

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7170635号

(P7170635)

(45)発行日 令和4年11月14日(2022.11.14)

(24)登録日 令和4年11月4日(2022.11.4)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 401/14 (2006.01)

C 0 7 D 401/14

C S P

C 0 7 D 405/14 (2006.01)

C 0 7 D 405/14

C 0 7 D 471/04 (2006.01)

C 0 7 D 471/04

1 0 4 Z

A 6 1 K 31/444(2006.01)

A 6 1 K 31/444

A 6 1 K 31/506(2006.01)

A 6 1 K 31/506

請求項の数 18 (全160頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-522484(P2019-522484)

(86)(22)出願日 平成29年10月25日(2017.10.25)

(65)公表番号 特表2019-533687(P2019-533687

A)

(43)公表日 令和1年11月21日(2019.11.21)

(86)国際出願番号 PCT/US2017/058329

(87)国際公開番号 WO2018/081294

(87)国際公開日 平成30年5月3日(2018.5.3)

審査請求日 令和2年10月23日(2020.10.23)

(31)優先権主張番号 62/413,299

(32)優先日 平成28年10月26日(2016.10.26)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(73)特許権者 504294145

ライジェル ファーマシューティカルズ,

インコーポレイテッド

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0

8 0, サウス サン フランシスコ, ヴ

ェテランズ ブールバード 1 1 8 0

(74)代理人 100102978

弁理士 清水 初志

(74)代理人 100102118

弁理士 春名 雅夫

(74)代理人 100160923

弁理士 山口 裕孝

(74)代理人 100119507

弁理士 刑部 俊

(74)代理人 100142929

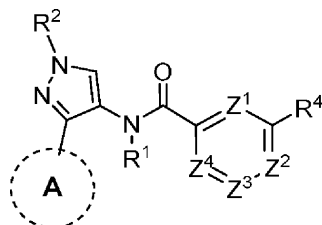
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 I R A K阻害剤としてのピラゾールアミド化合物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式1を有する化合物またはその塩:



1

10

式中、

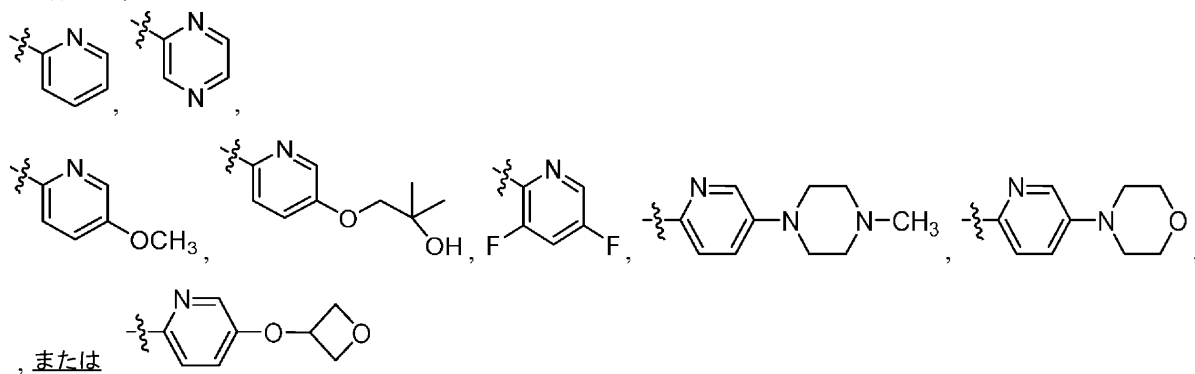
環Aは、ヘテロアリールであり；

R<sup>1</sup>は、HまたはC<sub>1</sub>~6アルキルであり；R<sup>2</sup>は、H、脂肪族、ヘテロ脂肪族、またはヘテロシクリルであり；各Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、Z<sup>3</sup>、およびZ<sup>4</sup>は、独立してNまたはCR<sup>3</sup>であり、ここで、Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、Z<sup>3</sup>、およびZ<sup>4</sup>の少なくとも1つはNであり；各R<sup>3</sup>は、独立してH、脂肪族、またはヘテロ脂肪族であり；かつR<sup>4</sup>は、ハロゲン、ヘテロアリール、ヘテロシクロ脂肪族、アリール、-NH-芳香族、または-O-ヘテロアリールである。

20

## 【請求項 2】

環 A が、



10

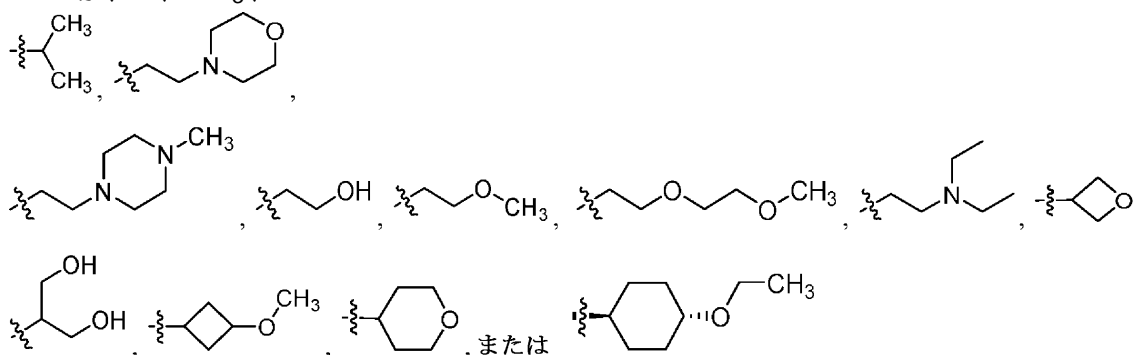
である、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項 3】

$R^2$  が、H、3～10員ヘテロ脂肪族、テトラヒドロピラニル、オキセタニル、シクロブチル、アルコキシおよび/もしくはヒドロキシで置換されたシクロブチル、シクロヘキシル、アルコキシおよび/もしくはヒドロキシで置換されたシクロヘキシル、非置換 $C_{1-6}$ アルキル、または-OH、アミノ、アルコキシもしくはヘテロシクロ脂肪族で置換された $C_{1-6}$ アルキルである、請求項1または2に記載の化合物。

20

## 【請求項 4】

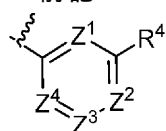
 $R^2$  が、H、 $CH_3$ 、

30

である、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 5】

前記



40

なる部分が、ピリジニル、ピリミジニル、またはピラジニルである、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 6】

 $Z^1$  がNである、請求項5に記載の化合物。

## 【請求項 7】

 $Z^1$  がNであり、かつ $Z^2$ 、 $Z^3$ 、および $Z^4$ が $CR^3$ であるか； $Z^1$  および $Z^2$  がNであり、かつ $Z^3$  および $Z^4$  が $CR^3$ であるか； $Z^1$  および $Z^3$  がNであり、かつ $Z^2$  および $Z^4$  が $CR^3$ であるか； $Z^1$  および $Z^4$  がNであり、かつ $Z^2$  および $Z^3$  が $CR^3$ であるか；または

50

**【請求項 8】**

**【請求項 9】**

【請求項 10】

10

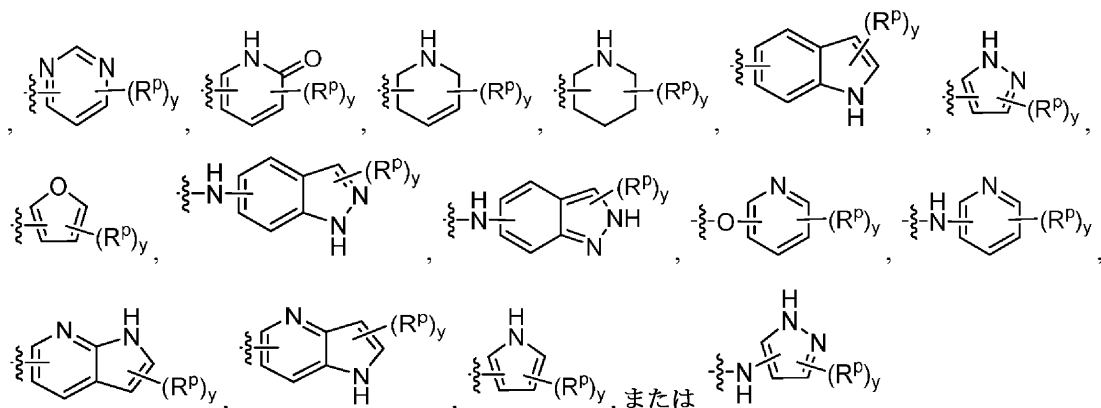
【請求項 1 1】

20

【請求項 1 2】

Chemical structures showing a pyridine ring and a benzene ring, both substituted with a group  $(R^p)_y$ . The pyridine ring is on the left, and the benzene ring is on the right.

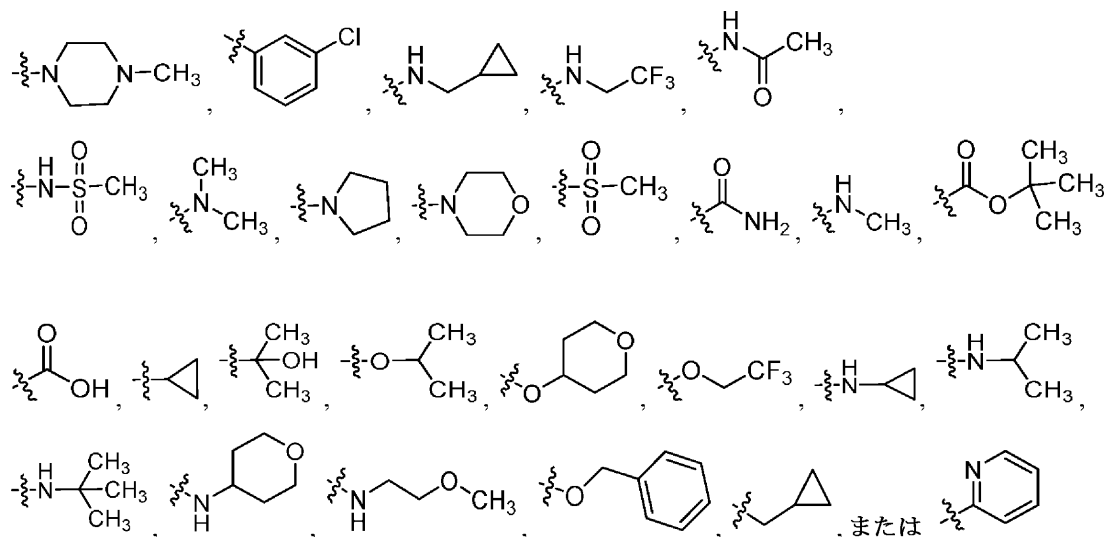
30



40

$v$  は 0、1 または 2 であり ; かつ

各R<sup>p</sup>は独立して、-CH<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、F、-CN、



10

である、請求項10～11のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項13】

下記から選択される、請求項1に記載の化合物：

I-1：6-ブromo-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；

20

I-2：N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；

I-3：5'-フルオロ-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；

I-4：5'-シアノ-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；

I-5：N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(ピリミジン-5-イル)ピコリンアミド；

I-6：N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-5-イル)ピコリンアミド；

30

I-7：6-(3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；

I-8：6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；

I-9：N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；

I-10：N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピロール-2-イル)ピコリンアミド；

I-11：N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピロール-3-イル)ピコリンアミド；

40

I-12：5'-メチル-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；

I-13：5'-シクロプロピル-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；

I-14：5'-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；

I-15：2'-メチル-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；

I-16：6'-メチル-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；

50

- I-17 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-(トリフルオロメチル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-18 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2'-(トリフルオロメチル)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-19 : 5'-メトキシ-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-20 : 6'-メトキシ-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-21 : 2'-メトキシ-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-22 : 5'-イソプロポキシ-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-23 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-24 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-25 : 5'-アミノ-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-26 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-(メチルアミノ)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-27 : 5'-(シクロプロピルアミノ)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-28 : 5'-(イソプロピルアミノ)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-29 : 5'-(tert-ブチルアミノ)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-30 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-31 : 5'-((2-メトキシエチル)アミノ)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-32 : 5'-((シクロプロピルメチル)アミノ)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-33 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-34 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-(メチルスルホンアミド)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-35 : 5'-(ジメチルアミノ)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-36 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-(ピロリジン-1-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-37 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-モルホリノ-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-38 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-(4-メチルピペラジン-1-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-39 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-(メチルスルホニル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-40 : N6-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-5',6-ジカルボキサミド ;
- I-41 : N6-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,4'-ビピリジン]-2',6-ジカルボキサミド ;

10

20

30

40

50

- I-42 : 2'-シアノ-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,4'-ビ  
ピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-43 : 6'-アミノ-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビ  
ピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-44 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピロロ[2,3-  
b]ピリジン-5-イル)ピコリンアミド ;
- I-45 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピロロ[3,2-  
b]ピリジン-6-イル)ピコリンアミド ;
- I-46 : 6-(1H-インドール-5-イル)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4  
-イル)ピコリンアミド ;
- I-47 : 6-(1H-インドール-6-イル)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4  
-イル)ピコリンアミド ;
- I-48 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-フェニルピコリン  
アミド ;
- I-49 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(m-トリル)ピコリ  
ンアミド ;
- I-50 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(p-トリル)ピコリ  
ンアミド ;
- I-51 : 6-(3-メトキシフェニル)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-  
イル)ピコリンアミド ;
- I-52 : 6-(4-メトキシフェニル)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-  
イル)ピコリンアミド ;
- I-53 : 6-(3-シアノフェニル)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イ  
ル)ピコリンアミド ;
- I-54 : 6-(4-シアノフェニル)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イ  
ル)ピコリンアミド ;
- I-55 : 6-(3-フルオロフェニル)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-  
イル)ピコリンアミド ;
- I-56 : 6-(4-フルオロフェニル)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-  
イル)ピコリンアミド ;
- I-57 : 6-(3-アミノフェニル)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イ  
ル)ピコリンアミド ;
- I-58 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(3-(メチルアミノ)  
フェニル)ピコリンアミド ;
- I-59 : 6-(3-(ジメチルアミノ)フェニル)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾ  
ール-4-イル)ピコリンアミド ;
- I-60 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(3-(メチルスルホ  
ンアミド)フェニル)ピコリンアミド ;
- I-61 : 6-((1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)-3',6'  
-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-1'(2'H)-カルボン酸tert-ブチル ;
- I-62 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1',2',3',6'-テトラヒ  
ドロ-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-63 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(ピペリジン-4-イ  
ル)ピコリンアミド ;
- I-64 : 6-((1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)-5',6'  
-ジヒドロ-[2,3'-ビピリジン]-1'(2'H)-カルボン酸 tert-ブチル ;
- I-65 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1',2',5',6'-テトラヒ  
ドロ-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-66 : 6-ブromo-N-(3-(5-メトキシピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)  
ピコリンアミド ;

10

20

30

40

50

I-67 : N-(3-(5-メトキシピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-5-イル)ピコリンアミド ;

I-68 : N-(3-(5-メトキシピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;

I-69 : N-(3-(5-メトキシピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-メチル-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;

I-70 : 5'-イソプロポキシ-N-(3-(5-メトキシピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;

I-71 : 5'-(イソプロピルアミノ)-N-(3-(5-メトキシピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;

I-78 : 6-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;

I-79 : 6-プロモ-N-(1-イソプロピル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;

I-80 : N-(1-イソプロピル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;

I-81 : N-(1-イソプロピル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-メチル-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;

I-82 : 6-プロモ-N-(1-(2-モルホリノエチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;

I-83 : N-(1-(2-モルホリノエチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;

I-84 : 5'-メチル-N-(1-(2-モルホリノエチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;

I-85 : 6-プロモ-N-(1-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;

I-86 : N-(1-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;

I-87 : 5'-メチル-N-(1-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;

I-88 : N-(1-(2-ヒドロキシエチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;

I-89 : N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(ピリジン-4-イルオキシ)ピコリンアミド ;

I-90 : N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;

I-91 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2'-オキソ-1',2'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;

I-92 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6'-オキソ-1',6'-ジヒドロ-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;

I-93 : N-(1-メチル-3-(ピラジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;

I-94 : N-(3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;

I-95 : N-(1-(2-メトキシエチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;

I-96 : 2'-メトキシ-N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;

I-97 : 6'-アミノ-N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;

10

20

30

40

50

I-98 : 6'-アセトアミド-N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;

I-99 : 2'-メトキシ-N-(1-メチル-3-(ピラジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;

I-100 : N-(1-メチル-3-(ピラジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;

I-101 : N-(1-メチル-3-(ピラジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;

I-102 : 6'-アセトアミド-N-(1-メチル-3-(ピラジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;

I-103 : 2'-(ベンジルオキシ)-N-(1-メチル-3-(ピラジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;

I-104 : N-(1-(2-(ジエチルアミノ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;

I-105 : N-(1-メチル-3-(ピラジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド 塩酸塩 ;

I-106 : N-(3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド 塩酸塩 ;

I-107 : N-(1-(2-メトキシエチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド 塩酸塩 ;

I-108 : N-(1-(2-ヒドロキシエチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド 塩酸塩 ;

I-109 : 5-(1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ニコチンアミド ;

I-110 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[3,4'-ビピリジン]-5-カルボキサミド ;

I-111 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[3,3'-ビピリジン]-5-カルボキサミド ;

I-112 : N-(1-(オキセタン-3-イル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;

I-113 : 6-ブromo-N-(1-(オキセタン-3-イル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;

I-114 : 5'-メチル-N-(1-(オキセタン-3-イル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;

I-115 : 5'-(メチルスルホンアミド)-N-(1-(オキセタン-3-イル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;

I-116 : N-(1-(オキセタン-3-イル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;

I-117 : N-(1-(オキセタン-3-イル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-3-イル)ピコリンアミド ;

I-118 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-((1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-2-カルボキサミド ;

I-119 : ナトリウム (メチルスルホニル)(6-((1-(オキセタン-3-イル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)-[2,3'-ビピリジン]-5'-イル)アミド ;

I-120 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(5-メチルピリジン-3-イル)ピリミジン-2-カルボキサミド ;

I-121 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(5-メチルピリジン-3-イル)ピラジン-2-カルボキサミド ;

I-122 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピラジン-2-カルボキサミド ;

10

20

30

40

50



I-123 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-3-イル)ピラジン-2-カルボキサミド ;

I-124 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-カルボキサミド ;

I-125 : N-(1-(1,3-ジヒドロキシプロパン-2-イル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;

I-126 : N-(1-(1,3-ジヒドロキシプロパン-2-イル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-メチル-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;

I-127 : N-(1-(1,3-ジヒドロキシプロパン-2-イル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;

I-128 : 4-((1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-カルボキサミド ;

I-129 : 4-((3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-カルボキサミド ;

I-130 : 5'-イソプロボキシ-N-(1-(オキセタン-3-イル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;

I-131 : 5'-フルオロ-N-(1-(オキセタン-3-イル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;

I-132 : N-(1-(オキセタン-3-イル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-((トリフルオロメチル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;

I-133 : N6-(1-(オキセタン-3-イル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-5',6-ジカルボキサミド ;

I-134 : 6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(1-(オキセタン-3-イル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;

I-135 : 6-((1-(オキセタン-3-イル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)-[2,3'-ビピリジン]-5'-カルボン酸 ;

I-136 : 6-(3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-(1-(オキセタン-3-イル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;

I-137 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド ;

I-138 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1H-ピラゾール-3-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド ;

I-139 : N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(ピリジン-4-イルオキシ)ピコリンアミド ギ酸塩 ;

I-140 : N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ギ酸塩 ;

I-141 : 2'-メトキシ-N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ギ酸塩 ;

I-142 : 6'-アミノ-N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ギ酸塩 ;

I-143 : 6'-アセトアミド-N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ギ酸塩 ;

I-144 : 3'-フルオロ-N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ギ酸塩 ;

I-145 : N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-3'-メチル-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ギ酸塩 ;

I-146 : N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2'-メチル-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ギ酸塩 ;

I-147 : 6-(6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ギ酸塩 ;

10

20

30

40

50

I-148 : 6-(1-(3-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ギ酸塩 ;

I-149 : N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-メチル-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ギ酸塩 ;

I-150 : N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-3-イル)ピコリンアミド ギ酸塩 ;

I-151 : 6-(フラン-3-イル)-N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド 2,2,2-トリフルオロ酢酸塩 ;

I-152 : 6-(フラン-2-イル)-N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド 2,2,2-トリフルオロ酢酸塩 ;

10

I-153 : N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ギ酸塩 ;

I-154 : 6-((1H-インダゾール-5-イル)アミノ)-N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ギ酸塩 ;

I-155 : 6-((2H-インダゾール-5-イル)アミノ)-N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ギ酸塩 ;

I-156 : 6-((2-アミノピリジン-4-イル)オキシ)-N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ギ酸塩 ;

I-157 : 6-((2,5-ジメチルピリジン-4-イル)アミノ)-N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ギ酸塩 ;

20

I-158 : N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-((6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピコリンアミド ギ酸塩 ;

I-159 : 2'-((シクロプロピルメチル)アミノ)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ギ酸塩 ;

I-160 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド 2,2,2-トリフルオロ酢酸塩 ;

I-161 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2'-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ギ酸塩 ;

I-162 : N-(1-(3-メトキシシクロブチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-メチル-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ギ酸塩 ;

30

I-163 : N-(1-(3-メトキシシクロブチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ギ酸塩 ;

I-164 : 5'-メチル-N-(3-(ピリジン-2-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;

I-165 : 6-(1H-ピラゾール-4-イル)-N-(3-(ピリジン-2-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;

I-166 : 6-(1H-ピラゾール-3-イル)-N-(3-(ピリジン-2-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;

I-167 : N-(3-(ピリジン-2-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;

40

I-168 : N-(1-(2-メトキシエチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-メチル-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;

I-169 : N-(1-(3-メトキシプロピル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-メチル-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;

I-170 : 5'-メチル-N-(1-メチル-3-(5-モルホリノピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;

I-171 : N-(1-メチル-3-(5-モルホリノピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;

I-172 : N-(1-メチル-3-(5-モルホリノピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1

50

H-ピラゾール-3-イル)ピコリンアミド ;

I-173 : 5'-メチル-N-(1-メチル-3-(5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;

I-174 : N-(1-メチル-3-(5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;

I-175 : N-(1-メチル-3-(5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-3-イル)ピコリンアミド ;

I-176 : 5'-メチル-N-(1-メチル-3-(5-モルホリノピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド 二塩酸塩 ;

I-177 : 5'-メチル-N-(1-メチル-3-(5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド 二塩酸塩 ;

10

I-178 : N-(3-(5-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-メチル-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;

I-179 : N-(3-(5-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;

I-180 : N-(3-(5-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-3-イル)ピコリンアミド ;

I-181 : 5'-メチル-N-(1-メチル-3-(5-(オキセタン-3-イルオキシ)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;

I-182 : N-(1-メチル-3-(5-(オキセタン-3-イルオキシ)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;

20

I-183 : N-(1-メチル-3-(5-(オキセタン-3-イルオキシ)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-3-イル)ピコリンアミド ;

I-184 : N-(3-(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-(トランス-4-エトキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;

I-185 : 3'-フルオロ-N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;

I-186 : N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-3'-メチル-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;

I-187 : N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2'-メチル-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;

30

I-188 : 6-(6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;

I-189 : 6-(1-(3-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;

I-190 : N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-メチル-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;

I-191 : N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-3-イル)ピコリンアミド ;

I-192 : 6-(フラン-3-イル)-N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;

40

I-193 : 6-(フラン-2-イル)-N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;

I-194 : N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;

I-195 : 6-((1H-インダゾール-5-イル)アミノ)-N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;

I-196 : 6-((2H-インダゾール-5-イル)アミノ)-N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;

I-197 : 6-((2-アミノピリジン-4-イル)オキシ)-N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-

50

3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；

I-198：6-((2,5-ジメチルピリジン-4-イル)アミノ)-N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；

I-199：N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-((6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピコリンアミド；

I-200：2'-((シクロプロピルメチル)アミノ)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；

I-201：N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；

I-202：N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2'-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；

I-203：N-(1-(3-メトキシシクロブチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-メチル-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；

I-204：N-(1-(3-メトキシシクロブチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；

I-205：N-(1-(トランス-4-エトキシシクロヘキシル)-3-(ピラジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；

I-206：N-(1-(トランス-4-エトキシシクロヘキシル)-3-(ピラジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-メチル-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；

I-207：N-(1-メチル-3-(ピラジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；または

I-208：5'-メチル-N-(1-メチル-3-(ピラジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド。

#### 【請求項 14】

請求項1～13のいずれか一項に記載の化合物と、薬学的に許容される賦形剤とを含む、組成物。

#### 【請求項 15】

疾患または状態の治療における使用のための、請求項14に記載の組成物。

#### 【請求項 16】

前記疾患または状態が、IRAK阻害剤を必要とする疾患または状態である、請求項15に記載の組成物。

#### 【請求項 17】

前記疾患が、自己免疫疾患、炎症性障害、心血管疾患、神経変性障害、アレルギー性疾患、多臓器不全、腎疾患、血小板凝集、がん、赤血球欠乏、移植片拒絶、肺損傷、呼吸器疾患、虚血状態、細菌感染症、ウイルス感染症、免疫調節障害、またはそれらの組み合わせである、請求項16に記載の組成物。

