を水でクエンチし、EtOAc（3x）で抽出した。組み合わせた有機物を濃縮乾固し、残渣をシリカゲルCCによって精製することで、黄色油として表題化合物（1.1 g、77%）を得た。LCMS (M+H)⁺=500.4.

30

【0608】

工程9-5、4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミドの調製：MeOH（20 mL）中の1-ベンジル-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド（1.1 g、2.2 mmol）の溶液に、10重量%のパラジウム炭素（0.23 g）と20重量%のPd(OH)₂炭素（0.31 g）を添加した。混合物に水素（g）を加え、1時間室温で攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮乾固することで、白色油として表題の化合物（0.70 g、78%）を得た。LCMS (M+H)⁺=410.3.

40

【0609】

工程9-6、1-(2-シアノフェニル)-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミドの調製：DMSO（1 mL）中の4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド（45 mg、0.11 mmol）と2-フルオロベンゾニトリ

50

ル (40 mg、0.33 mmol) の溶液に、DIEA (28 mg、0.22 mmol) を添加した。混合物を 120℃ で 1 時間加熱した。混合物を逆相 CC によって精製することで、白色固形物として表題化合物 (18 mg、31%) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 511.2.

【0610】

以下の化合物を、様々な工程で適切な置換試薬および基質を用いて、実施例 9 と同様に調製した。

【0611】

【表 10】

化合物番号	MS (M+H) ⁺
1-34	545.2
1-35	555.3
1-36	553.2
1-37	561.3
1-38	579.2
1-39	595.2

化合物番号	MS (M+H) ⁺
1-40	536.2
1-42	580.3
1-59	575.3
1-150	588.4
1-308	585.3
1-311	571.3

10

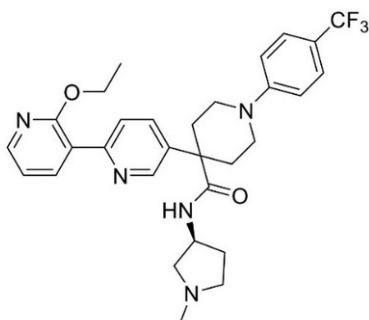
【0612】

実施例 10: 4- {2'-エトキシ- [2, 3'-ビピリジン] -5-イル} -N- [(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル] -1- [4-(トリフルオロメチル) フェニル] ピペリジン-4-カルボキサミド (化合物 1-33)

20

【0613】

【化 152】



30

【0614】

工程 10-1、4- {2'-エトキシ- [2, 3'-ビピリジン] -5-イル} -N- [(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル] -1- [4-(トリフルオロメチル) フェニル] ピペリジン-4-カルボキサミドホルメートの調製: 窒素下の 4- {2'-エトキシ- [2, 3'-ビピリジン] -5-イル} -N- [(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド (40 mg、0.098 mmol)、1-ブロモ-4-(トリフルオロメチル) ベンゼン (33 mg、0.115 mmol)、XPhos (17 mg、0.020 mmol)、Pd₂(dba)₃ (9.0 mg、0.0098 mmol)、およびナトリウム tert-ブトキシド (28 mg、0.29 mmol) の混合物に、トルエン (1 mL) を添加した。混合物を 80℃ で 1 時間加熱した。混合物を濾過し、濾液を乾燥するまで濃縮した。残渣を逆相 CC によって精製することで、黄色油として表題化合物 (25 mg、43%) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 554.2.

40

【0615】

以下の化合物を、様々な工程で適切な置換試薬および基質を用いて、実施例 10 と同様に調製した。

【0616】

50

【表 1 1】

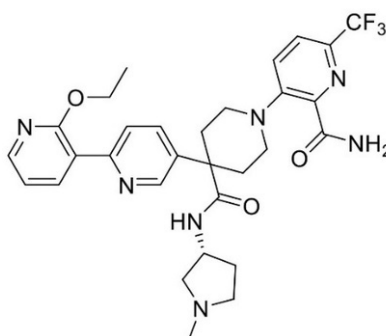
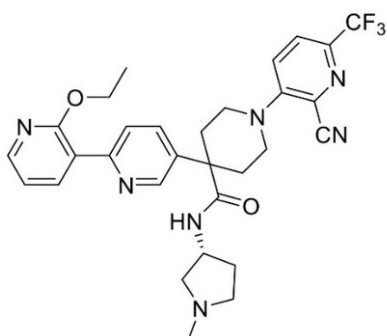
化合物番号	MS (M+H) ⁺
1-154	592.2
1-155	591.2
1-156	571.2
1-186	572.3

【0 6 1 7】

実施例 11：1- [2-シアノ-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -4- {2'-エトキシ- [2, 3'-ビピリジン] -5-イル} -N- [(3R) -1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド、および、3- (4- {2'-エトキシ- [2, 3'-ビピリジン] -5-イル} -4- { [(3R) -1-メチルピロリジン-3-イル] カルバモイル} ピペリジン-1-イル) -6- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-カルボキサミド (化合物 1-24 および 1-25)

【0 6 1 8】

【化 1 5 3】



【0 6 1 9】

工程 11-1、エチル 4- {2'-エトキシ- [2, 3'-ビピリジン] -5-イル} ピペリジン-4-カルボキシレートの調製：MeOH (100 mL) 中のエチル 1-ベンジル-4- {2'-エトキシ- [2, 3'-ビピリジン] -5-イル} ピペリジン-4-カルボキシレート (2.0 g、4.5 mmol) の溶液に、10 重量%のパラジウム炭素 (100 mg) と 20 重量%の Pd(OH)₂ 炭素 (100 mg) を添加した。混合物を水素下 (3 バー) にて 3 時間室温で撹拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮乾固することで、淡黄色油として表題の化合物 (1.0 g、62%) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 356.2.

【0 6 2 0】

工程 11-2、エチル 1- [2-シアノ-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -4- {2'-エトキシ- [2, 3'-ビピリジン] -5-イル} ピペリジン-4-カルボキシレートの調製：DMSO (5 mL) 中のエチル 4- {2'-エトキシ- [2, 3'-ビピリジン] -5-イル} ピペリジン-4-カルボキシレート (0.2 g、0.6 mmol) と 3-フルオロ-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-カルボニトリル (0.16 g、0.84 mmol) の溶液に、DIEA (0.4 mL、2 mmol) を添加した。混合物を 60℃ で 2 時間加熱した。混合物を逆相 C18 によって精製することで、淡黄色油として表題化合物 (0.21 g、70%) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 526.5.

【0 6 2 1】

工程 11-3、1- [2-シアノ-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -4- {2'-エトキシ- [2, 3'-ビピリジン] -5-イル} ピペリジン-4-カルボ

ン酸、および、1-[2-カルバモイル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}ピペリジン-4-カルボン酸の調製：EtOHと水(2:1, 6 mL)の混合溶媒中のエチル1-[2-シアノ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}ピペリジン-4-カルボキシレート(0.21 g, 0.40 mmol)の懸濁液に、水酸化リチウム(0.10 g, 4.2 mmol)を添加した。混合物を60℃で1時間加熱した。混合物を1N HCl(aq)を用いてpH 6-7に調節した。溶液をEtOAc(3X)で抽出し、組み合わせた有機物を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮乾固することで、淡黄色固形物として47:53の比で表題化合物(0.17 g)の混合物を得た。LCMS (M+H)⁺=498.3 & 516.3。
【0622】

10

工程11-4、1-[2-シアノ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-N-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、および、3-(4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-4-{[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル]カルバモイル}ピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミドの調製：DMF(1 mL)中の1-[2-シアノ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}ピペリジン-4-カルボン酸、および、1-[2-カルバモイル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}ピペリジン-4-カルボン酸との混合物の溶液に、DIEA(0.1 mL, 0.8 mmol)を添加した。5分間室温で撹拌した後に、(3R)-1-メチルピロリジン-3-アミン(64 mg, 0.64 mmol)を上記のHATU活性化溶液に添加した。混合物を1時間室温で撹拌し、逆相CCによって精製することで、白色固形物として第1の表題化合物(32 mg, 33%収率)；LCMS (M+H)⁺=580.3、白色固形物として第2の表題化合物(44 mg, 43%)；LCMS (M+H)⁺=598.3を得た。

20

【0623】

以下の化合物を、様々な工程で適切な置換試薬および基質を用いて、実施例1と同様に調製した。

30

【0624】

【表12】

化合物番号	MS (M+H) ⁺
1-26	580.3
1-27	598.3

【0625】

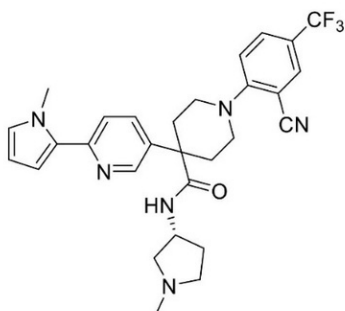
実施例12：1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]-N-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド(化合物1-88)

40

【0626】

50

【化 1 5 4】



10

【0 6 2 7】

工程 1 2 - 1、メチル 4 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキシレートの調製：0℃の D C M (3 0 m L) 中の工程 7 - 1 からのメチル 1 - ベンジル - 4 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキシレート (2 . 9 g 、 8 . 4 m m o l) の溶液に、クロロエチルクロロホルメート (2 . 3 m L 、 2 1 m m o l) を添加した。混合物を 2 時間室温で攪拌し、その後、M e O H (1 5 m L) を加えた。結果として得られた混合物を 2 時間還流で加熱した。混合物は濃縮乾固して、残渣をヘキサンおよびエーテル (5 : 1 、 4 0 m L) の混合溶媒で粉碎した。固形物を真空濾過によって集めることで、白色固形物として表題化合物 (1 . 7 g 、 7 9 %) を得た。L C M S (M + H) ⁺ = 2 5 5 . 0 .

20

【0 6 2 8】

工程 1 2 - 2、メチル 4 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) - 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピペリジン - 4 - カルボキシレートの調製：D M S O (1 7 m L) 中のメチル 4 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキシレート (1 . 7 g 、 6 . 7 m m o l) および 2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル (1 . 3 g 、 7 . 0 m m o l) の溶液に、D I E A (3 . 6 m L 、 2 1 m m o l) を添加した。混合物を 6 0℃で 2 時間加熱した。混合物を 1 0 % のクエン酸 (a q) (5 0 m L) で希釈し、E t O A c (3 X) で抽出した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、濃縮乾固した。固形物をヘキサンで粉碎して、固形物を真空濾過によって集めることで、白色固形物として表題化合物 (1 . 8 g 、 6 4 %) を得た。L C M S (M + H) ⁺ = 4 2 4 . 0 .

30

【0 6 2 9】

工程 1 2 - 3、4 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) - 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピペリジン - 4 - カルボン酸の調製：E t O H と水 (2 : 1 、 2 2 . 5 m L) の混合溶媒中のメチル 4 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) - 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピペリジン - 4 - カルボキシレート (1 . 8 g 、 4 . 2 m m o l) の懸濁液に、水酸化リチウム (1 . 0 g 、 4 2 m m o l) を添加した。混合物を 6 0℃で 2 時間加熱した。混合物を 1 N H C l (a q) を用いて p H 6 - 7 に調節した。溶液を E t O A c (3 X) で抽出し、組み合わせた有機物を無水 N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、濃縮乾固した。残渣を逆相 C C により精製することで、オフホワイトの固形物として表題化合物 (1 . 5 g 、 8 3 %) を得た。L C M S (M + H) ⁺ = 4 0 9 . 9 .

40

【0 6 3 0】

工程 1 2 - 4、4 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) - 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(3 R) - 1 - メチルピロリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミドの調製：D M F (1 m L) 中の 4 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) - 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピペリジン - 4 - カルボン酸 (5 0 0 m g 、 1 . 2 2 m m o l) と H A T U (6 5 0 m g 、 1 . 7 1 m m o l) の溶液に、D I E A (0 . 4 3 m L 、 2 . 4 m m o l) を添加した。5 分間室温

50

で撹拌した後に、(3R)-1-メチルピロリジン-3-アミン(183mg、1.83mmol)を上記のHATU活性化溶液に添加した。混合物を10分間室温で撹拌し、逆相CCによって精製することで、オフホワイト色の固形物として表題化合物(483mg、80.5%)を得た；LCMS (M+H)⁺=492.0.

【0631】

工程12-5、1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]-N-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミドの調製：密封されたチューブ内の4-(6-クロロピリジン-3-イル)-1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド(30.0mg、0.0610mmol)、1-メチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピロール(63.1mg、0.305mmol)、Pd(amphos)Cl₂(17.3mg、0.0244mmol)および炭酸カリウム(25.3mg、0.183mmol)の混合物に、1,4-ジオキサン(2mL)と水(0.3mL)を添加した。窒素(g)をバブリングし、結果として得られた混合物を2時間100℃で加熱した。混合物を水でクエンチし、EtOAc(2X)で抽出した。組み合わせた有機物を濃縮乾固し、残渣を逆相CCによって精製することで、オフホワイト色の固形物として表題化合物(9.1mg、28%)を得た。LCMS (M+H)⁺=537.5.

【0632】

以下の化合物を、様々な工程で適切な置換試薬および基質を用いて、実施例12と同様に調製した。

【0633】

【表13】

化合物番号	MS (M+H) ⁺
1-43	538.5
1-52	564.5
1-80	570.3
1-83	570.3
1-84	598.4
1-89	590.5
1-105	550.7
1-114	600.5

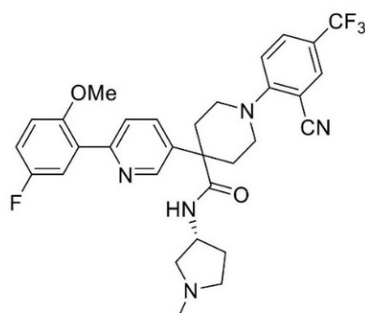
化合物番号	MS (M+H) ⁺
1-115	537.5
1-116	538.6
1-137	573.5
1-153	562.5
1-157	539.5
1-158	563.6
1-160	546.2
1-173	530.2

【0634】

実施例13：1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル]-N-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド(化合物1-81)

【0635】

【化155】



10

20

30

40

50

【0636】

工程13-1、1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル]-N-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミドの調製：密封されたチューブ内の工程12-4からの4-(6-クロロピリジン-3-イル)-1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド(30.0mg、0.0610mmol)、(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)ボロン酸(51.8mg、0.305mmol)、Pd(dtbpf)Cl₂(15.9mg、0.0244mmol)、および炭酸カリウム(25.3mg、0.183mmol)の混合物に、1,4-ジオキサン(2mL)と水(0.3mL)を添加した。窒素(g)をバブリングし、結果として得られた混合物を3時間80℃で加熱した。混合物を水でクエンチし、EtOAc(2X)で抽出した。組み合わせた有機物を濃縮乾固し、残渣を逆相CCCによって精製することで、茶色の固形物として表題化合物(17.2mg、48.5%)を得た。LCMS (M+H)⁺=582.2.

10

【0637】

以下の化合物を、様々な工程で適切な置換試薬および基質を用いて、実施例13と同様に調製した。

【0638】

【表14】

20

化合物番号	MS (M+H) ⁺
1-31	578.2
1-53	576.3
1-54	574.4
1-55	564.5
1-60	562.5
1-61	570.3
1-62	552.2
1-63	592.5
1-64	552.4
1-65	570.3
1-66	548.7
1-67	614.3
1-68	570.3
1-69	596.5
1-70	594.4
1-71	618.5
1-72	596.3
1-73	588.1
1-74	552.4

化合物番号	MS (M+H) ⁺
1-77	602.4
1-78	559.4
1-79	578.4
1-82	582.3
1-85	601.5
1-86	583.2
1-87	600.4
1-98	565.5
1-99	566.5
1-112	554.4
1-113	574.7
1-117	576.7
1-118	563.5
1-129	568.5
1-130	578.4
1-138	554.1
1-148	577.5
1-151	584.2
1-177	549.5

30

【0639】

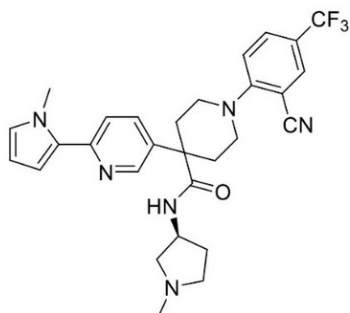
実施例14：1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド(化合物1-100)

【0640】

40

50

【化 1 5 6】



10

【0 6 4 1】

工程 1 4-1、4-(6-クロロピリジン-3-イル)-1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミドの調製：DMF (1 mL) 中の工程 1 2-3 からの 4-(6-クロロピリジン-3-イル)-1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-4-カルボン酸 (1.00 g、2.44 mmol) と HATU (1.21 g、3.17 mmol) の溶液に、DIEA (0.85 mL、4.9 mmol) を添加した。5 分間室温で撹拌した後に、(3S)-1-メチルピロリジン-3-アミン (367 mg、3.66 mmol) を上記の HATU 活性化溶液に添加した。混合物を 10 分間室温で撹拌し、逆相 CC によって精製することで、薄茶色の固形物として表題化合物 (1.14 g、94.6%) を得た；LCMS (M+H)⁺ = 492.2.

20

【0 6 4 2】

工程 1 4-2、1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミドの調製：密封されたチューブ内の 4-(6-クロロピリジン-3-イル)-1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド (90.0 mg、0.183 mmol)、1-メチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピロール (189 mg、0.915 mmol)、Pd(amphos)Cl₂ (51.8 mg、0.0732 mmol)、炭酸カリウム (75.9 mg、0.549 mmol) の混合物に、1,4-ジオキサン (3 mL) と水 (0.3 mL) を添加した。窒素 (g) をバブリングし、結果として得られた混合物を 2 時間 100 °C で加熱した。混合物を水でクエンチし、EtOAc (2 X) で抽出した。組み合わせた有機物を濃縮乾固し、残渣を逆相 CC によって精製することで、オフホワイト色の固形物として表題化合物 (23.5 mg、23.9%) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 537.6.

30

【0 6 4 3】

以下の化合物を、様々な工程で適切な置換試薬および基質を用いて、実施例 1 4 と同様に調製した。いくつかの例は最終工程で脱保護を必要としない。

40

【0 6 4 4】

【表 1 5】

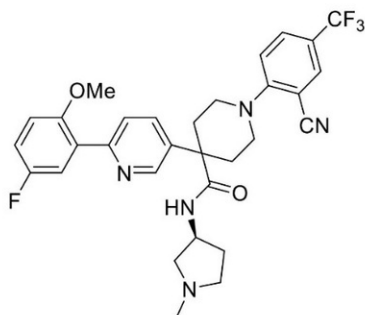
化合物番号	MS (M+H) ⁺
1-119	570.4
1-120	538.6
1-143	523.6
1-146	582.3

化合物番号	MS (M+H) ⁺
1-147	568.3
1-149	539.2
1-187	563.3
1-188	563.2

【0 6 4 5】

50

実施例 15：1-〔2-シアノ-4-（トリフルオロメチル）フェニル〕-4-〔6-（5-フルオロ-2-メトキシフェニル）ピリジン-3-イル〕-N-〔（3S）-1-メチルピロリジン-3-イル〕ピペリジン-4-カルボキサミド（化合物 1-102）
 【0646】
 【化157】



10

【0647】

工程 15-1、1-〔2-シアノ-4-（トリフルオロメチル）フェニル〕-4-〔6-（5-フルオロ-2-メトキシフェニル）ピリジン-3-イル〕-N-〔（3S）-1-メチルピロリジン-3-イル〕ピペリジン-4-カルボキサミドの調製：密封されたチューブ内の工程 14-1 からの 4-（6-クロロピリジン-3-イル）-1-〔2-シアノ-4-（トリフルオロメチル）フェニル〕-N-〔（3S）-1-メチルピロリジン-3-イル〕ピペリジン-4-カルボキサミド（60.0 mg、0.122 mmol）、（5-フルオロ-2-メトキシフェニル）ボロン酸（104 mg、0.610 mmol）、Pd(dtbpf)Cl₂（31.8 mg、0.0488 mmol）、および炭酸カリウム（50.6 mg、0.366 mmol）の混合物に、1,4-ジオキサン（2 mL）と水（0.3 mL）を添加した。窒素（g）をバブリングし、結果として得られた混合物を 3 時間 80℃で加熱した。混合物を水でクエンチし、EtOAc（2X）で抽出した。組み合わせた有機物を濃縮乾固し、残渣を逆相 CC によって精製することで、茶色の固形物として表題化合物（41.9 mg、59%）を得た。LCMS (M+H)⁺ = 582.4.

20

30

【0648】

以下の化合物を、様々な工程で適切な置換試薬および基質を用いて、実施例 15 と同様に調製した。

【0649】

【表 16】

化合物番号	MS (M+H) ⁺
1-30	578.2
1-101	578.2
1-103	576.3
1-104	562.4
1-121	574.5
1-122	554.4

40

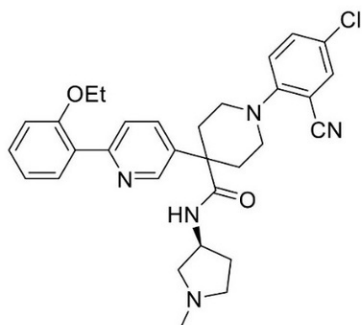
【0650】

実施例 16：1-（4-クロロ-2-シアノフェニル）-4-〔6-（2-エトキシフェニル）ピリジン-3-イル〕-N-〔（3S）-1-メチルピロリジン-3-イル〕ピペリジン-4-カルボキサミド（化合物 1-90）

【0651】

50

【化 1 5 8】



10

【0 6 5 2】

工程 1 6 - 1、エチル 1 - ベンジル - 4 - [6 - (2 - エトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキシレートの調製：窒素下の 1, 4 - ジオキサン (50 mL) および水 (5 mL) 中の工程 9 - 1 からエチル 1 - ベンジル - 4 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキシレート (4.2 g、12 mmol) の懸濁液に、炭酸カリウム (3.2 g、23 mmol)、(2 - エトキシフェニル) ボロン酸 (2.9 g、17 mmol)、および Pd (d t b p f) Cl₂ (0.30 g、0.46 mmol) を添加した。混合物を 90 °C で 2 時間加熱した。混合物を水でクエンチし、EtOAc (2 X) で抽出した。組み合わせた有機物を濃縮乾固し、残渣をシリカゲル CC によって精製することで、黄色固形物として表題化合物 (4.0 g、77%) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 445.2.

20

【0 6 5 3】

工程 1 6 - 2、エチル 4 - [6 - (2 - エトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキシレートの調製：MeOH (50 mL) 中のエチル 1 - ベンジル - 4 - [6 - (2 - エトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキシレート (3.5 g、7.9 mmol) の溶液に、10 重量% のパラジウム炭素 (160 mg) と 20 重量% の Pd (OH)₂ 炭素 (160 mg) を添加した。混合物に水素 (g) を加え、16 時間室温で撹拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮乾固することで、黄色油として表題の化合物 (2.4 g、86%) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 355.2.

30

【0 6 5 4】

工程 1 6 - 3、エチル 1 - (4 - クロロ - 2 - シアノフェニル) - 4 - [6 - (2 - エトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキシレートの調製：窒素下のエチル 4 - [6 - (2 - エトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキシレート (400 mg、1.13 mmol)、2 - ブロモ - 5 - クロロベンゾニトリル (320 mg、1.48 mmol)、XPhos (33.3 mg、0.0699 mmol)、Pd₂ (dba)₃ · CHCl₃ (35.0 mg、0.0338 mmol)、および炭酸セシウム (735 mg、2.26 mmol) の混合物に、トルエン (5 mL) を添加した。混合物を 90 °C で 2 時間加熱した。混合物を濾過し、濾液を乾燥するまで濃縮した。残渣をシリカゲル CC によって精製することで、黄色油として表題化合物 (290 mg、52.4%) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 490.3.

40

【0 6 5 5】

工程 1 6 - 4、1 - (4 - クロロ - 2 - シアノフェニル) - 4 - [6 - (2 - エトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボン酸の調製：EtOH と水 (5 : 1、6 mL) の混合溶媒中のエチル 1 - (4 - クロロ - 2 - シアノフェニル) - 4 - [6 - (2 - エトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキシレート (290 mg、0.59 mmol) の懸濁液に、水酸化リチウム (72 mg、3.0 mmol) を添加した。混合物を 60 °C で 2 時間加熱した。混合物を水で希釈し、1 N HCl (aq) を用いて pH 6 - 7 に調節した。混合物を EtOAc (3 X) で抽出し、組み合わせた有機物を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮乾固することで、黄色固形物とし

50

て表題化合物（250mg、91.4%）を得た。LCMS (M+H)⁺ = 462.3. 【0656】

工程16-5、1-(4-クロロ-2-シアノフェニル)-4-[6-(2-エトキシフェニル)ピリジン-3-イル]-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミドの調製：DMF（0.6mL）中の1-(4-クロロ-2-シアノフェニル)-4-[6-(2-エトキシフェニル)ピリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボン酸（50mg、0.11mmol）およびHATU（49mg、0.13mmol）の溶液に、DIEA（84mg、0.65mmol）を添加した。5分間室温で攪拌した後に、(3S)-1-メチルピロリジン-3-アミン（14mg、0.14mmol）を上記のHATU活性化溶液に添加した。混合物を1時間室温で攪拌し、逆相CCによって精製することで、白色固形物として表題化合物（31mg、48%）を得た。LCMS (M+H)⁺ = 544.3.

【0657】

以下の化合物を、様々な工程で適切な置換試薬および基質を用いて、実施例16と同様に調製した。

【0658】

【表17】

化合物番号	MS (M+H) ⁺
1-93	530.3
1-141	588.3
1-144	573.2
1-145	571.3
1-167	579.2
1-172	572.2
1-281	504.3
1-282	534.3
1-283	520.3
1-284	578.3
1-285	563.3
1-286	579.3
1-287	564.3
1-288	594.3
1-289	577.3
1-290	563.3
1-291	593.3
1-292	579.3
1-293	549.3
1-294	565.3
1-295	560.3

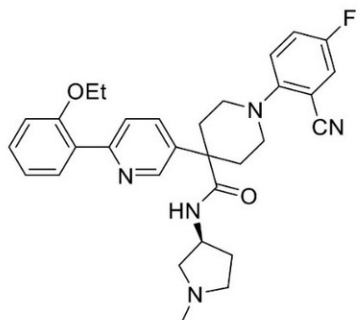
化合物番号	MS (M+H) ⁺
1-296	576.3
1-297	532.3
1-298	518.3
1-299	580.3
1-300	564.3
1-301	550.3
1-302	580.3
1-303	566.3
1-304	536.3
1-305	522.3
1-306	546.3
1-307	562.3
1-309	552.3
1-310	538.3
1-312	592.3
1-315	578.4
1-317	574.4
1-318	556.3
1-321	560.3
1-322	542.2

【0659】

実施例17：1-(2-シアノ-4-フルオロフェニル)-4-[6-(2-エトキシフェニル)ピリジン-3-イル]-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド（化合物1-96）

【0660】

【化 1 5 9】



10

【0 6 6 1】

工程 1 7 - 1、1 - ベンジル - 4 - [6 - (2 - エトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボン酸の調製：EtOH と水 (5 : 1、6 mL) の混合溶媒中の工程 1 6 - 1 からのエチル 1 - ベンジル - 4 - [6 - (2 - エトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキシレート (500 mg、1.12 mmol) の懸濁液に、水酸化リチウム (269 mg、11.2 mmol) を添加した。混合物を 60℃ で 1 時間加熱した。混合物を水で希釈し、1 N HCl (aq) を用いて pH 6 - 7 に調節した。混合物を EtOAc (3 X) で抽出し、組み合わせた有機物を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮乾固することで、黄色油として表題化合物 (450 mg、96.1%) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 417.3.

20

【0 6 6 2】

工程 1 7 - 2、1 - ベンジル - 4 - [6 - (2 - エトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] - N - [(3S) - 1 - メチルピロリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミドの調製：DMF (5 mL) 中の 1 - ベンジル - 4 - [6 - (2 - エトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボン酸 (450 mg、1.08 mmol) および HATU (430 mg、1.13 mmol) の溶液に、DIEA (450 mg、3.48 mmol) を添加した。5 分間室温で攪拌した後に、(3S) - 1 - メチルピロリジン - 3 - アミン (130 mg、1.30 mmol) を上記の HATU 活性化溶液に添加した。混合物を 1 時間室温で攪拌し、逆相 CC によって精製することで、黄色固形物として表題化合物 (450 mg、83.5%) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 499.4.

30

【0 6 6 3】

工程 1 7 - 3、4 - [6 - (2 - エトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] - N - [(3S) - 1 - メチルピロリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミドの調製：MeOH (30 mL) 中の 1 - ベンジル - 4 - [6 - (2 - エトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] - N - [(3S) - 1 - メチルピロリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド (430 mg、0.862 mmol) の溶液に、10 重量%のパラジウム炭素 (20 mg) と 20 重量%の Pd(OH)₂ 炭素 (20 mg) を添加した。混合物に水素 (g) を加え、2 時間室温で攪拌した。混合物を濾過し、濾液を乾燥するまで濃縮した。残渣を逆相 CC によって精製することで、無色の油として表題化合物 (360 mg、79.9%) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 409.3.

40

【0 6 6 4】

工程 1 7 - 4、1 - (2 - シアノ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - [6 - (2 - エトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] - N - [(3S) - 1 - メチルピロリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミドの調製：窒素下の 4 - [6 - (2 - エトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] - N - [(3S) - 1 - メチルピロリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド (60 mg、0.15 mmol)、2 - ブロモ - 5 - フルオロベンゾニトリル (50 mg、0.25 mmol)、XPhos (7.0 mg、0.015 mmol)、Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (15 mg、0.014 mmol)、およびナトリウム tert - ブトキシド (45 mg、0.47 mmol) の混合物に、トルエン (

50

2 mL) を添加した。混合物を 100℃で 4 時間加熱した。混合物を濾過し、濾液を乾燥するまで濃縮した。残渣を逆相 CC によって精製することで、白色固形物として表題化合物 (8.5 mg、10%) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 528.3.

【0665】

以下の化合物を、様々な工程で適切な置換試薬および基質を用いて、実施例 17 と同様に調製した。

【0666】

【表 18】

化合物番号	MS (M+H) ⁺
1-95	553.2
1-97	587.3
1-111	562.3

10

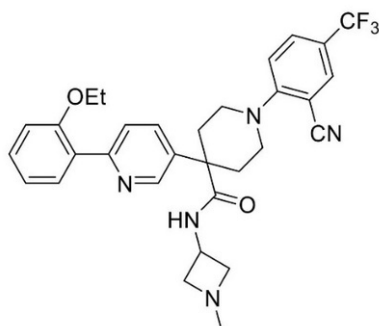
【0667】

実施例 18: 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (2-エトキシフェニル) ピリジン-3-イル] -N- (1-メチルアゼチジン-3-イル) ピペリジン-4-カルボキサミド (化合物 1-76)

【0668】

【化 160】

20



30

【0669】

工程 18-1、エチル 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (2-エトキシフェニル) ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキシレートの調製: DMSO (5 mL) 中の工程 16-2 からエチル 4- [6- (2-エトキシフェニル) ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキシレート (0.38 g、1.1 mmol) および 2-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) ベンズニトリル (0.31 g、1.6 mmol) の溶液に、DIEA (0.55 mL、3.2 mmol) を添加した。混合物を 60℃で 2 時間加熱した。混合物を水でクエンチし、EtOAc (3 x) で抽出した。組み合わせた有機物を濃縮乾固し、残渣を逆相 CC によって精製することで、淡黄色油として表題化合物 (0.41 g、73%) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 524.2.

40

【0670】

工程 18-2、1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (2-エトキシフェニル) ピリジン-3-イル] -N- (1-メチルアゼチジン-3-イル) ピペリジン-4-カルボキサミドの調製: 窒素下の THF (0.5 mL) 中のエチル 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (2-エトキシフェニル) ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキシレート (70 mg、0.13 mmol) および 1-メチルアゼチジン-3-アミン (20 mg、0.23 mmol) の溶液に、THF (0.7 mL、0.7 mmol) 中の 1M の LiHMDS を添加した。混合物を室温で 40 分間撹拌した。混合物を飽和 NH₄Cl (aq) でクエンチし、E

50

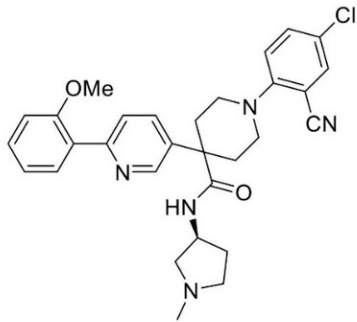
t O A c (3 X) で抽出した。組み合わせた有機物を濃縮乾固し、残渣を逆相 C C によって精製することで、白色固形物として表題化合物 (2 9 m g 、 3 6 %) を得た。L C M S (M + H) ⁺ = 5 6 4 . 3 .

【 0 6 7 1 】

実施例 1 9 : 1 - (4 - クロロ - 2 - シアノフェニル) - 4 - [6 - (2 - メトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] - N - [(3 S) - 1 - メチルピロリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド (化合物 1 - 9 1)

【 0 6 7 2 】

【 化 1 6 1 】



10

【 0 6 7 3 】

工程 1 9 - 1 、エチル 1 - ベンジル - 4 - [6 - (2 - メトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキシレートの調製：窒素下の工程 9 - 1 からエチル 1 - ベンジル - 4 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキシレート (4 0 0 m g 、 1 . 1 1 m m o l) 、 (2 - メトキシフェニル) ボロン酸 (2 0 0 m g 、 1 . 3 2 m m o l) 、 P d (a m p h o s) C l ₂ (6 0 m g 、 0 . 0 8 5 m m o l) 、および炭酸カリウム (4 5 0 m g 、 3 . 2 6 m m o l の混合物に、1 , 4 - ジオキサン (5 m L) および水 (0 . 5 m L) を添加した。混合物を 9 0 ° C で 2 時間加熱した。混合物を水でクエンチし、E t O A c (2 X) で抽出した。組み合わせた有機物を濃縮乾固し、残渣をシリカゲル C C によって精製することで、黄色油として表題化合物 (4 5 0 m g 、 9 3 . 8 %) を得た。L C M S (M + H) ⁺ = 4 3 1 . 2 .

20

【 0 6 7 4 】

工程 1 9 - 2 、エチル 4 - [6 - (2 - メトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキシレートの調製：M e O H (3 0 m L) 中のエチル 1 - ベンジル - 4 - [6 - (2 - メトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキシレート (4 4 0 m g 、 1 . 0 2 m m o l) の溶液に、1 0 重量 % のパラジウム炭素 (4 0 m g) と 2 0 重量 % の P d (O H) ₂ 炭素 (4 0 m g) を添加した。混合物に水素 (g) を加え、2 時間室温で撹拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮乾固することで、薄茶色固形物として表題の化合物 (2 6 0 m g 、 7 4 . 8 %) を得た。L C M S (M + H) ⁺ = 3 4 1 . 2 .

30

【 0 6 7 5 】

工程 1 9 - 3 、1 - (4 - クロロ - 2 - シアノフェニル) - 4 - [6 - (2 - メトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボン酸の調製：窒素下のエチル 4 - [6 - (2 - メトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキシレート (1 8 0 m g 、 0 . 5 2 9 m m o l) 、2 - ブロモ - 5 - クロロベンズニトリル (1 8 0 m g 、 0 . 8 3 2 m m o l) 、X P h o s (3 0 m g 、 0 . 0 6 3 m m o l) 、P d ₂ (d b a) ₃ . C H C l ₃ (4 5 m g 、 0 . 0 4 3 m m o l) 、およびナトリウム t e r - t - ブトキシド (1 0 0 m g 、 1 . 0 4 m m o l) の混合物に、トルエン (2 m L) を添加した。混合物を 8 0 ° C で 2 時間加熱した。混合物を濾過し、濾液を乾燥するまで濃縮した。残渣を逆相 C C によって精製することで、黄色固形物として表題化合物 (1 7 0 m g 、 7 1 . 8 %) を得た。L C M S (M + H) ⁺ = 4 4 8 . 2 .

40

50

【0676】

工程19-4、1-(4-クロロ-2-シアノフェニル)-4-[6-(2-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル]-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミドの調製：DMF(2mL)中の1-(4-クロロ-2-シアノフェニル)-4-[6-(2-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボン酸(60mg、0.13mmol)およびHATU(55mg、0.14mmol)の溶液に、DIEA(70mg、0.54mmol)を添加した。5分間室温で攪拌した後に、(3S)-1-メチルピロリジン-3-アミン(25mg、0.25mmol)を上記のHATU活性化溶液に添加した。混合物を1時間室温で攪拌し、逆相CCによって精製することで、白色固形物として表題化合物(35mg、45%)を得た。LCMS (M+H)⁺=530.3.

10

【0677】

以下の化合物を、様々な工程で適切な置換試薬および基質を用いて、実施例19と同様に調製した。

【0678】

【表19】

化合物番号	MS (M+H) ⁺
1-92	516.2
1-142	574.2

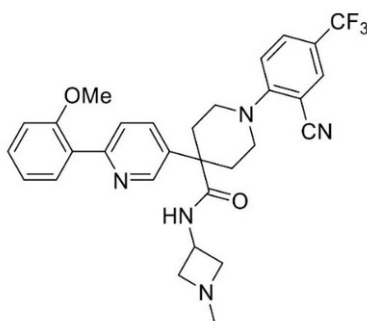
20

【0679】

実施例20：1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(2-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル]-N-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド(化合物1-94)

【0680】

【化162】



30

【0681】

工程20-1、エチル1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(2-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキシレートの調製：密封されたチューブ内のDMSO(2mL)中の工程19-2からのエチル4-[6-(2-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキシレート(70mg、0.21mmol)および2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンズニトリル(60mg、0.32mmol)の溶液に、DIEA(80mg、0.62mmol)を添加した。混合物を60℃で1時間加熱した。混合物を逆相CCによって精製することで薄茶色の固形物として表題化合物(60mg、57%)を得た。LCMS (M+H)⁺=510.3.

40

【0682】

工程20-2、1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6

50

ー（２－メトキシフェニル）ピリジン－３－イル］ ピペリジン－４－カルボン酸の調製：
EtOHと水（５：１、２．４mL）の混合溶媒中のエチル１－〔２－シアノ－４－（トリフルオロメチル）フェニル〕－４－〔６－（２－メトキシフェニル）ピリジン－３－イル〕ピペリジン－４－カルボキシレート（６０mg、０．１２mmol）の懸濁液に、水酸化リチウム（１５mg、０．６３mmol）を添加した。混合物を６０℃で１時間加熱した。混合物を水で希釈し、１N HCl（aq）を用いてpH ６－７に調節した。混合物をEtOAc（３X）で抽出し、組み合わせた有機物を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮乾固することで、黄色固形物として表題化合物（５５mg、９７％）を得た。LCMS（M+H）⁺＝４８２．２．

【０６８３】

工程２０－３、１－〔２－シアノ－４－（トリフルオロメチル）フェニル〕－４－〔６－（２－エトキシフェニル）ピリジン－３－イル〕－N－（１－メチルアゼチジン－３－イル）ピペリジン－４－カルボキサミドの調製：DMF（２mL）中の１－〔２－シアノ－４－（トリフルオロメチル）フェニル〕－４－〔６－（２－メトキシフェニル）ピリジン－３－イル〕ピペリジン－４－カルボン酸（５５mg、０．１１mmol）およびHATU（５０mg、０．１３mmol）の溶液に、DIEA（５０mg、０．３９mmol）を添加した。５分間室温で撹拌した後に、１－メチルアゼチジン－３－アミン（１５mg、０．１７mmol）を上記のHATU活性化溶液に添加した。混合物を１時間室温で撹拌し、逆相CCによって精製することで、白色固形物として表題化合物（４７mg、６９％）を得た。LCMS（M+H）⁺＝５５０．３．

【０６８４】

以下の化合物を、様々な工程で適切な置換試薬および基質を用いて、実施例２０と同様に調製した。いくつかの例は最終工程で脱保護を必要としない。

【０６８５】

【表２０】

化合物番号	MS (M+H) ⁺
1-313	581.4
1-314	567.4
1-316	525.4
1-319	599.4
1-320	585.3
1-323	551.3
1-324	557.3

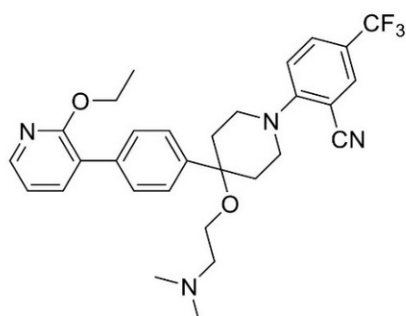
化合物番号	MS (M+H) ⁺
1-325	565.3
1-326	543.3
1-327	594.3
1-328	594.3
1-329	594.3
1-330	594.3

【０６８６】

実施例２１：２－〔４－〔２－（ジメチルアミノ）エトキシ〕－４－〔４－（２－エトキシピリジン－３－イル）フェニル〕ピペリジン－１－イル〕－５－（トリフルオロメチル）ベンゾニトリル（化合物２－１）

【０６８７】

【化１６３】



【0688】

工程21-1、2-[4-(4-ブロモフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル]-5-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルの調製：密封されたチューブ内のDMSO(3mL)中の4-(4-ブロモフェニル)ピペリジン-4-オール(500mg、1.95mmol)と2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(443mg、2.34mmol)の溶液に、DIEA(0.85mL、4.9mmol)を添加した。混合物を130℃で5時間加熱した。混合物を逆相CCによって精製することで薄茶色のゴムとして表題化合物(779mg、93.8%)を得た。LCMS (M+H)⁺=425.2.

【0689】

工程21-2、2-{4-[4-(2-エトキシピリジン-3-イル)フェニル]-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル}-5-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルの調製：密封されたチューブ内の2-[4-(4-ブロモフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル]-5-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(779mg、1.83mmol)、(2-エトキシピリジン-3-イル)ボロン酸(459mg、2.75mmol)、Pd(amphos)Cl₂(130mg、0.183mmol)、および炭酸カリウム(506mg、3.66mmol)の混合物に、1,4-ジオキサン(5mL)と水(0.5mL)を添加した。混合物にN₂(g)を加え、1時間100℃で加熱した。混合物を水でクエンチし、EtOAc(2X)で抽出した。組み合わせた有機物を濃縮乾固し、残渣を逆相CCによって精製することで、オフホワイト色の固形物として表題化合物(777mg、90.7%)を得た。LCMS (M+H)⁺=468.1.

【0690】

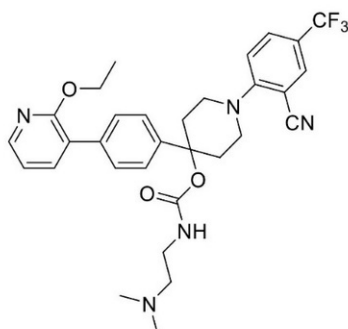
工程21-3、2-{4-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]-4-[4-(2-エトキシピリジン-3-イル)フェニル]ピペリジン-1-イル}-5-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルの調製：0℃のDMF(1mL)中の2-{4-[4-(2-エトキシピリジン-3-イル)フェニル]-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル}-5-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(40.0mg、0.0856mmol)および(2-クロロエチル)ジメチルアミンヒドロクロリド(24.6mg、0.171mmol)の溶液に、鉱油(34mg、0.86mmol)中の60%水素化ナトリウムを少量ずつ添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、50℃で1時間攪拌した。反応は完了していなかったが停止させた。混合物を氷水でクエンチし、DCM(2X)で抽出した。組み合わせた有機物を濃縮乾固し、残渣を逆相CCによって精製することで、オフホワイト色の固形物として表題化合物(19.4mg、42.1%)を得た。LCMS (M+H)⁺=539.5.

【0691】

実施例22：1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[4-(2-エトキシピリジン-3-イル)フェニル]ピペリジン-4-イルN-[2-(ジメチルアミノ)エチル]カルバメート(化合物2-2)

【0692】

【化164】



10

20

30

40

50

【0693】

工程22-1、1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[4-(2-エトキシピリジン-3-イル)フェニル]ピペリジン-4-イル 1Hイミダゾール-1-カルボキシレートの調製：THF (3 mL) 中の工程21-2からの2-{4-[4-(2-エトキシピリジン-3-イル)フェニル]-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル}-5-(トリフルオロメチル)ベンズニトリル (200 mg、0.428 mmol) の懸濁液に、CDI (208 mg、1.28 mmol) を添加した。混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を濃縮乾固し、残渣をシリカゲルCCによって精製することで、白色固形物として表題化合物 (185 mg、77.1%) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 561.7.

10

【0694】

工程22-2、1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[4-(2-エトキシピリジン-3-イル)フェニル]ピペリジン-4-イル N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]カルバメートの調製：密封されたチューブ内のTHF (1 mL) 中の1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[4-(2-エトキシピリジン-3-イル)フェニル]ピペリジン-4-イル 1Hイミダゾール-1-カルボキシレート (40.0 mg、0.0712 mmol) の溶液に、(2-アミノエチル)ジメチルアミン (12.6 mg、0.142 mmol) とDIEA (0.037 mL、0.21 mmol) を添加した。混合物を100℃で16時間加熱した。混合物を濃縮乾固し、残渣を逆相CCによって精製することで、黄色固形物として表題化合物 (14.9 mg、36.0%) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 582.4.

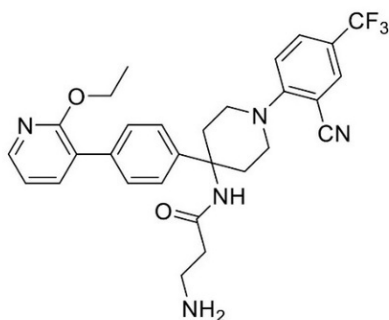
20

【0695】

実施例23：3-アミノ-N-{1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[4-(2-エトキシピリジン-3-イル)フェニル]ピペリジン-4-イル}プロパンアミド (化合物2-3)

【0696】

【化165】



30

【0697】

工程23-1、tert-ブチル4-アミノ-4-[4-(2-エトキシピリジン-3-イル)フェニル]ピペリジン-1-カルボキシレートの調製：密封されたチューブ内のtert-ブチル4-アミノ-4-(4-ブロモフェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (300 mg、0.844 mmol)、(2-エトキシピリジン-3-イル)ボロン酸 (212 mg、1.27 mmol)、Pd(amphos)Cl₂ (59.8 mg、0.0844 mmol)、および炭酸カリウム (233 mg、1.69 mmol) の混合物に、1,4-ジオキサン (5 mL) と水 (0.5 mL) を添加した。混合物にN₂ (g) を加え、1時間100℃で加熱した。混合物を水でクエンチし、EtOAc (2 X) で抽出した。組み合わせた有機物を濃縮乾固し、残渣を逆相CCによって精製することで、茶色のゴムとして表題化合物 (287 mg、85.4%) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 365.2.