#### 【請求項 18】

IRAKタンパク質と化合物または組成物の有効量とを接触させる段階を含むIRAKタンパク質の阻害における使用のための、請求項14に記載の組成物。

#### 【発明の詳細な説明】

#### 【技術分野】

#### 【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2016年10月26日に出願された米国特許仮出願第62/413,299号の恩典を主張するものであり、その全体は参照により本明細書に組み入れられる。

#### 【0002】

分野

本開示は、アミド化合物、ならびにインターロイキン受容体関連キナーゼ (IRAK) を阻害するためおよびIRAKに関連する疾患および状態を治療するため等の、該化合物を作製お

10

20

30

40

50

よび使用するための方法の態様に関する。

【背景技術】

【0003】

背景

インターロイキン-1受容体関連キナーゼ (IRAK) は、toll様受容体 (TLR) およびインターロイキン-1受容体 (IL-1R) シグナル伝達プロセスなどの、シグナル伝達プロセスの重要なメディエーターである。IRAKは、炎症、アポトーシス、および細胞分化を制御するシグナル伝達ネットワークの調節に関係づけられている。ヒトゲノム中で4つのIRAK遺伝子 (IRAK1、IRAK2、IRAK3およびIRAK4) が同定されており、別個の、重複しない生物学的役割が、試験によって明らかにされている。IRAK1およびIRAK4は、キナーゼ活性を示すことが判明している。

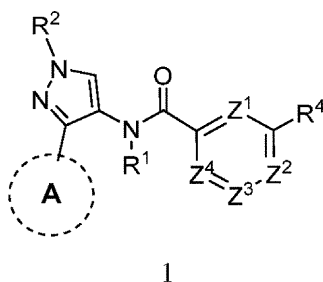
10

【発明の概要】

【0004】

概要

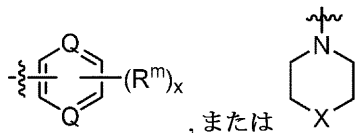
特定の開示される態様は、下記式1



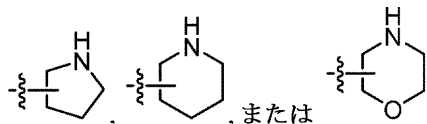
20

を有する化合物、および/またはその塩に関する。当業者であれば、式1の範囲内の化合物が、その溶媒和物、例えば水和物、N-オキシドおよび/またはプロドラッグでもあり得ることを理解するであろう。式1に関して、環Aは、芳香族またはヘテロシクロ脂肪族である。環Aは、アリール、ヘテロアリール、5員ヘテロシクロ脂肪族、または6員ヘテロシクロ脂肪族、例えば、フェニル、ピリジニル、ピラジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、またはモルホリノ等であってもよく、ある特定の態様において、環Aは、ヘテロアリール、5員ヘテロシクロ脂肪族、または6員ヘテロシクロ脂肪族、例えば、ピリジニル、ピラジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、またはモルホリノ等である。特定の態様において、環Aは、ピリジン-2-イルである。他の例において、環Aは、

30



であり、ここで、Xは結合、OまたはCH<sub>2</sub>であり、例えば、



40

等であり、かつここで、各Qは、独立してCH、CR<sup>m</sup>またはNであり、R<sup>m</sup>はR<sup>b</sup>であり、かつxは0、1、または2である。いくつかの態様において、少なくとも1つのQはNである。R<sup>b</sup>は、それぞれの場合で独立して-OH、-CF<sub>3</sub>、-CN、-OR<sup>c</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>、-N(H)SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-C(O)OH、-N(H)C(O)R<sup>c</sup>、-C(O)OR<sup>c</sup>、-C(O)NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>、=O、またはハロゲンである。R<sup>c</sup>は、それぞれの場合で独立して、C<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>3</sub>~6シクロアルキル、C<sub>3</sub>~6ヘテロアリシクリル、アラルキル、1、2もしくは3個のR<sup>e</sup>で置換されたC<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>5</sub>~10

50

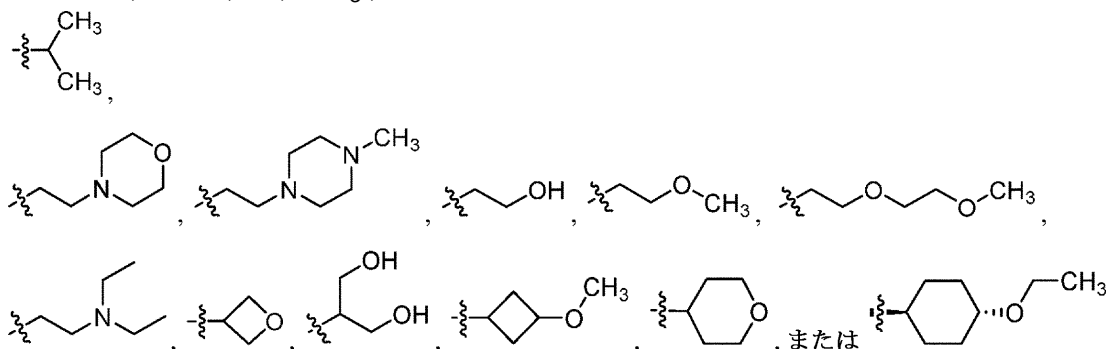
芳香族、1、2もしくは3個の $R^e$ で置換された $C_5 \sim 10$ 芳香族である。 $R^d$ は、それぞれの場合で独立して、H、1、2もしくは3個の $R^e$ で置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル、1、2もしくは3個の $R^e$ で置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、1、2もしくは3個の $R^e$ で置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ ヘテロアリシクリル、1、2もしくは3個の $R^a$ もしくは $R^b$ で置換されていてもよい $C_5 \sim 10$ 芳香族であるか、または2つの $R^d$ 基が、それらに結合する窒素と一緒に、 $C_1 \sim 6$ アルキルで置換されていてもよくかつ1個または2個の-O-または-N( $R^g$ )が挿入されていてもよい $C_3 \sim 6$ ヘテロアリシクリル部分を形成し、ここで $R^g$ は $R^{70}$ である。 $R^a$ は、それぞれの場合で独立して、H、D、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 10$ 芳香族、または $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロ脂肪族である。かつ、 $R^e$ は、それぞれの場合で独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、または-OR<sup>a</sup>である

10

【0005】

$R^1$ は、H、脂肪族、またはヘテロ脂肪族であってもよく、いくつかの態様において、 $R^1$ は、Hまたは $C_1 \sim 6$ アルキルである。 $R^2$ は、H、脂肪族、ヘテロ脂肪族、またはヘテロシクリルであり、H、3～10員ヘテロ脂肪族、テトラヒドロピラニル、オキセタニル、シクロブチル、アルコキシおよび/もしくはヒドロキシで置換されたシクロブチル、シクロヘキシル、アルコキシおよび/もしくはヒドロキシで置換されたシクロヘキシル、非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、または-OH、アミノ、アルコキシもしくはヘテロシクロ脂肪族で置換された $C_1 \sim 6$ アルキルであってもよい。いくつかの態様において、 $R^2$ は、 $R^a$ ； $R^b$ で置換された $R^a$ ；1もしくは2個の $R^c$ で置換された $R^a$ ；または $R^d$ で置換された $R^a$ である。また、特定の態様において、 $R^2$ は、H、 $CH_3$ 、

20



30

である。

【0006】

式1のある特定の態様において、環Aは、ピリジニル、ピラジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、またはモルホリノであり； $R^1$ は、Hであり；かつ/または $R^2$ は、H、3～10員ヘテロ脂肪族、テトラヒドロピラニル、オキセタニル、アルコキシおよび/もしくはヒドロキシで置換されたシクロブチル、シクロヘキシル、アルコキシおよび/もしくはヒドロキシで置換されたシクロヘキシル、非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、または-OH、アミノ、アルコキシもしくはヘテロシクロ脂肪族で置換された $C_1 \sim 6$ アルキルである。

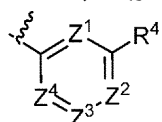
【0007】

また、式1に関して、各 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 、および $Z^4$ は、独立してNまたは $CR^3$ であり、ここで、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 、および $Z^4$ の少なくとも1つはNであり、かつ各 $R^3$ は、独立してH、脂肪族、またはヘテロ脂肪族である。 $R^4$ は、ハロゲン、ヘテロアリール、ヘテロシクロ脂肪族、アリール、-NH-ヘテロアリール、または-O-ヘテロアリールであってもよい。

40

【0008】

いくつかの態様において、



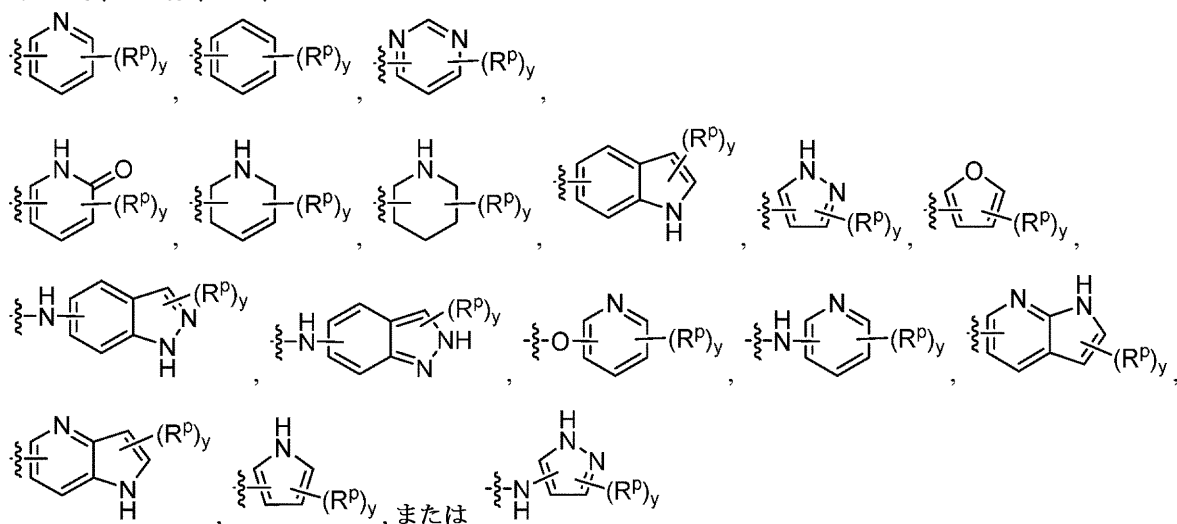
なる部分は、ピリジニル、ピリミジニル、またはピラジニルである。いくつかの態様にお

50

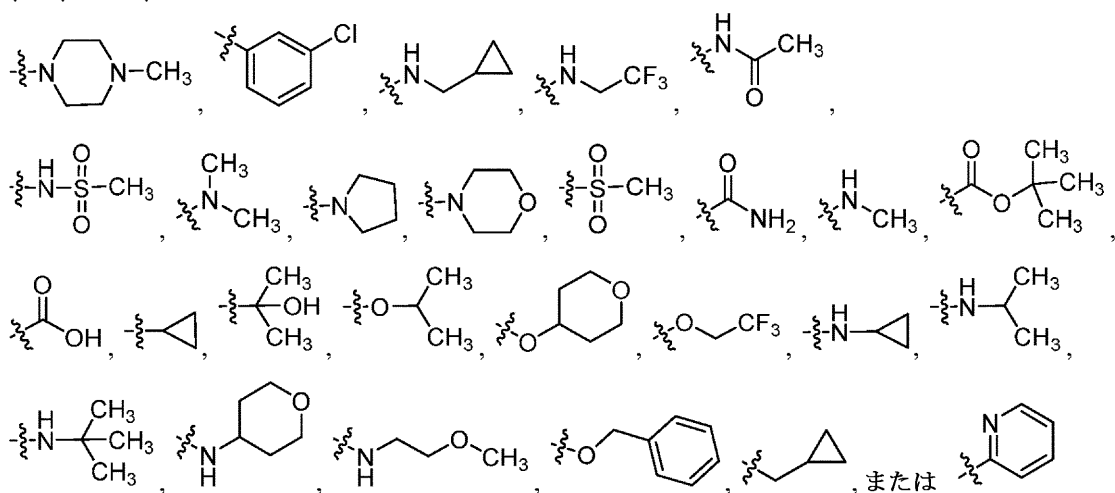
いて、 $Z^1$ はNである。他の態様において、 $Z^1$ はNであり、かつ $Z^2$ 、 $Z^3$ 、および $Z^4$ は $CR^3$ であるか； $Z^1$ および $Z^2$ はNであり、かつ $Z^3$ および $Z^4$ は $CR^3$ であるか； $Z^1$ および $Z^3$ はNであり、かつ $Z^2$ および $Z^4$ は $CR^3$ であるか； $Z^1$ および $Z^4$ はNであり、かつ $Z^2$ および $Z^3$ は $CR^3$ であるか；または $Z^3$ はNであり、かつ $Z^1$ 、 $Z^2$ 、および $Z^4$ は $CR^3$ である。任意の態様において、 $R^1$ は、Hであってもよい。

【0009】

$R^4$ は、ハロゲン、ヘテロシクロ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、-NH-ヘテロアリール、または-O-ヘテロアリール、例えば、Br、5～10員ヘテロアリール、3～6員ヘテロシクロ脂肪族、6～10員アリール、-NH-(5～10員ヘテロアリール)、または-O-(5～10員ヘテロアリール)であってもよい。いくつかの態様において、 $R^4$ は、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、-NH-ピラゾリル、ピロリル、-O-ピリジニル、-NH-ピリジニル、インドリル、フラニル、-NH-ベンゾピラゾリル、ピロロピリジニル、フェニル、テトラヒドロピリジニル、ペリジニル、または2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジニルである。他の態様において、 $R^4$ は、Br、



であり、ここで、 $y$ は0、1または2であり、かつ各 $R^p$ は、独立して $R^a$ ； $R^b$ ； $R^b$ で置換された $R^a$ ；または $R^c$ で置換された $R^a$ である。各 $R^p$ は、独立して-CH<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、F、-CN、



であってもよい。

【0010】

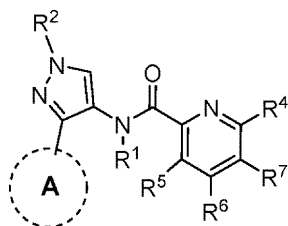
$R^4$ は、 $R^a$ ； $R^b$ ； $R^b$ で置換された $R^a$ ；または $R^c$ で置換された $R^a$ であり、特定の態様において、 $R^4$ は、Br；非置換ピリジニル； $C_{1-6}$ アルキル、ハロアルキル、アミノ、ヘテロシ

クロ脂肪族、シクロアルキル、-CN、アルコキシ、-O-ヘテロシクロ脂肪族、-NH-ヘテロシクロ脂肪族、ハロゲン、スルホンアミド、-O-ベンジル、カルボキシル、スルホニル、-NH-シクロアルキルもしくはアミドで置換されたピリジニル；非置換ピリミジニル；非置換ピラゾリル； $C_1 \sim 6$ アルキルで置換されたピラゾリル；非置換の-NH-ピラゾリル； $C_1 \sim 6$ アルキルもしくはヘテロアリアルで置換された-NH-ピラゾリル；ピロリル；非置換の-O-ピリジニル；アミノで置換された-O-ピリジニル； $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロアルキルもしくはヘテロシクロ脂肪族で置換された-NH-ピリジニル；非置換インドリル；アルコキシで置換されたインドリル；フラニル；-NH-ベンゾピラゾリル；ピロロピリジニル；非置換フェニル；ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、アルコキシ、-CN、アミノもしくはスルホンアミドで置換されたフェニル；非置換テトラヒドロピリジニル；tert-ブトキシカルボニルで置換されたテトラヒドロピリジニル；ピペリジニル；または2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジニルである。

10

## 【0011】

開示される化合物は、下記式2



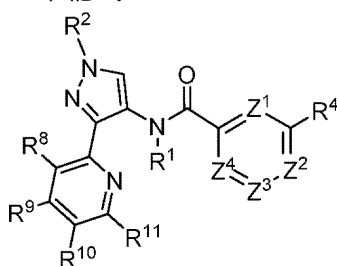
2

20

および/またはその塩、溶媒和物、N-オキシド、および/もしくはプロドラッグも有してもよく、ここで、共通の置換基は式1に関して述べた通りであり、かつ各 $R^5$ 、 $R^6$ 、および $R^7$ は、独立してHまたはアルキル、例えば $C_1 \sim 6$ アルキル等である。いくつかの例において、各 $R^5$ 、 $R^6$ 、および $R^7$ は、Hである。式2のいくつかの例において、環Aは、ピリジン-2-イル、ピラジン-2-イル、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、またはモルホリノである。

## 【0012】

下記式3



3

30

を有する化合物および/またはその塩、溶媒和物、N-オキシド、および/もしくはプロドラッグも開示され、ここで、共通の置換基は式1および2に関して述べた通りであり、かつ各 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、および $R^{11}$ は、独立してH、脂肪族、ハロゲン、ヘテロシクロ脂肪族、アルコキシ、または-O-ヘテロシクロ脂肪族であり、例えば、H、ハロゲン、3~6員ヘテロシクロ脂肪族、アルコキシ、または-O-(3~6員ヘテロシクロ脂肪族)等である。ある特定の態様において、 $R^8$ は、Hまたはハロゲンであり； $R^9$ および $R^{11}$ は、Hであり；および/または $R^{10}$ は、H、F、モルホリノ、N-メチルピペリジン-1-イル、メトキシ、2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ、または-O-オキセタニルである。また、特定の態様において、各 $R^8$ 、 $R^9$ 、および $R^{11}$ が、Hであるか； $R^9$ および $R^{11}$ が、Hであり、かつ $R^8$ および $R^{10}$ がFであるか；または各 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、および $R^{11}$ が、Hである。

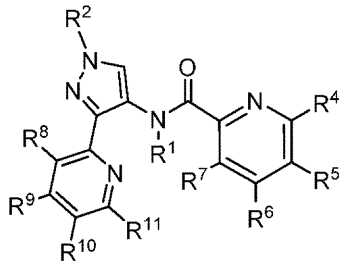
40

## 【0013】

50



開示される化合物は、下記式8



8

を有する化合物および／または塩、それらの溶媒和物、N-オキシド、および／またはプロドラッグも有しており、ここで、共通の置換基は式1～3に関して述べた通りである。ある特定の態様において、 $R^1$ はHであり； $R^2$ は、H、3～10員ヘテロ脂肪族、テトラヒドロピラニル、オキセタニル、シクロブチル、アルコキシおよび／もしくはヒドロキシで置換されたシクロブチル、シクロヘキシル、アルコキシおよび／もしくはヒドロキシで置換されたシクロヘキシル、非置換 $C_1\sim 6$ アルキル、または-OH、アミノ、アルコキシもしくはヘテロシクロ脂肪族で置換された $C_1\sim 6$ アルキルであり； $R^4$ は、Br；非置換ピリジニル； $C_1\sim 6$ アルキル、ハロアルキル、アミノ、ヘテロシクロ脂肪族、シクロアルキル、-CN、アルコキシ、-O-ヘテロシクロ脂肪族、-NH-ヘテロシクロ脂肪族、ハロゲン、スルホンアミド、-O-ベンジル、カルボキシル、スルホニル、-NH-シクロアルキルもしくはアミドで置換されたピリジニル；非置換ピリミジニル；非置換ピラゾリル； $C_1\sim 6$ アルキルで置換されたピラゾリル；非置換の-NH-ピラゾリル； $C_1\sim 6$ アルキルもしくはヘテロアールで置換された-NH-ピラゾリル；ピロリル；非置換の-O-ピリジニル；アミノで置換された-O-ピリジニル； $C_1\sim 6$ アルキル、ハロアルキルもしくはヘテロシクロ脂肪族で置換された-NH-ピリジニル；非置換インドリル；アルコキシで置換されたインドリル；フラニル；-NH-ベンゾピラゾリル；ピロピリジニル；非置換フェニル；ハロゲン、 $C_1\sim 6$ アルキル、アルコキシ、-CN、アミノもしくはスルホンアミドで置換されたフェニル；非置換テトラヒドロピリジニル；tert-ブトキシカルボニルで置換されたテトラヒドロピリジニル；ピペリジニル；または2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジニルであり； $R^8$ は、HまたはFであり； $R^9$ および $R^{11}$ は、Hであり；かつ $R^{10}$ は、H、F、モルホリノ、N-メチルピペリジニル、メトキシ、2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ、または-O-オキセタニルである。また、特定の態様において、各 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、および $R^{11}$ がHであるか； $R^8$ 、 $R^9$ および $R^{11}$ がHであり、かつ $R^{10}$ が3～6員のモルホリノ、N-メチルピペリジニル、メトキシ、2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ、もしくは-O-オキセタニルであるか；または $R^8$ および $R^{10}$ がFであり、 $R^9$ および $R^{11}$ がHである。

#### 【0014】

本開示の化合物は、式1～9のいずれかに従う1つまたは複数の化合物と薬学的に許容される賦形剤とを含む組成物としても製剤化されてもよい。このような組成物は、追加の治療剤も含んでもよい。

#### 【0015】

このような化合物および組成物を作製または使用するための方法も開示される。例えば、式1～9の範囲内の化合物を使用するための方法の開示される一態様は、式1～9のいずれかまたは全てに従う、1つの化合物、2つもしくは複数の化合物、または少なくとも1つの化合物を含む組成物の有効量を、その必要がある対象に投与する段階を含む。方法は、IRAK1、IRAK2、IRAK3および／またはIRAK4阻害剤を含む、IRAK阻害剤が適用される疾患または状態の治療に特に適し得る。疾患は、自己免疫疾患、炎症性障害、心血管疾患、神経変性障害、アレルギー性疾患、多臓器不全、腎疾患、血小板凝集疾患、がん、移植、精子運動能、赤血球欠乏、移植片拒絶、肺損傷、呼吸器疾患、虚血状態、細菌感染症、ウイルス感染症、免疫調節障害、またはそれらの組み合わせであり得る。

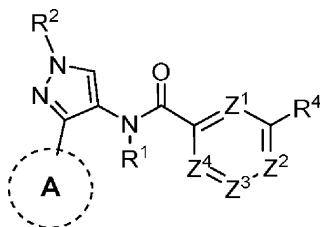
#### 【0016】

式1～9に従う化合物を用いるための方法の開示される態様は、IRAKタンパク質と、化合物が0より大きく5  $\mu$ MまでのEC<sub>50</sub>、典型的には0より大きく1  $\mu$ MまでのEC<sub>50</sub>を有する、式1～9のいずれか、または全てに従う1つの化合物もしくは複数の化合物、または1つの化合物もしくは複数の化合物を含む組成物の有効量とを、および実質的に1  $\mu$ Mより低いEC<sub>50</sub>を有する多くの開示された化合物とを接触させることによりIRAKタンパク質を阻害する段階も含む。IRAKタンパク質は対象内にあってもよく、または方法はインビトロでIRAKタンパク質と接触させる段階を含んでもよい。

【0017】

[本発明1001]

下記式1を有する化合物またはその塩：



1

式中、

環Aは、芳香族またはヘテロシクロ脂肪族であり；

R<sup>1</sup>は、H、脂肪族、またはヘテロ脂肪族であり；

R<sup>2</sup>は、H、脂肪族、ヘテロ脂肪族、またはヘテロシクリルであり；

各Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、Z<sup>3</sup>、およびZ<sup>4</sup>は、独立してNまたはCR<sup>3</sup>であり、ここで、Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、Z<sup>3</sup>、およびZ<sup>4</sup>の少なくとも1つはNであり；かつ

R<sup>4</sup>は、ハロゲン、ヘテロシクロ脂肪族、芳香族、-O-芳香族、または-NH-芳香族である。

[本発明1002]

環Aが、アリール、ヘテロアリール、5員ヘテロシクロ脂肪族、または6員ヘテロシクロ脂肪族である、本発明1001の化合物。

[本発明1003]

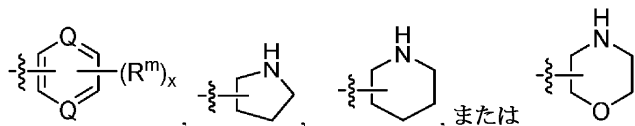
環Aが、フェニル、ピリジニル、ピラジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、またはモルホリノである、本発明1001または1002の化合物。

[本発明1004]

環Aが、ピリジン-2-イルである、本発明1001～1003のいずれかの化合物。

[本発明1005]

環Aが、



であり；

各Qは、独立してCHまたはNであり；

R<sup>m</sup>は、R<sup>b</sup>であり；

xは、0、1、または2であり；

R<sup>a</sup>は、それぞれの場合で独立して、H、D、C<sub>1</sub>～6アルキル、C<sub>3</sub>～6シクロアルキル、C<sub>5</sub>～10芳香族、またはC<sub>3</sub>～6ヘテロシクロ脂肪族であり；

R<sup>b</sup>は、それぞれの場合で独立して、-OH、-CF<sub>3</sub>、-CN、-OR<sup>c</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>、-N(H)SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-C(O)OH、-N(H)C(O)R<sup>c</sup>、-C(O)OR<sup>c</sup>、-C(O)NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>、=O、またはハロゲンであり；

R<sup>c</sup>は、それぞれの場合で独立して、C<sub>1</sub>～6アルキル、C<sub>3</sub>～6シクロアルキル、C<sub>3</sub>～6ヘ