40

【0698】

50

工程 23-2、tert-ブチル 4- (3- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} プロパンアミド) -4- [4- (2-エトキシピリジン-3-イル) フェニル] ピペリジン-1-カルボキシレートの調製：DMF (0.2 mL) 中の 3- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} プロパン酸 (44.9 mg、0.201 mmol) および HATU (68.9 mg、0.181 mmol) の溶液に、DIEA (0.053 mL、0.30 mmol) を添加した。5 分間室温で攪拌した後に、tert-ブチル 4-アミノ-4- [4- (2-エトキシピリジン-3-イル) フェニル] ピペリジン-1-カルボキシレート (40.0 mg、0.101 mmol) を、上記の HATU 活性化溶液に添加した。混合物を 10 分間室温で攪拌し、逆相 CC によって精製することで、白色固形物として表題化合物 (47.5 mg、78.3%) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 603.4.

10

【0699】

工程 23-3、ベンジル N- [2- ({4- [4- (2-エトキシピリジン-3-イル) フェニル] ピペリジン-4-イル} カルバモイル) エチル] カルバメートの調製：DCM (0.1 mL) 中の tert-ブチル 4- (3- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} プロパンアミド) -4- [4- (2-エトキシピリジン-3-イル) フェニル] ピペリジン-1-カルボキシレート (47.5 mg、0.0788 mmol) の溶液に、TFA (0.091 mL、1.2 mmol) を添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を濃縮乾固し、残渣を飽和した NaHCO₃ (aq) によって粉碎することで、オフホワイト色の固形物として表題化合物 (35.9 mg、90.6%) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 502.9.

20

【0700】

工程 23-4、ベンジル N- [2- ({1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [4- (2-エトキシピリジン-3-イル) フェニル] ピペリジン-4-イル} カルバモイル) エチル] カルバメートの調製：密封されたチューブ内の DMSO (1 mL) 中のベンジル N- [2- ({4- [4- (2-エトキシピリジン-3-イル) フェニル] ピペリジン-4-イル} カルバモイル) エチル] カルバメート (35.9 mg、0.0714 mmol) および 2-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル (27.0 mg、0.143 mmol) の溶液に、DIEA (0.031 mL、0.18 mmol) を添加した。混合物を 16 時間 130 °C で加熱し、逆相 CC によって精製することで、薄茶色固形物として表題化合物 (41.2 mg、85.9%) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 672.1.

30

【0701】

工程 23-5、3-アミノ-N- {1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [4- (2-エトキシピリジン-3-イル) フェニル] ピペリジン-4-イル} プロパンアミドの調製：ベンジル N- [2- ({1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [4- (2-エトキシピリジン-3-イル) フェニル] ピペリジン-4-イル} カルバモイル) エチル] カルバメート (41.2 mg、0.0613 mmol) に、(メチルスルファニル) ベンゼン (0.030 mL、0.26 mmol) および TFA (0.15 mL、2.0 mmol) を添加した。混合物を 0.5 時間 60 °C で加熱し、逆相 CC によって精製することで、オフホワイト色の固形物として表題化合物 (27.9 mg、84.6%) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 538.0.

40

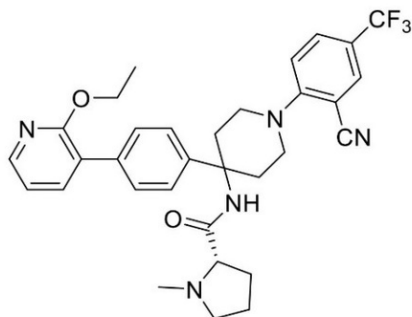
【0702】

実施例 24：(2S)-N- {1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [4- (2-エトキシピリジン-3-イル) フェニル] ピペリジン-4-イル} -1-メチルピロリジン-2-カルボキサミド (化合物 2-11)

【0703】

50

【化 166】



10

【0704】

工程 24-1、tert-ブチル 4- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } -4- [4- (2-エトキシピリジン-3-イル) フェニル] ピペリジン-1-カルボキシレートの調製：DCM (5 mL) 中の工程 23-1 からの tert-ブチル 4-アミノ-4- [4- (2-エトキシピリジン-3-イル) フェニル] ピペリジン-1-カルボキシレート、および、ベンジル 2,5-ジオキソピロリジン-1-イルカーボネート (222 mg、0.892 mmol) の溶液に、DIEA (0.21 mL、1.2 mmol) を添加した。混合物を室温で 20 分間攪拌した。混合物を逆相 CC によって精製することで、白色固形物として表題化合物 (260 mg、82.2%) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 532.3.

20

【0705】

工程 24-2、ベンジル N- {4- [4- (2-エトキシピリジン-3-イル) フェニル] ピペリジン-4-イル} カルバメート ビス (2,2,2-トリフルオロアセテート) の調製：DCM (0.6 mL) 中の tert-ブチル 4- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } -4- [4- (2-エトキシピリジン-3-イル) フェニル] ピペリジン-1-カルボキシレート (260 mg、0.489 mmol) の溶液に、TFA (0.56 mL、7.3 mmol) を添加した。混合物を室温で 0.5 時間攪拌した。混合物を濃縮乾固することで、茶色ゴムとして表題の化合物 (323 mg、100%) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 432.3.

30

【0706】

工程 24-3、ベンジル N- {1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [4- (2-エトキシピリジン-3-イル) フェニル] ピペリジン-4-イル} カルバメートの調製：密封されたチューブ内の DMSO (1 mL) 中のベンジル N- {4- [4- (2-エトキシピリジン-3-イル) フェニル] ピペリジン-4-イル} カルバメート ビス (2,2,2-トリフルオロアセテート) (323 mg、0.489 mmol) および 2-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル (185 mg、0.979 mmol) の溶液に、DIEA (0.43 mL、2.4 mmol) を添加した。混合物を 130℃ で 16 時間加熱した。混合物を逆相 CC によって精製することで、茶色固形物として表題化合物 (208 mg、70.7%) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 601.7.

40

【0707】

工程 24-4、2- {4-アミノ-4- [4- (2-エトキシピリジン-3-イル) フェニル] ピペリジン-1-イル} -5- (トリフルオロメチル) ベンゾニトリルの調製：N- {1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [4- (2-エトキシピリジン-3-イル) フェニル] ピペリジン-4-イル} カルバメート (208 mg、0.346 mmol) に、(メチルスルファニル) ベンゼン (0.050 mL、0.43 mmol) と TFA (0.25 mL、3.3 mmol) を添加した。混合物を 1 時間 60℃ で加熱し、逆相 CC によって精製することで、オフホワイト色の固形物として表題化合物 (121 mg、75.0%) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 467.4.

50

【0708】

工程24-5、(2S)-N-{1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[4-(2-エトキシピリジン-3-イル)フェニル]ピペリジン-4-イル}-1-メチルピロリジン-2-カルボキサミドの調製：DMF(0.2mL)中の(2S)-1-メチルピロリジン-2-カルボン酸(16.6mg、0.129mmol)およびHATU(44.0mg、0.193mmol)の溶液に、DIEA(0.034mL、0.19mmol)を添加した。5分間室温で撹拌した後に、2-{4-アミノ-4-[4-(2-エトキシピリジン-3-イル)フェニル]ピペリジン-1-イル}-5-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(30.0mg、0.0643mmol)を、上記のHATU活性化溶液に添加した。混合物を10分間室温で撹拌し、逆相CCによって精製することで、白色固形物として表題化合物(33.8mg、91.0%)を得た。LCMS (M+H)⁺=578.3。

【0709】

以下の化合物を、様々な工程で適切な置換試薬および基質を用いて、実施例24と同様に調製した。

【0710】

【表21】

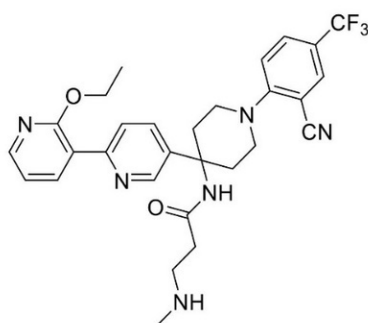
化合物番号	MS (M+H) ⁺
2-16	564.1
2-17	578.2

【0711】

実施例25：N-{1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}ピペリジン-4-イル}-3-(メチルアミノ)プロパンアミド(化合物2-5)

【0712】

【化167】



【0713】

工程25-1、ベンジルN-{1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}ピペリジン-4-イル}カルバメートの調製：トルエン(10mL)中の工程7-5からの1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}ピペリジン-4-カルボン酸(1.0g、2.0mmol)の溶液に、TEA(0.3g、3mmol)とDPPA(0.7g、3mmol)を添加した。混合物を室温で1時間撹拌した。これに、ベンジルアルコール(2mL)と4A MS(100mg)を添加した。混合物を100℃で1時間加熱した。混合物を水でクエンチし、EtOAc(3x)で抽出した。組み合わせた有機物を濃縮乾固し、残渣をシリカゲルCCによって精製することで、黄色固形物として表題化合物(1.0g、83%)を得た。L

CMS (M+H)⁺ = 602.2.

【0714】

工程25-2、2-(4-アミノ-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}ピペリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルの調製：MeOH(15mL)中のベンジルN-{1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}ピペリジン-4-イル}カルバメート(0.98g、1.6mmol)の溶液に、Pd(OH)₂(100mg)を添加した。混合物に水素(g)を加え、1時間室温で攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮乾固することで、白色固形物として表題の化合物(0.74g、97%)を得た。LCMS (M+H)⁺ = 468.2.

10

【0715】

工程25-3、tert-ブチルN-[2-(1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}ピペリジン-4-イル)カルバモイル)エチル]-N-カルバミン酸メチルの調製：DMF(1mL)中の3-{[(tert-ブトキシ)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸(30mg、0.15mmol)およびHATU(49mg、0.13mmol)の溶液に、DIEA(54mg、0.42mmol)を添加した。5分間室温で攪拌した後に、2-(4-アミノ-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}ピペリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(60mg、0.13mmol)を、上記のHATU活性化溶液に添加した。混合物を2時間室温で攪拌し、逆相CCによって精製することで、白色固形物として表題化合物(60mg、72%)を得た。LCMS (M+H)⁺ = 653.3.

20

【0716】

工程25-4、N-{1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}ピペリジン-4-イル}-3-(メチルアミノ)プロパンアミドの調製：DCM(2mL)中のtert-ブチルN-[2-(1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}ピペリジン-4-イル)カルバモイル)エチル]-N-カルバミン酸メチル(60mg、0.11mmol)の溶液に、TFA(0.6mL)を添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を濃縮乾固し、残渣を逆相CCによって精製することで、白色固形物として表題化合物(42mg、83%)を得た。LCMS (M+H)⁺ = 553.2.

30

【0717】

以下の化合物を、様々な工程で適切な置換試薬および基質を用いて、実施例25と同様に調製した。

【0718】

【表22】

化合物番号	MS (M+H) ⁺
2-4	539.2
2-6	565.2
2-8	565.2
2-26	553.3
2-32	565.3

40

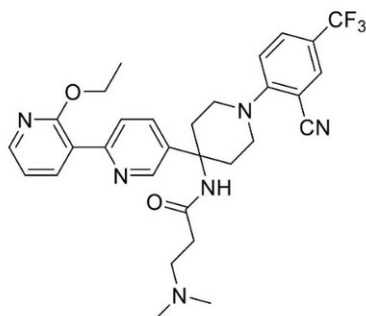
【0719】

実施例26：N-{1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}ピペリジン-4-イル}-3-(ジメチルアミノ)プロパンアミド(化合物2-10)

【0720】

50

【化 1 6 8】



10

【0 7 2 1】

工程 2 6-1、N- {1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- {2'-エトキシ- [2, 3'-ビピリジン] -5-イル} ピペリジン-4-イル} -3- (ジメチルアミノ) プロパンアミドホルメートの調製: MeOH (1 mL) 中の工程 2 5-4 からの N- {1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- {2'-エトキシ- [2, 3'-ビピリジン] -5-イル} ピペリジン-4-イル} -3- (メチルアミノ) プロパンアミド (55 mg、0.10 mmol) の溶液に、ホルムアルデヒド (10 mg、0.33 mmol)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (20 mg、0.32 mmol)、および酢酸 (0.6 mg、0.01 mmol) を添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を濃縮して逆相 CC によって精製することで、白色固形物として表題化合物 (27 mg、44%) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 567.3.

20

【0 7 2 2】

以下の化合物を、様々な工程で適切な置換試薬および基質を用いて、実施例 2 6 と同様に調製した。

【0 7 2 3】

【表 2 3】

化合物番号	MS (M+H) ⁺
2-7	579.2
2-9	579.2

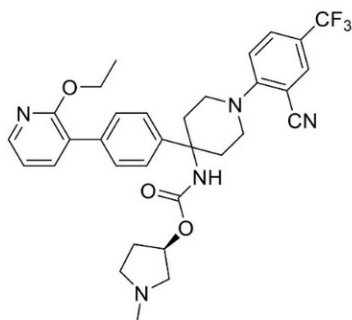
30

【0 7 2 4】

実施例 2 7: (3R) -1-メチルピロリジン-3-イル N- {1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [4- (2-エトキシピリジン-3-イル) フェニル] ピペリジン-4-イル} カルバメート (化合物 2-12)

【0 7 2 5】

【化 1 6 9】



40

【0 7 2 6】

工程 2 7-1、(3R) -1-メチルピロリジン-3-イル N- {1- [2-シアノ

50

－４－（トリフルオロメチル）フェニル］－４－〔４－（２－エトキシピリジン－３－イル）フェニル〕ピペリジン－４－イル〕カルバメートの調製：０℃のＤＣＭ（２ｍＬ）中の（３Ｒ）－１－メチルピロリジン－３－オール（７．８ｍｇ、０．０７７ｍｍｏｌ）とＤＩＥＡ（０．０５６ｍＬ、０．３２ｍｍｏｌ）の溶液に、トリホスゲン（８．０ｍｇ、０．０２７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を１時間０℃で攪拌した。この混合物に、工程２４－４からの２－〔４－アミノ－４－〔４－（２－エトキシピリジン－３－イル）フェニル〕ピペリジン－１－イル〕－５－（トリフルオロメチル）ベンゾニトリル（３０．０ｍｇ、０．０６４３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を０．５時間室温で攪拌し、濃縮して、逆相ＣＣによって精製することで、淡黄色固形物として表題化合物（９．３ｍｇ、２４％）を得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）⁺＝５９４．５．

【０７２７】

以下の化合物を、様々な工程で適切な置換試薬および基質を用いて、実施例２７と同様に調製した。

【０７２８】

【表２４】

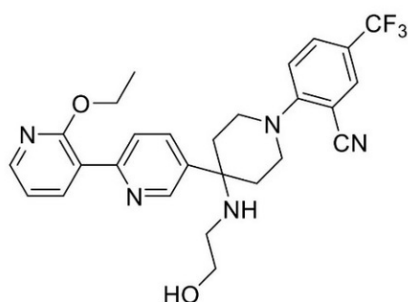
化合物番号	MS (M+H) ⁺
2-13	594.2

【０７２９】

実施例２８：２－（４－〔２′－エトキシ－〔２，３′－ビピリジン〕－５－イル〕－４－〔（２－ヒドロキシエチル）アミノ〕ピペリジン－１－イル〕－５－（トリフルオロメチル）ベンゾニトリル（化合物２－１４）

【０７３０】

【化１７０】



【０７３１】

工程２８－１、２－〔４－（〔２－〔（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ〕エチル〕アミノ）－４－〔２′－エトキシ－〔２，３′－ビピリジン〕－５－イル〕ピペリジン－１－イル〕－５－（トリフルオロメチル）ベンゾニトリルの調製：ＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の工程２５－２からの２－（４－アミノ－４－〔２′－エトキシ－〔２，３′－ビピリジン〕－５－イル〕ピペリジン－１－イル〕－５－（トリフルオロメチル）ベンゾニトリル（５０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）の溶液に、２－〔（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ〕－アセトアルデヒド（３０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（２０ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）、および酢酸（２．０ｍｇ、０．０３３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２時間３０℃で攪拌した。混合物を水でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３ｘ）で抽出した。組み合わせた有機物を無水Ｎａ₂ＳＯ₄上で乾燥させ、濃縮乾固することで、淡黄色固形物として表題化合物（３０ｍｇ、４５％）を得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）⁺＝６２６．４．

【０７３２】

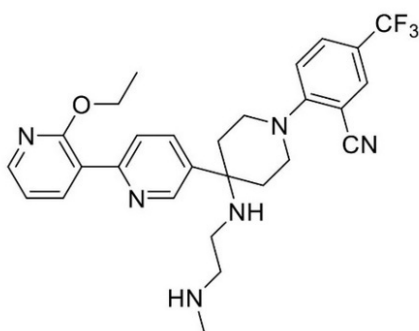
工程 28-2、2-(4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-4-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]ピペリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルホルメートの調製：DCM (3 mL) 中の 2-[4-({2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ}エチル)アミノ]-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}ピペリジン-1-イル]-5-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (30 mg、0.048 mmol) の溶液に、TFA (1 mL) を添加した。混合物を 1 時間 30℃ で攪拌した。混合物を濃縮乾固し、残渣を逆相 CC によって精製することで、茶色ゴムとして表題化合物 (24 mg、88%) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 512.3.

【0733】

実施例 29：2-(4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-4-{[2-(メチルアミノ)エチル]アミノ}ピペリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (化合物 2-15)

【0734】

【化 171】



【0735】

工程 29-1、tert-ブチル N-[2-({1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}ピペリジン-4-イル}アミノ)エチル]-N-カルバミン酸メチルの調製：MeOH (2 mL) 中の工程 25-2 からの 2-(4-アミノ-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}ピペリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (50 mg、0.11 mmol) の溶液に、tert-ブチル N-メチル-N-(2-オキソエチル)カルバメート (30 mg、0.17 mmol)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (20 mg、0.32 mmol)、および酢酸 (5.0 mg、0.083 mmol) を添加した。混合物を 2 時間 30℃ で攪拌した。混合物を水でクエンチし、EtOAc (3 x) で抽出した。組み合わせた有機物を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮乾固することで、黄色固形物として表題化合物 (30 mg、45%) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 625.4.

【0736】

工程 29-2、2-(4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-4-{[2-(メチルアミノ)エチル]アミノ}ピペリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルホルメートの調製：DCM (3 mL) 中の tert-ブチル N-[2-({1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}ピペリジン-4-イル}アミノ)エチル]-N-カルバミン酸メチル (30 mg、0.048 mmol) の溶液に、TFA (1 mL) を添加した。混合物を 1 時間 30℃ で攪拌した。混合物を濃縮乾固し、残渣を逆相 CC によって精製することで、白色固形物として表題化合物 (25 mg、90%) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 525.2.

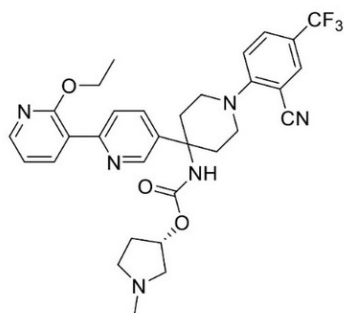
【0737】

実施例 30：(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル N-{1-[2-シアノ-

4-（トリフルオロメチル）フェニル}-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}ピペリジン-4-イル}カルバメート（化合物2-18）

【0738】

【化172】



10

【0739】

工程30-1、(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル N-{1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}ピペリジン-4-イル}カルバメートホルメートの調製：トルエン（1 mL）中の工程7-5からの1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}ピペリジン-4-カルボン酸（50 mg、0.10 mmol）の溶液に、TEA（0.019 mL、0.14 mmol）とDPPA（33 mg、0.12 mmol）を添加した。混合物を室温で1時間撹拌した。これに、(3S)-1-メチルピロリジン-3-オール（20 mg、0.20 mmol）と4A MS（100 mg）を添加した。混合物を100℃で1時間加熱した。混合物を水でクエンチし、EtOAc（3x）で抽出した。組み合わせた有機物を濃縮乾固し、残渣を逆相CCによって精製することで、白色固形物として表題化合物（28 mg、43%）を得た。LCMS (M+H)⁺=595.3.

20

【0740】

以下の化合物を、様々な工程で適切な置換試薬および基質を用いて、実施例30と同様に調製した。

30

【0741】

【表25】

化合物番号	MS (M+H) ⁺
2-22	594.4
2-41	553.2
2-42	553.2
2-49	598.2

化合物番号	MS (M+H) ⁺
2-50	598.2
2-53	580.5
2-54	580.5
2-57	568.3

【0742】

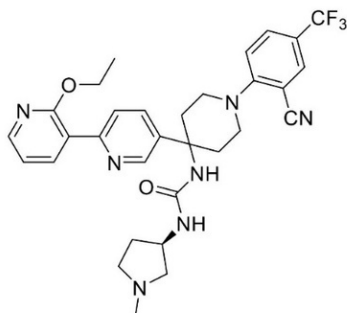
実施例31：1-{1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}ピペリジン-4-イル}-3-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル]ウレア（化合物2-19）

40

【0743】

50

【化 1 7 3】



10

【0 7 4 4】

工程 3 1-1、1- {1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- {2'-エトキシ- [2, 3'-ビピリジン] -5-イル} ピペリジン-4-イル} -3- [(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル] ウレアビス (2, 2, 2-トリフルオロアセテート) の調製：トルエン (1 mL) 中の工程 2 5-2 からの 2- (4-アミノ-4- {2'-エトキシ- [2, 3'-ビピリジン] -5-イル} ピペリジン-1-イル) -5- (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル (50 mg、0.11 mmol) の溶液に、トリホスゲン (13 mg、0.044 mmol) を添加した。混合物を室温で 2 時間撹拌した。この混合物に、(3R)-1-メチルピロリジン-3-アミン (22 mg、0.22 mmol) と TEA (0.045 mL、0.33 mmol) を添加した。混合物を室温で 1 時間撹拌した。混合物を濃縮乾固し、逆相 CC によって精製することで、黄色油として表題化合物 (12 mg、14%) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 594.3.