10

20

30

40

50

テロアリシクリル、アラルキル、1、2もしくは3個の $R^e$ で置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_5 \sim 10$ 芳香族、1、2もしくは3個の $R^e$ で置換された $C_5 \sim 10$ 芳香族であり；

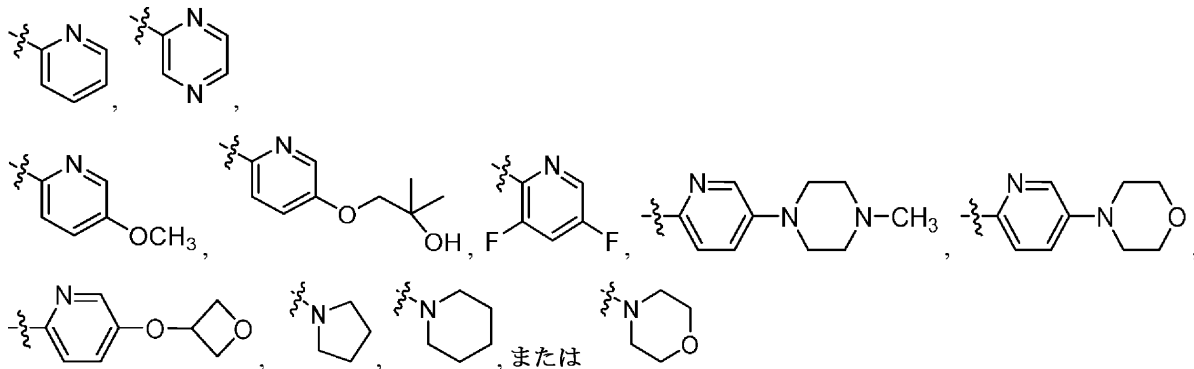
$R^d$ は、それぞれの場合で独立して、H、1、2もしくは3個の $R^e$ で置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル、1、2もしくは3個の $R^e$ で置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、1、2もしくは3個の $R^e$ で置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ ヘテロアリシクリル、1、2もしくは3個の $R^a$ もしくは $R^b$ で置換されていてもよい $C_5 \sim 10$ 芳香族であるか、または2つの $R^d$ 基が、それらに結合する窒素と一緒にあって、 $C_1 \sim 6$ アルキルで置換されていてもよくかつ1個または2個の-O-または-N( $R^d$ )が挿入されていてもよい $C_3 \sim 6$ ヘテロアリシクリル部分を形成し、ここで $R^d$ は $R^{70}$ であり；かつ

$R^e$ は、それぞれの場合で独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、または-OR<sup>a</sup>である、

本発明1001～1004のいずれかの化合物。

[本発明1006]

環Aが、



である、本発明1001～1005のいずれかの化合物。

[本発明1007]

$R^1$ が、Hまたは $C_1 \sim 6$ アルキルである、本発明1001～1006のいずれかの化合物。

[本発明1008]

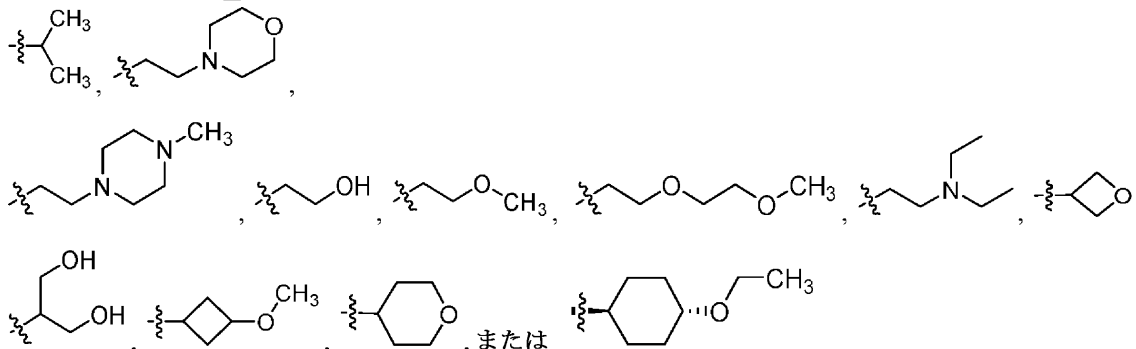
$R^2$ が、H、3～10員ヘテロ脂肪族、テトラヒドロピラニル、オキセタニル、シクロブチル、アルコキシおよび/もしくはヒドロキシで置換されたシクロブチル、シクロヘキシル、アルコキシおよび/もしくはヒドロキシで置換されたシクロヘキシル、非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、または-OH、アミノ、アルコキシもしくはヘテロシクロ脂肪族で置換された $C_1 \sim 6$ アルキルである、本発明1001～1007のいずれかの化合物。

[本発明1009]

$R^2$ が、 $R^a$ ； $R^b$ で置換された $R^a$ ；1もしくは2個の $R^c$ で置換された $R^a$ ；または $R^d$ で置換された $R^a$ である、本発明1005～1008のいずれかの化合物。

[本発明1010]

$R^2$ が、H、CH<sub>3</sub>、



10

20

30

40

50

である、本発明1001~1009のいずれかの化合物。

[本発明1011]

環Aが、フェニル、ピリジニル、ピラジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、またはモルホリノであり；

$R^1$ が、Hであり；かつ

$R^2$ が、H、3~10員ヘテロ脂肪族、テトラヒドロピラニル、オキセタニル、アルコキシおよび/もしくはヒドロキシで置換されたシクロブチル、シクロヘキシル、アルコキシおよび/もしくはヒドロキシで置換されたシクロヘキシル、非置換 $C_{1-6}$ アルキル、または-OH、アミノ、アルコキシもしくはヘテロシクロ脂肪族で置換された $C_{1-6}$ アルキルである

本発明1001の化合物。

[本発明1012]

各 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 、および $Z^4$ が、独立してNまたは $CR^3$ であり、ここで、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 、および $Z^4$ の少なくとも1つはNであり；

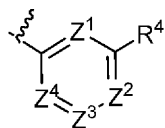
各 $R^3$ は、独立してH、脂肪族、またはヘテロ脂肪族であり；かつ

$R^4$ は、ハロゲン、ヘテロアリール、ヘテロシクロ脂肪族、アリール、-NH-ヘテロアリール、または-O-ヘテロアリールである、

本発明1001の化合物。

[本発明1013]

前記



なる部分が、ピリジニル、ピリミジニル、またはピラジニルである、本発明1012の化合物。

[本発明1014]

$Z^1$ がNである、本発明1012または本発明1013の化合物。

[本発明1015]

$Z^1$ がNであり、かつ $Z^2$ 、 $Z^3$ 、および $Z^4$ が $CR^3$ である、本発明1012~1014のいずれかの化合物。

[本発明1016]

$Z^1$ および $Z^2$ がNであり、かつ $Z^3$ および $Z^4$ が $CR^3$ である、本発明1012~1014のいずれかの化合物。

[本発明1017]

$Z^1$ および $Z^3$ がNであり、かつ $Z^2$ および $Z^4$ が $CR^3$ である、本発明1012または本発明1013の化合物。

[本発明1018]

$Z^1$ および $Z^4$ がNであり、かつ $Z^2$ および $Z^3$ が $CR^3$ である、本発明1012または本発明1013の化合物。

[本発明1019]

$Z^3$ がNであり、かつ $Z^1$ 、 $Z^2$ 、および $Z^4$ が $CR^3$ である、本発明1012または本発明1013の化合物。

[本発明1020]

$R^1$ が、Hである、本発明1012~1019のいずれかの化合物。

[本発明1021]

$R^4$ が、ハロゲン、ヘテロシクロ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、-NH-ヘテロアリール、または-O-ヘテロアリールである、本発明1001~1020のいずれかの化合物。

[本発明1022]

$R^4$ が、Br、5～10員ヘテロアリール、3～6員ヘテロシクロ脂肪族、6～10員アリール、-NH-(5～10員ヘテロアリール)、または-O-(5～10員ヘテロアリール)である、本発明1021の化合物。

[本発明1023]

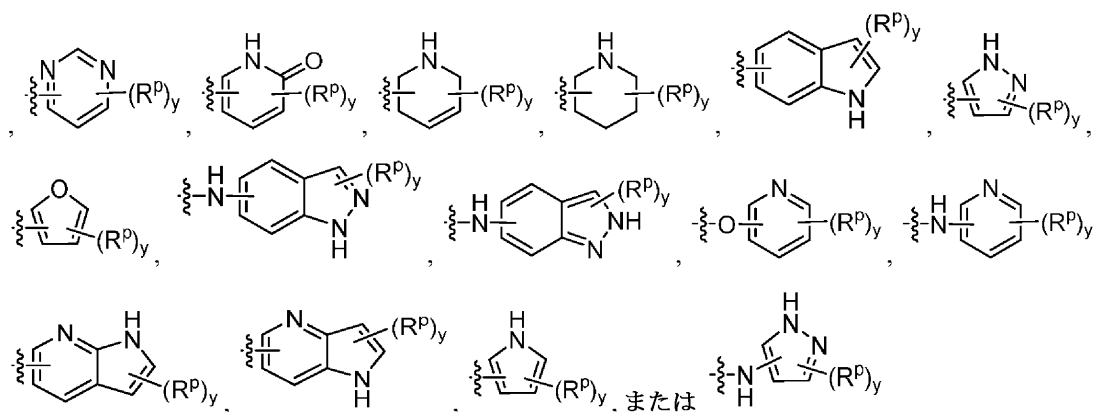
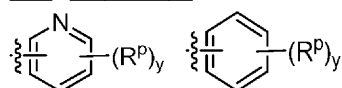
$R^4$ が、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、-NH-ピラゾリル、ピロリル、-O-ピリジニル、-NH-ピリジニル、インドリル、フラニル、-NH-ベンゾピラゾリル、ピロロピリジニル、フェニル、テトラヒドロピリジニル、ピペリジニル、または2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジニルである、本発明1022の化合物。

[本発明1024]

$R^4$ が、Br；非置換ピリジニル； $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロアルキル、アミノ、ヘテロシクロ脂肪族、シクロアルキル、-CN、アルコキシ、-O-ヘテロシクロ脂肪族、-NH-ヘテロシクロ脂肪族、ハロゲン、スルホンアミド、-O-ベンジル、カルボキシル、スルホニル、-NH-シクロアルキルもしくはアミドで置換されたピリジニル；非置換ピリミジニル；非置換ピラゾリル； $C_1 \sim 6$ アルキルで置換されたピラゾリル；非置換の-NH-ピラゾリル； $C_1 \sim 6$ アルキルもしくはヘテロアリールで置換された-NH-ピラゾリル；ピロリル；非置換の-O-ピリジニル；アミノで置換された-O-ピリジニル； $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロアルキルもしくはヘテロシクロ脂肪族で置換された-NH-ピリジニル；非置換インドリル；アルコキシで置換されたインドリル；フラニル；-NH-ベンゾピラゾリル；ピロロピリジニル；非置換フェニル；ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、アルコキシ、-CN、アミノもしくはスルホンアミドで置換されたフェニル；非置換テトラヒドロピリジニル；tert-ブトキシカルボニルで置換されたテトラヒドロピリジニル；ピペリジニル；または2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジニルである、本発明1021の化合物。

[本発明1025]

$R^4$ が、Br、



であり、ここで、 $y$ は0、1または2であり、かつ各 $R^p$ は独立して、 $R^a$ ； $R^b$ ； $R^b$ で置換された $R^a$ ；または $R^c$ で置換された $R^a$ である、本発明1021～1024のいずれかの化合物。

[本発明1026]

各 $R^p$ が、独立して、-CH<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、F、-CN、

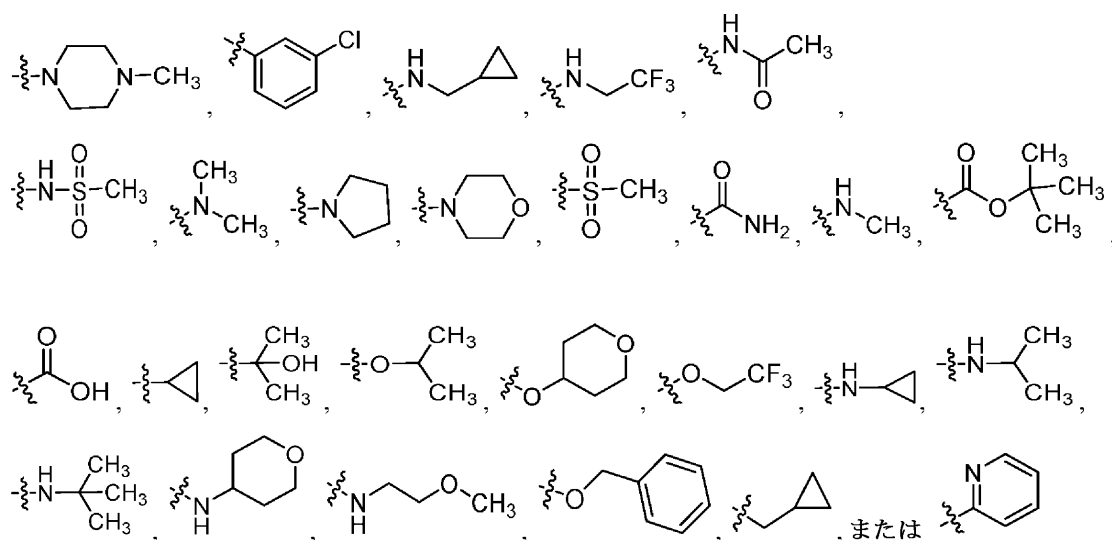
10

20

30

40

50



10

である、本発明1025の化合物。

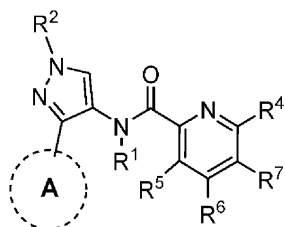
[本発明1027]

$\text{R}^4$ が、 $\text{R}^a$ 、 $\text{R}^b$ 、 $\text{R}^b$ で置換された $\text{R}^a$ ；または $\text{R}^c$ で置換された $\text{R}^a$ である、本発明1021～1024のいずれかの化合物。

[本発明1028]

20

下記式2



2

を有し、

30

式中、各 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、および $\text{R}^7$ は、独立してHまたはアルキルである、本発明1001～1027のいずれかの化合物。

[本発明1029]

各 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、および $\text{R}^7$ が、Hである、本発明1028の化合物。

[本発明1030]

各 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、および $\text{R}^7$ が、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキルである、本発明1028または本発明1029の化合物。

[本発明1031]

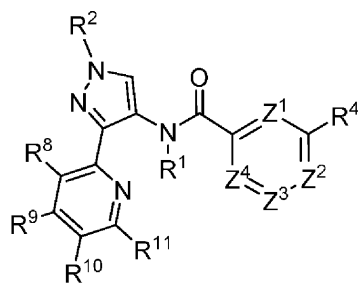
環Aが、ピリジン-2-イル、ピラジン-2-イル、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、またはモルホリノである、本発明1028～1030のいずれかの化合物。

40

[本発明1032]

下記式3

50



3

10

を有し、かつ

各R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、およびR<sup>11</sup>が、独立してH、脂肪族、ハロゲン、ヘテロシクロ脂肪族、アルコキシ、または-O-ヘテロシクロ脂肪族である、

本発明1001～1031のいずれかの化合物。

[本発明1033]

各R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、およびR<sup>11</sup>が、独立してH、ハロゲン、3～6員ヘテロシクロ脂肪族、アルコキシ、または-O-(3～6員ヘテロシクロ脂肪族)である、本発明1032の化合物。

[本発明1034]

R<sup>8</sup>が、Hまたはハロゲンである、本発明1032または本発明1033の化合物。

[本発明1035]

R<sup>9</sup>およびR<sup>11</sup>が、Hである、本発明1032～1034のいずれかの化合物。

20

[本発明1036]

R<sup>10</sup>が、H、F、モルホリノ、N-メチルピペリジン-1-イル、メトキシ、2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ、または-O-オキセタニルである、本発明1032～1035のいずれかの化合物。

[本発明1037]

各R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、およびR<sup>11</sup>が、Hである、本発明1032～1036のいずれかの化合物。

[本発明1038]

R<sup>9</sup>およびR<sup>11</sup>がHであり、かつR<sup>8</sup>およびR<sup>10</sup>がFである、本発明1032～1037のいずれかの化合物。

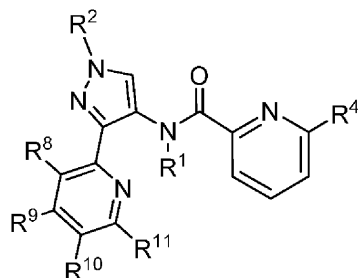
30

[本発明1039]

各R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、およびR<sup>11</sup>がHである、本発明1032～1036のいずれかの化合物。

[本発明1040]

下記式9



9

40

を有する、本発明1032～1039のいずれかの化合物。

[本発明1041]

R<sup>1</sup>が、Hであり；

R<sup>2</sup>が、H、3～10員ヘテロ脂肪族、テトラヒドロピラニル、オキセタニル、シクロブチル、アルコキシおよび/もしくはヒドロキシで置換されたシクロブチル、シクロヘキシル、アルコキシおよび/もしくはヒドロキシで置換されたシクロヘキシル、非置換C<sub>1</sub>～6ア

50

ルキル、または-OH、アミノ、アルコキシもしくはヘテロシクロ脂肪族で置換されたC<sub>1</sub>~6アルキルであり；

R<sup>4</sup>が、Br；非置換ピリジニル；C<sub>1</sub>~6アルキル、ハロアルキル、アミノ、ヘテロシクロ脂肪族、シクロアルキル、-CN、アルコキシ、-O-ヘテロシクロ脂肪族、-NH-ヘテロシクロ脂肪族、ハロゲン、スルホンアミド、-O-ベンジル、カルボキシル、スルホニル、-NH-シクロアルキルもしくはアミドで置換されたピリジニル；非置換ピリミジニル；非置換ピラゾリル；C<sub>1</sub>~6アルキルで置換されたピラゾリル；非置換の-NH-ピラゾリル；C<sub>1</sub>~6アルキルもしくはヘテロアリールで置換された-NH-ピラゾリル；ピロリル；非置換の-O-ピリジニル；アミノで置換された-O-ピリジニル；C<sub>1</sub>~6アルキル、ハロアルキルもしくはヘテロシクロ脂肪族で置換された-NH-ピリジニル；非置換インドリル；アルコキシで置換されたインドリル；フラニル；-NH-ベンゾピラゾリル；ピロロピリジニル；非置換フェニル；ハロゲン、C<sub>1</sub>~6アルキル、アルコキシ、-CN、アミノもしくはスルホンアミドで置換されたフェニル；非置換テトラヒドロピリジニル；tert-ブトキシカルボニルで置換されたテトラヒドロピリジニル；ピペリジニル；または2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジニルであり；  
R<sup>8</sup>が、HまたはFであり；

R<sup>9</sup>およびR<sup>11</sup>が、Hであり；かつ

R<sup>10</sup>が、H、F、モルホリノ、N-メチルピペリジニル、メトキシ、2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ、または-O-オキセタニルである、  
本発明1040の化合物。

[本発明1042]

各R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、およびR<sup>11</sup>がHである、本発明1041の化合物。

[本発明1043]

R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、およびR<sup>11</sup>が、Hであり、かつR<sup>10</sup>が、3~6員モルホリノもしくはN-メチルピペリジニル、メトキシ、2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ、または-O-オキセタニルである、本発明1041の化合物。

[本発明1044]

R<sup>8</sup>およびR<sup>10</sup>がFであり、かつR<sup>9</sup>およびR<sup>11</sup>がHである、本発明1041の化合物。

[本発明1045]

下記から選択される、化合物：

I-1：6-ブロモ-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；

I-2：N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；

I-3：5'-フルオロ-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；

I-4：5'-シアノ-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；

I-5：N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(ピリミジン-5-イル)ピコリンアミド；

I-6：N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-5-イル)ピコリンアミド；

I-7：6-(3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；

I-8：6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；

I-9：N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；

I-10：N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピロール-2-イル)ピコリンアミド；

I-11：N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピロール-3-

10

20

30

40

50



イル)ピコリンアミド；

1-12：5'-メチル-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；

1-13：5'-シクロプロピル-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；

1-14：5'-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；

1-15：2'-メチル-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；

1-16：6'-メチル-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；

1-17：N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-(トリフルオロメチル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；

1-18：N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2'-(トリフルオロメチル)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；

1-19：5'-メトキシ-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；

1-20：6'-メトキシ-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；

1-21：2'-メトキシ-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；

1-22：5'-イソプロポキシ-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；

1-23：N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；

1-24：N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；

1-25：5'-アミノ-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；

1-26：N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-(メチルアミノ)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；

1-27：5'-(シクロプロピルアミノ)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；

1-28：5'-(イソプロピルアミノ)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；

1-29：5'-(tert-ブチルアミノ)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；

1-30：N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；

1-31：5'-((2-メトキシエチル)アミノ)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；

1-32：5'-((シクロプロピルメチル)アミノ)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；

1-33：N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；

1-34：N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-(メチルスルホンアミド)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；

1-35：5'-(ジメチルアミノ)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；

1-36：N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-(ピロリジン-1-イ

10

20

30

40

50

ル)-[2,3'-ピピリジン]-6-カルボキサミド；

1-37：N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-モルホリノ-[2,3'-ピピリジン]-6-カルボキサミド；

1-38：N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-(4-メチルピペラジン-1-イル)-[2,3'-ピピリジン]-6-カルボキサミド；

1-39：N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-(メチルスルホニル)-[2,3'-ピピリジン]-6-カルボキサミド；

1-40：N6-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ピピリジン]-5',6-ジカルボキサミド；

1-41：N6-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,4'-ピピリジン]-2',6-ジカルボキサミド；

1-42：2'-シアノ-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,4'-ピピリジン]-6-カルボキサミド；

1-43：6'-アミノ-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ピピリジン]-6-カルボキサミド；

1-44：N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)ピコリンアミド；

1-45：N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-イル)ピコリンアミド；

1-46：6-(1H-インドール-5-イル)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；

1-47：6-(1H-インドール-6-イル)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；

1-48：N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-フェニルピコリンアミド；

1-49：N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(m-トリル)ピコリンアミド；

1-50：N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(p-トリル)ピコリンアミド；

1-51：6-(3-メトキシフェニル)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；

1-52：6-(4-メトキシフェニル)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；

1-53：6-(3-シアノフェニル)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；

1-54：6-(4-シアノフェニル)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；

1-55：6-(3-フルオロフェニル)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；

1-56：6-(4-フルオロフェニル)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；

1-57：6-(3-アミノフェニル)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；

1-58：N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(3-(メチルアミノ)フェニル)ピコリンアミド；

1-59：6-(3-(ジメチルアミノ)フェニル)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；

1-60：N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(3-(メチルスルホンアミド)フェニル)ピコリンアミド；

1-61：6-((1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)-3',6'-

10

20

30

40

50

ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-1'(2'H)-カルボン酸tert-ブチル；

1-62：N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1',2',3',6'-テトラヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；

1-63：N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(ピペリジン-4-イル)ピコリンアミド；

1-64：6-((1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)-5',6'-ジヒドロ-[2,3'-ビピリジン]-1'(2'H)-カルボン酸 tert-ブチル；

1-65：N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1',2',5',6'-テトラヒドロ-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；

1-66：6-ブromo-N-(3-(5-メトキシピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；

1-67：N-(3-(5-メトキシピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-5-イル)ピコリンアミド；

1-68：N-(3-(5-メトキシピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；

1-69：N-(3-(5-メトキシピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-メチル-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；

1-70：5'-イソプロポキシ-N-(3-(5-メトキシピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；

1-71：5'-(イソプロピルアミノ)-N-(3-(5-メトキシピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；

1-72：N-(1-メチル-3-(ピロリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；

1-73：N-(1-メチル-3-(ピペリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；

1-74：N-(1-メチル-3-モルホリノ-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；

1-75：5'-メチル-N-(1-メチル-3-(ピロリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；

1-76：5'-メチル-N-(1-メチル-3-(ピペリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；

1-77：5'-メチル-N-(1-メチル-3-モルホリノ-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；

1-78：6-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；

1-79：6-ブromo-N-(1-イソプロピル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；

1-80：N-(1-イソプロピル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；

1-81：N-(1-イソプロピル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-メチル-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；

1-82：6-ブromo-N-(1-(2-モルホリノエチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；

1-83：N-(1-(2-モルホリノエチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；

1-84：5'-メチル-N-(1-(2-モルホリノエチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；