20

【0 7 4 5】

以下の化合物を、様々な工程で適切な置換試薬および基質を用いて、実施例 3 1 と同様に調製した。

【0 7 4 6】

【表 2 6】

化合物番号	MS (M+H) ⁺
2-20	594.3
2-43	552.4
2-48	553.1
2-51	597.3
2-52	597.3

化合物番号	MS (M+H) ⁺
2-55	579.2
2-56	579.2
2-58	567.4
2-59	565.5

30

【0 7 4 7】

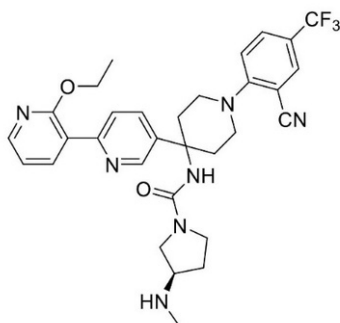
実施例 3 2：(3R)-N- {1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- {2'-エトキシ- [2, 3'-ビピリジン] -5-イル} ピペリジン-4-イル} -3- (メチルアミノ) ピロリジン-1-カルボキサミド (化合物 2-21)

40

【0 7 4 8】

50

【化 1 7 4】



10

【0 7 4 9】

工程 3 2-1、tert-ブチル N-[(3R)-1-({1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}ピペリジン-4-イル}カルバモイル)ピロリジン-3-イル]-N-カルバミン酸メチルの調製：トルエン (1 mL) 中の工程 2 5-2 からの 2-(4-アミノ-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}ピペリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (50 mg、0.11 mmol) の溶液に、トリホスゲン (13 mg、0.044 mmol) を添加した。混合物を室温で 2 時間撹拌した。この混合物に、tert-ブチル N-メチル-N-[(3R)-ピロリジン-3-イル]カルバメート (22 mg、0.22 mmol) を添加し、結果として得られた混合物を 2 時間室温で撹拌した。混合物を水でクエンチし、EtOAc (3 x) で抽出した。組み合わせた有機物を濃縮乾固し、シリカゲル CC によって精製することで、黄色油として表題化合物 (33 mg、44%) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 694.5.

20

【0 7 5 0】

工程 3 2-2、(3R)-N-{1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}ピペリジン-4-イル}-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-カルボキサミドホルメートの調製：DCM (1 mL) 中の tert-ブチル N-[(3R)-1-({1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}ピペリジン-4-イル}カルバモイル)ピロリジン-3-イル]-N-カルバミン酸メチル (33 mg、0.048 mmol) の溶液に、TFA (0.3 mL) を添加した。混合物を室温で 1 時間撹拌した。混合物を濃縮乾固し、残渣を逆相 CC によって精製することで、白色固形物として表題化合物 (12 mg、41%) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 594.3.

30

【0 7 5 1】

以下の化合物を、様々な工程で適切な置換試薬および基質を用いて、実施例 3 2 と同様に調製した。

【0 7 5 2】

【表 2 7】

40

化合物番号	MS (M+H) ⁺
2-23	580.4
2-24	594.3

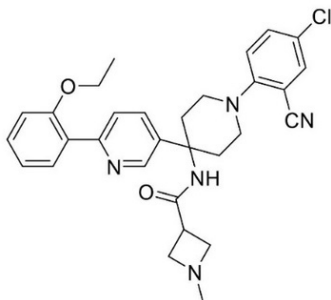
【0 7 5 3】

実施例 3 3：N-[1-(4-クロロ-2-シアノフェニル)-4-[6-(2-エトキシフェニル)ピリジン-3-イル]ピペリジン-4-イル]-1-メチルアゼチジン-3-カルボキサミド (化合物 2-25)

【0 7 5 4】

50

【化 175】



10

【0755】

工程 33-1、エチル 1-ベンジル-4-(6-クロロピリジン-3-イル) ピペリジン-4-カルボキシレートの調製：0℃の DMF (100 mL) 中のエチル 6-クロロピリジン-3-カルボキシレート (9.5 g、48 mmol) の溶液に、鉍油 (3.4 g、0.14 mol) 中の 60% 水素化ナトリウムを少量ずつ添加した。混合物を 0.5 時間 0℃で撹拌した。これに、ベンジルビス(2-ブロモエチル)アミン (8.3 g、26 mmol) を添加した。混合物を室温で 2 時間撹拌した。混合物を水でクエンチし、EtOAc (3x) で抽出した。組み合わせた有機物を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮乾固した。残渣をシリカゲル CC によって精製することで、黄色油として表題化合物 (12 g、70%) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 359.2.

20

【0756】

工程 33-2、エチル 1-ベンジル-4-[6-(2-エトキシフェニル)ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキシレートの調製：窒素下の 1,4-ジオキサン (50 mL) および水 (5 mL) 中のエチル 1-ベンジル-4-(6-クロロピリジン-3-イル) ピペリジン-4-カルボキシレート (4.2 g、12 mmol) の懸濁液に、炭酸カリウム (3.2 g、23 mmol)、(2-エトキシフェニル) ボロン酸 (2.9 g、17 mmol)、および Pd(dtpf)Cl₂ (0.3 g、0.5 mmol) を添加した。混合物を 90℃で 2 時間加熱した。混合物を濾過し、濾液を乾燥するまで濃縮した。残渣をシリカゲル CC によって精製することで、黄色固形物として表題化合物 (4.0 g、77%) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 445.2.

30

【0757】

工程 33-3、エチル 4-[6-(2-エトキシフェニル)ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキシレートの調製：MeOH (50 mL) 中のエチル 1-ベンジル-4-[6-(2-エトキシフェニル)ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキシレート (3.5 g、7.9 mmol) の溶液に、10 重量%のパラジウム炭素 (160 mg) と Pd(OH)₂ (160 mg) を添加した。混合物に水素 (g) を加え、16 時間室温で撹拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮乾固することで、黄色油として表題の化合物 (2.4 g、86%) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 355.2.

【0758】

工程 33-4、エチル 1-(4-クロロ-2-シアノフェニル)-4-[6-(2-エトキシフェニル)ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキシレートの調製：窒素下のエチル 4-[6-(2-エトキシフェニル)ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキシレート (400 mg、1.13 mmol)、2-ブロモ-5-クロロベンゾニトリル (320 mg、1.48 mmol)、XPhos (33.3 mg、0.0699 mmol)、Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (35.0 mg、0.0338 mmol)、および炭酸セシウム (735 mg、2.26 mmol) の混合物に、トルエン (5 mL) を添加した。混合物を 90℃で 2 時間加熱した。混合物を濾過し、濾液を乾燥するまで濃縮した。残渣をシリカゲル CC によって精製することで、黄色油として表題化合物 (290 mg、52.4%) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 490.3.

40

50

【0759】

工程33-5、1-(4-クロロ-2-シアノフェニル)-4-[6-(2-エトキシフェニル)ピリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボン酸の調製：EtOH/水(5:1、6mL)の混合溶媒中のエチル1-(4-クロロ-2-シアノフェニル)-4-[6-(2-エトキシフェニル)ピリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキシレート(290mg、0.59mmol)の懸濁液に、水酸化リチウム(72mg、3.0mmol)を添加した。混合物を60℃で2時間加熱した。混合物を水で希釈し、1N HCl(aq)を用いてpH6-7に調節した。混合物をEtOAc(3X)で抽出し、組み合わせた有機物を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮乾固することで、黄色固形物として表題化合物(250mg、91.4%)を得た。LCMS (M+H)⁺=462.3。
【0760】

10

工程33-6、ベンジルN-[1-(4-クロロ-2-シアノフェニル)-4-[6-(2-エトキシフェニル)ピリジン-3-イル]ピペリジン-4-イル]カルバメートの調製：トルエン(10mL)中の1-(4-クロロ-2-シアノフェニル)-4-[6-(2-エトキシフェニル)ピリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボン酸(730mg、1.58mmol)の溶液に、TEA(208mg、2.06mmol)とDPPA(478mg、1.74mmol)を添加した。混合物を室温で1時間撹拌した。これに、ベンジルアルコール(513mg、4.74mmol)と4A MS(80mg)を添加した。混合物を100℃で1時間加熱した。混合物を水でクエンチし、EtOAc(3x)で抽出した。組み合わせた有機物を濃縮乾固し、残渣をシリカゲルCCによって精製することで、黄色固形物として表題化合物(550mg、61.4%)を得た。LCMS (M+H)⁺=567.3。

20

【0761】

工程33-7、2-{4-アミノ-4-[6-(2-エトキシフェニル)ピリジン-3-イル]ピペリジン-1-イル}-5-クロロベンゾニトリルの調製：ベンジルN-[1-(4-クロロ-2-シアノフェニル)-4-[6-(2-エトキシフェニル)ピリジン-3-イル]ピペリジン-4-イル]カルバメート(550mg、0.97mmol)に、TFA(3mL)を添加した。混合物を70℃で5時間加熱した。混合物を濃縮乾固し、飽和したNaHCO₃(aq)によって粉碎することで、淡黄色固形物として表題化合物(420mg、90%)を得た。LCMS (M+H)⁺=433.2。

30

【0762】

工程33-8、N-[1-(4-クロロ-2-シアノフェニル)-4-[6-(2-エトキシフェニル)ピリジン-3-イル]ピペリジン-4-イル]-1-メチルアゼチジン-3-カルボキサミドホルメートの調製：DMF(2mL)中の1-メチルアゼチジン-3-カルボン酸(18mg、0.16mmol)とHATU(60mg、0.16mmol)の溶液に、DIEA(0.081mL、0.46mmol)を添加した。5分間室温で撹拌した後に、2-{4-アミノ-4-[6-(2-エトキシフェニル)ピリジン-3-イル]ピペリジン-1-イル}-5-クロロベンゾニトリル(50mg、0.12mmol)を、上記のHATU活性化溶液に添加した。混合物を室温で1時間撹拌した。混合物を逆相CCによって精製することで、白色固形物として表題化合物(28mg、42%)を得た。LCMS (M+H)⁺=530.3。

40

【0763】

以下の化合物を、様々な工程で適切な置換試薬および基質を用いて、実施例33と同様に調製した。

【0764】

【表 2 8】

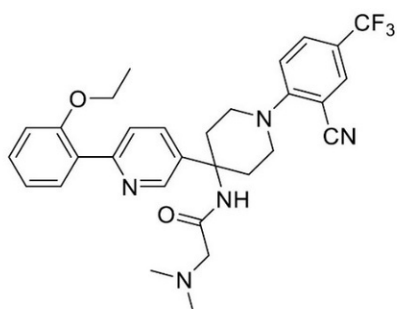
化合物番号	MS (M+H) ⁺
2-28	544.3
2-29	544.3
2-30	532.3
2-31	518.3

【0765】

実施例 34：N- {1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (2-エトキシフェニル) ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-イル} -2- (ジメチルアミノ) アセトアミド (化合物 2-34)

【0766】

【化 176】



【0767】

工程 34-1、エチル 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (2-エトキシフェニル) ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキシレートの調製：DMSO (10 mL) 中の工程 33-3 からのエチル 4- [6- (2-エトキシフェニル) ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキシレート (800 mg、2.26 mmol) の溶液に、2-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) ベンズニトリル (428 mg、2.26 mmol) と DIEA (875 mg、6.77 mmol) を添加した。混合物を 60℃ で 1 時間加熱した。混合物を濾過し、濾液を乾燥するまで濃縮した。残渣を逆相 CC によって精製することで、黄色固形物として表題化合物 (600 mg、50.8%) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 524.2.

【0768】

工程 34-2、1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (2-エトキシフェニル) ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボン酸の調製：EtOH/水 (5:1、12 mL) の混合溶媒中のエチル 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (2-エトキシフェニル) ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキシレート (600 mg、1.15 mmol) の懸濁液に、水酸化リチウム (138 mg、5.76 mmol) を添加した。混合物を 60℃ で 1 時間加熱した。混合物を濃縮することで、有機物を取り除き、水性の残渣を 1N HCl (aq) で pH 6-7 に調節した。溶液を EtOAc (3X) で抽出し、組み合わせた有機物を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮乾固することで、黄色固形物として表題化合物 (570 mg、100%) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 496.1.

【0769】

工程 34-3、ベンジル N- {1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (2-エトキシフェニル) ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-イル} カルバメートの調製：トルエン (8 mL) 中の 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (2-エトキシフェニル) ピリジン-3-イル] ピペリ

ジン-4-カルボン酸（570mg、1.15mmol）の溶液に、TEA（163mg、1.61mmol）とDPPA（380mg、1.38mmol）を添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。これに、ベンジルアルコール（1.6mL）と4A MS（60mg）を添加した。混合物を100℃で1時間加熱した。混合物を水でクエンチし、EtOAc（3x）で抽出した。組み合わせた有機物を濃縮乾固し、残渣をシリカゲルCCによって精製することで、黄色固形物として表題化合物（550mg、79.6%）を得た。LCMS (M+H)⁺ = 601.2.

【0770】

工程34-4、2- {4-アミノ-4- [6- (2-エトキシフェニル) ピリジン-3-イル] ピペリジン-1-イル} -5- (トリフルオロメチル) ベンゾニトリルの調製：ベンジルN- {1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (2-エトキシフェニル-ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-イル} カルバメート（544mg、0.97mmol）に、TFA（5mL）を添加した。混合物を70℃で7時間加熱した。混合物を濃縮乾固し、残渣を逆相CCによって精製することで、黄色固形物として表題化合物（370mg、87.6%）を得た。LCMS (M+H)⁺ = 467.1.

【0771】

工程34-5、N- {1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (2-エトキシフェニル) ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-イル} -2- (ジメチルアミノ) アセトアミドホルメートの調製：DMF（1mL）中の2- (ジメチルアミノ) 酢酸（31mg、0.30mmol）とHATU（65mg、0.17mmol）の溶液に、DIEA（0.091mL、0.52mmol）を添加した。5分間室温で攪拌した後に、2- {4-アミノ-4- [6- (2-エトキシフェニル) ピリジン-3-イル] ピペリジン-1-イル} -5- (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル（50mg、0.11mmol）を、上記のHATU活性化溶液に添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を逆相CCにより精製することで、オフホワイトの固形物として表題化合物（40.1mg、63.0%）を得た。LCMS (M+H)⁺ = 552.3.

【0772】

以下の化合物を、様々な工程で適切な置換試薬および基質を用いて、実施例34と同様に調製した。

【0773】

【表29】

化合物番号	MS (M+H) ⁺
2-27	578.3
2-33	578.3
2-35	564.3
2-36	566.3
2-40	551.2
2-44	523.4

化合物番号	MS (M+H) ⁺
2-45	523.3
2-46	537.5
2-47	537.5
2-60	564.4
2-61	556.2

【0774】

実施例35：N- [1- (4-クロロ-2-シアノフェニル) -4- [6- (2-エトキシフェニル) ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-イル] -1-メチルアゼチジン-3-カルボキサミド（化合物2-37）

【0775】

10

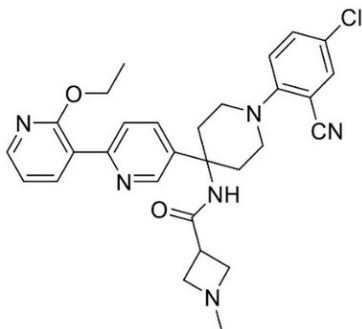
20

30

40

50

【化 1 7 7】



10

【0 7 7 6】

工程 3 5 - 1、エチル 1 - ベンジル - 4 - { 2 ' - エトキシ - [2 , 3 ' - ビピリジン] - 5 - イル } ピペリジン - 4 - カルボキシレートの調製：窒素下にて 1 , 4 - ジオキサン (2 0 m L) および水 (2 m L) 中のエチル 1 - ベンジル - 4 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキシレート (2 . 0 g , 5 . 6 m m o l) の懸濁液に、炭酸カリウム (2 . 3 g , 1 7 m m o l) 、 (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) ボロン酸 (1 . 4 g , 8 . 4 m m o l) 、および P d (d t b p f) C l ₂ (0 . 1 5 g , 0 . 2 3 m m o l) を添加した。混合物を 9 0 ° C で 2 時間加熱した。混合物を濾過し、濾液を乾燥するまで濃縮した。残渣をシリカゲル C C によって精製することで、黄色油として表題化合物 (2 . 1 g , 8 5 %) を得た。L C M S (M + H) ⁺ = 4 4 6 . 3 .

20

【0 7 7 7】

工程 3 5 - 2、エチル 4 - { 2 ' - エトキシ - [2 , 3 ' - ビピリジン] - 5 - イル } ピペリジン - 4 - カルボキシレートの調製：M e O H (3 0 m L) 中のエチル 1 - ベンジル - 4 - { 2 ' - エトキシ - [2 , 3 ' - ビピリジン] - 5 - イル } ピペリジン - 4 - カルボキシレート (2 . 1 g , 4 . 7 m m o l) の溶液に、1 0 重量 % のパラジウム炭素 (2 0 0 m g) と P d (O H) ₂ (2 0 0 m g) を添加した。混合物に水素 (g) を加え、2 時間室温で撹拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮乾固することで、黄色油として表題の化合物 (1 . 6 g , 9 6 %) を得た。L C M S (M + H) ⁺ = 3 5 6 . 2 .

【0 7 7 8】

工程 3 5 - 3、エチル 1 - (4 - クロロ - 2 - シアノフェニル) - 4 - { 2 ' - エトキシ - [2 , 3 ' - ビピリジン] - 5 - イル } ピペリジン - 4 - カルボキシレートの調製：窒素下のエチル 4 - { 2 ' - エトキシ - [2 , 3 ' - ビピリジン] - 5 - イル } ピペリジン - 4 - カルボキシレート (1 . 5 9 g , 4 . 4 7 m m o l) 、2 - ブロモ - 5 - クロロベンゾニトリル (1 . 2 6 g , 5 . 8 2 m m o l) 、X P h o s (1 7 1 m g , 0 . 3 5 9 m m o l) 、P d ₂ (d b a) ₃ . C H C l ₃ (1 8 5 m g , 0 . 1 7 9 m m o l) 、および炭酸セシウム (2 . 9 2 g , 8 . 9 6 m m o l) の混合物に、トルエン (2 0 m L) を添加した。混合物を 1 0 0 ° C で 2 時間加熱した。混合物を濾過し、濾液を乾燥するまで濃縮した。残渣をシリカゲル C C によって精製することで、黄色固形物として表題化合物 (1 . 3 g , 5 9 %) を得た。L C M S (M + H) ⁺ = 4 9 1 . 2 .

30

【0 7 7 9】

工程 3 5 - 4、1 - (4 - クロロ - 2 - シアノフェニル) - 4 - { 2 ' - エトキシ - [2 , 3 ' - ビピリジン] - 5 - イル } ピペリジン - 4 - カルボン酸の調製：E t O H / 水 (5 : 1 , 1 8 m L) の混合溶媒中のエチル 1 - (4 - クロロ - 2 - シアノフェニル) - 4 - { 2 ' - エトキシ - [2 , 3 ' - ビピリジン] - 5 - イル } ピペリジン - 4 - カルボキシレート (1 . 2 9 g , 2 . 6 3 m m o l) の懸濁液に、水酸化リチウム (6 2 9 m g , 2 6 . 3 m m o l) を添加した。混合物を 6 0 ° C で 1 時間加熱した。混合物を 1 N H C l (a q) で p H 6 - 7 に調節し、E t O A c (3 X) で抽出し、組み合わせた有機物を無水 N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、濃縮乾固することで、黄色固形物として表題化合物 (1 . 1 g , 9 0 %) を得た。L C M S (M + H) ⁺ = 4 6 3 . 3 .

40

50

【0780】

工程35-5、ベンジルN-[1-(4-クロロ-2-シアノフェニル)-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}ピペリジン-4-イル]カルバメートの調製：トルエン(10mL)の1-(4-クロロ-2-シアノフェニル)-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}ピペリジン-4-カルボン酸(800mg、1.73mmol)の溶液に、TEA(245mg、2.42mmol)とDPPA(571mg、2.07mmol)を添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。これに、ベンジルアルコール(748mg、6.92mmol)と4A MS(80mg)を添加した。混合物を100℃で1時間加熱した。混合物を水でクエンチし、EtOAc(3x)で抽出した。組み合わせた有機物を濃縮乾固し、残渣をシリカゲルCCによって精製することで、黄色固形物として表題化合物(820mg、83.5%)を得た。LCMS (M+H)⁺=568.4.

10

【0781】

工程35-6、2-(4-アミノ-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}ピペリジン-1-イル)-5-クロロベンゾニトリルの調製：ベンジルN-[1-(4-クロロ-2-シアノフェニル)-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}ピペリジン-4-イル]カルバメート(800mg、1.41mmol)に、TFA(10mL)を添加した。混合物を70℃で3時間加熱した。混合物を濃縮乾固し、残渣を逆相CCによって精製することで、黄色固形物として表題化合物(450mg、73.6%)を得た。LCMS (M+H)⁺=434.3.

20

【0782】

工程35-7、N-[1-(4-クロロ-2-シアノフェニル)-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}ピペリジン-4-イル]-1-メチルアゼチジン-3-カルボキサミドホルメートの調製：DMF(0.6mL)中の1-メチルアゼチジン-3-カルボン酸(13mg、0.11mmol)とHATU(39mg、0.10mmol)の溶液に、DIEA(36mg、0.28mmol)を添加した。5分間室温で攪拌した後に、2-(4-アミノ-4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}ピペリジン-1-イル)-5-クロロベンゾニトリル(40mg、0.092mmol)を、上記のHATU活性化溶液に添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を逆相CCによって精製することで薄茶色の固形物として表題化合物(26mg、49%)を得た。LCMS (M+H)⁺=531.3.

30

【0783】

以下の化合物を、様々な工程で適切な置換試薬および基質を用いて、実施例35と同様に調製した。

【0784】

【表30】

化合物番号	MS (M+H) ⁺
2-38	519.3
2-39	545.3

40

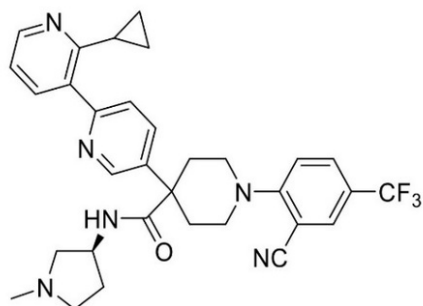
【0785】

実施例36：1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-シクロプロピル-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド(化合物1-180)

【0786】

50

【化 178】



10

【0787】

工程 36-1、3-ブromo-2-シクロプロピルピリジンの調製：100 mL のバイアルに、N₂ 下の 2, 3-ジブromoピリジン (1.5 g、6.3 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (0.22 g、0.19 mmol)、および THF (10 mL) を入れた。結果として得られた溶液を、THF 中のシクロプロピル亜鉛 (II) 臭化物 (17 mL、1.5 当量) で処理した。反応物を 2 時間 65 °C で撹拌した。反応物を室温に冷まして濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することで、黄色固形物として表題化合物 (150 mg、12%) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 197.9.

20

【0788】

工程 36-2、エチル 1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(トリブチルスタニル)ピリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキシレートの調製：20 mL のバイアルに、工程 12-2 からのメチル 4-(6-クロロピリジン-3-イル)-1-(2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-カルボキシレート (200 mg、0.457 mmol) とジオキサン (2 mL) を入れた。1, 1, 1, 2, 2, 2-ヘキサブチルジスタナン (291 mg、0.502 mmol)、Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (23.6 mg、0.023 mmol)、およびトリシクロヘキシルホスホニウムテトラフルオロボレート (16.8 mg、0.046 mmol) を、N₂ 下の溶液へ順次添加した。結果として得られた溶液を 4 時間 120 °C で撹拌した。LCMS は約 57% の所望の生成物を示し、それは、それ以上精製することなく次の工程で直接使用した。

30

【0789】

工程 36-3、エチル 1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-シクロプロピル-[2, 3'-ビピリジン]-5-イル}ピペリジン-4-カルボキシレートの調製：ジオキサン (2 mL) 中のエチル 1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(トリブチルスタニル)ピリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキシレート (316 mg、0.456 mmol) の溶液に、N₂ 下で室温にて、3-ブromo-2-シクロプロピルピリジン (142 mg、0.717 mmol)、ジシクロヘキシル (2', 4', 6'-トリイソプロピル-[1, 1'-ビフェニル]-2-イル)ホスファン (21.8 mg、0.046 mmol)、および Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (23.6 mg、0.023 mmol) を添加した。結果として得られた溶液を 1 時間 120 °C で撹拌した。固形沈殿物をろ過した。濾液を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することで、黄色固形物として表題化合物 (96 mg、40%) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 520.9.