1-85：6-ブromo-N-(1-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；

1-86：N-(1-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾ

10

20

30

40

50

- ール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；
- I-87：5'-メチル-N-(1-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；
- I-88：N-(1-(2-ヒドロキシエチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；
- I-89：N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(ピリジン-4-イルオキシ)ピコリンアミド；
- I-90：N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；
- I-91：N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2'-オキソ-1',2'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；
- I-92：N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6'-オキソ-1',6'-ジヒドロ-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；
- I-93：N-(1-メチル-3-(ピラジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；
- I-94：N-(3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；
- I-95：N-(1-(2-メトキシエチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；
- I-96：2'-メトキシ-N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；
- I-97：6'-アミノ-N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；
- I-98：6'-アセトアミド-N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；
- I-99：2'-メトキシ-N-(1-メチル-3-(ピラジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；
- I-100：N-(1-メチル-3-(ピラジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；
- I-101：N-(1-メチル-3-(ピラジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；
- I-102：6'-アセトアミド-N-(1-メチル-3-(ピラジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；
- I-103：2'-(ベンジルオキシ)-N-(1-メチル-3-(ピラジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；
- I-104：N-(1-(2-(ジエチルアミノ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；
- I-105：N-(1-メチル-3-(ピラジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ギ酸塩；
- I-106：N-(3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ギ酸塩；
- I-107：N-(1-(2-メトキシエチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ギ酸塩；
- I-108：N-(1-(2-ヒドロキシエチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ギ酸塩；
- I-109：5-(1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ニコチンアミド；
- I-110：N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[3,4'-ビピリジン]-5-カルボキサミド；
- I-111：N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[3,3'-ビピリジン]-

## 5-カルボキサミド；

1-112：N-(1-(オキセタン-3-イル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；

1-113：6-プロモ-N-(1-(オキセタン-3-イル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；

1-114：5'-メチル-N-(1-(オキセタン-3-イル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；

1-115：5'-(メチルスルホンアミド)-N-(1-(オキセタン-3-イル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；

1-116：N-(1-(オキセタン-3-イル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；

1-117：N-(1-(オキセタン-3-イル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-3-イル)ピコリンアミド；

1-118：N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-((1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-2-カルボキサミド；

1-119：ナトリウム (メチルスルホニル)(6-((1-(オキセタン-3-イル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)-[2,3'-ビピリジン]-5'-イル)アミド；

1-120：N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(5-メチルピリジン-3-イル)ピリミジン-2-カルボキサミド；

1-121：N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(5-メチルピリジン-3-イル)ピラジン-2-カルボキサミド；

1-122：N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピラジン-2-カルボキサミド；

1-123：N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-3-イル)ピラジン-2-カルボキサミド；

1-124：N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-カルボキサミド；

1-125：N-(1-(1,3-ジヒドロキシプロパン-2-イル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；

1-126：N-(1-(1,3-ジヒドロキシプロパン-2-イル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-メチル-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；

1-127：N-(1-(1,3-ジヒドロキシプロパン-2-イル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；

1-128：4-((1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-カルボキサミド；

1-129：4-((3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-カルボキサミド；

1-130：5'-イソプロポキシ-N-(1-(オキセタン-3-イル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；

1-131：5'-フルオロ-N-(1-(オキセタン-3-イル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；

1-132：N-(1-(オキセタン-3-イル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-(トリフルオロメチル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；

1-133：N6-(1-(オキセタン-3-イル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-5',6-ジカルボキサミド；

1-134：6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(1-(オキセタン-3-イル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；

1-135：6-((1-(オキセタン-3-イル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)-[2,3'-ビピリジン]-5'-カルボン酸；

1-136：6-(3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-(1-(オキセタン-3-イル)-3-(ピリジン-

10

20

30

40

50

2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；

1-137：N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド；

1-138：N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1H-ピラゾール-3-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド；

1-139：N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(ピリジン-4-イルオキシ)ピコリンアミド ギ酸塩；

1-140：N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ギ酸塩；

1-141：2'-メトキシ-N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ギ酸塩；

1-142：6'-アミノ-N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ギ酸塩；

1-143：6'-アセトアミド-N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ギ酸塩；

1-144：3'-フルオロ-N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ギ酸塩；

1-145：N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-3'-メチル-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ギ酸塩；

1-146：N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2'-メチル-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ギ酸塩；

1-147：6-(6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ギ酸塩；

1-148：6-(1-(3-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ギ酸塩；

1-149：N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-メチル-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ギ酸塩；

1-150：N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-3-イル)ピコリンアミド ギ酸塩；

1-151：6-(フラン-3-イル)-N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド 2,2,2-トリフルオロ酢酸塩；

1-152：6-(フラン-2-イル)-N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド 2,2,2-トリフルオロ酢酸塩；

1-153：N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ギ酸塩；

1-154：6-((1H-インダゾール-5-イル)アミノ)-N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ギ酸塩；

1-155：6-((2H-インダゾール-5-イル)アミノ)-N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ギ酸塩；

1-156：6-((2-アミノピリジン-4-イル)オキシ)-N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ギ酸塩；

1-157：6-((2,5-ジメチルピリジン-4-イル)アミノ)-N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ギ酸塩；

1-158：N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-((6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピコリンアミド ギ酸塩；

1-159：2'-((シクロプロピルメチル)アミノ)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ギ酸塩；

1-160：N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド 2,2,2-トリフルオロ酢酸塩；

10

20

30

40

50

- I-161 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2'-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ギ酸塩 ;
- I-162 : N-(1-(3-メトキシシクロブチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-メチル-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ギ酸塩 ;
- I-163 : N-(1-(3-メトキシシクロブチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ギ酸塩 ;
- I-164 : 5'-メチル-N-(3-(ピリジン-2-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-165 : 6-(1H-ピラゾール-4-イル)-N-(3-(ピリジン-2-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;
- I-166 : 6-(1H-ピラゾール-3-イル)-N-(3-(ピリジン-2-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;
- I-167 : N-(3-(ピリジン-2-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-168 : N-(1-(2-メトキシエチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-メチル-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-169 : N-(1-(3-メトキシプロピル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-メチル-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-170 : 5'-メチル-N-(1-メチル-3-(5-モルホリノピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-171 : N-(1-メチル-3-(5-モルホリノピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;
- I-172 : N-(1-メチル-3-(5-モルホリノピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-3-イル)ピコリンアミド ;
- I-173 : 5'-メチル-N-(1-メチル-3-(5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-174 : N-(1-メチル-3-(5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;
- I-175 : N-(1-メチル-3-(5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-3-イル)ピコリンアミド ;
- I-176 : 5'-メチル-N-(1-メチル-3-(5-モルホリノピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド 二塩酸塩 ;
- I-177 : 5'-メチル-N-(1-メチル-3-(5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド 二塩酸塩 ;
- I-178 : N-(3-(5-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-メチル-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-179 : N-(3-(5-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;
- I-180 : N-(3-(5-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-3-イル)ピコリンアミド ;
- I-181 : 5'-メチル-N-(1-メチル-3-(5-(オキセタン-3-イルオキシ)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-182 : N-(1-メチル-3-(5-(オキセタン-3-イルオキシ)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;
- I-183 : N-(1-メチル-3-(5-(オキセタン-3-イルオキシ)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-3-イル)ピコリンアミド ;
- I-184 : N-(3-(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-((1r,4r)-4-エトキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;
- I-185 : 3'-フルオロ-N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;

10

20

30

40

50

- I-186 : N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-3'-メチル-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-187 : N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2'-メチル-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-188 : 6-(6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;
- I-189 : 6-(1-(3-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;
- I-190 : N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-メチル-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-191 : N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-3-イル)ピコリンアミド ;
- I-192 : 6-(フラン-3-イル)-N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;
- I-193 : 6-(フラン-2-イル)-N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;
- I-193 : 6-(フラン-2-イル)-N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;
- I-194 : N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;
- I-195 : 6-((1H-インダゾール-5-イル)アミノ)-N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;
- I-196 : 6-((2H-インダゾール-5-イル)アミノ)-N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;
- I-197 : 6-((2-アミノピリジン-4-イル)オキシ)-N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;
- I-198 : 6-((2,5-ジメチルピリジン-4-イル)アミノ)-N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;
- I-199 : N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-((6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピコリンアミド ;
- I-200 : 2'-((シクロプロピルメチル)アミノ)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-201 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-202 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2'-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-203 : N-(1-(3-メトキシシクロブチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-メチル-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-204 : N-(1-(3-メトキシシクロブチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;
- I-205 : N-(1-((1r,4r)-4-エトキシシクロヘキシル)-3-(ピラジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;
- I-206 : N-(1-((1r,4r)-4-エトキシシクロヘキシル)-3-(ピラジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-メチル-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-207 : N-(1-メチル-3-(ピラジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ; または
- I-208 : 5'-メチル-N-(1-メチル-3-(ピラジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド。

[本発明1046]

10

20

30

40

50



本発明1001～1045のいずれかの化合物と、薬学的に許容される賦形剤とを含む、組成物。

[本発明1047]

追加の治療剤をさらに含む、本発明1046の組成物。

[本発明1048]

疾患または状態の治療における使用のための、本発明1001～1045のいずれかの化合物または本発明1046～1047のいずれかの組成物。

[本発明1049]

その必要がある対象に前記化合物または組成物の治療有効量を投与する段階を含む、本発明1048の使用。

[本発明1050]

前記疾患または状態が、IRAK阻害剤を必要とする疾患または状態である、本発明1048の使用。

[本発明1051]

前記疾患が、自己免疫疾患、炎症性障害、心血管疾患、神経変性障害、アレルギー性疾患、多臓器不全、腎疾患、血小板凝集、がん、移植、精子運動能、赤血球欠乏、移植片拒絶、肺損傷、呼吸器疾患、虚血状態、細菌感染症、ウイルス感染症、免疫調節障害、またはそれらの組み合わせである、本発明1050の使用。

[本発明1052]

前記疾患が、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、全身性エリテマトーデス、慢性関節リウマチ、I型糖尿病、炎症性腸疾患、胆汁性肝硬変、ブドウ膜炎、多発性硬化症、クローン病、潰瘍性大腸炎、水疱性類天疱瘡、サルコイドーシス、乾癬、自己免疫性筋炎、膵炎、カボジ肉腫、骨髄異形成症候群、ウェゲナー肉芽腫症、魚鱗癬、グレーブス眼症、または喘息である、本発明1050の使用。

[本発明1053]

前記免疫調節障害が、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、橋本甲状腺炎、多発性硬化症、全身性硬化症、重症筋無力症、I型糖尿病、ブドウ膜炎、後部ブドウ膜炎、アレルギー性脳脊髄炎、糸球体腎炎、リウマチ熱および感染後糸球体腎炎を含む感染後自己免疫疾患、炎症性および過剰増殖性皮膚疾患、乾癬、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎、湿疹性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、扁平苔癬、天疱瘡、水疱性類天疱瘡、表皮水疱症、じん麻疹、血管浮腫、血管炎、紅斑、皮膚好酸球増加症、エリテマトーデス、ざ瘡、円形脱毛症、角結膜炎、春季カタル、ベーチェット病に関連するブドウ膜炎、角膜炎、ヘルペス性角膜炎、円錐角膜、角膜上皮ジストロフィー、角膜白斑、眼天疱瘡、モーレン潰瘍、強膜炎、グレーブス眼症、フォークト・小柳・原田症候群、サルコイドーシス、花粉アレルギー、可逆性閉塞性気道疾患、気管支喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息、塵埃喘息、慢性もしくは難治性喘息、遅発型喘息および気道過敏症、気管支炎、胃潰瘍、虚血性疾患および血栓症に起因する血管損傷、虚血性腸疾患、炎症性腸疾患、壊死性腸炎、熱傷に関連する腸の病変、セリアック病、直腸炎、好酸球性胃腸炎、肥満細胞症、クローン病、潰瘍性大腸炎、片頭痛、鼻炎、湿疹、間質性腎炎、グッドパスチャー症候群、溶血性尿毒症症候群、糖尿病性腎症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、メニエール病、多発神経炎（polyneuritis）、多発神経炎（multiple neuritis）、単神経炎、神経根障害、甲状腺機能亢進症、バセドウ病、赤芽球ろう、再生不良性貧血、低形成性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、無顆粒球症、悪性貧血、巨赤芽球性貧血、赤血球形成不全、骨粗鬆症、サルコイドーシス、肺線維症、特発性間質性肺炎、皮膚筋炎、尋常性白斑、尋常性魚鱗癬、光線過敏性、皮膚T細胞リンパ腫、慢性リンパ性白血病、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、大動脈炎症候群、結節性多発動脈炎、心筋症、強皮症、ウェゲナー肉芽腫、シェーグレン症候群、脂肪症、好酸球性筋膜炎、歯肉、歯周組織、歯槽骨、歯のセメント質の病変、糸球体腎炎、脱毛の予防もしくは毛髪発生の提供および/もしくは発毛および育毛の促進に関する男性型脱毛症もしくは老人性脱毛症、筋ジストロフィー、膿皮症およびセザリ－症候群、アジソン病、保存、移植、もしくは虚血性疾患後に

10

20

30

40

50

起こる臓器の虚血再灌流障害、内毒素ショック、偽膜性大腸炎、薬物もしくは放射線に起因する大腸炎、虚血性急性腎不全、慢性腎不全、肺酸素もしくは薬物に起因する中毒症、肺がん、肺気腫、白内障、シデローシス、網膜色素変性症、老年性黄斑変性症、硝子体癭痕 (vitreal scarring)、角膜アルカリ熱傷、皮膚炎多形性紅斑、線状IgA水疱性皮膚炎およびセメント皮膚炎 (cement dermatitis)、歯肉炎、歯周炎、敗血症、膵炎、環境汚染、加齢、発がん、がん転移、および高山病に起因する疾患、ヒスタミンもしくはロイコトリエンC4放出に起因する疾患、ベーチェット病、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、硬化性胆管炎、部分的肝臓切除、急性肝壊死、毒素、ウイルス性肝炎、ショック、もしくはアノキシアに起因する壊死、B型ウイルス性肝炎、非A / 非B型肝炎、肝硬変、アルコール性肝硬変、肝不全、劇症肝不全、遅発性肝不全、慢性肝不全の「急性増悪」、化学療法効果の増強、サイトメガロウイルス感染症、HCMV感染症、AIDS、がん、老年認知症、パーキンソン病、外傷、または慢性細菌感染症である、本発明1051の使用。

10

[本発明1054]

IRAKタンパク質と化合物または組成物の有効量とを接触させる段階を含むIRAKタンパク質の阻害における使用のための、本発明1001～1045のいずれかの化合物または本発明1046～1047のいずれかの組成物。

[本発明1055]

前記化合物が、0より大きく5  $\mu$ MまでのEC<sub>50</sub>を有する、本発明1054の使用。

[本発明1056]

前記化合物が、0より大きく1  $\mu$ MまでのEC<sub>50</sub>を有する、本発明1054の使用。

20

[本発明1057]

IRAKタンパク質が対象内に存在している、本発明1054～1056のいずれかの使用。

[本発明1058]

IRAKタンパク質と接触させる段階が、IRAKタンパク質とインピットロで接触させることを含む、本発明1054～1056のいずれかの使用。

本発明の上記のおよび他の目的、特徴、および利点は、以下の詳細な説明からより明らかになるであろう。

【発明を実施するための形態】

【0018】

詳細な説明

30

I. 定義

用語および方法の以下の説明は、本開示をより良く記載するため、および本開示の実施において当業者を導くために提供する。単数形「1つの(a)」、「1つの(an)」、および「その(the)」は、文脈がそうではないと明らかに示さないかぎり、1つまたは複数を意味する。「または」なる用語は、文脈がそうではないと明らかに示さないかぎり、述べられた択一的要素の1つの要素または複数の要素の組み合わせを意味する。本明細書において用いられる「含む(comprises)」は「含む(includes)」を意味する。したがって、「AまたはBを含むこと」は、追加の要素を除外することなく、「A、B、またはAおよびBを含むこと」を意味する。本明細書において引用する特許および特許出願を含む、すべての参考文献は、参照により本明細書に組み入れられる。

40

【0019】

特に記載がないかぎり、本明細書または特許請求の範囲において用いられる、構成成分の量、分子量、パーセンテージ、温度、時間などを表すすべての数は、「約」なる用語によって修飾されていると理解されるべきである。したがって、特に記載がないかぎり、暗に、または明白に、示された数値パラメーターは、標準の試験条件/方法の下での所望の特性および/または検出限界に依存し得る近似値である。論じられた先行技術から態様を直接的かつ明白に区別する場合、態様の数は「約」なる語が特に示されないかぎり近似値ではない。

【0020】

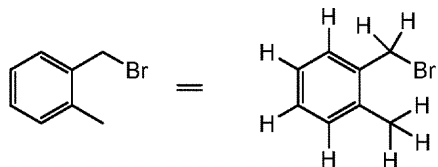
そうではないと説明されないかぎり、本明細書において用いられるすべての技術および

50

科学用語は、本開示が属する技術分野の当業者に一般に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書に記載のものと類似または等価の方法および材料を、本開示の実施または試験において用いることができるが、適切な方法および材料を以下に記載する。材料、方法、および実施例は例示にすぎず、限定を意図するものではない。

#### 【0021】

化学構造が示されるか、または記載される場合、そうではないと明らかに示されないかぎり、すべての炭素は、各炭素が4の原子価に一致するように、水素を含むと想定される。例えば、以下の図の左側の構造において、9つの水素原子があると暗示される。9つの水素原子は右側の構造に示す。



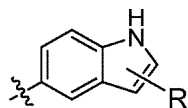
10

#### 【0022】

時に、構造中の特定の原子が水素または水素原子を有するとして、文字式、例えば、 $-CH_2CH_2-$ で記載される。当業者であれば、前述の記述技術は、有機構造の記載に簡潔さおよび単純さを提供するために、化学の分野において一般的であることを理解するであろう。

#### 【0023】

基Rが、環系上で「浮遊のもの (floating)」として、例えば下記の基



20

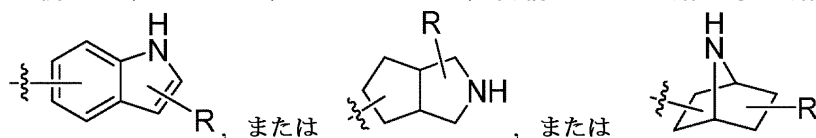
におけるように描かれている場合、特に定義されないかぎり、「 $\sim$ 」

なる記号をともなう結合をもっている原子を除いて、安定構造が形成されるかぎり、置換基Rは縮合二環式環系のいずれかの原子上に存在し得る。描かれる例において、R基はインドール環系の5員環または6員環のどちらかにおける原子上に存在し得る。

30

#### 【0024】

例えば、2つの基、すなわちRと、親構造への連結を示す結合とが存在する下記の式

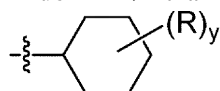


のように、このように描かれる「浮遊」基が複数存在するとき、特に定義されないかぎり、「浮遊」基は、それぞれが、環系上に描かれるか、暗示されるか、または明確に定義される水素を置き換え、化学的に安定な化合物がこのような配置により形成されるであろうことがさらに仮定される、環系のいずれかの原子上に存在し得る。

40

#### 【0025】

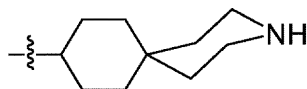
例えば、下記の式



のように、基Rが飽和炭素を含有する環系上に存在するように描かれ、この例において、それぞれが、環系上に現在描かれるか、暗示されるか、または明確に定義される環系上の

50

水素を置き換えることが仮定される $y$ は1つまたは複数であり得るとき、特に定義されないかぎり、2つのRは同じ炭素上に存在し得る。簡単な例は、Rがメチル基である場合である。描かれる構造は、描かれた環の炭素（「環状」炭素）上のジェミナルのジメチルとして存在し得る。別の例において、同じ炭素上の2つのRが、スピロ環状の環（「スピロシクリル」基）構造を与えるように該同じ炭素を含んで環を形成し得る。例えば、2つのRは、下記に示されるように、シクロヘキサンとのスピロ環状配置でピペリジン環を形成し得る。



10

## 【0026】

本明細書において用いられる「置換（された）」なる用語は、用語内のすべての後続の修飾語句に関連し、例えば、「置換アリール $C_1 \sim 8$ アルキル」なる用語において、置換はアリール $C_1 \sim 8$ アルキル基の「 $C_1 \sim 8$ アルキル」部分、「アリール」部分または両方の部分で起こってもよい。

## 【0027】

「置換（された）」は、特定の基または部分を修飾するために用いる場合、特定の基または部分の少なくとも1つ、おそらくは複数の水素原子が以下に定義する同じまたは異なる置換基で独立に置き換えられる。特定の態様において、「無置換」もしくは「置換」のいずれかであると明らかに定義されないかぎり、基、部分または置換基は置換されていても、または無置換でもよい。したがって、本明細書において規定する任意の基は無置換でも、または置換されていてもよい。特定の態様において、置換基は置換されていると明白に定義されてもよく、またはされなくてもよいが、置換されていてもよいことがなお企図される。例えば、「アルキル」または「ピラゾリル」部分は無置換でも、または置換されていてもよいが、「無置換アルキル」または「無置換ピラゾリル」は置換されていない。

20

## 【0028】

指定の基または部分における飽和炭素原子上の1つまたは複数の水素原子に置き換わるための「置換成分」または「置換基」は、特に記載がないかぎり、 $-R^{60}$ 、ハロ、 $=O$ 、 $-OR^{70}$ 、 $-SR^{70}$ 、 $-N(R^{80})_2$ 、ハロアルキル、ペルハロアルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2R^{70}$ 、 $-SO_3^-M^+$ 、 $-SO_3R^{70}$ 、 $-OSO_2R^{70}$ 、 $-OSO_3^-M^+$ 、 $-OSO_3R^{70}$ 、 $-P(O)(O^-)_2(M^+)_2$ 、 $-P(O)(O^-)_2M^{2+}$ 、 $-P(O)(OR^{70})O^-M^+$ 、 $-P(O)(OR^{70})_2$ 、 $-C(O)R^{70}$ 、 $-C(S)R^{70}$ 、 $-C(NR^{70})R^{70}$ 、 $-CO_2^-M^+$ 、 $-CO_2R^{70}$ 、 $-C(S)OR^{70}$ 、 $-C(O)N(R^{80})_2$ 、 $-C(NR^{70})(R^{80})_2$ 、 $-OC(O)R^{70}$ 、 $-OC(S)R^{70}$ 、 $-OCO_2^-M^+$ 、 $-OCO_2R^{70}$ 、 $-OC(S)OR^{70}$ 、 $-NR^{70}C(O)R^{70}$ 、 $-NR^{70}C(S)R^{70}$ 、 $-NR^{70}CO_2^-M^+$ 、 $-NR^{70}CO_2R^{70}$ 、 $-NR^{70}C(S)OR^{70}$ 、 $-NR^{70}C(O)N(R^{80})_2$ 、 $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ および $-NR^{70}C(NR^{70})N(R^{80})_2$ であり、ここで $R^{60}$ は $C_1 \sim 10$ 脂肪族、ヘテロ脂肪族、またはシクロ脂肪族、典型的には $C_1 \sim 6$ 脂肪族、より典型的には $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 $R^{60}$ は置換されていてもよく；各 $R^{70}$ は各出現に対して独立に水素または $R^{60}$ であり；各 $R^{80}$ は各出現に対して独立に $R^{70}$ であるか、または2つの $R^{80}$ 基はそれらが結合する窒素原子と一緒にあって3～7員ヘテロシクロ脂肪族を形成し、これはO、NおよびSから選択される1～4つの同じまたは異なる追加のヘテロ原子を任意に含み、そのうちNは任意にHまたは $C_1 \sim C_3$ アルキル置換などの $R^{70}$ 置換を有し；かつ各 $M^+$ は正味1の正電荷を有する対イオンである。各 $M^+$ は各出現に対して独立に、例えば、 $K^+$ 、 $Na^+$ 、 $Li^+$ などのアルカリ金属イオン； $+N(R^{60})_4$ などのアンモニウムイオン；リジンイオンもしくはアルギニンイオンなどのプロトン化アミノ酸イオン；または $[Ca^{2+}]_{0.5}$ 、 $[Mg^{2+}]_{0.5}$ 、もしくは $[Ba^{2+}]_{0.5}$ （下付き文字「0.5」は、例えば、そのような二価アルカリ土類イオンに対する対イオンの一方は本発明の化合物のイオン化形態であり、他方は塩化物などの典型的対イオンであり得、または2つのイオン化化合物がそのような二価アルカリ土類イオンの対イオンとしてはたらき得るか、もしくは二重イオン化化合物がそのような二価アルカリ土類イオンの対イオンとしてはたらき得ることを意味する）などのアルカリ土類金属イオンである。特定の例として、 $-N(R^{80})_2$ は $-NH_2$ 、 $-NH$ -アルキル、 $-NH$ -ピロリジン-3-イル、 $N$ -ピロリジ

30

40

50

ニル、N-ピペラジニル、4N-メチル-ピペラジン-1-イル、N-モルホリニルなどを含む。単一の炭素上の任意の2つの水素原子はまた、例えば=O、=NR<sup>70</sup>、=N-OR<sup>70</sup>、=N<sub>2</sub>または=Sで置き換えることができる。