【0790】

工程 36-4、1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-シクロプロピル-[2, 3'-ビピリジン]-5-イル}ピペリジン-4-カルボン酸の調製：パージされた 50 mL の丸底フラスコに、エチル 1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-シクロプロピル-[2, 3'-ビピリジン]-5

50

ール} ピペリジン-4-カルボキシレート (96 mg、0.18 mmol) と EtOH (2 mL) / 水 (0.4 mL) を入れた。溶液を LiOH (31 mg、1.3 mmol) で処理し、その後、1時間 60℃で撹拌した。反応を室温に冷まし、1N-HCl で pH 6-7 に中和した。結果として得られた溶液を酢酸エチル (3 x) によって抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。これによって、黄色固形物として表題化合物 (85 mg、94%) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 492.9.

【0791】

工程 36-5、1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-シクロプロピル-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミドホルメートの調製：DMF (0.6 mL) 中の 1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{2'-シクロプロピル-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}ピペリジン-4-カルボン酸 (45 mg、0.091 mmol) の溶液に、HATU (38 mg、0.10 mmol) と DIEA (35 mg、0.27 mmol) を添加した。5分間撹拌した後に、反応物を (S)-1-メチルピロリジン-3-アミン (10 mg、0.10 mmol) によって室温で処理した。結果として得られた溶液を室温で1時間撹拌した。粗製生成物を分取 HPLC によってさらに精製し、オフホワイトの固形物として表題化合物 (25 mg、44%) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 575.2.

【0792】

以下の化合物を、様々な工程で適切な置換試薬および基質を用いて、実施例 36 と同様に調製した。

【0793】

【表 31】

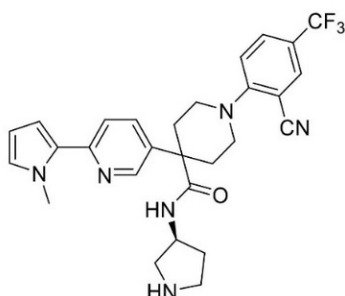
化合物番号	MS (M+H) ⁺
1-181	585.2
1-182	565.2

【0794】

実施例 37：1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]-N-[(3S)-ピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド (化合物：1-152)

【0795】

【化 179】



【0796】

工程 37-1、1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボン酸の調製：密封されたチューブ内の工程 12-3 からの 4-(6-クロロピリジン-3-イル)-1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-

4-カルボン酸 (1.00 g、2.44 mmol)、1-メチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピロール (1.52 g、7.32 mmol)、Pd(amphos)Cl₂ (518 mg、0.732 mmol)、および炭酸カリウム (1.01 g、7.32 mmol) の混合物に、1,4-ジオキサン (20 mL) と水 (3 mL) を添加した。窒素 (g) をバブリングし、結果として得られた混合物を2時間90℃で加熱した。混合物を水でクエンチし、1N HCl (aq) を用いてpH 2-3になるまで酸性化し、EtOAc (2X) で抽出した。組み合わせた有機物を無水MgSO₄上で乾燥させ、濃縮乾固した。残渣を逆相CCによって精製することで、茶色の固形物として表題化合物 (911 mg、82.1%収率) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 455.4.

10

【0797】

工程37-2、tert-ブチル(3S)-3-{1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]ピペリジン-4-アミド}ピロリジン-1-カルボキシレートの調製：DMF (0.2 mL) 中の1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボン酸 (30.0 mg、0.0660 mmol) とHATU (35.1 mg、0.0924 mmol) の溶液に、DIEA (0.023 mL、0.13 mmol) を添加した。5分間室温で撹拌した後に、tert-ブチル(3S)-3-アミノピロリジン-1-カルボキシレート (19.7 mg、0.106 mmol) を、上記のHATU活性化溶液に添加した。混合物を10分間室温で撹拌し、逆相CCによって精製することで、オフホワイト色の固形物として表題化合物 (23.9 mg、58.1%収率) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 523.3.

20

【0798】

工程37-3、1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]-N-[(3S)-ピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミドの調製：DCM (0.05 mL) 中のtert-ブチル(3S)-3-{1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]ピペリジン-4-アミド}ピロリジン-1-カルボキシレート (23.9 mg、0.0384 mmol) の溶液に、TFA (0.044 mL) を添加した。混合物を室温で30分間撹拌した。混合物を濃縮乾固し、残渣を逆相CCによって精製することで、薄茶色の固形物として表題化合物 (17.3 mg、86.3%収率) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 523.3.

30

【0799】

以下の化合物を、様々な工程で適切な置換試薬および基質を用いて、実施例37と同様に調製した。いくつかの例は最終工程で脱保護を必要としない。

【0800】

40

50

【表 3 2】

化合物番号	MS (M+H) ⁺
1-206	525.4
1-207	539.2
1-211	564.5
1-212	552.0
1-213	550.7
1-218	590.5
1-219	523.6
1-220	537.4
1-221	549.5
1-229	551.5
1-231	537.4
1-233	523.5
1-234	523.3
1-235	523.3
1-236	550.6
1-237	568.3

化合物番号	MS (M+H) ⁺
1-238	568.3
1-245	564.4
1-246	582.3
1-247	582.3
1-248	537.5
1-253	551.4
1-258	509.4
1-259	509.4
1-260	539.4
1-261	539.2
1-262	567.3
1-263	551.4
1-264	567.2
1-265	539.3
1-266	551.5

10

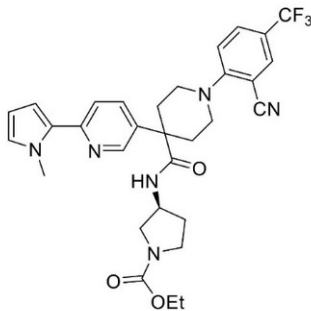
【0801】

実施例 38：エチル (3S) - 3 - {1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [6 - (1 - メチル - 1H - ピロール - 2 - イル} ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - アミド} ピロリジン - 1 - カルボキシレート (化合物：1 - 185)

20

【0802】

【化 180】



30

【0803】

工程 38 - 1、エチル (3S) - 3 - {1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [6 - (1 - メチル - 1H - ピロール - 2 - イル} ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - アミド} ピロリジン - 1 - カルボキシレートの調製：DCM (1 mL) 中の工程 37 - 3 からの 1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [6 - (1 - メチル - 1H - ピロール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル] - N - [(3S) - ピロリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド (7.0 mg, 0.013 mmol) の溶液に、DIEA (0.005 mL, 0.027 mmol) とエチルクロロホルメート (0.002 mL, 0.020 mmol) を添加した。混合物を室温で 30 分間攪拌した。混合物を濃縮して逆相 CC により精製することで、オフホワイトの固形物として表題化合物 (5.6 mg, 70% 収率) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 595.4.

40

【0804】

以下の化合物を、様々な工程で適切な置換試薬および基質を用いて、実施例 38 と同様に調製した。

【0805】

50

【表 3 3】

化合物番号	MS (M+H) ⁺
1-185	565.5

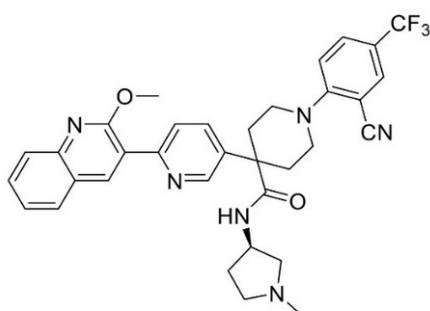
【0806】

実施例 39：1-〔2-シアノ-4-（トリフルオロメチル）フェニル〕-4-〔6-（2-メトキシキノリン-3-イル）ピリジン-3-イル〕-N-〔（3R）-1-メチルピロリジン-3-イル〕ピペリジン-4-カルボキサミド（化合物 1-189）

10

【0807】

【化 181】



20

【0808】

工程 39-1、1-〔2-シアノ-4-（トリフルオロメチル）フェニル〕-4-〔6-（2-メトキシキノリン-3-イル）ピリジン-3-イル〕-N-〔（3R）-1-メチルピロリジン-3-イル〕ピペリジン-4-カルボキサミドの調製：密封されたチューブ内の工程 12-4 からの 4-（6-クロロピリジン-3-イル）-1-〔2-シアノ-4-（トリフルオロメチル）フェニル〕-N-〔（3R）-1-メチルピロリジン-3-イル〕ピペリジン-4-カルボキサミド（30.0 mg、0.061 mmol）、（2-メトキシキノリン-3-イル）ボロン酸（62.0 mg、0.300 mmol）、Xphos（12.0 mg、0.024 mmol）、炭酸カリウム（25.0 mg、0.180 mmol）、および Xphos-Pd-G2（9.6 mg、0.012 mmol）の混合物に、1,4-ジオキササン（3.0 mL）と水（0.30 mL）を添加した。窒素（g）をバブリングし、結果として得られた混合物を 3 時間 90 °C で加熱した。混合物を水でクエンチし、EtOAc（2X）で抽出した。有機層を組み合わせ、濃縮し、逆相 CC によって精製することで、表題化合物（27.3 mg、73% の収率）を得た。LCMS（M+H）⁺ = 615.2.

30

【0809】

以下の化合物を、様々な工程で適切な置換試薬および基質を用いて、実施例 39 と同様に調製した。

40

【0810】

【表 3 4】

化合物番号	MS (M+H) ⁺
1-190	587.5
1-191	587.4

【0811】

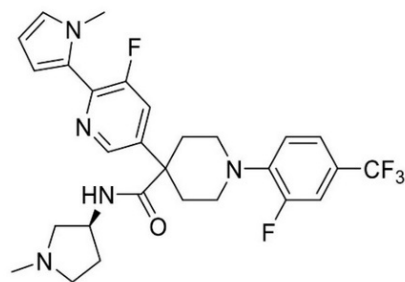
実施例 40：1-〔2-フルオロ-4-（トリフルオロメチル）フェニル〕-4-〔5-フルオロ-6-（1-メチル-1H-ピロール-2-イル）ピリジン-3-イル〕-N

50

－〔(3S)－1－メチルピロリジン－3－イル〕ピペリジン－4－カルボキサミド（化合物1－192）

【0812】

【化182】



10

【0813】

工程40-1、1-ベンジル-4-〔5-フルオロ-6-（1-メチル-1H-ピロール-2-イル）ピリジン-3-イル〕ピペリジン-4-カルボニトリルの調製：1，4-ジオキサン（4mL）および水（0.4mL）中の工程6-3からの1-ベンジル-4-（6-クロロ-5-フルオロピリジン-3-イル）ピペリジン-4-カルボニトリル（210mg、0.637mmol）の溶液を、パージした50mLの丸底フラスコ内で攪拌し、窒素（g）で維持した。1-メチル-2-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-ピロール（185mg、0.893mmol）、炭酸カリウム（264mg、1.91mmol）、およびRuPhos-Pd-G3（26.6mg、0.0318mmol）を添加した。混合物を2時間100℃で加熱した。混合物を、EtOAc／石油エーテル（1：2）を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することで、表題化合物（230mg、96.5%の収率）を得た。LCMS（M+H）⁺=375.0.

20

【0814】

工程40-2、1-ベンジル-4-〔5-フルオロ-6-（1-メチル-1H-ピロール-2-イル）ピリジン-3-イル〕ピペリジン-4-カルボン酸の調製：EtOH（6mL）および水（3mL）中の1-ベンジル-4-〔5-フルオロ-6-（1-メチル-1H-ピロール-2-イル）ピリジン-3-イル〕ピペリジン-4-カルボニトリル（230mg、0.614mmol）の溶液を、窒素（g）でパージした50mLの丸底フラスコ内で攪拌した。水酸化カリウム（345mg、6.15mmol）を添加し、混合物を48時間100℃で攪拌した。EtOHを取り除き、溶液のpHを3N-HClで6-7に調節した。溶液をDCM／MeOH（10：1）（3x15mL）で抽出した。有機層をブライン（2x20mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮することで、表題化合物（200mg、82.8%収率）を得た。LC/MS（M+H）⁺=394.0.

30

【0815】

工程40-3、1-ベンジル-4-〔5-フルオロ-6-（1-メチル-1H-ピロール-2-イル）ピリジン-3-イル〕-N-〔(3S)－1－メチルピロリジン－3－イル〕ピペリジン-4-カルボキサミドの調製：DMF（3mL）中の1-ベンジル-4-〔5-フルオロ-6-（1-メチル-1H-ピロール-2-イル）ピリジン-3-イル〕ピペリジン-4-カルボン酸（230mg、0.508mmol）の溶液を、窒素（g）でパージした50mLの丸底フラスコ内で攪拌した。HATU（232mg、0.610mmol）、DIEA（197mg、1.52mmol）、および(3S)－1－メチルピロリジン-3-アミン（57.0mg、0.569mmol）を添加して、反応物を1時間25℃で攪拌した。混合物を逆相CCを使用して精製することで、表題化合物（210mg、86.8%収率）を得た。LCMS（M+H）⁺=476.2.

40

【0816】

50

工程 40-4、4-[5-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミドの調製：MeOH (5 mL) 中の 1-ベンジル-4-[5-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド (210 mg、0.442 mmol) の溶液を、窒素 (g) でパージおよび維持した 50 mL の丸底フラスコ内で撹拌した。浸潤 10% Pd/C (20 mg) および Pd(OH)₂ (20.0 mg、0.014 mmol) を添加した。反応物を水素 (g) でバブリングし、2 時間 23 °C で撹拌した。固形物を濾過し、混合物を濃縮することで、表題化合物 (130 mg、76.4% の収率) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 386.2.

【0817】

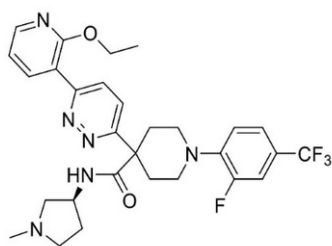
工程 40-5、1-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[5-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミドの調製：トルエン (1 mL) 中の 4-[5-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド (80 mg、0.21 mmol) の溶液を、10 mL のバイアル内で撹拌した。ジセシウムカーボネート (200 mg、0.61 mmol)、1-ブromo-2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン (100 mg、0.41 mmol)、Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (13.0 mg、0.013 mmol)、および Xphos (9.9 mg、0.021 mmol) を添加して、反応物を 16 時間 100 °C で撹拌した。混合物を逆相 CC によって精製することで、表題化合物 (17 mg、14% 収率) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 548.3.

【0818】

実施例 41：4-[6-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル]-1-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド (化合物 1-193)

【0819】

【化183】



【0820】

工程 41-1、3-クロロ-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピリダジンの調製：3,6-ジクロロピリダジン (3.00 g、20.0 mmol)、(2-エトキシピリジン-3-イル)ボロン酸 (5.00 g、30.0 mmol)、炭酸カリウム (8.00 g、60.0 mmol)、および Pd(dppf)Cl₂ (1.00 g、2.00 mmol) の混合物を 40 mL のバイアルに添加した。1,4-ジオキサン (30 mL) と水 (3 mL) を添加し、窒素 (g) を結果として得られた混合物を介してバブリングした。反応混合物を 90 °C で 2 時間撹拌した。混合物を濃縮して、EtOAc/石油エーテル (1:1) を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することで、表題化合物 (3.3 g、70% の収率) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 236.3.

【0821】

工程 41-2、1-tert-ブチル 4-メチル 4-[6-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル]ピペリジン-1,4-ジカルボキシレートの調製：T

H F (20 mL) 中の 3-クロロ-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピリダジン (2.00 g、8.00 mmol) と 1-tert-ブチル 4-メチルピペリジン-1, 4-ジカルボキシレート (3.00 g、10.0 mmol) の溶液を、100 mL の丸底フラスコ内で攪拌した。ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド (3.00 g、20.0 mmol) を 0℃ で滴下し、反応物を 1 時間 25℃ で攪拌した。反応を水 (100 mL) でクエンチし、EtOAc (3 x 100 mL) で抽出した。有機層を組み合わせ、ブライン (2 x 100 mL) で洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮して、EtOAc/石油エーテル (1:1) を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することで、表題化合物 (2.0 g、50% の収率) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 443.2.

10

【0822】

工程 41-3、tert-ブチル 4-[6-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル]-4-{[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]カルバモイル}ピペリジン-1-カルボキシレートの調製：THF (3 mL) 中の 1-tert-ブチル 4-メチル 4-[6-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル]ピペリジン-1, 4-ジカルボキシレート (500 mg、1.13 mmol) と (3S)-1-メチルピロリジン-3-アミン (170 mg、1.69 mmol) の溶液を、50 mL の丸底フラスコ内で攪拌した。リチウムビス(トリメチルシリル)アミド (945 mg、5.65 mmol) を滴下し、反応物を 2 時間 25℃ で攪拌した。溶液を水 (50 mL) でクエンチし、EtOAc (3 x 50 mL) で抽出した。有機層を組み合わせ、ブライン (2 x 50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。混合物を、EtOAc/石油エーテル (1:1) を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することで、表題化合物 (340 mg、58.9% の収率) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 511.3.

20

【0823】

工程 41-4、4-[6-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル]-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミドトリフルオロアセテートの調製：DCM (6 mL) 中の tert-ブチル 4-[6-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル]-4-{[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]カルバモイル}ピペリジン-1-カルボキシレート (340 mg、0.666 mmol) と TFA (2 mL) の溶液を、1 時間 25℃ で 50 mL の丸底フラスコ内で攪拌した。混合物を濃縮することで、表題化合物 (340 mg、88% 収率) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 411.2.

30

【0824】

工程 41-5、4-[6-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル]-1-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミドの調製：トルエン (3 mL) 中の 4-[6-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル]-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミドトリフルオロアセテート (80 mg、0.15 mmol) の溶液を、窒素 (g) 下にて 8 mL のバイアル内で攪拌した。炭酸セシウム (150 mg、0.46 mmol)、1-ブロモ-2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン (74 mg、0.31 mmol)、Pd₂(dba)₃・CHCl₃ (14 mg、0.015 mmol)、および Xphos (15 mg、0.031 mmol) を添加して、反応物を 16 時間 100℃ で攪拌した。混合物を濃縮して逆相 CC によって精製することで、表題化合物 (40.2 mg、33% 収率) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 573.2.

40

【0825】

以下の化合物を、様々な工程で適切な置換試薬および基質を用いて、実施例 41 と同様に調製した。

【0826】

50

【表 3 5】

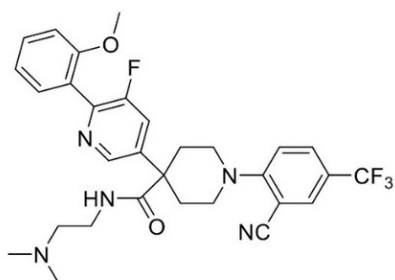
化合物番号	MS (M+H) ⁺
1-194	589.2

【0 8 2 7】

実施例 4 2：1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 4 - [5 - フルオロ - 6 - (2 - メトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド (化合物 1 - 1 9 8)

【0 8 2 8】

【化 1 8 4】



【0 8 2 9】

工程 4 2 - 1、1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 4 - [5 - フルオロ - 6 - (2 - メトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミドの調製：1 - [2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [5 - フルオロ - 6 - (2 - メトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] - N - [2 - (メチルアミノ) エチル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド (47.4 mg、0.0853 mmol) (化合物 1 - 1 9 6) とポリオキシメチレン (51.2 mg、1.71 mmol) の混合物を、4 mL のバイアルに添加した。MeOH (1 mL) 中のシアノ水素化ホウ素ナトリウム (53.6 mg、0.853 mmol) の混合物を添加し、反応物を 4 時間 23 °C で攪拌した。反応物を TFA でクエンチし、飽和した NaHCO₃ で中和させ、EtOAc (3 x 15 mL) で抽出した。有機層を組み合わせ、濃縮し、逆相 CC によって精製することで、表題化合物 (20.4 mg、42.0% の収率) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 570.3.

【0 8 3 0】

以下の化合物を、様々な工程で適切な置換試薬および基質を用いて、実施例 4 2 と同様に調製した。

【0 8 3 1】

【表 3 6】

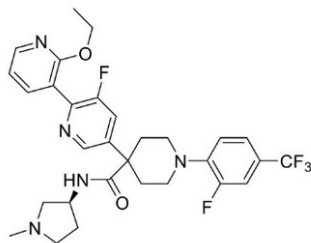
化合物番号	MS (M+H) ⁺
1-199	584.2

【0 8 3 2】

実施例 4 3：(S) - 4 - (2' - エトキシ - 3 - フルオロ - [2, 3' - ビピリジン] - 5 - イル) - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (1 - メチルピロリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド (化合物 1 - 2 0 1)

【0 8 3 3】

【化 185】



【0834】

工程43-1、1-ベンジル-4-(2'-エトキシ-3-フルオロ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル)ピペリジン-4-カルボニトリルの調製：密封されたチューブ内の工程6-3からの1-ベンジル-4-(6-クロロ-5-フルオロピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル(300mg、910 μ mol)、(2-エトキシピリジン-3-イル)ボロン酸(304mg、1.82mmol)、Pd(DTBPF)Cl₂(59.3mg、91.0 μ mol)、およびK₂CO₃(377mg、2.73mmol)の混合物に、1,4-ジオキサン(3mL)と水(0.3mL)を添加した。N₂(g)を結果として得られた混合物を通じてバブリングした。その後、混合物100℃で2時間加熱した。混合物を真空内で濃縮し、粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した。純粋な画分を組み合わせて濃縮することで、黄色油として表題化合物(330mg、87.1%)を得た。LCMS (M+H)⁺=417.2。

【0835】

工程43-2、1-ベンジル-4-(2'-エトキシ-3-フルオロ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル)ピペリジン-4-カルボン酸の調製：EtOH(8mL)中の1-ベンジル-4-(2'-エトキシ-3-フルオロ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル(330mg、792 μ mol)の溶液に、KOH(445mg、7.92mmol)と水(4.5mL)を添加した。反応混合物を100℃で24時間加熱した。混合物を3NのHCl(aq)で酸性化してpH5にした。固形物を真空濾過によって集めて、水で洗浄し、高真空下で乾燥させることで、白色固形物として表題化合物(320mg、92.7%)を得た。LCMS (M+H)⁺=436.2。

【0836】

工程43-3、(S)-1-ベンジル-4-(2'-エトキシ-3-フルオロ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル)-N-(1-メチルピロリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミドの調製：DMF(3mL)中の1-ベンジル-4-(2'-エトキシ-3-フルオロ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル)ピペリジン-4-カルボン酸(320mg、735mmol)とHATU(335mg、882mmol)の溶液に、DIEA(0.39mL、2.20mmol)を添加した。反応混合物を室温で15分間攪拌した。上記HATU活性化溶液に、(S)-1-メチルピロリジン-3-アミン(88.3mg、882 μ mol)を添加し、反応物を15分間室温で攪拌し続けた。混合物を逆相C₁₈によって精製した。純粋な画分を組み合わせて、真空内で濃縮することで、黄色固形物として表題化合物(350mg、92.1%)を得た。LCMS (M+H)⁺=518.2。

【0837】

工程43-4、(S)-4-(2'-エトキシ-3-フルオロ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル)-N-(1-メチルピロリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミドの調製：MeOH(40mL)中の(S)-1-ベンジル-4-(2'-エトキシ-3-フルオロ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル)-N-(1-メチルピロリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド(350mg、676 μ mol)に、Pd(OH)₂(475mg、3.38mmol)とPd/C(360mg、3.38mmol)を添加した。反応混合物をH₂(g)下で2時間25℃で攪拌した。混合物を濾過し、濾液

を濃縮乾固することで、淡黄色固形物として表題の化合物（200mg、62%90%純度）を得た。LCMS (M+H)⁺=428.2.

【0838】

工程43-5、(S)-4-(2'-エトキシ-3-フルオロ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル)-1-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(1-メチルピロリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミドホルメートの調製：
(S)-4-(2'-エトキシ-3-フルオロ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル)-N-(1-メチルピロリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド（60mg、0.14mmol）、1-ブromo-2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン（68mg、0.28mmol）、XPhos（13mg、28μmol）、Pd₂(dba)₃（13mg、14μmol）、および、炭酸セシウム（0.14g、0.42mmol）の混合物に、トルエン（2mL）を添加した。反応混合物を窒素条件下で120℃で16時間加熱した。混合物を真空内で濃縮し、粗製生成物を逆相CCによって精製した。純粋な画分を組み合わせ、真空内で濃縮することで、オフホワイトの固形物として表題化合物（18.3mg、20%）を得た。LCMS (M+H)⁺=590.2.

10

【0839】

以下の化合物を、様々な工程で適切な置換試薬および基質を用いて、実施例43と同様に調製した。

【0840】

【表37】

20

化合物番号	MS (M+H) ⁺
1-200	589.2
1-202	605.2
1-203	606.2
1-204	593.3

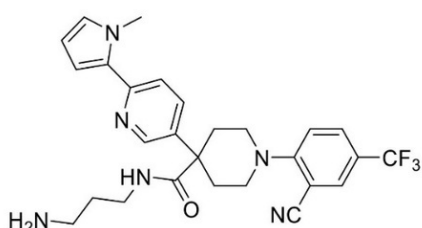
【0841】

実施例44：N-(3-アミノプロピル)-1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド（化合物2-205）

30

【0842】

【化186】



40

【0843】

工程44-1、4-(6-{1-[(tert-ブトキシ)カルボニル]-1H-ピロール-2-イル}ピリジン-3-イル)-1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-4-カルボン酸の調製：工程12-3からの4-(6-クロロピリジン-3-イル)-1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-4-カルボン酸（150mg、0.366mmol）、{1-[(tert-ブトキシ)カルボニル]-1H-ピロール-2-イル}ボロン酸（155mg、0.732mmol）、炭酸カリウム（152mg、1.10mmol）、およびPd(dtbpf)Cl₂（47.7mg、0.0732mmol）を、密封されたチューブに入れた。1

50

、4-ジオキサン (3 mL) と水 (0.3 mL) を添加した。窒素 (g) をバブリングし、混合物を3時間80℃で撹拌した。混合物を室温まで冷まし、水でクエンチした。溶液をEtOAcで抽出し、有機層を組み合わせ、濃縮した。混合物を逆相CCで精製することで、表題化合物 (94.1 mg、47.6%収率) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 541.6.

【0844】

工程44-2、メチル4-(6-{1-[(tert-ブトキシ)カルボニル]-1H-ピロール-2-イル}ピリジン-3-イル)-1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-4-カルボキシレートの調製：トルエン (1.5 mL) およびMeOH (1 mL) 中の4-(6-{1-[(tert-ブトキシ)カルボニル]-1H-ピロール-2-イル}ピリジン-3-イル)-1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-4-カルボン酸 (94.1 mg、0.174 mmol) の溶液を撹拌した。(ジアゾメチル)トリメチルシラン (39.8 mg、0.348 mmol) を滴下し、混合物を30分間25℃で撹拌した。混合物をAcOH3滴でクエンチし、飽和したNaHCO₃ (aq) で中和した。固形物を集め、水で洗浄し、乾燥させることで、表題化合物 (73.6 mg、76.2%収率) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 555.4.

【0845】

工程44-3、メチル1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキシレートの調製：DCM (0.15 mL) 中のメチル4-(6-{1-[(tert-ブトキシ)カルボニル]-1H-ピロール-2-イル}ピリジン-3-イル)-1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-4-カルボキシレート (73.6 mg、0.133 mmol) の溶液を撹拌した。TFA (227 mg、1.99 mmol) を添加し、反応物を1時間25℃で撹拌した。混合物を濃縮して逆相CCによって精製することで、表題化合物 (60.3 mg、100%収率) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 455.0.

【0846】

工程44-4、メチル1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキシレートの調製：DMF (1 mL) 中のメチル1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキシレート (60.3 mg、0.133 mmol) と鉍油 (10.6 mg、0.265 mmol) 中の60%水素化ナトリウムの溶液を、30分間25℃で撹拌した。ヨウ化メチル (37.7 mg、0.265 mmol) を添加し、混合物を10分間25℃で撹拌した。混合物を氷水でクエンチし、固形物を集め、水ですすぎ、乾燥させることで、表題化合物 (57.5 mg、92.5%の収率) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 469.3.

【0847】

工程44-5、1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボン酸の調製：THF (1.5 mL)、MeOH (0.50 mL)、および水 (0.50 mL) 中のメチル1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキシレート (57.5 mg、0.123 mmol) の溶液を撹拌した。水酸化リチウム (I)-水和物 (51.5 mg、1.23 mmol) を添加し、混合物を16時間25℃で撹拌した。混合物を濃縮し、水で希釈し、pH3になるまで1N-HClを使用して酸性化した。固形物を集め、水ですすぎ、乾燥させることで、表題化合物 (55.8 mg、100%収率) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 455.3.

【0848】

工程 44-6、tert-ブチルN-[3-({1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]ピペリジン-4-イル}ホルムアミド)プロピル]カルバメートの調製：DMF (0.2 mL) 中の1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボン酸 (55.8 mg、0.123 mmol)、HATU (65.4 mg、0.172 mmol)、およびDIEA (47.6 mg、0.368 mmol) の溶液を、5 分間 25℃で撹拌した。tert-ブチルN-(3-アミノプロピル)カルバメート (34.2 mg、0.196 mmol) を添加し、混合物を 10 分間 25℃で撹拌した。逆相 CC を使用して混合物を精製することで、表題化合物 (43.0 mg、57.3% 収率) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 611.3.

【0849】

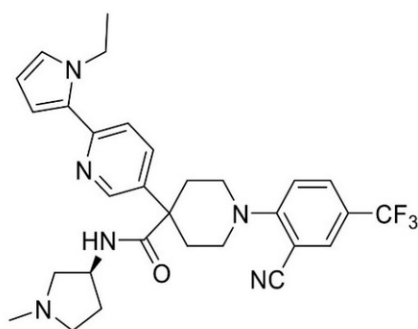
工程 44-7、N-(3-アミノプロピル)-1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミドの調製：DCM (0.08 mL) 中のtert-ブチルN-[3-({1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]ピペリジン-4-イル}ホルムアミド)プロピル]カルバメート (43.0 mg、0.0704 mmol) の溶液を撹拌した。TFA (120 mg、1.06 mmol) を添加し、反応物を 1 時間 25℃で撹拌した。混合物を濃縮して逆相 CC によって精製することで、表題化合物 (34.9 mg、97.1% 収率) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 511.5.

【0850】

実施例 45：1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(1-エチル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド (化合物 1-208)

【0851】

【化187】



【0852】

工程 45-1、メチル4-(6-クロロピリジン-3-イル)-1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-4-カルボキシレートの調製：トルエン (1.5 mL) および MeOH (1 mL) 中の工程 12-3 からの4-(6-クロロピリジン-3-イル)-1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-4-カルボン酸 (150 mg、0.366 mmol) の溶液を撹拌した。(ジアゾメチル)トリメチルシラン (83.6 mg、0.732 mmol) を滴下し、混合物を 30 分間 25℃で撹拌した。混合物を AcOH 3 滴でクエンチし、飽和した NaHCO₃ で中和した。固形物を集め、水で洗浄し、乾燥させることで、表題化合物 (150 mg、96.4% 収率) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 424.3.

【0853】

工程 45-2、メチル4-(6-{1-[(tert-ブトキシ)カルボニル]-1H-ピロール-2-イル}ピリジン-3-イル)-1-[2-シアノ-4-(トリフルオロ

メチル) フェニル] ピペリジン-4-カルボキシレートの調製: メチル 4-(6-クロロピリジン-3-イル)-1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル) フェニル] ピペリジン-4-カルボキシレート (150 mg、0.353 mmol)、{1-[(tert-ブトキシ) カルボニル]-1H-ピロール-2-イル} ボロン酸 (149 mg、0.706 mmol)、炭酸二カリウム (146 mg、1.06 mmol)、および Pd(dtbpf) Cl₂ (46.0 mg、0.0706 mmol) の混合物を、密封されたチューブに入れた。1, 4-ジオキサン (3 mL) と水 (0.3 mL) を添加し、窒素 (g) をバブリングし、混合物を 3 時間 80 °C で攪拌した。混合物を室温まで冷まし、水でクエンチした。溶液を EtOAc で抽出し、有機層を組み合わせ、濃縮した。混合物を逆相 CC で精製することで、表題化合物 (70.9 mg、36.2% 収率) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 555.4.

10

【0854】

工程 45-3、メチル 1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル) フェニル]-4-[6-(1H-ピロール-2-イル) ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキシレートの調製: DCM (0.2 mL) 中のメチル 4-(6-{1-[(tert-ブトキシ) カルボニル]-1H-ピロール-2-イル} ピリジン-3-イル)-1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル) フェニル] ピペリジン-4-カルボキシレート (70.9 mg、0.128 mmol) の溶液を攪拌した。TFA (219 mg、1.92 mmol) を添加し、反応物を 1 時間 25 °C で攪拌した。混合物を濃縮して逆相 CC によって精製することで、表題化合物 (59.5 mg、102% 収率) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 455.3.

20

【0855】

工程 45-4、メチル 1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル) フェニル]-4-[6-(1-エチル-1H-ピロール-2-イル) ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキシレートの調製: DMF (0.5 mL) 中のメチル 1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル) フェニル]-4-[6-(1H-ピロール-2-イル) ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキシレート (59.5 mg、0.131 mmol) と鉍油中の 60% 水素化ナトリウム (20.9 mg、0.524 mmol) の溶液を、30 分間 25 °C で攪拌した。ヨウ化エチル (24.5 mg、0.157 mmol) を添加し、混合物を 10 分間 25 °C で攪拌した。混合物を氷水でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層を組み合わせ、濃縮し、混合物を逆相 CC によって精製することで、表題化合物 (63.2 mg、100% の収率) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 483.1.

30

【0856】

工程 45-5、1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル) フェニル]-4-[6-(1-エチル-1H-ピロール-2-イル) ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボン酸の調製: THF (0.9 mL)、MeOH (0.3 mL)、および水 (0.3 mL) 中のメチル 1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル) フェニル]-4-[6-(1-エチル-1H-ピロール-2-イル) ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキシレート (63.2 mg、0.131 mmol) の溶液を攪拌した。水酸化リチウム (I)-水和物 (51.5 mg、1.23 mmol) を添加し、混合物を 16 時間 25 °C で攪拌した。混合物を濃縮し、水で希釈し、pH 3 になるまで 1N-HCl を使用して酸性化した。固形物を集め、水ですすぎ、乾燥させることで、表題化合物 (34.1 mg、55.6% 収率) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 469.3.

40

【0857】

工程 45-6、1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル) フェニル]-4-[6-(1-エチル-1H-ピロール-2-イル) ピリジン-3-イル]-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミドの調製: DMF (0.3 mL) 中の 1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル) フェニル]-4-[6-(1-エチル-1H-ピロール-2-イル) ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボン酸 (34.1 mg、0.0728 mmol)、HATU (38.7 mg、0.102

50

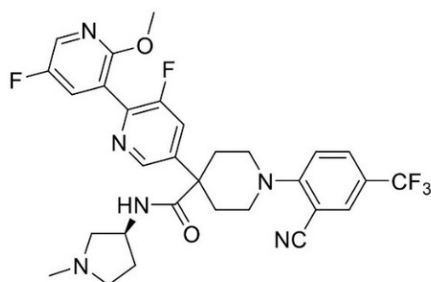
mmol)、およびDIEA(28.2mg、0.218mmol)の溶液を、5分間25℃で撹拌した。(3S)-1-メチルピロリジン-3-アミン(11.7mg、0.116mmol)を添加し、混合物を10分間25℃で撹拌した。逆相CCを使用して混合物を精製することで、表題化合物(22.6mg、56.4%収率)を得た。LCMS (M+H)⁺=551.5.

【0858】

実施例46: 1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{3,5'-ジフルオロ-2'-メトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド(化合物1-209)

【0859】

【化188】



【0860】

工程46-1、1-ベンジル-4-{3,5'-ジフルオロ-2'-メトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}ピペリジン-4-カルボニトリルの調製: 1,4-ジオキササン(3mL)および水(0.3mL)中の工程6-3からの1-ベンジル-4-(6-クロロ-5-フルオロピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル(300mg、0.910mmol)の溶液を、窒素(g)でパージおよび維持した50mLの丸底フラスコ内で撹拌した。(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル)ボロン酸(233mg、1.36mmol)、炭酸カリウム(377mg、2.73mmol)、およびRuPhos-Pd-G3(76mg、0.091mmol)を添加した。溶液を1時間100℃で加熱した。混合物を冷却し、水(40mL)でクエンチし、EtOAc(3x40mL)で抽出した。有機層を組み合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。混合物を、EtOAc/石油エーテル(1:1)を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することで、表題化合物(300mg、78.4%の収率)を得た。LCMS (M+H)⁺=421.2.

【0861】

工程46-2、1-ベンジル-4-{3,5'-ジフルオロ-2'-メトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}ピペリジン-4-カルボン酸の調製: EtOH(6mL)および水(3mL)中の1-ベンジル-4-{3,5'-ジフルオロ-2'-メトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}ピペリジン-4-カルボニトリル(300mg、0.714mmol)を、50mLの丸底フラスコ内で撹拌した。水酸化カリウム(400mg、7.13mmol)を添加し、混合物を24時間100℃で撹拌した。反応を水(10mL)でクエンチし、溶液のpHを3N-HClで6-7に調節した。溶液をEtOAc(3x50mL)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮することで、表題化合物(300mg、95.7%収率)を得た。LC/MS (M+H)⁺=440.2.

【0862】

工程46-3、1-ベンジル-4-{3,5'-ジフルオロ-2'-メトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミドの調製: DMF(3mL)中の1-ベンジル-4-{3,5'-

ージフルオロ-2'-メトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル} ピペリジン-4-カルボン酸 (300 mg、0.683 mmol) と HATU (260 mg、0.684 mmol) の溶液を、10 分間 25℃で撹拌した。(3S)-1-メチルピロリジン-3-アミン (82 mg、0.82 mmol) と DIEA (265 mg、2.05 mmol) を添加し、混合物を 1 時間 25℃で撹拌した。反応を水 (200 mL) でクエンチし、EtOAc (3 x 200 mL) で抽出した。有機層を組み合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。混合物を、EtOAc/石油エーテル (1:1) を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することで、表題化合物 (280 mg、78.6% の収率) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 522.3.

【0863】

工程 46-4、tert-ブチル 4-{3,5'-ジフルオロ-2'-メトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-4-{[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]カルバモイル}ピペリジン-1-カルボキシレートの調製: MeOH (10 mL) 中の 1-ベンジル-4-{3,5'-ジフルオロ-2'-メトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド (200 mg、0.383 mmol)、TEA (120 mg、1.19 mmol)、湿潤 10%-Pd/C (41 mg)、Pd(OH)₂ (54 mg、0.38 mmol)、および tert-ブチルジカーボネート (251 mg、1.15 mmol) を、50 mL の丸底フラスコ内で撹拌した。フラスコを窒素 (g) で 3 回洗い流し、その後、水素 (g) で洗い流した。混合物を水素 (g) 下で、1 時間 25℃で撹拌した。溶液を MeOH (10 mL) で希釈してろ過した。濾液を濃縮することで、表題化合物 (180 mg、73% 収率) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 532.3.

【0864】

工程 46-5、4-{3,5'-ジフルオロ-2'-メトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミドの調製: DCM (3 mL) 中の tert-ブチル 4-{3,5'-ジフルオロ-2'-メトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-4-{[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]カルバモイル}ピペリジン-1-カルボキシレート (180 mg、0.339 mmol) の溶液を撹拌した。TFA (0.6 mL) を添加し、反応物を 1 時間 25℃で撹拌した。混合物を濃縮して逆相 CC によって精製することで、表題化合物 (60 mg、38% 収率) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 432.3.

【0865】

工程 46-6、1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{3,5'-ジフルオロ-2'-メトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミドの調製: DMSO (1 mL) 中の 4-{3,5'-ジフルオロ-2'-メトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド (25 mg、0.058 mmol) の溶液を、8 mL のバイアル内で撹拌した。DIEA (22 mg、0.017 mmol) と 2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (22 mg、0.12 mmol) を添加し、混合物を 1 時間 70℃で撹拌した。混合物を逆相 CC によって精製することで、表題化合物 (4.1 mg、11% 収率) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 601.2.

【0866】

実施例 47: 4-{3,5'-ジフルオロ-2'-メトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-1-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド (化合物 1-210)

【0867】

10

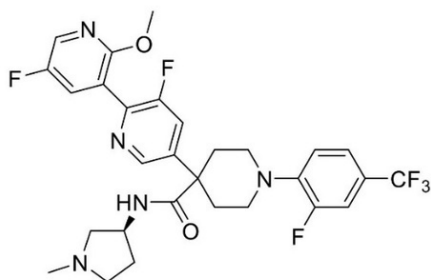
20

30

40

50

【化189】



【0868】

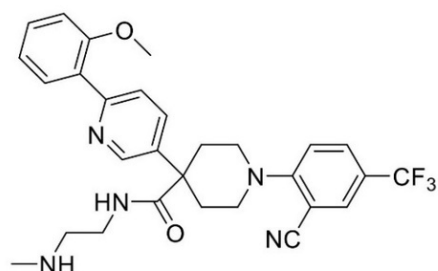
工程47-1、4- {3, 5'-ジフルオロ-2'-メトキシ-[2, 3'-ビピリジン]-5-イル}-1-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミドの調製：トルエン(1mL)中の工程46-5からの4- {3, 5'-ジフルオロ-2'-メトキシ-[2, 3'-ビピリジン]-5-イル}-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド(25mg、0.058mmol)の溶液を、窒素(g)でパージおよび維持した8mLのバイアル内で攪拌した。炭酸セシウム(57mg、0.17mmol)、1-ブromo-2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン(28mg、0.12mmol)、Pd₂(dba)₃・CHCl₃(6mg、0.006mmol)、およびXphos(10mg、0.012mmol)を添加して、反応物を16時間100℃で攪拌した。混合物を逆相CCによって精製することで、表題化合物(6.5mg、14%収率)を得た。LCMS (M+H)⁺=594.2.

【0869】

実施例48：1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(2-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル]-N-[2-(メチルアミノ)エチル]ピペリジン-4-カルボキサミド(化合物1-214)

【0870】

【化190】



【0871】

工程48-1、エチル1-ベンジル-4-(6-クロロピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキシレートの調製：DMF(40mL)中のエチル2-(6-クロロピリジン-3-イル)アセテート(3.7g、19mmol)と18-クラウン-6(1.0g、3.8mmol)の溶液を、50mLの丸底フラスコ内で攪拌した。フラスコを窒素(g)で3回洗い流し、0℃に冷却した。鉱油中の60%-NaH(2.2mg、55mmol)を添加し、混合物を0.5時間0℃で攪拌した。DMF中のN-ベンジル-2-ブromo-N-(2-ブromoエチル)エタン-1-アミン(7.2g、22mmol)の溶液を添加した。混合物を20℃で2時間攪拌し、その後、飽和したNH₄Cl(50mL)でクエンチした。結果として得られた溶液を酢酸エチル(3x60mL)によって抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し(3x30mL)、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空内で濃縮した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル(1:3)を用いてシ

リカゲルカラム上に適用した。これによって、表題化合物（4.8 g、72%）を得た。
LCMS (M+H)⁺ = 359.1.

【0872】

工程48-2、エチル4-(6-クロロピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキシレート塩酸塩の調製：DCM(20 mL)中のエチル1-ベンジル-4-(6-クロロピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキシレート(1.8 g、5.0 mmol)の溶液を、50 mLの丸底フラスコ内で撹拌した。1-クロロエチルカルボノクロリデート(0.95 g、6.6 mmol)を添加し、混合物を1時間25℃で撹拌した。混合物を濃縮することでDCMを取り除いた。MeOH(20 mL)を添加し、混合物を1時間70℃で撹拌した。混合物を濃縮することで、表題化合物(1.5 g、78%収率)を得た。LCMS (M+H)⁺ = 269.1.

10

【0873】

工程48-3、エチル4-(6-クロロピリジン-3-イル)-1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-4-カルボキシレートの調製：DMSO(6 mL)中のエチル4-(6-クロロピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキシレート塩酸塩(600 mg、1.6 mmol)の溶液を、20 mLのバイアル内で撹拌した。DIEA(1.0 g、7.7 mmol)と2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(400 mg、2.1 mmol)を添加して、混合物を1時間60℃で撹拌した。溶液を水(30 mL)でクエンチし、EtOAc(3 x 40 mL)で抽出した。有機層を組み合わせ、ブライン(2 x 30 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。混合物を、EtOAc/石油エーテル(1:3)を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することで、表題化合物(480 mg、70%の収率)を得た。LCMS (M+H)⁺ = 438.2.

20

【0874】

工程48-4、エチル1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(2-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキシレートの調製：エチル4-(6-クロロピリジン-3-イル)-1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-4-カルボキシレート(200 mg、0.457 mmol)、(2-メトキシフェニル)ボロン酸(85 mg、0.56 mmol)、炭酸カリウム(190 mg、1.37 mmol)、およびPd(dtbpf)Cl₂(30 mg、0.046 mmol)の溶液を、密封されたチューブに入れた。1,4-ジオキサン(1 mL)と水(0.1 mL)を添加し、混合物を100℃で2時間撹拌した。混合物を室温まで冷却して濃縮した。混合物を、EtOAc/石油エーテル(1:3)を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することで、表題化合物(94.1 mg、47.6%の収率)を得た。LCMS (M+H)⁺ = 510.5.

30

【0875】

工程48-5、1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(2-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボン酸の調製：EtOH(2 mL)および水(0.40 mL)中のエチル1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(2-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキシレート(150 mg、0.294 mmol)の溶液を、8 mLのバイアル内で撹拌した。水酸化リチウム(70 mg、2.9 mmol)を添加し、混合物を2時間60℃で撹拌した。混合物を濃縮して水(20 mL)で希釈し、硫酸水素ナトリウム水溶液を使用して、pH 6-7になるまで中和した。混合物をEtOAc(3 x 20 mL)で抽出し、有機層を組み合わせ、ブライン(2 x 20 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮することで、表題化合物(130 mg、91.7%の収率)を得た。LCMS (M+H)⁺ = 482.3.