#### 【0029】

不飽和炭素を含む基における不飽和炭素原子上の水素原子に置き換わるための置換基は、特に記載がないかぎり、-R<sup>60</sup>、ハロ、-O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>、-OR<sup>70</sup>、-SR<sup>70</sup>、-S<sup>-</sup>M<sup>+</sup>、-N(R<sup>80</sup>)<sub>2</sub>、ハロアルキル、ペルハロアルキル、-CN、-OCN、-SCN、-NO、-NO<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>、-SO<sub>3</sub><sup>-</sup>M<sup>+</sup>、-SO<sub>3</sub>R<sup>70</sup>、-OSO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>、-OSO<sub>3</sub><sup>-</sup>M<sup>+</sup>、-OSO<sub>3</sub>R<sup>70</sup>、-PO<sub>3</sub><sup>-2</sup>(M<sup>+</sup>)<sub>2</sub>、-PO<sub>3</sub><sup>-2</sup>M<sup>2+</sup>、-P(O)(OR<sup>70</sup>)O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>、-P(O)(OR<sup>70</sup>)<sub>2</sub>、-C(O)R<sup>70</sup>、-C(S)R<sup>70</sup>、-C(NR<sup>70</sup>)R<sup>70</sup>、-CO<sub>2</sub><sup>-</sup>M<sup>+</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>、-C(S)OR<sup>70</sup>、-C(O)NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>、-C(NR<sup>70</sup>)N(R<sup>80</sup>)<sub>2</sub>、-OC(O)R<sup>70</sup>、-OC(S)R<sup>70</sup>、-OCO<sub>2</sub><sup>-</sup>M<sup>+</sup>、-OCO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>、-OC(S)OR<sup>70</sup>、-NR<sup>70</sup>C(O)R<sup>70</sup>、-NR<sup>70</sup>C(S)R<sup>70</sup>、-NR<sup>70</sup>CO<sub>2</sub><sup>-</sup>M<sup>+</sup>、-NR<sup>70</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>、-NR<sup>70</sup>C(S)OR<sup>70</sup>、-NR<sup>70</sup>C(O)N(R<sup>80</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>70</sup>C(NR<sup>70</sup>)R<sup>70</sup>および-NR<sup>70</sup>C(NR<sup>70</sup>)N(R<sup>80</sup>)<sub>2</sub>であり、ここでR<sup>60</sup>、R<sup>70</sup>、R<sup>80</sup>およびM<sup>+</sup>は前述の定義の通りであり、ただし置換アルケンまたはアルキンの場合、置換基は-O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>、-OR<sup>70</sup>、-SR<sup>70</sup>、または-S<sup>-</sup>M<sup>+</sup>ではない。

#### 【0030】

窒素原子を含む基におけるそのような窒素原子上の水素原子に置き換わるための置換基は、特に記載がないかぎり、-R<sup>60</sup>、-O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>、-OR<sup>70</sup>、-SR<sup>70</sup>、-S<sup>-</sup>M<sup>+</sup>、-N(R<sup>80</sup>)<sub>2</sub>、ハロアルキル、ペルハロアルキル、-CN、-NO、-NO<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>70</sup>、-SO<sub>3</sub><sup>-</sup>M<sup>+</sup>、-SO<sub>3</sub>R<sup>70</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>R<sup>70</sup>、-OSO<sub>3</sub><sup>-</sup>M<sup>+</sup>、-OSO<sub>3</sub>R<sup>70</sup>、-PO<sub>3</sub><sup>-2</sup>(M<sup>+</sup>)<sub>2</sub>、-PO<sub>3</sub><sup>-2</sup>M<sup>2+</sup>、-P(O)(OR<sup>70</sup>)O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>、-P(O)(OR<sup>70</sup>)(OR<sup>70</sup>)、-C(O)R<sup>70</sup>、-C(S)R<sup>70</sup>、-C(NR<sup>70</sup>)R<sup>70</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>、-C(S)OR<sup>70</sup>、-C(O)NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>、-C(NR<sup>70</sup>)NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>、-OC(O)R<sup>70</sup>、-OC(S)R<sup>70</sup>、-OCO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>、-OC(S)OR<sup>70</sup>、-NR<sup>70</sup>C(O)R<sup>70</sup>、-NR<sup>70</sup>C(S)R<sup>70</sup>、-NR<sup>70</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>、-NR<sup>70</sup>C(S)OR<sup>70</sup>、-NR<sup>70</sup>C(O)N(R<sup>80</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>70</sup>C(NR<sup>70</sup>)R<sup>70</sup>および-NR<sup>70</sup>C(NR<sup>70</sup>)N(R<sup>80</sup>)<sub>2</sub>であり、ここでR<sup>60</sup>、R<sup>70</sup>、R<sup>80</sup>およびM<sup>+</sup>は前述の定義の通りである。

#### 【0031】

1つの態様において、置換されている基は少なくとも1つの置換基から最大で特定の部分に対して可能な数の置換基、例えば1つの置換基、2つの置換基、3つの置換基、または4つの置換基を有する。

#### 【0032】

加えて、基または部分が置換された置換基で置換されている態様において、そのような置換された置換基の入れ子状態は3に限られ、それによりポリマーの形成を防止する。したがって、親構造に連結されている、第三の基上のそれ自体が置換基である第二の基上の置換基である第一の基を含む基または部分において、第一（最も外側）の基は無置換置換基でのみ置換され得る。例えば、-(アリール-1)-(アリール-2)-(アリール-3)を含む基において、アリール-3はそれら自体が置換されていない置換基でのみ置換され得る。

#### 【0033】

文脈によって基または部分の構造の他の部分への連結性が明白に示されるか、または暗示されないかぎり、原子価の規則を考慮すること、例示的な種との比較、および/または官能基を考慮することなどにより、当業者には理解される通り、本明細書において定義する任意の基または部分は、親または中核構造などの、開示する構造の任意の他の部分に連結され得る。

#### 【0034】

「アシル」とは、基-C(O)Rであって、RがH、脂肪族、ヘテロ脂肪族、複素環式または芳香族である基を意味する。例示的なアシル部分には、-C(O)H、-C(O)アルキル、-C(O)C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、-C(O)C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ハロアルキル-C(O)シクロアルキル、-C(O)アルケニル、-C(O)シクロアルケニル、-C(O)アリール、-C(O)ヘテロアリール、または-C(O)ヘテロシクリルが含まれるが、それらに限定されない。特定の例には、-C(O)H、-C(O)Me、-C(O)Et、または-C(O)シクロプロピルが含まれる。

#### 【0035】

10

20

30

40

50

「脂肪族」とは、実質的に炭化水素の基または部分を意味する。脂肪族の基または部分は、アルキル、アルケニル、またはアルキニル基を含む非環式、その環式型、例えば、シクロアルキル、シクロアルケニルまたはシクロアルキニルを含むシクロ脂肪族基または部分、さらには直鎖および分枝鎖配列、ならびにすべての立体および位置異性体も含むものであり得る。そうではないと明らかに示されないかぎり、脂肪族基は、非環式脂肪族基または部分について1~25の炭素原子( $C_{1\sim 25}$ )；例えば、1~15( $C_{1\sim 15}$ )、1~10( $C_{1\sim 10}$ )、1~6( $C_{1\sim 6}$ )、または1~4( $C_{1\sim 4}$ )の炭素原子、あるいはシクロ脂肪族基または部分について3~15( $C_{3\sim 15}$ )、3~10( $C_{3\sim 10}$ )、3~6( $C_{3\sim 6}$ )、または3~4( $C_{3\sim 4}$ )の炭素原子を含む。脂肪族基は、「無置換脂肪族」または「置換脂肪族」と明らかに示されないかぎり、置換されていて、または無置換でもよい。脂肪族基は1つまたは複数の置換基(脂肪族鎖の各メチレン炭素については最大2つの置換基、または脂肪族鎖の-C=C-二重結合の各炭素については最大1つの置換基、または末端メチン基の炭素については最大1つの置換基)で置換され得る。

#### 【0036】

「低級脂肪族」とは、1~10個( $C_{1\sim 10}$ )の炭素原子；例えば1~6個( $C_{1\sim 6}$ )もしくは1~4個( $C_{1\sim 4}$ )の炭素原子を含有する脂肪族を意味し、または環式低級脂肪族基に関しては3~10個( $C_{3\sim 10}$ )の炭素原子；例えば3~6個( $C_{3\sim 6}$ )の炭素原子を含有する脂肪族基を意味する。

#### 【0037】

「アルコキシ」とは、-ORなる基を意味し、ここでRは、置換もしくは非置換のアルキル基、または置換もしくは非置換のシクロアルキル基である。特定の例において、Rは $C_{1\sim 6}$ アルキル基または $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル基である。メトキシ(-OCH<sub>3</sub>)およびエトキシ(-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)は、例示的なアルコキシ基である。置換アルコキシにおいて、Rは置換アルキルまたは置換シクロアルキルであり、本開示の化合物における例としては、-OCF<sub>2</sub>H等のハロアルコキシ基が挙げられる。

#### 【0038】

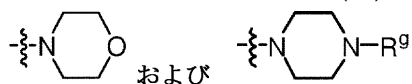
「アルコシアルキル」とは、-アルキル-ORなる基を意味し、ここでRは置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のシクロアルキル基である。

#### 【0039】

「アルキル」とは、1~25個( $C_{1\sim 25}$ )の炭素原子、典型的には1~10個( $C_{1\sim 10}$ )の炭素原子、例えば、1~6個( $C_{1\sim 6}$ )の炭素原子を有する飽和脂肪族ヒドロカルビル基を意味する。アルキル部分は置換されていて、または非置換であってもよい。この用語には、例として、直鎖および分枝のヒドロカルビル基、例えば、メチル(CH<sub>3</sub>)、エチル(-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、n-プロピル(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、イソプロピル(-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、n-ブチル(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、イソブチル(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、sec-ブチル(-CH(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>))、t-ブチル(-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)、n-ペンチル(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、およびネオペンチル(-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)が含まれる。

#### 【0040】

「アミノ」とは、-NH<sub>2</sub>、-NHR、または-NRRなる基を意味し、ここで各Rは独立してH、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリールおよびヘテロアリールの両方を含む芳香族、またはヘテロシクロ脂肪族から選択されるか、または2つのR基はそれらに結合した窒素と一緒に複素環を形成する。そのような複素環の例には、2つのR基が、それらが結合する窒素と一緒に、例えばR<sup>9</sup>がR<sup>70</sup>、-C(O)R<sup>70</sup>、-C(O)OR<sup>60</sup>または-C(O)N(R<sup>80</sup>)<sub>2</sub>である下記の基



におけるような、-O-または-N(R<sup>9</sup>)等の1個または2個のヘテロ原子が任意に挿入された-(CH<sub>2</sub>)<sub>2~5</sub>-環を形成するものが含まれる。

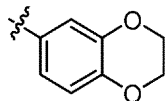
#### 【0041】

「アミド」または「カルボキサミド」とは、-N(R)アシル、または-C(O)アミノなる基を

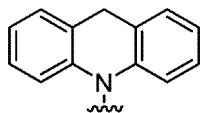
意味し、ここでRは水素、ヘテロ脂肪族または脂肪族、例えばアルキル、特にC<sub>1</sub>～6アルキルである。

【0042】

「芳香族」とは、単環（例えば、フェニル、ピリジニル、またはピラゾリル）、または少なくとも1つの環が芳香族である多環式縮合環（multiple condensed rings）（例えば、ナフチル、インドリル、またはピラゾロピリジニル）を有する、特に指定がないかぎり5～15個の環原子の環状の共役系基または共役系部分、すなわち、連続した非局在化電子系を有する少なくとも1つの環および任意の多環式縮合環を意味する。典型的には、面外電子の数はヒュッケル則（ $4n+2$ ）に対応する。親構造への結合点は、典型的には縮合環系の芳香部分を介してである。例えば、



である。しかしながら、特定の例において、文脈または明白な開示は、結合点が縮合環系の非芳香部分を介してであることを示し得る。例えば、



である。芳香族基または芳香族部分は、環内に、例えばアリール基またはアリール部分内に炭素原子のみを含んでもよく、あるいは、例えばヘテロアリール基またはヘテロアリール部分内に、1個または複数の環原子および孤立電子対（例えば、S、O、N、P、またはSi）を含む1個または複数の環ヘテロ原子を含んでもよい。特に言及がないかぎり、芳香族基は置換されていても、または非置換であってもよい。

【0043】

「アリール」とは、特に指定がないかぎり、単環（例えば、フェニル）または少なくとも1つの環が芳香族である多環式縮合環（例えば、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、ベンゾジオキシドール等）を有する、6～15個の環原子の芳香族炭素環式基を意味する。芳香環部分がヘテロ原子を含有する場合、基はヘテロアリールであって、アリールではない。アリール基は、例えば、単環式、二環式、三環式または四環式であってもよい。特に言及がないかぎり、アリール基は置換されていても、または非置換であってもよい。

【0044】

「芳香脂肪族」とは、脂肪族部分を介して親に結合したアリール基を意味する。芳香脂肪族には、ベンジルおよびフェニルエチル等の、アラルキル基またはアリールアルキル基が含まれる。

【0045】

「カルボキシル」または「カルボキシレート」とは、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}^-$ またはその塩を意味する。

【0046】

「カルボキシルエステル」または「カルボキシエステル」は、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ なる基を意味し、ここでRは、脂肪族、ヘテロ脂肪族、環式、複素環式、ならびにアリールおよびヘテロアリールの両方を含む芳香族である。

【0047】

「シアノ」とは、 $-\text{CN}$ なる基を意味する。

【0048】

「シクロ脂肪族」とは、単環（例えば、シクロヘキシル）、または環の少なくとも1つは脂肪族である、縮合、架橋もしくはスピロ環系等の複数の環を有する環式脂肪族基を意味する。典型的には、親化合物への結合点は多環系の脂肪族部分を介している。シクロ脂肪族には、シクロアルキル、シクロアルケニルおよびシクロアルキニルを含む、飽和およ

10

20

30

40

50

び不飽和系が含まれる。シクロ脂肪族基には、3～25個の炭素原子、例えば3～15個、3～10個、または3～6個の炭素原子を含有してもよい。特に言及がないかぎり、シクロ脂肪族基は置換されていても、または非置換であってもよい。例示的なシクロ脂肪族基としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロペンテニル、またはシクロヘキセニルが挙げられるが、それらに限定されない。

【0049】

「ハロ」、「ハロゲン化物」または「ハロゲン」とは、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードを意味する。

【0050】

「ハロアルキル」とは、1個または複数のハロゲンで置換されたアルキル部分を意味する。例示的なハロアルキル部分としては、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ および $-\text{CF}_3$ が挙げられる。

【0051】

「ヘテロ脂肪族」とは、少なくとも1個のヘテロ原子および少なくとも1個の炭素原子を有する脂肪族化合物または基を意味し、すなわち少なくとも2個の炭素原子を含む脂肪族化合物または基由来の1個または複数の炭素原子が、少なくとも1個の孤立電子対を有する原子、典型的には窒素、酸素、リン、ケイ素、または硫黄で置き換えられている脂肪族化合物または基を意味する。ヘテロ脂肪族化合物または基は、ヘテロシクロ脂肪族基等の、置換もしくは非置換、分枝もしくは非分枝、キラルもしくはアキラル、および/または非環式もしくは環式であってもよい。

【0052】

「ヘテロアリール」とは、特に言及がないかぎり、少なくとも1個の炭素原子、およびN、S、O、P、もしくはSi等の少なくとも1個のヘテロ原子を含む5～15環原子の、芳香族基または芳香族部分を意味する。ヘテロアリール基またはヘテロアリール部分は、単環（例えば、ピリジニル、ピリミジニルまたはピラゾリル）または多環式縮合環（例えば、インドリル、ベンゾピラゾリル、またはピラゾロピリジニル）を含んでもよい。ヘテロアリール基またはヘテロアリール部分は、例えば、単環式、二環式、三環式または四環式であってもよい。特に言及がないかぎり、ヘテロアリール基またはヘテロアリール部分は、置換されていても、または非置換であってもよい。

【0053】

「ヘテロシクリル」、「ヘテロシクロ」および「複素環」とは、芳香環または非芳香環系の両方を意味し、特に、少なくとも1つの炭素原子、典型的には複数の炭素原子と、少なくとも1つ、例えば1～5つのヘテロ原子とを含む、安定な3～15員環部分を意味する。ヘテロ原子は、窒素、リン、酸素、ケイ素、または硫黄原子であり得る。特に記載がないかぎり、ヘテロシクリル基は置換されていても、または無置換でもよい。ヘテロシクリル部分は単環式部分であってもよく、または環の少なくとも1つがヘテロ原子を含むことを条件に、二環式もしくは三環式環系におけるような、複数の環を含んでもよい。そのような多環部分には、縮合または架橋環系ならびにスピロ環系が含まれ得；かつヘテロシクリル部分における任意の窒素、リン、炭素、ケイ素または硫黄原子は、様々な酸化状態に任意に酸化され得る。便宜上、窒素、特にそれだけではないが環芳香族窒素と定義されるものは、特定の例においてそのように明らかに定義されなくても、それらの対応するN-オキシド形態を含むことになる。したがって、例えば、ピリジニル環を有する化合物について；文脈によって除外されないまたは明らかに除外されないかぎり、対応するピリジニル-N-オキシドは本発明の別の化合物として含まれる。加えて、環窒素原子は任意に四級化され得る。複素環にはヘテロアリール部分、およびヘテロアリシクリルまたはヘテロシクロ脂肪族部分が含まれ、これらは部分または完全飽和のヘテロシクリル環である。ヘテロシクリル基の例には、アゼチジニル、オキセタニル、アクリジニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾフラニル、カルバゾイル、シンノリニル、ジオキサニル、インドリジニル、ナフチリジニル、ペルヒドロアゼピニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラゾイル、テトラヒドロイソキノリル、ピ

10

20

30

40

50



ペリジニル、ピペラジニル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、2-オキソアゼピニル、アゼピニル、ピロリル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリル、ピラゾリジニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ジヒドロピリジニル、テトラヒドロピリジニル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、オキサゾリル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、トリアゾリル、イソキサゾリル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、チアゾリル、チアゾリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、キヌクリジニル、イソチアゾリジニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、キノリル、イソキノリル、デカヒドロイソキノリル、ベンズイミダゾリル、チアジアゾリル、ベンゾピラニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾキサゾリル、フリル、ジアザピシクロヘプタン、ジアザパン、ジアゼピン、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、チエニル、ベンゾチエニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアモルホリニルスルホン、ジオキサホスホラニル、およびオキサジアゾリルが含まれるが、それらに限定されない。

【0054】

「ヒドロキシル」とは、基-OHを意味する。

【0055】

「ニトロ」とは、基-NO<sub>2</sub>を意味する。

【0056】

「ホスフェート」とは、基-O-P(O)(OR')<sub>2</sub>であって、各-OR'が独立に-OH；-O-脂肪族、例えば-O-アルキルもしくは-O-シクロアルキル；-O-アリールおよび-O-ヘテロアリエールの両方を含む-O-芳香族；-O-アラルキルであるか、または-OR'が、各M<sup>+</sup>が正電荷を有する対イオンである、-O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>である基を意味する。例として、M<sup>+</sup>はアルカリ金属イオン、例えばK<sup>+</sup>、Na<sup>+</sup>、Li<sup>+</sup>；アンモニウムイオン、例えばR'がH、脂肪族、ヘテロシクリルもしくはアリールである<sup>+</sup>N(R'')<sub>4</sub>；またはアルカリ土類イオン、例えば[Ca<sup>2+</sup>]<sub>0.5</sub>、[Mg<sup>2+</sup>]<sub>0.5</sub>、もしくは[Ba<sup>2+</sup>]<sub>0.5</sub>であってもよい。ホスホノオキシアルキルとは、基-アルキル-ホスフェート、例えば、-CH<sub>2</sub>OP(O)(OH)<sub>2</sub>、またはその塩、例えば-CH<sub>2</sub>OP(O)(O<sup>-</sup>Na<sup>+</sup>)<sub>2</sub>を意味し、(((ジアルコキシホスホリル)オキシ)アルキル)とは、ホスホノオキシアルキル基のジアルキルエステル、例えば-CH<sub>2</sub>OP(O)(O-tert-ブチル)<sub>2</sub>を意味する。

【0057】

「ホスホネート」とは、基-P(O)(OR')<sub>2</sub>であって、各-OR'が独立に-OH；-O-脂肪族、例えば-O-アルキルもしくは-O-シクロアルキル；-O-アリールおよび-O-ヘテロアリエールの両方を含む-O-芳香族；または-O-アラルキルであるか、または-OR'が、各M<sup>+</sup>が正電荷を有する対イオンである、-O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>である基を意味する。例として、M<sup>+</sup>はアルカリ金属イオン、例えばK<sup>+</sup>、Na<sup>+</sup>、Li<sup>+</sup>；アンモニウムイオン、例えばR'がH、脂肪族、ヘテロシクリルもしくはアリールである<sup>+</sup>N(R'')<sub>4</sub>；またはアルカリ土類金属イオン、例えば[Ca<sup>2+</sup>]<sub>0.5</sub>、[Mg<sup>2+</sup>]<sub>0.5</sub>、もしくは[Ba<sup>2+</sup>]<sub>0.5</sub>であってもよい。ホスホノアルキルとは、基-アルキル-ホスホネート、例えば、-CH<sub>2</sub>P(O)(OH)<sub>2</sub>、または-CH<sub>2</sub>P(O)(O<sup>-</sup>Na<sup>+</sup>)<sub>2</sub>を意味し、(((ジアルコキシホスホリル)アルキル)とは、ホスホノアルキル基のジアルキルエステル、例えば-CH<sub>2</sub>P(O)(O-tert-ブチル)<sub>2</sub>を意味する。

【0058】

「患者」または「対象」とは、哺乳動物および他の動物、特にヒトを意味する。したがって、開示する方法は、ヒトの治療および獣医学的適用の両方に適用可能である。

【0059】

「薬学的に許容される賦形剤」とは、活性成分の製剤中に含まれる、活性成分以外の物質を意味する。本明細書において用いられる賦形剤は、薬学的組成物の粒子内に組み込んでもよく、または薬学的組成物の粒子と物理的に混合してもよい。賦形剤を、例えば、活性作用物質を希釈するため、および/または薬学的組成物の性質を改変するために用いることができる。賦形剤には、抗粘着剤、結合剤、コーティング、腸溶コーティング、崩壊剤、着香剤、甘味料、着色料、滑沢剤、すべり剤、吸着剤、保存料、アジュバント、担体ま

10

20

30

40

50

たは媒体が含まれ得るが、それらに限定されない。賦形剤はデンプンおよび加工デンプン、セルロースおよびセルロース誘導体、糖類およびそれらの誘導体、例えば二糖類、多糖類および糖アルコール、タンパク質、合成ポリマー、架橋ポリマー、抗酸化剤、アミノ酸または保存料であってもよい。例示的賦形剤には、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、植物性ステアリン、スクロース、ラクトース、デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、キシリトール、ソルビトール、マルチトール、ゼラチン、ポリビニルピロリドン（PVP）、ポリエチレングリコール（PEG）、トコフェリルポリエチレングリコール1000コハク酸塩（ビタミンE TP GS、またはTP GSとしても公知）、カルボキシメチルセルロース、ジパルミトイルホスファチジルコリン（DP PC）、ビタミンA、ビタミンE、ビタミンC、パルミチン酸レチニル、セレン、システイン、メチオニン、クエン酸、クエン酸ナトリウム、メチルパラベン、プロピルパラベン、糖、シリカ、タルク、炭酸マグネシウム、デンプングリコール酸ならない、タートラジン、アスパルテーム、塩化ベンザルコニウム、ゴマ油、没食子酸プロピル、メタ重亜硫酸ナトリウムまたはラノリンが含まれるが、それらに限定されない。

#### 【0060】

「アジュバント」は、他の作用物質、典型的には活性成分の効果を改変する賦形剤である。アジュバントは多くの場合薬理学的および/または免疫学的物質である。アジュバントは、免疫応答を増大させることにより、活性成分の効果を改変し得る。アジュバントは製剤の安定化剤としても作用し得る。例示的アジュバントには、水酸化アルミニウム、ミョウバン、リン酸アルミニウム、死菌、スクアレン、洗浄剤、サイトカイン、パラフィン油、およびフロイント完全アジュバントまたはフロイント不完全アジュバントなどの、組み合わせアジュバントが含まれるが、それらに限定されない。

#### 【0061】

「薬学的に許容される担体」とは、懸濁助剤、溶解助剤、またはエアロゾル化助剤などの、担体または媒体である賦形剤を意味する。本明細書に参照として組み入れられる Remington: The Science and Practice of Pharmacy, The University of the Sciences in Philadelphia, Editor, Lippincott, Williams, & Wilkins, Philadelphia, PA, 21<sup>st</sup> Edition (2005)は、1つまたは複数の治療組成物および追加の薬剤の薬学的送達に適した例示的な組成物および製剤を記載している。

#### 【0062】

一般に、担体の性質は用いている投与の特定の様式に依存することになる。例えば、非経口製剤は通常は、媒体として水、生理食塩水、平衡塩類溶液、水性デキストロース、グリセロールなどの、薬学的および生理的に許容される液体を含む、注射用の液体を含む。いくつかの例において、薬学的に許容される担体は、対象への投与（例えば、非経口、筋肉内、または皮下注射による）に適するように無菌であり得る。生物学的に中性の担体に加えて、投与する薬学的組成物は、湿潤または乳化剤、保存料、およびpH緩衝剤など、例えば酢酸ナトリウムまたはソルビタンモノラウレートなどの、少量の非毒性補助物質を含むこともできる。

#### 【0063】

「薬学的に許容される塩」とは、当業者には公知の様々な有機および無機対イオンから誘導される、化合物の薬学的に許容される塩を意味し、例示にすぎないが、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウムなど；および分子が塩基性官能基を含む場合、塩酸塩、臭化水素塩、酒石酸塩、メシレート、酢酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩などの有機または無機酸の塩が含まれる。「薬学的に許容される酸付加塩」は、酸の相手によって形成されるが、遊離塩基の生物学的有効性を保持する「薬学的に許容される塩」のサブセットである。特に、開示する化合物は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸、ならびにギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルピン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、ベンゼンスルホン酸、イセチオン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サ