40

【0876】

工程48-6、tert-ブチルN-[2-(1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(2-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル]ピペ

50

リジン-4-イル} ホルムアミド) エチル] -N-カルバミン酸メチルの調製: DMF (2 mL) 中の 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (2-メトキシフェニル) ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボン酸 (70 mg、0.15 mmol)、HATU (60 mg、0.16 mmol)、および DIEA (70 mg、0.54 mmol) の溶液を、5 分間 20 °C で 8 mL バイアル内で攪拌した。tert-ブチル N- (2-アミノエチル) -N-カルバミン酸メチル (35 mg、0.20 mmol) を添加し、混合物を 2 時間 20 °C で攪拌した。反応物を、逆相 CC を用いて精製することで、表題化合物 (55 mg、59% の収率) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 638.3.

【0877】

工程 48-7、1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (2-メトキシフェニル) ピリジン-3-イル] -N- [2- (メチルアミノ) エチル] ピペリジン-4-カルボキサミドの調製: DCM (3 mL) 中の tert-ブチル N- [2- ({1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (2-メトキシフェニル) ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-イル} ホルムアミド) エチル] -N-カルバミン酸メチル (55 mg、0.086 mmol) の溶液に、50 mL) の丸底フラスコ内で攪拌した。TFA (1.49 g、13.1 mmol) を添加し、反応物を 1 時間 20 °C で攪拌した。混合物を濃縮して逆相 CC によって精製することで、表題化合物 (44.8 mg、89.0% 収率) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 538.2.

【0878】

以下の化合物を、様々な工程で適切な置換試薬および基質を用いて、実施例 48 と同様に調製した。

【0879】

【表 38】

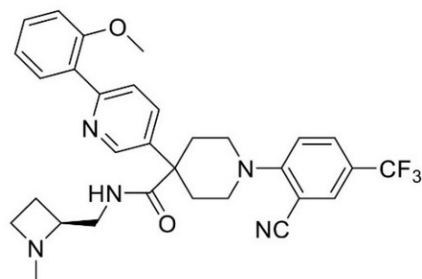
化合物番号	MS (M+H) ⁺
1-215	511.2
1-216	525.2

【0880】

実施例 49: 1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (2-メトキシフェニル) ピリジン-3-イル] -N- { [(2S) -1-メチルアゼチジン-2-イル] メチル} ピペリジン-4-カルボキサミド (化合物 1-217)

【0881】

【化 191】



【0882】

工程 49-1、1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4- [6- (2-メトキシフェニル) ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボン酸の調製: 工程 12-3 からの 4- (6-クロロピリジン-3-イル) -1- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] ピペリジン-4-カルボン酸 (200.0 mg、0.4881 mmol)、(2-メトキシフェニル) ボロン酸 (111.2 mg、0.7321

mmol)、炭酸カリウム(202.3mg、1.464mmol)、およびPd(amphos)Cl₂(69.12mg、0.09761mmol)の混合物を、密封されたチューブに入れた。1,4-ジオキサン(3mL)と水(0.3mL)を添加した。窒素(g)をバブリングし、混合物を2時間90℃で撹拌した。混合物を室温に冷まし、水とEtOAcでクエンチし、1N-HClを使用して、pH2-3になるまで酸性化した。溶液をEtOAc(2x)で抽出し、有機層を組み合わせ、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濃縮した。混合物を逆相CCで精製することで、表題化合物(113.8mg、48.43%収率)を得た。LCMS (M+H)⁺=482.3.

【0883】

工程49-2、tert-ブチル(2S)-2-[(1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(2-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル]ピペリジン-4-イル}ホルムアミド)メチル]アゼチジン-1-カルボキシレートの調製: DMF(0.2mL)中の1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(2-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボン酸(40.0mg、0.0831mmol)、HATU(44.2mg、0.116mmol)、およびDIEA(53.7mg、0.415mmol)の溶液を、5分間25℃で撹拌した。tert-ブチル(2S)-2-(アミノメチル)アゼチジン-1-カルボキシレート(24.8mg、0.133mmol)を添加し、混合物を10分間25℃で撹拌した。反応物を、逆相CCを用いて精製することで、表題化合物(33.8mg、62.6%の収率)を得た。LCMS (M+H)⁺=650.1.

【0884】

工程49-3、N-{[(2S)-アゼチジン-2-イル]メチル}-1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(2-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミドの調製: DCM(0.06mL)中のtert-ブチル(2S)-2-[(1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(2-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル]ピペリジン-4-イル}ホルムアミド)メチル]アゼチジン-1-カルボキシレート(33.8mg、0.0520mmol)の溶液を撹拌した。TFA(89.0mg、0.780mmol)を添加し、反応物を1時間25℃で撹拌した。混合物を濃縮して逆相CCによって精製することで、表題化合物(23.8mg、83.2%収率)を得た。LCMS (M+H)⁺=550.7.

【0885】

工程49-4、1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(2-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル]-N-{[(2S)-1-メチルアゼチジン-2-イル]メチル}ピペリジン-4-カルボキサミドの調製: MeOH(3mL)中のN-{[(2S)-アゼチジン-2-イル]メチル}-1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(2-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド(21.4mg、0.0389mmol)の溶液を撹拌した。ポリオキシメチレン(24.5mg、0.0389mmol)とシアノ水素化ホウ素ナトリウム(24.5mg、0.389mmol)を添加し、反応物を1.5時間25℃で撹拌した。反応物をTFAでクエンチし、飽和したNaHCO₃で中和させ、EtOAc(2x)で抽出した。有機層を組み合わせ、濃縮し、逆相CCによって精製することで、表題化合物(4.2mg、19%の収率)を得た。LCMS (M+H)⁺=564.3.

【0886】

以下の化合物を、様々な工程で適切な置換試薬および基質を用いて、実施例49と同様に調製した。

【0887】

10

20

30

40

50

【表 39】

化合物番号	MS (M+H) ⁺
1-232	551.4
1-239	551.5
1-240	551.4
1-241	537.5
1-242	582.4
1-243	582.2

化合物番号	MS (M+H) ⁺
1-244	564.3
1-249	596.4
1-250	596.4
1-251	563.5
1-252	590.4
1-275	555.4

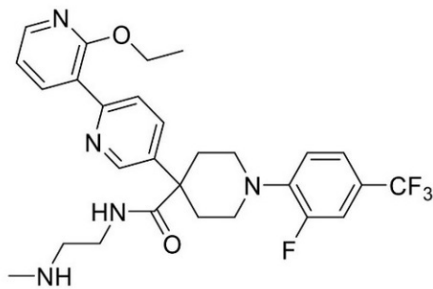
10

【0888】

実施例 50：4- {2'-エトキシ- [2, 3'-ビピリジン] -5-イル} -1- [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -N- [2- (メチルアミノ) エチル] ピペリジン-4-カルボキサミド (化合物 1-223)

【0889】

【化 192】



20

【0890】

工程 50-1、1-tert-ブチル 4-エチル 4- (6-クロロピリジン-3-イル) ピペリジン-1, 4-ジカルボキシレートの調製：DCMの工程 48-2からのエチル 4- (6-クロロピリジン-3-イル) ピペリジン-4-カルボキシレート塩酸塩 (3.0 g、11 mmol)、TEA (3.5 g、35 mmol)、およびジ-tert-ブチルジカーボネート (5.0 g、23 mmol) の溶液を、窒素 (g) でパージした 50 mL の丸底フラスコ内で攪拌した。混合物を 1 時間 25 °C で攪拌した。混合物を濃縮して、EtOAc / 石油エーテル (1 : 3) を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することで、表題化合物 (3.5 g、85 % の収率) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 369.2.

30

【0891】

工程 50-2、1-tert-ブチル 4-エチル 4- {2'-エトキシ- [2, 3'-ビピリジン] -5-イル} ピペリジン-1, 4-ジカルボキシレートの調製：1, 4-ジオキサン (10 mL) および水 (1 mL) 中の 1-tert-ブチル 4-エチル 4- (6-クロロピリジン-3-イル) ピペリジン-1, 4-ジカルボキシレート (550 mg、1.49 mmol) の溶液を、窒素 (g) でパージおよび維持した 50 mL の丸底フラスコ内で攪拌した。(2-エトキシピリジン-3-イル) ボロン酸 (500 mg、2.99 mmol)、炭酸カリウム (600 mg、4.34 mmol)、および Pd (dtbpf) Cl₂ (80 mg、0.082 mmol) を添加し、混合物を 1 時間 100 °C で攪拌した。混合物を濃縮して、EtOAc / 石油エーテル (1 : 3) を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することで、表題化合物 (550 mg、81.0 % の収率) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 456.3.

40

【0892】

工程 50-3、エチル 4- {2'-エトキシ- [2, 3'-ビピリジン] -5-イル} ピペリジン-4-カルボキシレートトリフルオロアセテートの調製：DCM (5 mL) 中の

50

1-tert-ブチル4-エチル4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}ピペリジン-1,4-ジカルボキシレート(550.0mg、1.207mmol)を50mLの丸底フラスコ内で撹拌した。TFA(1mL)を添加し、反応物を1時間25℃で撹拌した。混合物を濃縮することで、表題化合物(600.0mg、95%収率)を得た。LCMS (M+H)⁺=356.3.

【0893】

工程50-4、エチル4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-1-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-4-カルボキシレートの調製：トルエン(10mL)中のエチル4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}ピペリジン-4-カルボキシレートトリフルオロアセテート(550mg、1.49mmol)を、窒素(g)でパージおよび維持した50mLの丸底フラスコ内で撹拌した。炭酸セシウム(1.000g、3.069mmol)、1-ブromo-2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン(300mg、1.23mmol)、Pd₂(dba)₃·CHCl₃(60mg、0.066mmol)、およびXphos(60mg、0.13mmol)を添加して、反応物を16時間100℃で撹拌した。混合物を濃縮して、EtOAc/石油エーテル(1:3)を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することで、表題化合物(220mg、67%の収率)を得た。LCMS (M+H)⁺=534.2.

【0894】

工程50-5、4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-1-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-4-カルボン酸の調製：EtOH(10mL)および水(5mL)中のエチル4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-1-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-4-カルボキシレート(220mg、0.425mmol)の溶液を、50mLの丸底フラスコ内で撹拌した。水酸化リチウム(100mg、4.18mmol)を添加し、混合物を1時間60℃で撹拌した。混合物を濃縮して水(10mL)で希釈し、硫酸水素ナトリウム水溶液を使用して、pH6-7になるまで中和した。混合物をEtOAc(3x20mL)で抽出し、有機層を組み合わせ、ブライン(2x30mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮することで、表題化合物(200mg、96.1%の収率)を得た。LCMS (M+H)⁺=490.3.

【0895】

工程50-6、tert-ブチルN-{2-[(4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-1-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-4-イル)ホルムアミド]エチル}-N-カルバミン酸メチルの調製：DMF(2mL)中の4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-1-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-4-カルボン酸(60mg、0.12mmol)、HATU(60mg、0.16mmol)、およびDIEA(60mg、0.46mmol)を、20分間25℃で50mLの丸底フラスコ内で撹拌した。tert-ブチルN-(2-アミノエチル)-N-カルバミン酸メチル(40mg、0.23mmol)を添加し、混合物を1時間25℃で撹拌した。反応物を、逆相CCを用いて精製することで、表題化合物(40mg、51%の収率)を得た。LCMS (M+H)⁺=646.4.

【0896】

工程50-7、4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-1-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[2-(メチルアミノ)エチル]ピペリジン-4-カルボキサミドトリフルオロアセテートの調製：DCM(2mL)中のtert-ブチルN-{2-[(4-{2'-エトキシ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル}-1-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-4-イル)ホルムアミド]エチル}-N-カルバミン酸メチル(40mg、0.062mmol)の溶液を撹拌した。TFA(1mL)を添加し、反応物を1時間25℃で撹

拌した。混合物を濃縮して、水とアセトニトリルを添加した。化合物を凍結乾燥させることで、表題化合物（34.4 mg、72.0%収率）を得た。LCMS (M+H)⁺ = 546.3.

【0897】

以下の化合物を、様々な工程で適切な置換試薬および基質を用いて、実施例50と同様に調製した。いくつかの例は最終工程で脱保護を必要としない。

【0898】

【表40】

化合物番号	MS (M+H) ⁺
1-222	560.2
1-224	576.2
1-225	562.3
1-226	559.2
1-227	545.3
1-228	575.2
1-230	561.2
1-254	545.3

化合物番号	MS (M+H) ⁺
1-255	561.3
1-256	531.3
1-257	547.3
1-271	546.3
1-272	532.3
1-273	562.3
1-274	548.3
1-276	518.3

10

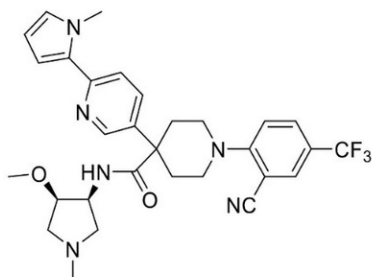
【0899】

実施例51: rac-1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(3S, 4R)-4-メトキシ-1-メチルピロリジン-3-イル]-4-[6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド (化合物1-267)

20

【0900】

【化193】



30

【0901】

工程51-1、メチル4-(6-クロロピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキシレートの調製: 工程7-1からのメチル1-ベンジル-4-(6-クロロピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキシレート (6.01 g、17.4 mmol) の溶液を、250 mL の丸底フラスコ内でDCM (120 mL) 中で撹拌した。1-クロロエチルカルボノクロリデート (7.47 g、52.3 mmol) を添加し、混合物を4時間25℃で撹拌した。混合物を濃縮することでDCMを取り除いた。MeOH (120 mL) を添加し、混合物を1時間70℃で撹拌した。混合物を濃縮し、水で希釈し、飽和したNaHCO₃で中和させ、EtOAc (3 x 15 mL) で抽出した。その後、混合物をDCM (10 x 20 mL) 中で25%のIPAで抽出した。DCM中の25%のIPAの層を組み合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮することで、表題化合物 (4.44 g、100%の収率) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 255.4.

40

【0902】

工程51-2、メチル4-(6-クロロピリジン-3-イル)-1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-4-カルボキシレートの調製: DMSO (10 mL) 中のメチル4-(6-クロロピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カル

50

ボキシレート (4.44 g、17.4 mmol) の溶液を、密封されたチューブに入れた。2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (4.94 g、26.1 mmol) と DIEA (6.76 g、52.3 mmol) を添加し、混合物を 1.5 時間 90℃ で攪拌した。混合物を水で希釈し、DCM (4 x 20 mL) で抽出した。有機層を組み合わせ、濃縮し、逆相 CC によって精製することで、表題化合物 (1.71 g、23.1% の収率) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 424.3.

【0903】

工程 51-3、メチル 1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキシレートの調製：密封されたチューブ内のメチル 4-(6-クロロピリジン-3-イル)-1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-4-カルボキシレート (1.00 g、2.37 mmol)、1-メチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピロール (2.21 g、10.5 mmol)、Pd(amphos)Cl₂ (754 mg、1.05 mmol)、および炭酸カリウム (1.47 g、10.5 mmol) の溶液に、1,4-ジオキサン (25 mL) と水 (2.5 mL) を添加した。窒素 (g) をバブリングし、混合物を 4 時間 90℃ で攪拌した。混合物を水でクエンチし、EtOAc (3 x) で抽出した。組み合わせた有機物を無水 MgSO₄ 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、EtOAc/ヘキサン (1:3) を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することで、茶色の固形物として表題化合物 (412 mg、37.1% の収率) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 469.5.

【0904】

工程 51-4、1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボン酸の調製：EtOH (5 mL) および水 (2.5 mL) 中のメチル 1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキシレート (412 mg、0.879 mmol) の溶液を、40 mL のバイアル内で攪拌した。水酸化リチウム (I)-水和物 (369 mg、8.79 mmol) を添加し、混合物を 1 時間 60℃ で攪拌した。混合物を濃縮し、水で希釈し (5 mL)、pH 4 になるまで 1N-HCl を使用して酸性化した。溶液を EtOAc (3 x 15 mL) で抽出し、有機層を組み合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濃縮することで、表題化合物 (394 mg、98.6% の収率) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 455.3.

【0905】

工程 51-5、rac-tert-ブチル (3R,4S)-3-{1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]ピペリジン-4-アミド}-4-メトキシピロリジン-1-カルボキシレートの調製：DMF (0.25 mL) 中の 1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボン酸 (40.9 mg、0.0899 mmol)、HATU (47.9 mg、0.126 mmol)、および DIEA (20.7 mg、0.180 mmol) の溶液を、5 分間 23℃ で攪拌した。rac-tert-ブチル (3R,4S)-3-アミノ-4-メトキシピロリジン-1-カルボキシレート (27.3 mg、0.135 mmol) を添加し、反応物を 30 分間 23℃ で攪拌した。混合物を逆相 CC によって精製することで、表題化合物 (49.6 mg、86.4% 収率) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 653.5.

【0906】

工程 51-6、rac-1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(3S,4R)-4-メトキシピロリジン-3-イル]-4-[6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミドの

調製：DCM（0.25 mL）中の *rac*-tert-ブチル（3R, 4S）-3- {1- [2-シアノ-4-（トリフルオロメチル）フェニル]-4- [6-（1-メチル-1H-ピロール-2-イル）ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-アミド} -4-メトキシピロリジン-1-カルボキシレート（49.6 mg、76.0 mmol の溶液に、4 mL のバイアル内で撹拌した。TFA（125 mg、1.14 mmol）を添加し、反応物を6時間23℃で撹拌した。混合物を濃縮し、飽和したNaHCO₃で中和させ、EtOAc（3 x 10 mL）で抽出した。有機層を組み合わせ、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濃縮することで、表題化合物（38.5 mg、91.7%収率）を得た。LCMS（M+H）⁺ = 553.0.

【0907】

工程51-7、*rac*-1- [2-シアノ-4-（トリフルオロメチル）フェニル]-N- [(3S, 4R)-4-メトキシ-1-メチルピロリジン-3-イル]-4- [6-（1-メチル-1H-ピロール-2-イル）ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミドの調製：*rac*-1- [2-シアノ-4-（トリフルオロメチル）フェニル]-N- [(3S, 4R)-4-メトキシピロリジン-3-イル]-4- [6-（1-メチル-1H-ピロール-2-イル）ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド（38.5 mg、0.0697 mmol）とポリオキシメチレン（41.8 mg、1.39 mmol）の混合物を、4 mL のバイアルに添加した。MeOH（1 mL）中のシアノ水素化ホウ素ナトリウム（43.8 mg、0.697 mmol）の溶液を添加し、反応物を2時間23℃で撹拌した。反応物をTFAでクエンチし、飽和したNaHCO₃で中和させ、EtOAc（3 x 15 mL）で抽出した。有機層を組み合わせ、濃縮し、逆相CCによって精製することで、表題化合物（22.1 mg、56.0%の収率）を得た。LCMS（M+H）⁺ = 567.4.

【0908】

以下の化合物を、様々な工程で適切な置換試薬および基質を用いて、実施例51と同様に調製した。

【0909】

【表41】

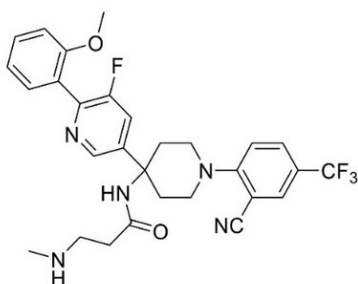
化合物番号	MS (M+H) ⁺
1-268	567.3
1-269	553.2
1-270	553.2
1-277	569.4
1-278	569.4
1-279	587.3
1-280	587.4

【0910】

実施例52：N- {1- [2-シアノ-4-（トリフルオロメチル）フェニル]-4- [5-フルオロ-6-（2-メトキシフェニル）ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-イル} -3-（メチルアミノ）プロパンアミド（化合物2-63）

【0911】

【化 194】



【0912】

工程 52-1、1-ベンジル-4-(5-フルオロ-6-(2-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリルの調製：密封されたチューブ内の工程 6-3 からの 1-ベンジル-4-(6-クロロ-5-フルオロピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル (3.00 g、9.10 mmol)、(2-メトキシフェニル)ボロン酸 (1.66 g、10.9 mmol)、Pd (DTBPF) Cl₂ (592.9 mg、909.8 μmol)、および K₂CO₃ (3.77 g、27.3 mmol) の混合物に、1,4-ジオキサン (30 mL) と水 (3 mL) を添加した。N₂ (g) を結果として得られた混合物を通じてバブリングした。その後、混合物 100℃ で 2.5 時間加熱した。反応は完了しておらず、したがってより多くの (2-メトキシフェニル) ボロン酸 (0.3 当量)、(Pd (DTBPF) Cl₂) (0.03 当量)、および K₂CO₃ (0.3 当量) を添加した。反応を窒素条件下で 100℃ で 1.5 時間加熱し続けた。混合物を水でクエンチし、EtOAc (2X) で抽出した。組み合わせた有機物を真空内で濃縮し、粗製生成物を逆相 CC によって精製した。純粋な画分を組み合わせることで、表題化合物 (1.76 g、48.1%) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 402.3.

【0913】

工程 52-2、1-ベンジル-4-(5-フルオロ-6-(2-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸の調製：EtOH (20 mL) 中の 1-ベンジル-4-(5-フルオロ-6-(2-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル (1.76 g、4.38 mmol) の溶液に、KOH (2.46 g、43.8 mmol) と水 (20 mL) を添加した。反応混合物を 100℃ で 23 時間加熱した。反応は完了しておらず、したがって、より多くの KOH (3.3 当量) を添加した。反応を 100℃ で 18 時間加熱し続けた。混合物を水で希釈し、1N の HCl (aq) で酸性化して pH 5 にした。固形物を真空濾過によって集めて、水で洗浄し、高真空下で乾燥させることで、黄色固形物として表題化合物 (1.54 g、83.7%) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 421.4.

【0914】

工程 52-3、4-(5-フルオロ-6-(2-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸の調製：MeOH (5 mL) 中の 1-ベンジル-4-(5-フルオロ-6-(2-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (500 mg、1.19 mmol) の溶液に、ギ酸アンモニウム (750 mg、11.9 mmol) と Pd/C (540 mg、238 μmol) を添加した。反応混合物を 80℃ で 1 時間加熱した。混合物をセライトに通して濾過し、濾液を濃縮乾固することで、表題化合物 (185.6 mg、47.2%) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 331.3.

【0915】

工程 52-4、1-(2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-(5-フルオロ-6-(2-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸の調製：密封されたチューブ内の DMSO (3.5 mL) 中の 4-(5-フルオロ

－6－（2－メトキシフェニル）ピリジン－3－イル）ピペリジン－4－カルボン酸（185.6mg、561.8μmol）と2－フルオロ－5－（トリフルオロメチル）ベンゾニトリル（159.4mg、842.7μmol）の溶液に、DIEA（0.29mL、1.69mmol）を添加した。混合物を90℃で1.5時間加熱した。混合物を逆相CCによって精製した。純粋な画分を組み合わせて、真空内で濃縮することで、白色固形物として表題化合物（101.5mg、36.2%）を得た。LCMS（M+H）⁺=500.1.