10

20

30

40

50

リチル酸、キシナホ酸などの有機酸を含むが、それらに限定されない、様々な薬学的に許容される酸と塩を形成する。「薬学的に許容される塩基付加塩」は、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウム塩などの無機塩基から誘導される「薬学的に許容される塩」のサブセットである。例示的な塩はアンモニウム、カリウム、ナトリウム、カルシウム、およびマグネシウム塩である。薬学的に許容される有機塩基から誘導される塩には、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス)、エタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、2-ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオプロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、N-エチルピペリジン、ポリアミン樹脂などの、一級、二級、および三級アミン、天然置換アミンを含む置換アミン、環式アミンならびに塩基性イオン交換樹脂の塩が含まれるが、それらに限定されない。例示的な有機塩基はイソプロピルアミン、ジエチルアミン、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス)、エタノールアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、コリン、およびカフェインである。(例えば、S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977; 66:1-19を参照されたく、これは参照により本明細書に組み入れられる)。特定の開示する態様において、アミド化合物はギ酸塩、トリフルオロ酢酸塩、塩酸塩、またはナトリウム塩であってもよい。

#### 【0064】

化合物または組成物についての「有効量」とは、タンパク質または酵素、特にIRAKキナーゼを阻害するため；組織、系、対象もしくは患者において所望の生物学的もしくは医学的反応を誘発するため；指定の障害もしくは疾患を処置するため；その症状の1つもしくは複数を改善もしくは根絶するため；および/または疾患もしくは障害の発生を防止するためなどの、特定の所望の結果を達成するのに十分な化合物または組成物の量を意味する。「有効量」を構成する化合物の量は、化合物、所望の結果、疾患状態およびその重症度、処置する対象の年齢などに依存して変動し得る。

#### 【0065】

「プロドラッグ」とは、例えば、消化管内での加水分解または酵素的変換により、インビボで変換されて生物活性化合物、特に親化合物を生じる化合物を意味する。プロドラッグ部分の一般的な例には、カルボン酸部分を有する活性型を有する化合物のエステルおよびアミド形態が含まれるが、それらに限定されない。本発明の化合物の薬学的に許容されるエステルの例には、脂肪族エステル、特にアルキルエステル(例えば、 $C_1 \sim 6$ アルキルエステル)などの、リン酸基およびカルボン酸のエステルが含まれるが、それらに限定されない。他のプロドラッグ部分には、 $R'$ がHまたは $C_1 \sim 6$ アルキルである、 $-CH_2-O-P(O)(OR')_2$ またはその塩などのリン酸エステルが含まれる。許容されるエステルには、シクロアルキルエステルおよびベンジルなどであるが、それに限定されない、アリアルアルキルエステルも含まれる。本発明の化合物の薬学的に許容されるアミドの例には、一級アミド、ならびに二級および三級アルキルアミド(例えば、約1～約6つの間の炭素の)が含まれるが、それらに限定されない。本発明の化合物の開示する例示的態様のアミドおよびエステルは、通常の方法に従って調製することができる。プロドラッグの詳細な議論はT. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series、およびBioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987において提供され、そのいずれもあらゆる目的のために参照により本明細書に組み入れられる。

#### 【0066】

「溶媒和物」とは、溶媒分子と溶質の分子またはイオンとの組み合わせにより形成される複合体を意味する。溶媒は有機溶媒、無機溶媒、または両方の混合物であり得る。溶媒の例には、アルコール、例えばメタノール、エタノール、プロパノール；アミド、例えば

N,N-二脂肪族アミド、例えばN,N-ジメチルホルムアミド；テトラヒドロフラン；アルキルスルホキシド、例えばジメチルスルホキシド；水；およびそれらの組み合わせが含まれるが、それらに限定されない。本明細書に記載の化合物は、溶媒和されていない形態、ならびに水、エタノールなどの、薬学的に許容される、または許容されない溶媒と組み合わせられた場合、溶媒和された形態で存在し得る。本開示の化合物の溶媒和形態は本明細書において開示する態様の範囲内である。

#### 【0067】

「スルホンアミド」とは、基または部分-SO<sub>2</sub>アミノ、または-N(R)スルホニルを意味し、ここでRはH、脂肪族、ヘテロ脂肪族、芳香族であるアリールおよびヘテロアリエールの両方を含む環式、複素環式である。

10

#### 【0068】

「スルファニル」とは、基または-SH、-S-脂肪族、-S-ヘテロ脂肪族、-S-芳香族である-S-アリールおよび-S-ヘテロアリエールの両方を含む-S-環式、-S-ヘテロシクリルを意味する。

#### 【0069】

「スルフィニル」とは、基または部分-S(O)H、-S(O)脂肪族、-S(O)ヘテロ脂肪族、芳香族である-S(O)アリールおよび-S(O)ヘテロアリエールの両方を含む-S(O)環式、-S(O)ヘテロシクリルを意味する。

#### 【0070】

「スルホニル」とは、基：-SO<sub>2</sub>H、-SO<sub>2</sub>脂肪族、-SO<sub>2</sub>ヘテロ脂肪族、-SO<sub>2</sub>アリールおよび-SO<sub>2</sub>ヘテロアリエールの両方を含む芳香族スルホニルを含む-SO<sub>2</sub>環式、-SO<sub>2</sub>ヘテロシクリルを意味する。

20

#### 【0071】

本明細書において用いられる「処置すること」または「処置」は、関心対象の疾患または状態を有する患者または対象、特にヒトにおける、関心対象の疾患または状態の処置に関し、例として下記が含まれるが、それらに限定されない：

(i) 患者または対象において、特に、そのような患者または対象が状態に罹りやすいが、まだそれを有すると診断されていない場合に、疾患または状態が発生するのを防止すること；

(ii) 疾患または状態を阻害すること、例えば、その発生を停止または遅延させること；

30

(iii) 疾患または状態を軽減すること、例えば、疾患もしくは状態またはその症状の退行を引き起こすこと；あるいは

(iv) 疾患または状態を安定化すること。

#### 【0072】

本明細書において用いられる「疾患」および「状態」なる用語は、交換可能に使用することができるか、または特定の病気もしくは状態は公知の原因因子を有しない（したがって病因がまだ解明されていない）こともあり、したがってまだ疾患として認められていないが、多かれ少なかれ特定の症状群が臨床医によって特定されている、望ましくない状態または症候群としてのみ認められているため、異なる可能性もある。

#### 【0073】

40

前述の定義および以下の一般式は許容されない置換パターン（例えば、5つのフルオロ基によるメチル置換）を含むことは意図されない。そのような許容されない置換パターンは、当業者には容易に認識される。

#### 【0074】

本明細書において言及する任意の基は、本明細書において定義する少なくとも1つ、おそらくは複数の置換基で置換されていてもよい。すなわち、文脈がそうではないと示さないか、または特定の構造式が置換を排除しないかぎり、置換された基は、本明細書において定義する置換基で置き換えられた、少なくとも1つ、おそらくは複数の置換可能な水素を有する。

#### 【0075】

50

当業者であれば、化合物は互変異性、立体構造異性、幾何異性、および/または光学異性の現象を示し得ることを理解するであろう。例えば、一定の開示する化合物は、1つまたは複数のキラル中心および/または二重結合を含むことができ、その結果、二重結合異性体（すなわち、幾何異性体）、鏡像異性体、ジアステレオマー、およびラセミ混合物などのその混合物などの、立体異性体として存在することができる。別の例として、一定の開示する化合物は、エノール型、ケト型、およびその混合物を含む、いくつかの互変異性体で存在することもできる。本明細書および特許請求の範囲内の様々な化合物名、式および化合物の図は可能な互変異性、立体構造異性、光学異性、または幾何異性型の1つだけを示し得るため、開示する化合物は本明細書に記載の化合物の任意の互変異性、立体構造異性、光学異性、および/または幾何異性型、ならびにこれらの様々な異なる異性型の混合物を含むことが当業者に理解されるであろう。例えば、アミド結合の周り、またはピラゾリルおよびピリジニル環などの、2つの直接結合された環の間の回転が制限される場合、アトロプ異性体も可能で、本発明の化合物に特に含まれる。

【0076】

任意の態様において、化合物、または化合物内の特定の基もしくは部分に存在する任意またはすべての水素は、重水素またはトリチウムで置き換えられていてもよい。したがって、アルキルの列挙には、存在する水素の1つから最大数までが重水素で置き換えられていてもよい、重水素化アルキルが含まれる。例えば、エチルは $C_2H_5$ または1~5つの水素が重水素で置き換えられている $C_2D_xH_{5-x}$ であり得る。

【0077】

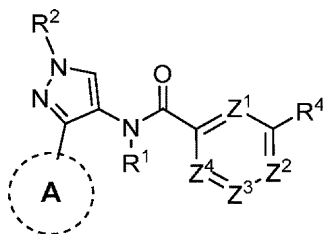
## II. IRAK-活性化化合物およびIRAK-活性化化合物を含む組成物

### A. アミド化合物

本明細書には、アミド化合物、該化合物を作製する方法、および該化合物を用いる方法が開示される。一態様において、開示される化合物はチロシンキナーゼ阻害剤である。特定の態様において、化合物はIL-17シグナル伝達経路等の1つまたは複数のサイトカインシグナル伝達経路を阻止するのに有用である。ある特定の態様のために、アミド化合物は、インターロイキン-1受容体関連キナーゼ（IRAK）経路の阻害が治療的に有用である状態を処置するために有用である。いくつかの態様において、化合物はIRAK1、IRAK2、IRAK3またはIRAK4等の、IRAKタンパク質を直接阻害する。

【0078】

本発明の範囲内の例示的なアミド化合物は、下記一般式1を有する。



1

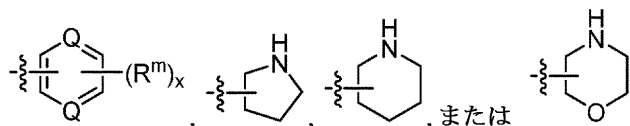
当業者であれば、このような化合物の塩、プロドラッグ、N-オキシド、および/または水和物を含む溶媒和物も形成し得ることを理解するであろうし、かつそれに基づいて、塩、プロドラッグ、N-オキシド、および/または溶媒和物が、開示される一般式1~9の範囲内に含まれることを理解するであろう。

【0079】

式1に関して、環Aは、アリールおよびヘテロアリエルの両方を含む芳香族、またはヘテロシクロ脂肪族等のヘテロシクリルである。いくつかの態様において、環Aは、6員アリール、6員ヘテロアリエル、または5員もしくは6員のヘテロシクロ脂肪族である。いくつかの態様において、環Aは、フェニル、ピリジニル、ピラジニル、またはピロリジニル、ピペリジニルもしくはモルホリノ等のヘテロシクロ脂肪族である。

【 0 0 8 0 】

いくつかの態様において、環  $A$  は、



であり、ここで、各 $Q$ は、独立して $CH$ 、 $CR^m$ または $N$ であり、 $R^m$ は $R^b$ であり、かつ $x$ は0、1、or 2である。

【 0 0 8 1 】

R<sup>a</sup>は、それぞれの場合で独立して、H、D、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>~<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>5</sub>~<sub>10</sub>芳香族、またはC<sub>3</sub>~<sub>6</sub>ヘテロシクロ脂肪族であり；

R<sup>b</sup>は、それぞれの場合で独立して、-OH、-CF<sub>3</sub>、-CN、-OR<sup>c</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>、-N(H)SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-C(O)OH、-N(H)C(O)R<sup>c</sup>、-C(O)OR<sup>c</sup>、-C(O)NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>、=O、またはハロゲンであり；

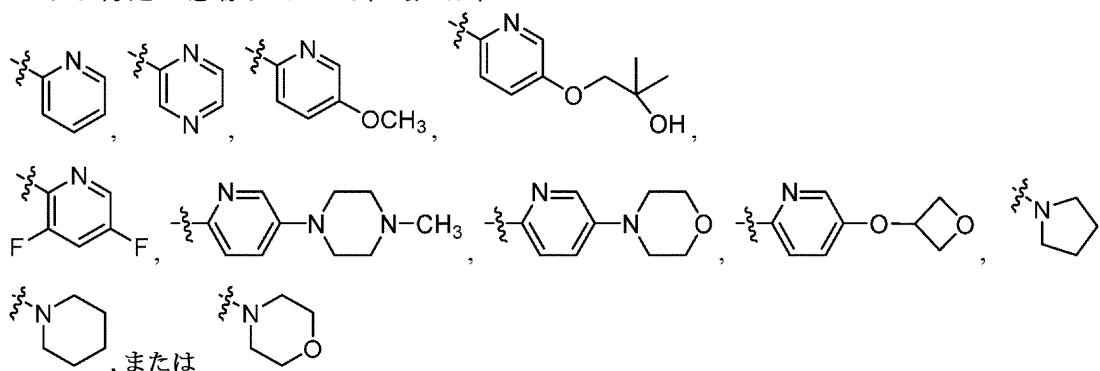
R<sup>e</sup>は、それぞれの場合で独立して、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>~<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>~<sub>6</sub>ヘテロアリシクリル、アラルキル、1、2もしくは3個のR<sup>e</sup>で置換されたC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、C<sub>5</sub>~<sub>10</sub>芳香族、1、2もしくは3個のR<sup>e</sup>で置換されたC<sub>5</sub>~<sub>10</sub>芳香族であり；

R<sup>d</sup>は、それぞれの場合で独立して、H、1、2もしくは3個のR<sup>e</sup>で置換されていてもよいC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、1、2もしくは3個のR<sup>e</sup>で置換されていてもよいC<sub>3</sub>~<sub>6</sub>シクロアルキル、1、2もしくは3個のR<sup>e</sup>で置換されていてもよいC<sub>3</sub>~<sub>6</sub>ヘテロアリシクリル、1、2もしくは3個のR<sup>a</sup>もしくはR<sup>b</sup>で置換されていてもよいC<sub>5</sub>~<sub>10</sub>芳香族であるか、または2つのR<sup>d</sup>基が、それらに結合する窒素と一緒にあって、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルで置換されていてもよくかつ1個または2個の-O-または-N(R<sup>g</sup>)が挿入されていてもよいC<sub>3</sub>~<sub>6</sub>ヘテロアリシクリル部分を形成し、ここでR<sup>g</sup>はR<sup>70</sup>であり；かつ

R<sup>e</sup>は、それぞれの場合で独立して、ハロゲン、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>~<sub>6</sub>シクロアルキル、または-OR<sup>a</sup>である。

【 0 0 8 2 】

ある特定の態様において、環Aは、



である。

【 0 0 8 3 】

R<sup>1</sup>は、H、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルを含むアルキル等の脂肪族、またはヘテロ脂肪族である。特定の態様において、R<sup>1</sup>はHである。

【 0 0 8 4 】

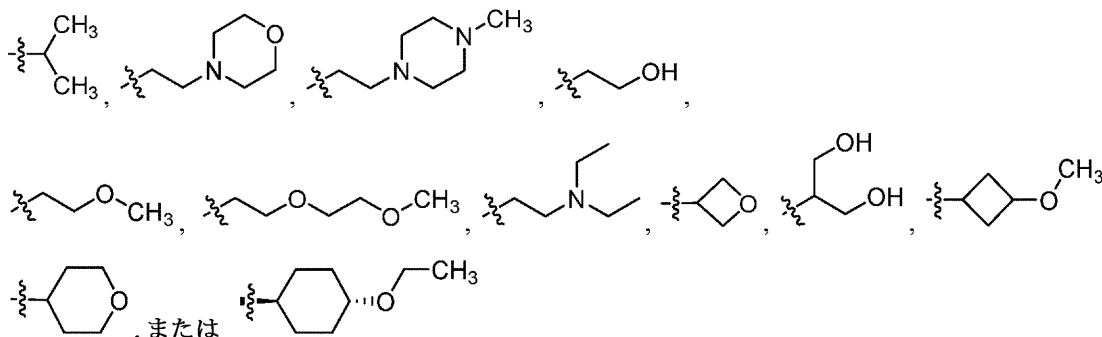
R<sup>2</sup>は、H；アルキル、アルケニル、アルキニル、およびシクロアルキル等のシクロ脂肪族を含む脂肪族；ヘテロ脂肪族；またはヘテロシクリルである。いくつかの態様において、R<sup>2</sup>は、H、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>シクロアルキル、3～6員ヘテロシクロ脂肪族等のヘテロシクロ脂肪族、または3～10員ヘテロ脂肪族等のヘテロ脂肪族である。

【 0 0 8 5 】

いくつかの態様において、 $R^2$ は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、3~10員ヘテロ脂肪族等のヘテロ脂肪族、テトラヒドロピラニル、オキセタニル、シクロブチル、アルコキシおよび/もしくはヒドロキシで置換されたシクロブチル、シクロヘキシル、アルコキシおよび/もしくはヒドロキシで置換されたシクロヘキシル、非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、または-OH、アミノ、アルコキシもしくはヘテロシクロ脂肪族で置換された $C_1 \sim 6$ アルキルである。

【 0 0 8 6 】

いくつかの態様において、 $R^2$ は、 $R^a$ ； $R^b$ で置換された $R^a$ ；1もしくは2個の $R^c$ で置換された $R^a$ ；または $R^d$ で置換された $R^a$ である。 $R^2$ は、H、 $CH_3$ 、



であってもよい。

【 0 0 8 7 】

特定の態様において、環Aは、フェニル、ピリジニル、ピラジニル、またはピロリジニル、ピペリジニルもしくはモルホリノ等のヘテロシクロ脂肪族であり；R<sup>1</sup>は、Hであり；かつR<sup>2</sup>は、H、3～10員ヘテロ脂肪族等のヘテロ脂肪族、テトラヒドロピラニル、オキセタニル、アルコキシおよび/もしくはヒドロキシで置換されたシクロブチル、シクロヘキシル、アルコキシおよび/もしくはヒドロキシで置換されたシクロヘキシル、非置換C<sub>1</sub>～6アルキル、または-OH、アミノ、アルコキシもしくはヘテロシクロ脂肪族で置換されたC<sub>1</sub>～6アルキルである。

【 0 0 8 8 】

式1に関して、環Aは、1A) アリール；1B) ヘテロアリール；1C) ヘテロシクロ脂肪族；1D) フェニル；1E) ピリジニル；1F) ピラジニル；1G) ピペラジン-1-イル、1H) モルホリノ；1I) ピロリジン-1-イル；1J) ピリジン-2-イル；1K) ピラジン-2-イル；1L) 5-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピリジン-2-イル；1M) 5-オキセタン-3-イルオキシピリジン-2-イル；1N) 5-モルホリノピリジン-2-イル；1O) 5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル；1P) 3,5-ジフルオロピリジン-2-イル；または1Q) 5-メトキシピリジン-2-イルであってもよい。

【 0 0 8 9 】

環Aの態様1A~1Qに関して、R<sup>2</sup>は、1A~1Qとのいずれの組み合わせにおいても、2A) H；2B) 脂肪族；2C) ヘテロ脂肪族；2D) ヘテロシクロ脂肪族；2E) C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル；2F) メチル；2G) イソプロピル；2H) 2-モルホリノエチル；2I) 2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル；2J) 2-ヒドロキシエチル；2K) 2-(2-メトキシエトキシ)エチル；2L) 2-メトキシシクロブタ-1-イル；2M) 4-テトラヒドロピラン；2N) 2-メトキシエチル；2O) 3-メトキシプロピル；2P) (1*r*,4*r*)-4-エトキシシクロヘキサ-1-イル；2Q) オキセタン-3-イル；3R) 1,3-ジヒドロキシプロパン-2-イル；または2S) 2-(N,N-ジエチルアミノ)エチルであってもよい。

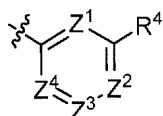
【 0 0 9 0 】

当業者であれば、2A～2Sのいずれかを1A～1Qのいずれかと組み合わせ、このような置換基間のいずれの組み合わせおよび全ての組み合わせを形成し得ることを理解するであろう。

【 0 0 9 1 】

各  $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 、および  $Z^4$  は、独立して  $N$  または  $\mathbb{C}R^3$  であり、ここで、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 、お

よび $Z^4$ の少なくとも1つはNである。各 $R^3$ は、独立してH、脂肪族、またはヘテロ脂肪族であり、Hまたはアルキル、例えばHまたは $C_{1-6}$ アルキル等であってもよい。ある特定の態様において、各 $R^3$ はHである。いくつかの態様において、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 、および $Z^4$ の1つはNであり、かつ残りは $CR^3$ である。他の態様において、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 、および $Z^4$ の2つはNであり、かつ残りは $CR^3$ である。ある特定の態様において、



なる部分は、ピリジニル、ピリミジニル、またはピラジニルである。特定の態様において、 $Z^1$ はNであり、かつ $Z^2$ 、 $Z^3$ 、および $Z^4$ は $CR^3$ であるか； $Z^1$ および $Z^2$ は両方ともNであり、かつ $Z^3$ および $Z^4$ は $CR^3$ であるか； $Z^1$ および $Z^3$ は両方ともNであり、かつ $Z^2$ および $Z^4$ は $CR^3$ であるか； $Z^1$ および $Z^4$ は両方ともNであり、かつ $Z^2$ および $Z^3$ は $CR^3$ であるか；または $Z^3$ はNであり、かつ $Z^1$ 、 $Z^2$ 、および $Z^4$ は $CR^3$ である。これらの態様のいくつかにおいて、環Aは、ピリジニル、ピラジニル、またはピロリジニル、ピペリジニルもしくはモルホリノ等のヘテロシクロ脂肪族であり； $R^1$ はHであり；かつ $R^2$ はH、3～10員ヘテロ脂肪族等のヘテロ脂肪族、テトラヒドロピラニル、オキセタニル、シクロブチル、アルコキシおよび/もしくはヒドロキシで置換されたシクロブチル、シクロヘキシル、アルコキシおよび/もしくはヒドロキシで置換されたシクロヘキシル、非置換 $C_{1-6}$ アルキル、または-OH、アミノ、アルコキシもしくはヘテロシクロ脂肪族で置換された $C_{1-6}$ アルキルである。

【0092】

特定の態様において、 $Z^1$ はNであり、かつ $Z^2$ 、 $Z^3$ 、および $Z^4$ は $CR^3$ であるか； $Z^1$ および $Z^2$ は両方ともNであり、かつ $Z^3$ および $Z^4$ は $CR^3$ であるか； $Z^1$ および $Z^3$ は両方ともNであり、かつ $Z^2$ および $Z^4$ は $CR^3$ であるか； $Z^1$ および $Z^4$ は両方ともNであり、かつ $Z^2$ および $Z^3$ は $CR^3$ であるか；または $Z^3$ はNであり、かつ $Z^1$ 、 $Z^2$ 、および $Z^4$ は $CR^3$ である。これらの態様のいくつかにおいて、環Aは、ピリジニル、ピラジニル、またはピロリジニル、ピペリジニルもしくはモルホリノ等のヘテロシクロ脂肪族であり； $R^1$ はHであり； $R^2$ はH、3～10員ヘテロ脂肪族等のヘテロ脂肪族、テトラヒドロピラニル、オキセタニル、シクロブチル、アルコキシおよび/もしくはヒドロキシで置換されたシクロブチル、シクロヘキシル、アルコキシおよび/もしくはヒドロキシで置換されたシクロヘキシル、非置換 $C_{1-6}$ アルキル、または-OH、アミノ、アルコキシもしくはヘテロシクロ脂肪族で置換された $C_{1-6}$ アルキルであり；かつ $R^3$ はHである。

【0093】

式1の任意の態様において、 $R^4$ は、ハロゲン、ヘテロシクロ脂肪族、または芳香族、例えば、アリール、ヘテロアリール、-NH-ヘテロアリール、もしくは-O-ヘテロアリール等であってもよい。 $R^4$ は、Br等のハロゲン；5～10員ヘテロアリール、3～6員ヘテロシクロ脂肪族、6～10員アリール、-NH-(5～10員ヘテロアリール)、または-O-(5～10員ヘテロアリール)であってもよい。また、いくつかの態様において、 $R^4$ は、ハロゲン、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、-NH-ピラゾリル、ピロリル、-O-ピリジニル、-NH-ピリジニル、インドリル、フラニル、-NH-ベンゾピラゾリル、ピロロピリジニル、フェニル、テトラヒドロピリジニル、ピペリジニル、または2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジニルである。

【0094】

いくつかの態様において、 $R^4$ は、 $R^a$ ； $R^b$ ； $R^b$ で置換された $R^a$ ；または $R^c$ で置換された $R^a$ である。 $R^4$ は、Br、

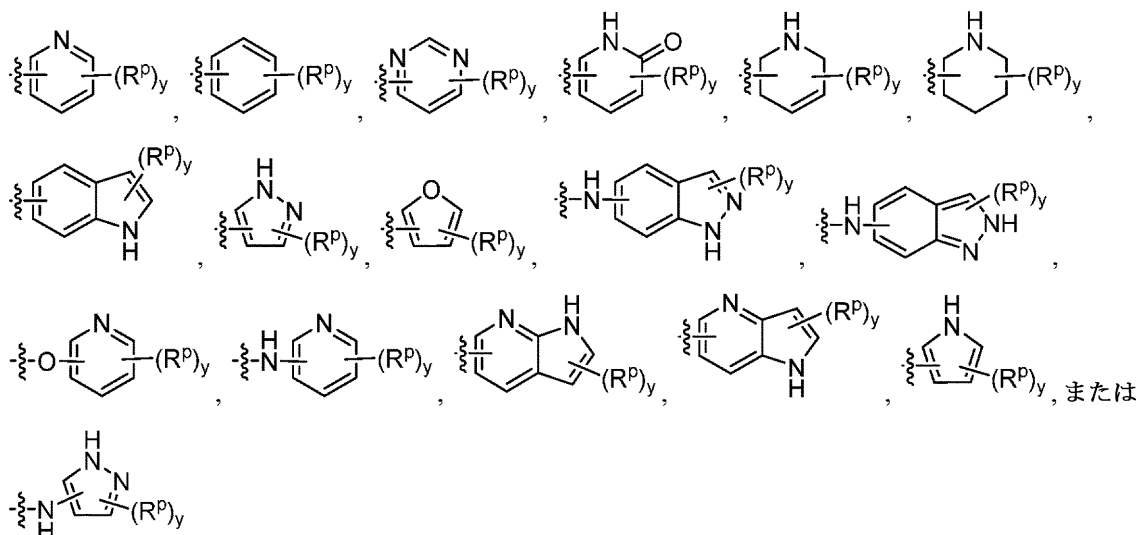
10

20

30

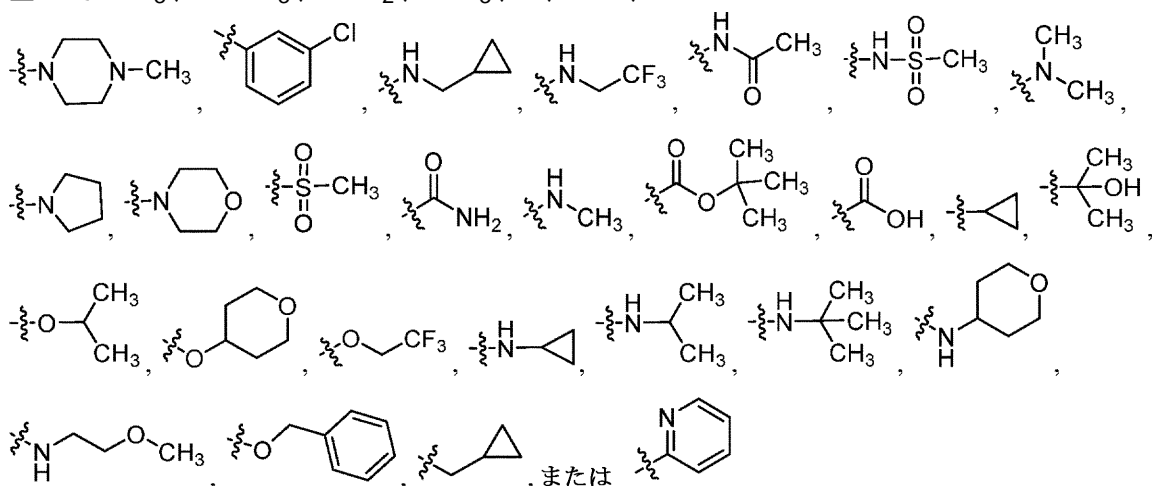
40





10

であってもよく、ここで、 $y$ は0、1または2であり、かつ各 $R^p$ は、独立して $R^a$ ； $R^b$ ； $R^b$ で置換された $R^a$ ；または $R^c$ で置換された $R^a$ である。ある特定の態様において、各 $R^p$ は、独立して $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $F$ 、 $-CN$ 、



20

である。

【0095】

特定の態様において、 $Z^1$ はNであり、かつ $Z^2$ 、 $Z^3$ 、および $Z^4$ は $CR^3$ であるか； $Z^1$ および $Z^2$ は両方ともNであり、かつ $Z^3$ および $Z^4$ は $CR^3$ であるか； $Z^1$ および $Z^3$ は両方ともNであり、かつ $Z^2$ および $Z^4$ は $CR^3$ であるか； $Z^1$ および $Z^4$ は両方ともNであり、かつ $Z^2$ および $Z^3$ は $CR^3$ であるか；または $Z^3$ がNであり、かつ $Z^1$ 、 $Z^2$ 、および $Z^4$ は $CR^3$ である。これらの態様のいくつかにおいて、環Aは、ピリジニル、ピラジニル、またはピロリジニル、ピペリジニルもしくはモルホリノ等のヘテロシクロ脂肪族であり； $R^1$ はHであり； $R^2$ はH、3～10員ヘテロ脂肪族等のヘテロ脂肪族、テトラヒドロピラニル、オキセタニル、シクロブチル、アルコキシおよび/もしくはヒドロキシで置換されたシクロブチル、シクロヘキシル、アルコキシおよび/もしくはヒドロキシで置換されたシクロヘキシル、非置換 $C_{1-6}$ アルキル、または $-OH$ 、アミノ、アルコキシもしくはヘテロシクロ脂肪族で置換された $C_{1-6}$ アルキルであり；各 $R^3$ はHであり；かつ $R^4$ は、Br；非置換ピリジニル； $C_{1-6}$ アルキル、ハロアルキル、アミノ、ヘテロシクロ脂肪族、シクロアルキル、 $-CN$ 、アルコキシ、 $-O$ -ヘテロシクロ脂肪族、 $-NH$ -ヘテロシクロ脂肪族、ハロゲン、スルホンアミド、 $-O$ -ベンジル、カルボキシル、スルホニル、 $-NH$ -シクロアルキルもしくはアミドで置換されたピリジニル；非置換ピリミジニル；非置換ピラゾリル； $C_{1-6}$ アルキルで置換されたピラゾリル；非置換の $-NH$ -ピラゾリル； $C_{1-6}$ アルキルもしくはヘテロアリールで置換された $-NH$ -ピラ

40

30

50

ゾリル；ピロリル；非置換の-O-ピリジニル；アミノで置換された-O-ピリジニル； $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロアルキルもしくはヘテロシクロ脂肪族で置換された-NH-ピリジニル；非置換インドリル；アルコキシで置換されたインドリル；フラニル；-NH-ベンゾピラゾリル；ピロロピリジニル；非置換フェニル；ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、アルコキシ、-CN、アミノもしくはスルホンアミドで置換されたフェニル；非置換テトラヒドロピリジニル；tert-ブトキシカルボニルで置換されたテトラヒドロピリジニル；ペペリジニル；または2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジニルである。

【 0 0 9 6 】

式1に関して、環Aの態様1A～1Q、 $R^2$ の態様2A～2S、およびHである $R^1$ とのいずれの組み合わせにおいても、 $R^4$ は、3A) ハロゲン；3B) ヘテロシクリル；3C) アリール；3D) ヘテロアリール；3E) ヘテロシクロ脂肪族；3F) 5員ヘテロアリール；3G) 6員ヘテロアリール；3H) ピリジニル；3I) ピリミジニル；3J) ピラゾリル；3K) ピロリル；3L) インドリル；3M) ピラゾロピリジニル；3N) フラニル；3O) -NH-ヘテロアリール；3P) -O-ヘテロアリール；3Q) テトラヒドロピリジニル；3R) プロモ；3S) ピリジン-3-イル；3T) 3-フルオロピリジン-3-イル；3U) 5-シアノピリジン-3-イル；3V) ピリミジン-5-イル；3W) 1H-ピラゾール-5-イル；3X) 3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル；3Y) 1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル；3Z) 1H-ピラゾール-4-イル；3AA) 1H-ピロール-2-イル；3AB) 1H-ピロール-3-イル；3AC) 5-メチルピリジン-3-イル；3AD) 5-シクロプロピルピリジン-3-イル；3AE) 5-トリフルオロメチルピリジン-3-イル；3AF) 2-トリフルオロメチルピリジン-4-イル；3AG) 5-メトキシピリジン-3-イル；3AH) 2-メトキシピリジン-5-イル；3AI) 2-メトキシピリジン-4-イル；3AJ) 5-イソプロポキシピリジン-3-イル；3AK) 5-((テトラヒドロ-2H-ピラン)オキシ)ピリジン-3-イル；3AL) 5-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル；3AM) 5-アミノピリジン-3-イル；3AN) 5-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル；3AO) 5-(シクロプロピルアミノ)ピリジン-3-イル；3AP) 5-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル；3AQ) 5-(tert-ブチルアミノ)ピリジン-3-イル；3AR) 5-((テトラヒドロ-2H-ピラン)アミノ)ピリジン-3-イル；3AS) 5-((2-メトキシエチル)アミノ)ピリジン-3-イル；3AT) 5-((シクロプロピルメチル)アミノ)ピリジン-3-イル；3AU) 5-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)ピリジン-3-イル；3AV) 5-(メチルスルホンアミド)ピリジン-3-イル；3AW) 5-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル；3AX) 5-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル；3AY) 5-(モルホリノ)ピリジン-3-イル；3AZ) 5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル；3BA) 5-メチルスルホニルピリジン-3-イル；3BB) 5-カルバモイルピリジン-3-イル；3BC) 2-カルバモイルピリジン-4-イル；3BD) 2-シアノピリジン-4-イル；3BE) 6-アミノピリジン-3-イル；3BF) 1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル；3BG) 1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-イル；3BH) 1H-インドール-5-イル；3BI) 1H-インドール-6-イル；3BJ) フェニル；3BK) m-トリル；3BL) p-トリル；3BM) 3-メトキシフェニル；3BN) 4-メトキシフェニル；3BO) 3-シアノフェニル；3BP) 4-シアノフェニル；3BQ) 3-フルオロフェニル；3BR) 4-フルオロフェニル；3BS) 3-アミノフェニル；3BT) 3-(メチルアミノ)フェニル；3BU) 3-(ジメチルアミノ)フェニル；3BV) 3-(メチルスルホンアミド)フェニル；3BW) 1'-(tert-ブトキシカルボニル)-1',2',3',6'-テトラヒドロピリジン-4-イル；3BX) 1',2',3',6'-テトラヒドロピリジン-4-イル；3BY) ピペラジン-4-イル；3BZ) 1'-(tert-ブトキシカルボニル)-1',2',3',6'-テトラヒドロピリジン-3-イル；3CA) 1',2',3',6'-テトラヒドロピリジン-3-イル；3CB) 3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル；3CC) ピリジン-4-イル；3CD) ピリジン-4-イルオキシ；3CE) 2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル；3CF) 6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル；3CG) 6-アセトアミドピリジン-3-イル；3CH) 1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル；3CI) 1H-ピラゾール-3-イル；3CJ) (1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ；3CK) (1H-ピラゾール-3-イル)アミノ；3CL) (3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ；3CM) 5-カルボキシピリジン-3-イル；3CN) 3-フルオロピリジン-4-イル；3CO) 3-メチルピリジン-4-イル；3CP) 2-メチルピリジン-4-イル；3CQ) 6-メトキシ-1H-インドール-2-イル；3CR) フラン-3-イル；3CS) フラン-2-イル；3CT) (1H-インダゾール-5-イル)アミノ；3CU) (2H

10

20

30

40

50

-インダゾール-5-イル)アミノ ; 3CV) 5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル ; 3CW) 2-メチルピリジン-4-イル ; 3CX) 2-メチルピリジン-5-イル ; 3CY) (2-アミノピリジン-4-イル)オキシ ; 3CZ) (2,5-ジメチルピリジン-4-イル)アミノ ; 3DA) (6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)アミノ ; 3DB) 2-((シクロプロピルメチル)アミノ)ピリジン-4-イル ; または3DC) 2-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)ピリジン-4-イルであってもよい。

【0097】

当業者であれば、3A~3DCのいずれかを、1A~1Qのいずれか、2A~2FSのいずれか、およびHである $R^1$ と組み合わせて、このような置換基間のいずれの組み合わせおよび全ての組み合わせを形成し得ることを理解するであろう。

【0098】

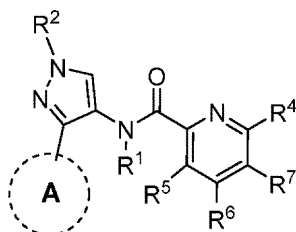
環Aの態様1A~1Q、 $R^2$ の態様2A~2S、 $R^4$ の態様3A~3DC、および水素である $R^1$ に関して、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 、および $Z^4$ は、1A~1Q、2A~2S、および3A~3DCとのいずれの組み合わせにおいても、4A)  $Z^1$ がNであり、かつ $Z^2$ 、 $Z^3$ 、および $Z^4$ がCHであるか ; 4B)  $Z^1$ および $Z^2$ がNであり、かつ $Z^3$ および $Z^4$ がCHであるか ; 4C)  $Z^1$ および $Z^3$ がNであり、かつ $Z^2$ および $Z^4$ がCHであるか ; 4D)  $Z^1$ および $Z^4$ がNであり、かつ $Z^2$ および $Z^3$ がCHであるか ; または4E)  $Z^3$ がNであり、かつ $Z^1$ 、 $Z^2$ 、および $Z^4$ がCHであってもよい。

【0099】

当業者であれば、4A~4Eのいずれかを、1A~1Qのいずれか、2A~2Sのいずれか、3A~3DCのいずれか、およびHである $R^1$ と組み合わせて、このような置換基間のいずれの組み合わせおよび全ての組み合わせを形成し得ることを理解するであろう。

【0100】

式1のいくつかの態様において、化合物は下記式2を有する。



2

式2に関して、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ および環Aは、式1に関して定義した通りである。各 $R^5$ 、 $R^6$ 、および $R^7$ は、独立してHまたは $C_1\sim 6$ アルキル等のアルキルであり、ある特定の態様において、各 $R^5$ 、 $R^6$ 、および $R^7$ は、Hである。

【0101】

式2の特定の態様において、環Aは、ピリジン-2-イル、ピラジン-2-イル、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、またはモルホリノであり ;  $R^1$ はHであり ;  $R^2$ はH、3~10員ヘテロ脂肪族等のヘテロ脂肪族、テトラヒドロピラニル、オキセタニル、シクロブチル、アルコキシおよび/もしくはヒドロキシで置換されたシクロブチル、シクロヘキシル、アルコキシおよび/もしくはヒドロキシで置換されたシクロヘキシル、非置換 $C_1\sim 6$ アルキル、または-OH、アミノ、アルコキシもしくはヘテロシクロ脂肪族で置換された $C_1\sim 6$ アルキルであり ; 各 $R^3$ はHであり ; かつ $R^4$ は、Br ; 非置換ピリジニル ;  $C_1\sim 6$ アルキル、ハロアルキル、アミノ、ヘテロシクロ脂肪族、シクロアルキル、-CN、アルコキシ、-O-ヘテロシクロ脂肪族、-NH-ヘテロシクロ脂肪族、ハロゲン、スルホンアミド、-O-ベンジル、カルボキシル、スルホニル、-NH-シクロアルキルもしくはアミドで置換されたピリジニル ; 非置換ピリミジニル ; 非置換ピラゾリル ;  $C_1\sim 6$ アルキルで置換されたピラゾリル ; 非置換の-NH-ピラゾリル ;  $C_1\sim 6$ アルキルもしくはヘテロアリールで置換された-NH-ピラゾリル ; ピロリル ; 非置換の-O-ピリジニル ; アミノで置換された-O-ピリジニル ;  $C_1\sim 6$ アルキル、ハロアルキルもしくはヘテロシクロ脂肪族で置換された-NH-ピリジニル ; 非置換

インドリル；アルコキシで置換されたインドリル；フラニル；-NH-ベンゾピラゾリル；ピロロピリジニル；非置換フェニル；ハロゲン、C<sub>1</sub>~6アルキル、アルコキシ、-CN、アミノもしくはスルホンアミドで置換されたフェニル；非置換テトラヒドロピリジニル；tert-ブトキシカルボニルで置換されたテトラヒドロピリジニル；ピペリジニル；または2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジニルである。

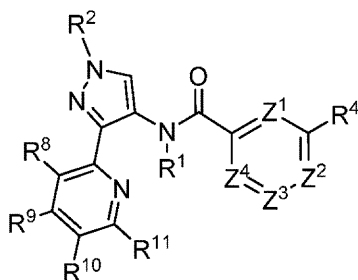
【0102】

式2に関して、当業者であれば、R<sup>1</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、およびR<sup>7</sup>がHであるとき、環Aの態様1A~1Qのいずれかを、R<sup>2</sup>の態様2A~2SのいずれかおよびR<sup>4</sup>の態様3A~3DCのいずれかと組み合わせて、このような置換基間のいずれの組み合わせおよび全ての組み合わせを形成し得ることを理解するであろう。

10

【0103】

式1および2のいくつかの態様において、環Aは、ピリジン-2-イル等のピリジニル；ピラジン-2-イル等のピラジニル；ピロリジン-1-イル等のピロリジニル；モルホリノ；またはピペリジン-1-イル等のピペリジニルである。特定の態様において、このような化合物、または塩、溶媒和物、水和物は、下記式3を有する。



20

3

式3に関して、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、Z<sup>3</sup>、およびZ<sup>4</sup>は、式1および2に関して定義した通りである。各R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、およびR<sup>11</sup>は、独立してH、脂肪族、ハロゲン、ヘテロシクロ脂肪族、アルコキシ、または-O-ヘテロシクロ脂肪族である。各R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、およびR<sup>11</sup>は、独立してH、ハロゲン、3~6員ヘテロシクロ脂肪族、アルコキシ、または-O-(3~6員ヘテロシクロ脂肪族)であってもよい。いくつかの態様において、R<sup>9</sup>およびR<sup>11</sup>はHであり、R<sup>8</sup>はHまたはF等のハロゲンであり、かつR<sup>10</sup>はF等のハロゲン、モルホリノもしくはN-メチルピペリジニル等の3~6員ヘテロシクロ脂肪族、メトキシもしくは2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ等のアルコキシ、または-O-オキセタニルである。いくつかの態様において、各R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、およびR<sup>11</sup>はHである。他の態様において、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、およびR<sup>11</sup>はHであり、かつR<sup>10</sup>はモルホリノもしくはN-メチルピペリジン-1-イル等の3~6員ヘテロシクロ脂肪族；メトキシもしくは2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ等のアルコキシ；または-O-オキセタニルである。ある特定の他の態様において、R<sup>9</sup>およびR<sup>11</sup>はHであり、かつR<sup>8</sup>およびR<sup>10</sup>はFである。

30

【0104】

特定の態様において、Z<sup>1</sup>はNであり、かつZ<sup>2</sup>、Z<sup>3</sup>、およびZ<sup>4</sup>はCR<sup>3</sup>であるか；Z<sup>1</sup>およびZ<sup>2</sup>は両方ともNであり、かつZ<sup>3</sup>およびZ<sup>4</sup>はCR<sup>3</sup>であるか；Z<sup>1</sup>およびZ<sup>3</sup>は両方ともNであり、かつZ<sup>2</sup>およびZ<sup>4</sup>はCR<sup>3</sup>であるか；Z<sup>1</sup>およびZ<sup>4</sup>は両方ともNであり、かつZ<sup>2</sup>およびZ<sup>3</sup>はCR<sup>3</sup>であるか；またはZ<sup>3</sup>がNであり、かつZ<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、およびZ<sup>4</sup>はCR<sup>3</sup>である。これらの態様のいくつかにおいて、R<sup>1</sup>はHであり；R<sup>2</sup>はH、3~10員ヘテロ脂肪族等のヘテロ脂肪族、テトラヒドロピラニル、オキセタニル、シクロブチル、アルコキシおよび/もしくはヒドロキシで置換されたシクロブチル、シクロヘキシル、アルコキシおよび/もしくはヒドロキシで置換されたシクロヘキシル、非置換C<sub>1</sub>~6アルキル、または-OH、アミノ、アルコキシもしくはヘテロシクロ脂肪族で置換されたC<sub>1</sub>~6アルキルであり；各R<sup>3</sup>はHであり；R<sup>8</sup>はHまたはFであり；R<sup>9</sup>はHであり；R<sup>10</sup>はH、F、モルホリノもしくはN-メチルピペリジニル等の3~6員ヘテロシクロ脂肪族、メトキシもしくは2-ヒドロキシ-2-メチルプロ

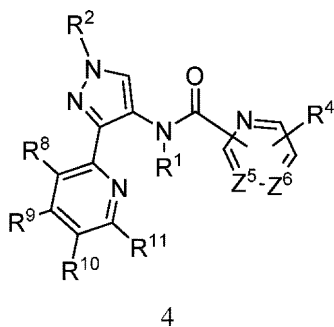
40

50

ポキシ等のアルコキシ、または-O-オキセタニルであり；かつ $R^{11}$ はHである。

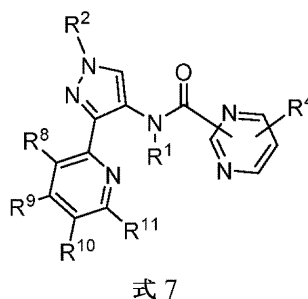
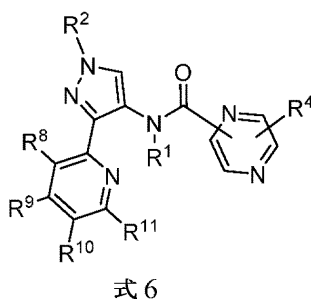
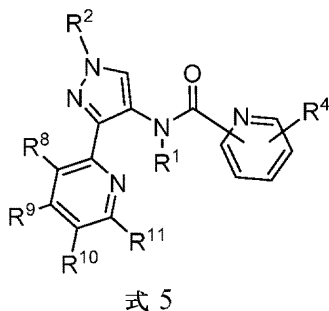
【0105】

式3のいくつかの態様において、化合物は下記式4を有する。



10

式4に関して、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、および $R^{11}$ は、式3に関して定義した通りであり、かつ $Z^5$ および $Z^6$ は、独立してNまたは $CR^3$ であるが、ただし $Z^5$ および $Z^6$ の少なくとも1つは $CR^3$ である。いくつかの態様において、 $Z^5$ および $Z^6$ の両方共が $CR^3$ である。他の態様において、 $Z^5$ はNであり、かつ $Z^6$ は $CR^3$ であり、別の態様において、 $Z^5$ は $CR^3$ であり、かつ $Z^6$ はNである。ある特定の態様において、化合物は、下記から選択される式を有する。



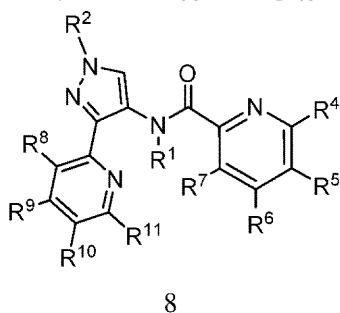
20

式5、6および7に関して、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、および $R^{11}$ は、式4に関して定義した通りである。

30

【0106】

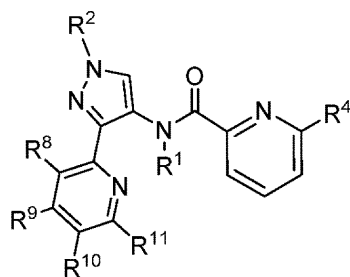
式3のある特定の態様において、化合物は下記式8を有する。



40

式8に関して、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、および $R^{11}$ は、式3に関して定義した通りであり、かつ各 $R^5$ 、 $R^6$ 、および $R^7$ は、独立してHまたは $C_1 \sim 6$ アルキル等のアルキルである。ある特定の態様において、各 $R^5$ 、 $R^6$ 、および $R^7$ はHであり、下記式9を有する化合物をもたらす。

50



9

10

式8および9の特定の態様において、 $R^1$ はHであり； $R^2$ は H、3～10員ヘテロ脂肪族等のヘテロ脂肪族、テトラヒドロピラニル、オキセタニル、シクロブチル、アルコキシおよび／もしくはヒドロキシで置換されたシクロブチル、シクロヘキシル、アルコキシおよび／もしくはヒドロキシで置換されたシクロヘキシル、非置換 $C_1\sim 6$ アルキル、または-OH、アミノ、アルコキシもしくはヘテロシクロ脂肪族で置換された $C_1\sim 6$ アルキルであり； $R^4$ は、Br；非置換ピリジニル； $C_1\sim 6$ アルキル、ハロアルキル、アミノ、ヘテロシクロ脂肪族、シクロアルキル、-CN、アルコキシ、-O-ヘテロシクロ脂肪族、-NH-ヘテロシクロ脂肪族、ハロゲン、スルホンアミド、-O-ベンジル、カルボキシル、スルホニル、-NH-シクロアルキルもしくはアミドで置換されたピリジニル；非置換ピリミジニル；非置換ピラゾリル； $C_1\sim 6$ アルキルで置換されたピラゾリル；非置換の-NH-ピラゾリル； $C_1\sim 6$ アルキルもしくはヘテロアリールで置換された-NH-ピラゾリル；ピロリル；非置換の-O-ピリジニル；アミノで置換された-O-ピリジニル； $C_1\sim 6$ アルキル、ハロアルキルもしくはヘテロシクロ脂肪族で置換された-NH-ピリジニル；非置換インドリル；アルコキシで置換されたインドリル；フラニル；-NH-ベンゾピラゾリル；ピロロピリジニル；非置換フェニル；ハロゲン、 $C_1\sim 6$ アルキル、アルコキシ、-CN、アミノもしくはスルホンアミドで置換されたフェニル；非置換テトラヒドロピリジニル；tert-ブトキシカルボニルで置換されたテトラヒドロピリジニル；ピペリジニル；または2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジニルであり； $R^8$ はHまたはFであり； $R^9$ および $R^{11}$ はHであり；かつ $R^{10}$ はH；F；モルホリノもしくはN-メチルピペリジニル等の3～6員ヘテロシクロ脂肪族；メトキシもしくは2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ等のアルコキシ；または-O-オキセタニルである。また、ある特定の態様において、各 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、および $R^{11}$ がHであるか； $R^8$ 、 $R^9$ 、および $R^{11}$ がHであり、かつ $R^{10}$ がモルホリノもしくはN-メチルピペリジニル等の3～6員ヘテロシクロ脂肪族、メトキシもしくは2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ等のアルコキシ、または-O-オキセタニルであるか；または $R^8$ および $R^{10}$ がFであり、かつ $R^9$ および $R^{11}$ がHである。