【0916】

工程52-5、ベンジル（1－（2－シアノ－4－（トリフルオロメチル）フェニル）－4－（5－フルオロ－6－（2－メトキシフェニル）ピリジン－3－イル）ピペリジン－4－イル）カルバメートの調製：窒素下のトルエン（3mL）中の1－（2－シアノ－4－（トリフルオロメチル）フェニル）－4－（5－フルオロ－6－（2－メトキシフェニル）ピリジン－3－イル）ピペリジン－4－カルボン酸（101.5mg、203.2μmol）の溶液に、TEA（51μL、36.8μmol）とジフェニルリン酸アジド（69.9μL、325.1μmol）を添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。この混合物に、フェニルメタノール（42.3μL、406.4μmol）を添加し、結果として得られた混合物を1時間100℃で加熱した。反応は完了しておらず、したがって、より多くのフェニルメタノール（1当量）を添加した。反応を1時間100℃で加熱し続けた。混合物を水（20mL）でクエンチし、EtOAc（2X）で抽出した。組み合わせた有機物を真空内で濃縮し、粗製生成物を逆相CCによって精製した。純粋な画分を組み合わせて、真空内で濃縮することで、表題化合物（62.2mg、50.6%）を得た。LCMS（M+H）⁺=605.2.

【0917】

工程52-6、2－（4－アミノ－4－（5－フルオロ－6－（2－メトキシフェニル）ピリジン－3－イル）ピペリジン－1－イル）－5－（トリフルオロメチル）ベンゾニトリルの調製：ベンジル（1－（2－シアノ－4－（トリフルオロメチル）フェニル）－4－（5－フルオロ－6－（2－メトキシフェニル）ピリジン－3－イル）ピペリジン－4－イル）カルバメート（62.2mg、103μmol）に、TFA（0.50mL、6.5mmol）を添加した。混合物を70℃で10時間加熱した。混合物を濃縮乾固して、残渣を逆相CCによって精製した。純粋な画分を組み合わせて、真空内で濃縮することで、表題化合物（34.6mg、71.5%）を得た。LCMS（M+H）⁺=471.2.

【0918】

工程52-7、tert-ブチルN-〔2-（〔1-〔2-シアノ－4-（トリフルオロメチル）フェニル〕-4-〔5-フルオロ－6-（2-メトキシフェニル）ピリジン－3-イル〕ピペリジン－4-イル〕カルバモイル）エチル〕-N-カルバミン酸メチルの調製：DMF（0.5mL）中の3-〔〔（tert-ブトキシ）カルボニル〕（メチル）アミノ〕プロパン酸（11mg、0.054mmol）およびHATU（19mg、0.051mmol）の溶液に、DIEA（14mg、0.011mmol）を添加した。混合物を5分間室温で攪拌した。2-〔4-アミノ－4-〔5-フルオロ－6-（2-メトキシフェニル）ピリジン－3-イル〕ピペリジン－1-イル〕-5-（トリフルオロメチル）ベンゾニトリル（17mg、0.036mmol）に、上記のHATU活性化溶液に添加した。結果として得られた混合物を30分間室温で攪拌した。混合物を逆相CCによって精製した。純粋な画分を組み合わせて、真空内で濃縮することで、表題化合物（9.9mg、42%）を得た。LCMS（M+H）⁺=656.4.

【0919】

工程52-8、N-〔1-〔2-シアノ－4-（トリフルオロメチル）フェニル〕-4-〔5-フルオロ－6-（2-メトキシフェニル）ピリジン－3-イル〕ピペリジン－4-イル〕-3-（メチルアミノ）プロパンアミドの調製：DCM（0.25mL）中のtert-ブチルN-〔2-（〔1-〔2-シアノ－4-（トリフルオロメチル）フェニル〕

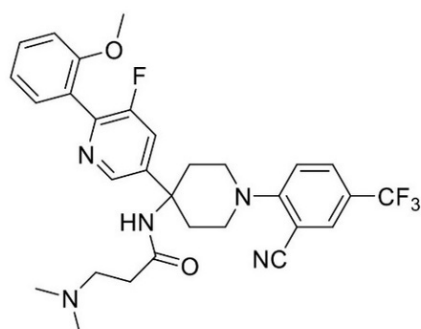
]-4-[5-フルオロ-6-(2-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル]ピペリジン-4-イル}カルバモイル)エチル]-N-カルバミン酸メチル(9.9mg、15 μ mol)の溶液に、TFA(12 μ L、0.15mmol)を添加した。混合物を70°Cで10時間加熱した。混合物を濃縮乾固し、残渣を1.5時間室温で攪拌した。反応は完了していなかった。より多くのTFA(12 μ L、0.15mmol)を添加し、反応を2時間室温で攪拌し続けた。混合物を真空内で濃縮乾固して、残渣を逆相CCによって精製した。純粋な画分を組み合わせ、真空内で濃縮することで、表題化合物(5.7mg、68%)を得た。LCMS (M+H)⁺=556.3.

【0920】

実施例53：N-{1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[5-フルオロ-6-(2-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル]ピペリジン-4-イル}-3-(ジメチルアミノ)プロパンアミド(化合物2-62)

【0921】

【化195】



【0922】

工程53-1、N-{1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[5-フルオロ-6-(2-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル]ピペリジン-4-イル}-3-(ジメチルアミノ)プロパンアミドの調製：工程52-8からのN-{1-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[5-フルオロ-6-(2-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル]ピペリジン-4-イル}-3-(メチルアミノ)プロパンアミド(5.7mg、0.010mmol)およびポリオキシメチレン(6.2mg、0.21mmol)の混合物を、4mLのバイアルに添加した。MeOH(1mL)中のシアノ水素化ホウ素ナトリウム(6.4mg、0.10mmol)の溶液を添加し、反応物を2時間23°Cで攪拌した。反応物をTFAでクエンチし、飽和したNaHCO₃で中和させ、EtOAc(3x15mL)で抽出した。有機層を組み合わせ、濃縮し、逆相CCによって精製することで、表題化合物(3.1mg、53%の収率)を得た。LCMS (M+H)⁺=570.3.

【0923】

実施例54：N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-4-[6-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル]-1-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-4-カルボキサミド(化合物1-335)

【0924】

10

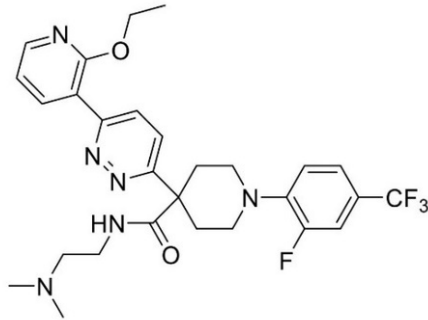
20

30

40

50

【化 196】



10

【0925】

工程54-1、メチル4-(6-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキシレートの調製：DCM(1mL)中の工程41-2からの1-(tert-ブチル)4-メチル4-(6-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-1,4-ジカルボキシレート(100mg、226 μ mol)の溶液に、TFA(222mg、2.26mmol)を添加した。結果として得られた混合物を1時間、室温で攪拌した。混合物を真空内で濃縮し、残渣を飽和したNa₂CO₃(aq)(30mL)で粉砕し、DCM(2X)で抽出した。組み合わせた有機物を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮乾固することで、黄色油として粗製の表題化合物(96mg、120%の収率)を得て、これをそれ以上精製することなく次の工程で直接使用した。LCMS (M+H)⁺=343.4.

20

【0926】

工程54-2、メチル4-(6-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)-1-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-カルボキシレートの調製：メチル4-(6-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキシレート(80mg、0.23mmol)、炭酸セシウム(0.23g、0.71mmol)、1-ブromo-2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン(85mg、0.35mmol)、ジシクロヘキシル(2',4',6'-トリイソプロピル-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)ホスファン(111mg、23 μ mol)および、Pd₂(dba)₃(21mg、23 μ mol)の混合物に、N₂(g)下にてトルエン(1mL)を添加した。結果として得られた懸濁液を100℃で4時間加熱した。反応混合物を真空内で濃縮し、残渣を逆相CCによって精製することで、黄色固形物として表題化合物(72mg、61%収率)を得た。LCMS (M+H)⁺=505.4.

30

【0927】

工程54-3、N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-(6-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)-1-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-カルボキサミドビス(2,2,2-トリフルオロアセテート)の調製：THF(0.05mL)中のメチル4-(6-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)-1-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-カルボキシレート(67mg、0.13mmol)の溶液に、N,N-ジメチルエチルアミン(59mg、0.66mmol)を添加した。混合物を-15℃に冷却し、その後、これにTHF(2.7mL、2.7mmol)中の1MのLiHMDSを添加した。結果として得られた混合物を1時間-15℃で攪拌した。混合物をMeOH(2.5mL)でクエンチし、粗製物を逆相CCによってさらに精製することで、黄色油として表題化合物(35.8mg、34%の収率)を得た。LCMS (M+H)⁺=561.3.

40

【0928】

実施例A-1：非経口医薬組成物

50

注入（皮下、静脈内）による投与に適した非経口医薬組成物を調製するために、1－100mgの式（I）の化合物の水溶性塩、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を、滅菌水中に溶解させ、その後、0.9%の滅菌食塩水10mLと混合する。適切な緩衝液を、任意選択の酸または塩基とともに随意に加えて、pHを調整した。混合物を、注射による投与に適した単位剤形に組み込む。

【0929】

実施例A－2：経口溶液

経口送達用の医薬組成物を調製するために、十分な量の式（I）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩を、（任意選択の可溶化剤、任意選択の緩衝液、および矯味賦形剤（*taste masking excipient*）と共に）水に加え、20mg/mLの溶液を得る。

【0930】

実施例A－3：経口錠剤

20－50重量%の式（I）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩、20－50重量%の微結晶性セルロース、1－10重量%の低置換ヒドロキシプロピルセルロース、および1－10重量%のステアリン酸マグネシウム、または他の適切な賦形剤を混合することによって、錠剤を調製する。錠剤は直接の圧縮によって調製される。圧縮錠剤の全重量を100－500mgで維持する。

【0931】

実施例A－4：経口カプセル

経口送達用の医薬組成物を調製するために、10－500mgの式（I）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩を、デンプンまたは他の適切な粉末混合物と混合する。混合物を、経口投与に適した、ハードゼラチンカプセルなどの経口剤形に組み込む。

【0932】

別の実施形態では、10－500mgの式（I）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩を、サイズ4のカプセル、またはサイズ1のカプセル（ヒプロメロースまたはハードゼラチン）に入れ、カプセルを閉じる。

【0933】

実施例A－5：局所ゲル組成物

医薬用の局所ゲル組成物を調製するために、式（I）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩を、ヒドロキシプロピルセルロース、プロピレングリコール、イソプロピルミリステート、および精製アルコールUSPと混合する。結果として得られたゲル混合物を、その後、局所投与に適した、例えば、チューブなどの容器に組み込む。

【0934】

実施例B－1：MC2Rアッセイ

膜調製：

粗性膜画分は、hMC2受容体およびhMRAP付属タンパク質（*Thermo Fisher*）を安定的に発現するCRE－bla－CHO－K1細胞から調製する。細胞は、以下の添加物：10%透析FBS（*Gemini*）、0.1mMのNEAA（*Gibco*）、25mMのHEPES（*Gibco*）、5μg/mLのブラストサイジン（*Golddbio*）、100μg/mLのゼオシン（*zeocin*）（*Invitrogen*）、600μg/mLのハイグロマイシン（*Golddbio*）を加えたGlutaMax DMEM増殖培地（*Gibco*）において、標準的な組織培養皿上で85～100%のコンフルエントになるように増殖させる。膜を調製するために、細胞をこすり、1Xダルベッコリン酸緩衝生理食塩水（*Corning*）中で集め、1000RPMでペレット化する。細胞ペレットを膜調製用緩衝液（20mMのHEPES、6mMのMgCl₂、および1mMのEGTA、pH7.4に調整したプロテアーゼ阻害剤錠剤（*Pierce*））に再構成し、ダウンス型ホモジナイザーを用いて均質化し、結果として得られた膜画分を12,000RPMの遠心分離でペレット化する。後で使用するために、膜ペレットを膜調製用緩衝液に再懸濁し、瞬間凍結して、－80℃で保存する。

【0935】

hMC2アンタゴニストプロトコルの結合アッセイ：

hMC2膜結合アッセイは以下の成分：放射性標識 [125I] ACTH (1-39) Tyr23 (PerkinElmer)、小麦アグリチニンコーティングしたPVT SPAビーズ (PerkinElmer)、粗製のhMC2R膜、および化合物を利用する。簡単に言うと、hMC2R膜は、アッセイ開始前に、結合アッセイ緩衝液 (50mM HEPES、5mM MgCl₂、1mM CaCl₂、0.2% BSA、pH 7.4に調整したプロテアーゼ阻害剤錠剤 (Pierce)) 中でSPAビーズとインキュベートされる。化合物 (化合物の最終濃度は通常0~10,000nM)、SPA膜、および最終濃度0.2nMの [125I] ACTH (1-39) Tyr23) の用量反応を96ウェルアッセイプレートに播種し、室温で1.5時間インキュベートさせる。アッセイプレートはTop Count NXTを用いて読み取り、化合物のK_i値はGraphPad Prism 6の非線形回帰分析で決定する。

10

【0936】

選択的化合物の例示的な結合親和力を表Aに記載する。力価は4つの基準に分けられている。+は、K_iが1,000nM~10,000nMであることを意味する。++は、K_iが100nM~1,000nMであることを意味する。+++は、K_iが10nM~100nMであることを意味する。++++は、K_iが10nM未満であることを意味する。

【0937】

20

30

40

50

【表 4 2 - 1】

表 A.

化合物番号	MC2R 結合力価
1-1	++++
1-2	++++
1-3	+++
1-4	+++
1-5	+++
1-6	+++
1-7	++++
1-8	++++
1-9	++++
1-10	++++
1-11	++++
1-12	++++
1-13	++++
1-14	++++
1-15	+++
1-16	++++
1-17	++++
1-18	++++
1-19	++++
1-20	++++
1-21	++++
1-22	++++
1-23	++++
1-24	++++
1-25	+++
1-26	++++
1-27	+++
1-28	++++
1-29	+++
1-30	++++
1-31	++++
1-32	+++
1-33	++++
1-34	++++
1-35	++++
1-36	++++
1-37	++++
1-38	++++
1-39	++++
1-40	++++
1-41	++++
1-42	++++
1-43	++++
1-44	++++
1-45	++++
1-46	++++
1-47	++++

10

20

30

40

【0 9 3 8】

50

【表 4 2 - 2】

化合物番号	MC2R 結合力価
1-48	++++
1-51	++++
1-52	++++
1-53	+++
1-54	+++
1-55	++++
1-56	++++
1-57	++++
1-58	++++
1-59	++++
1-60	++++
1-61	++++
1-62	++++
1-63	++++
1-64	++++
1-65	+++
1-66	++++
1-67	+++
1-68	++++
1-69	++++
1-70	+++
1-71	++++
1-72	++++
1-73	++++
1-74	++++
1-75	++++
1-76	++++
1-77	++++
1-78	++++
1-79	++++
1-80	++++
1-81	++++
1-82	++++
1-83	++++
1-84	+++
1-85	++++
1-86	++++
1-87	++++
1-88	++++
1-89	++++
1-90	++++
1-91	++++
1-92	++++
1-93	++++
1-94	++++
1-95	++++
1-96	++++
1-97	++++
1-98	++++

10

20

30

40

【 0 9 3 9】

50

【表 4 2 - 3】

化合物番号	MC2R 結合力価
1-99	++++
1-100	++++
1-101	++++
1-102	++++
1-103	++++
1-104	++++
1-105	+++
1-106	++++
1-107	++++
1-108	++++
1-109	++++
1-110	++++
1-111	++++
1-112	++++
1-113	++++
1-114	++++
1-115	+++
1-116	++++
1-117	++++
1-118	++++
1-119	++++
1-120	++++
1-121	++++
1-122	++++
1-123	++++
1-124	++++
1-125	++++
1-126	++++
1-127	++++
1-128	++++
1-129	+++
1-130	++++
1-131	++++
1-132	++++
1-133	++++
1-134	++++
1-135	++++
1-136	++++
1-137	+++
1-138	++++
1-139	++++
1-140	++++
1-141	++++
1-142	++++
1-143	++++
1-144	++++
1-145	++++
1-146	++++
1-147	++++

10

20

30

40

【 0 9 4 0】

50

【表 4 2 - 4】

化合物番号	MC2R 結合力価
1-148	+++
1-149	++++
1-150	+++
1-151	++++
1-152	++++
1-153	+++
1-154	++++
1-155	++++
1-156	++++
1-157	+++
1-158	++++
1-159	+++
1-160	++++
1-161	++++
1-162	++++
1-163	++++
1-164	+++
1-165	+++
1-166	++++
1-167	++++
1-168	++++
1-169	++++
1-170	++++
1-171	++++
1-172	++++
1-173	++++
1-174	++++
1-175	++++
1-176	+++
1-177	++
1-178	+++
1-179	++++
1-180	++++
1-181	+++
1-182	+++
1-183	++++
1-184	++
1-185	++
1-186	++++
1-187	++++
1-188	+++
1-189	++++
1-190	+++
1-191	+++
1-192	++++
1-193	++++
1-194	++++
1-195	++++
1-196	++++

10

20

30

40

【0 9 4 1】

50

【表 4 2 - 5】

化合物番号	MC2R 結合力価
1-197	++++
1-198	++++
1-199	++++
1-200	++++
1-201	++++
1-202	++++
1-203	++++
1-204	++++
1-205	+++
1-206	+++
1-207	++++
1-208	++++
1-209	++++
1-210	++++
1-211	++++
1-212	++++
1-213	++++
1-214	++++
1-215	++++
1-216	++++
1-217	++++
1-218	++++
1-219	++++
1-220	++++
1-221	+++
1-222	++++
1-223	++++
1-224	++++
1-225	++++
1-226	++++
1-227	++++
1-228	++++
1-229	+++
1-230	++++
1-231	++++
1-232	++++
1-233	+++
1-234	+++
1-235	+++
1-236	++++
1-237	++++
1-238	++++
1-239	+++
1-240	+++
1-241	++++
1-242	++++
1-243	++++
1-244	++++
1-245	++++

10

20

30

40

【 0 9 4 2 】

50

【表 4 2 - 6】

化合物番号	MC2R 結合力価
1-246	++++
1-247	++++
1-248	++++
1-249	++++
1-250	++++
1-251	+++
1-252	+++
1-253	++++
1-254	++++
1-255	++++
1-256	++++
1-257	++++
1-258	++++
1-259	+++
1-260	++++
1-261	++++
1-262	++++
1-263	+++
1-264	+++
1-265	++++
1-266	++++
1-267	++++
1-268	++++
1-269	++++
1-270	++++
1-271	++++
1-272	++++
1-273	++++
1-274	++++
1-275	++++
1-276	++++
1-277	++++
1-278	++++
1-279	++
1-280	++
1-281	++++
1-282	++++
1-283	++++
1-284	++++
1-285	++++
1-286	++++
1-287	++++
1-288	++++
1-289	++++
1-290	++++
1-291	++++
1-292	++++
1-293	++++
1-294	+++

10

20

30

40

【 0 9 4 3】

50

【表 4 2 - 7】

化合物番号	MC2R 結合力価
1-295	++++
1-296	++++
1-297	++++
1-298	++++
1-299	++++
1-300	++++
1-301	++++
1-302	++++
1-303	++++
1-304	++++
1-305	++++
1-306	++++
1-307	++++
1-308	++++
1-309	++++
1-310	++++
1-311	++++
1-312	++++
1-313	++++
1-314	++++
1-315	++++
1-316	++++
1-317	++++
1-318	++++
1-319	++++
1-320	++++
1-321	++++
1-322	++++
1-323	++++
1-324	++++
1-325	++++
1-326	++++
1-327	+++
1-328	+++
1-329	++++
1-330	+++
1-331	++++
1-332	++++
1-333	++++
1-334	++++
1-335	++++
2-1	+++
2-2	+++
2-3	+++
2-4	++++
2-5	++++
2-6	++++
2-7	++++
2-8	++++

10

20

30

40

【 0 9 4 4】

50

【表 4 2 - 8】

化合物番号	MC2R 結合力価
2-9	++++
2-10	++++
2-11	+++
2-12	+++
2-13	+++
2-14	+++
2-15	+++
2-16	+++
2-17	+++
2-18	++++
2-19	++++
2-20	++++
2-21	++++
2-22	++++
2-23	++++
2-24	++++
2-25	++++
2-26	++++
2-27	++++
2-28	++++
2-29	++++
2-30	++++
2-31	++++
2-32	++++
2-33	++++
2-34	++++
2-35	++++
2-36	++++
2-37	++++
2-38	++++
2-39	++++
2-40	++++
2-41	++++
2-42	++++
2-43	++++
2-44	++++
2-45	++++
2-46	++++
2-47	++++
2-48	++++
2-49	++++
2-50	++++
2-51	++++
2-52	++++
2-53	++++
2-54	++++
2-55	++++
2-56	++++
2-57	++++

10

20

30

40

【 0 9 4 5】

50

【表 4 2 - 9】

化合物番号	MC2R 結合力価
2-58	++++
2-59	+++
2-60	++++
2-61	++++
2-62	++++
2-63	++++

10

【 0 9 4 6 】

本明細書に記載される実施例と実施形態は説明目的のためのものに過ぎず、当業者に示唆される様々な修正や変化は、本明細書の精神と範囲、および添付の請求項の範囲内に含まれるものとする。

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/00
A 6 1 P	21/00 (2006.01)	A 6 1 P	21/00
A 6 1 P	25/24 (2006.01)	A 6 1 P	25/24
A 6 1 P	25/22 (2006.01)	A 6 1 P	25/22
A 6 1 P	9/12 (2006.01)	A 6 1 P	9/12
A 6 1 P	19/10 (2006.01)	A 6 1 P	19/10
A 6 1 P	5/50 (2006.01)	A 6 1 P	5/50
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	5/38 (2006.01)	A 6 1 P	5/38
A 6 1 K	9/20 (2006.01)	A 6 1 K	9/20
A 6 1 K	9/48 (2006.01)	A 6 1 K	9/48
A 6 1 K	9/08 (2006.01)	A 6 1 K	9/08
A 6 1 K	9/10 (2006.01)	A 6 1 K	9/10
A 6 1 K	9/06 (2006.01)	A 6 1 K	9/06
A 6 1 K	9/107(2006.01)	A 6 1 K	9/107
C 0 7 D	401/10 (2006.01)	C 0 7 D	401/10
A 6 1 K	31/4545(2006.01)	A 6 1 K	31/4545
C 0 7 D	401/14 (2006.01)	C 0 7 D	401/14
A 6 1 K	31/497(2006.01)	A 6 1 K	31/497
A 6 1 K	31/501(2006.01)	A 6 1 K	31/501
A 6 1 K	31/506(2006.01)	A 6 1 K	31/506
A 6 1 K	31/4709(2006.01)	A 6 1 K	31/4709

ナンバー 2

(72)発明者

キム, ソン ヒ

アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州 サンディエゴ バーンズ・キャニオン・ロード 1
0 2 2 2 ビルディング ナンバー 2

(72)発明者

チウ, ユンフェイ

アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州 サンディエゴ バーンズ・キャニオン・ロード 1
0 2 2 2 ビルディング ナンバー 2

審査官 小森 潔

(56)参考文献

特表 2 0 0 5 - 5 1 0 5 6 3 (J P, A)

米国特許出願公開第 2 0 1 9 / 0 3 6 7 4 8 1 (U S, A 1)

特表 2 0 0 3 - 5 0 5 4 3 5 (J P, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

C 0 7 D

C a p l u s / R E G I S T R Y (S T N)