20

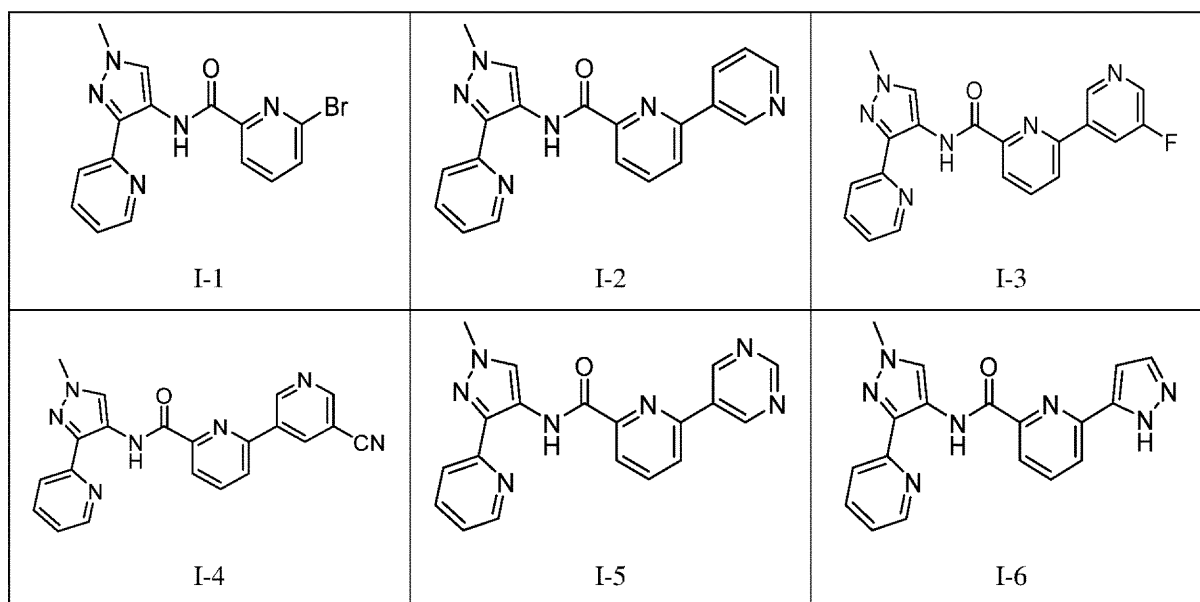
30

【0107】

一般式1～9の1つまたは複数の範囲内の、ある特定の開示される例示的な化合物としては、以下が挙げられる。

40

50



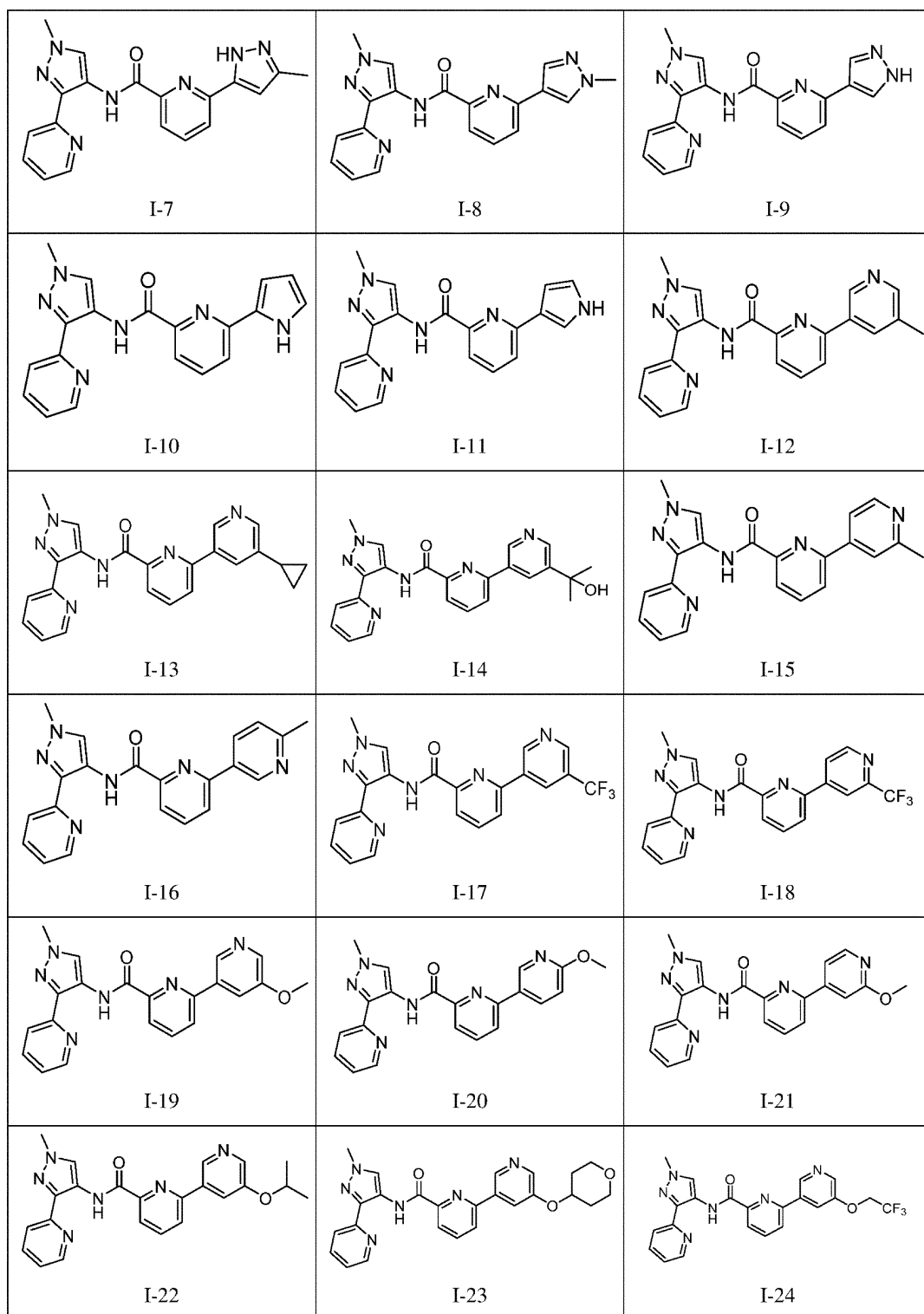
10

20

30

40

50



10

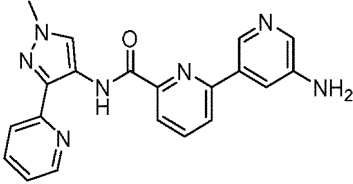
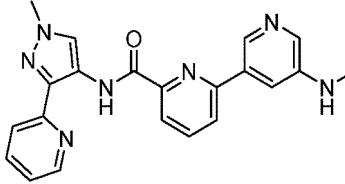
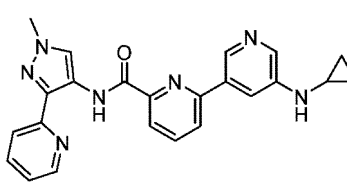
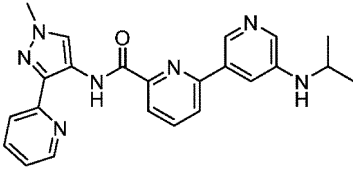
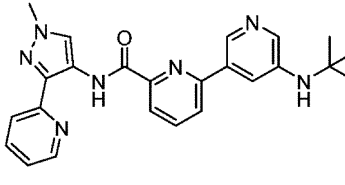
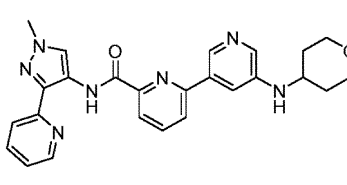
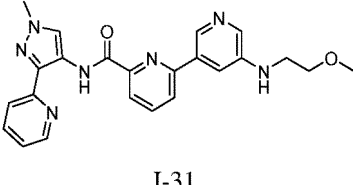
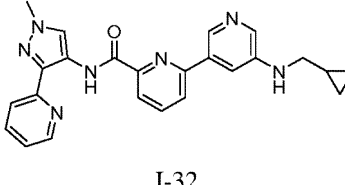
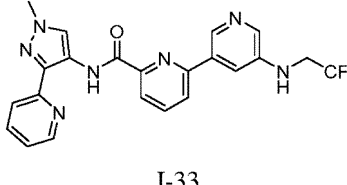
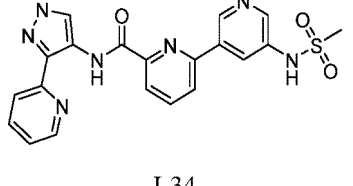
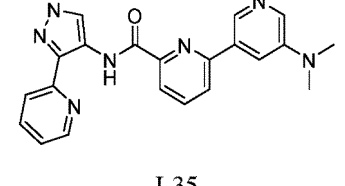
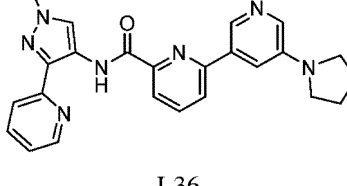
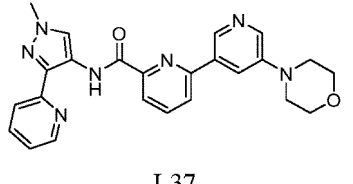
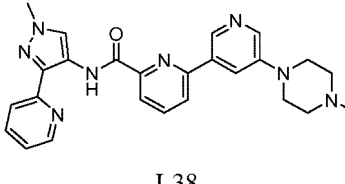
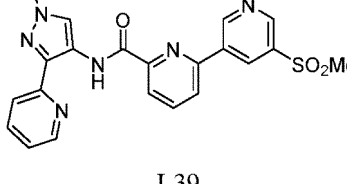
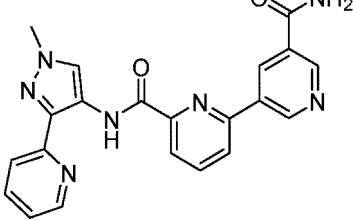
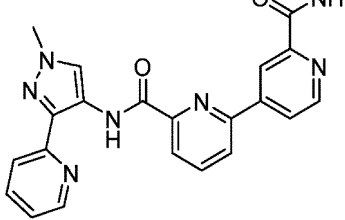
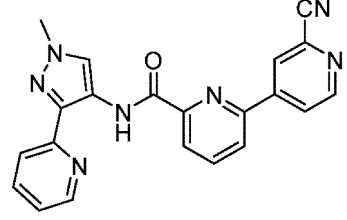
20

30

40

50



 <p>I-25</p>	 <p>I-26</p>	 <p>I-27</p>
 <p>I-28</p>	 <p>I-29</p>	 <p>I-30</p>
 <p>I-31</p>	 <p>I-32</p>	 <p>I-33</p>
 <p>I-34</p>	 <p>I-35</p>	 <p>I-36</p>
 <p>I-37</p>	 <p>I-38</p>	 <p>I-39</p>
 <p>I-40</p>	 <p>I-41</p>	 <p>I-42</p>

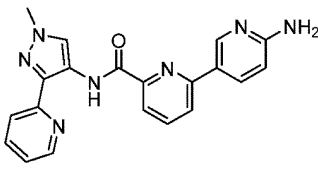
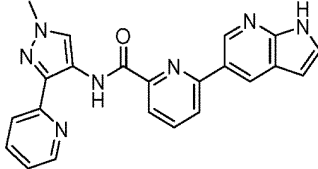
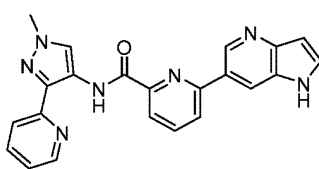
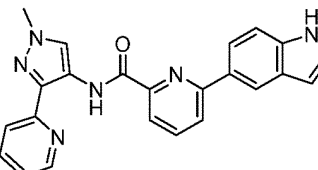
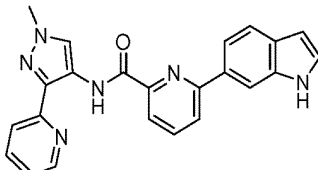
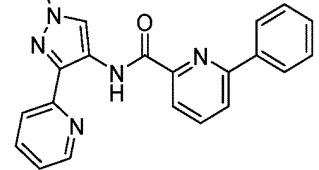
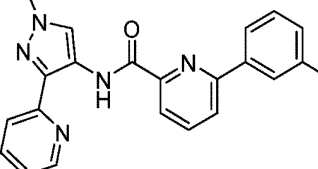
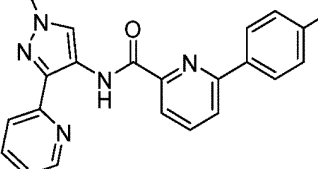
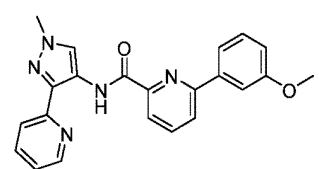
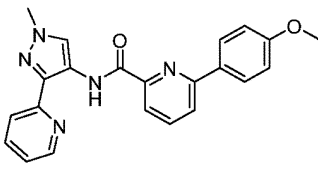
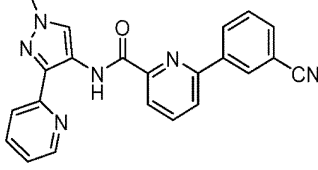
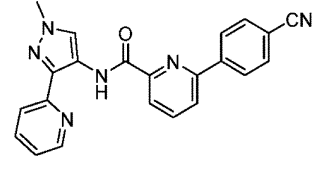
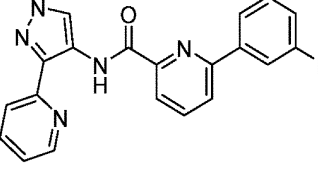
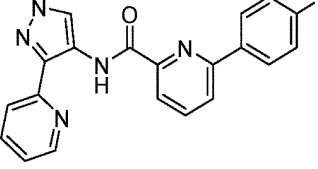
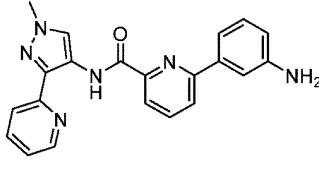
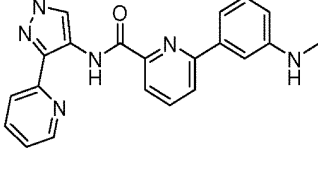
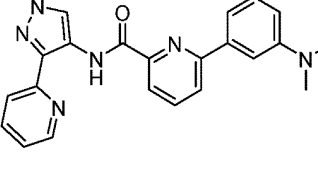
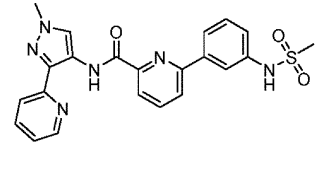
10

20

30

40

50

 I-43	 I-44	 I-45
 I-46	 I-47	 I-48
 I-49	 I-50	 I-51
 I-52	 I-53	 I-54
 I-55	 I-56	 I-57
 I-58	 I-59	 I-60

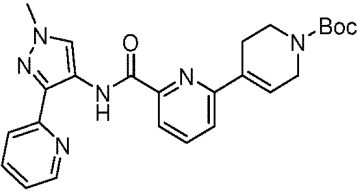
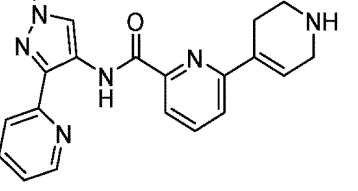
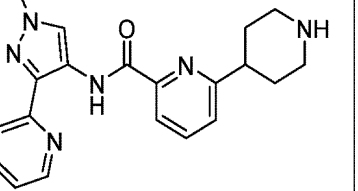
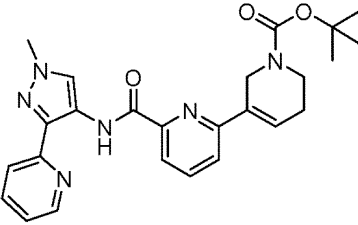
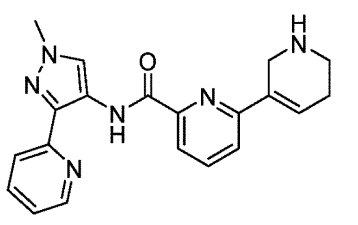
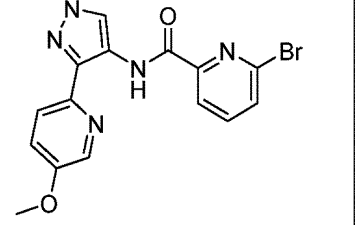
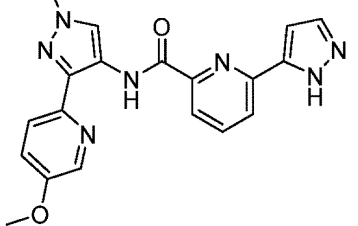
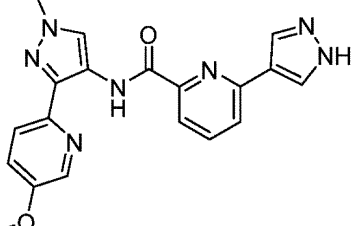
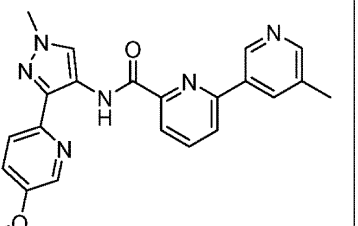
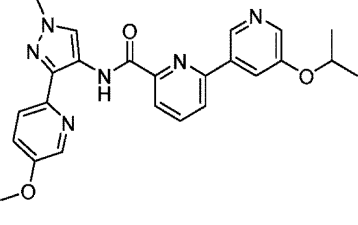
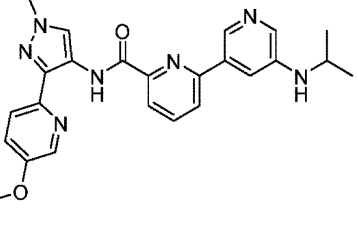
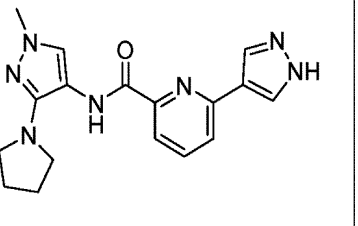
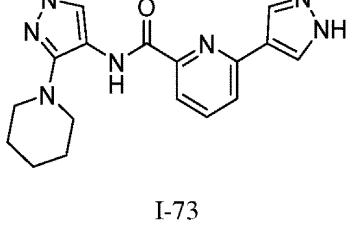
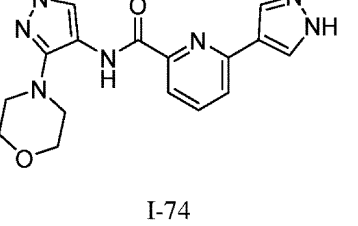
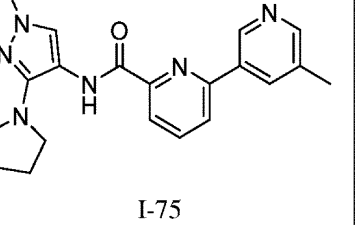
10

20

30

40

50

 I-61	 I-62	 I-63
 I-64	 I-65	 I-66
 I-67	 I-68	 I-69
 I-70	 I-71	 I-72
 I-73	 I-74	 I-75

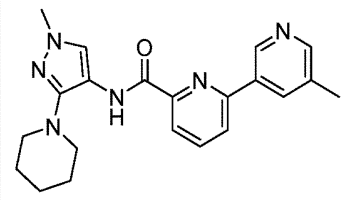
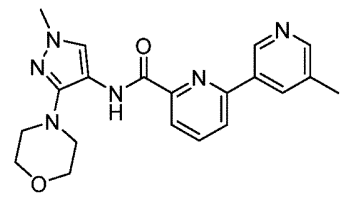
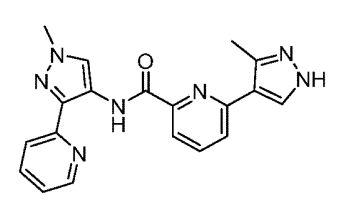
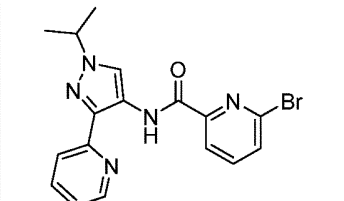
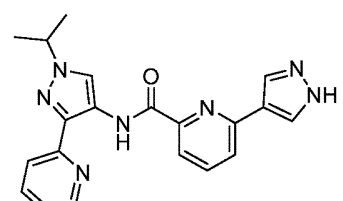
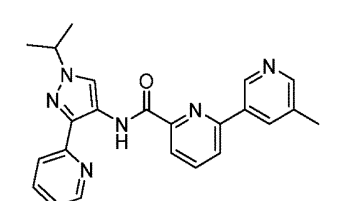
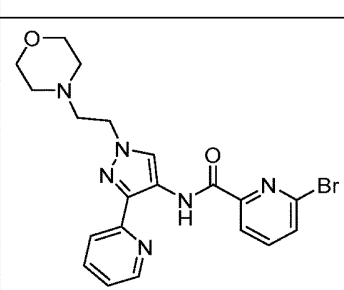
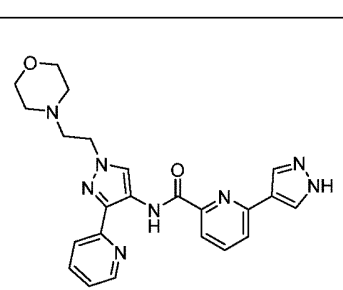
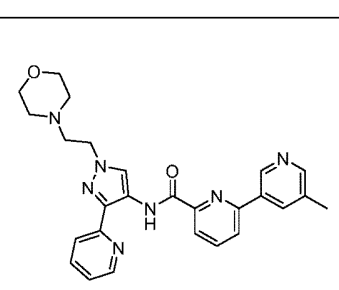
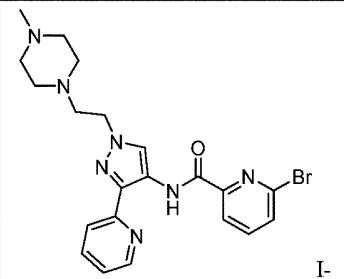
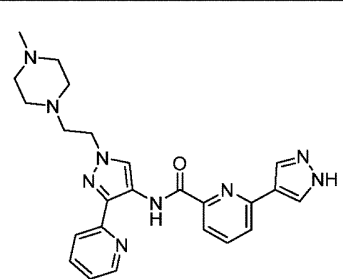
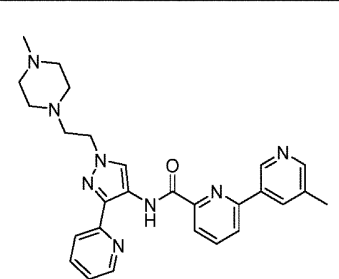
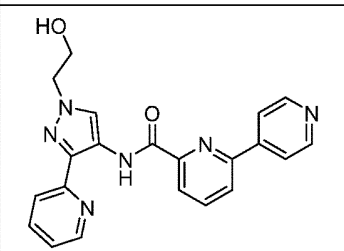
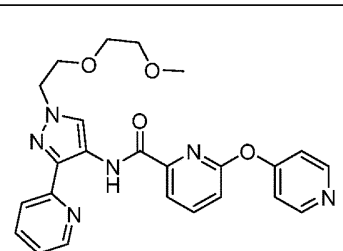
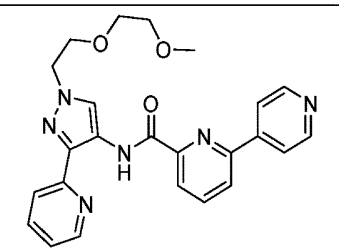
10

20

30

40

50

 I-76	 I-77	 I-78
 I-79	 I-80	 I-81
 I-82	 I-83	 I-84
 I-85	 I-86	 I-87
 I-88	 I-89	 I-90

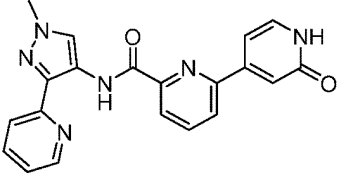
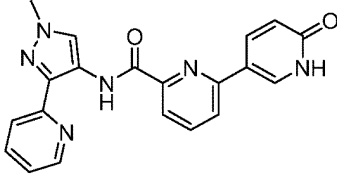
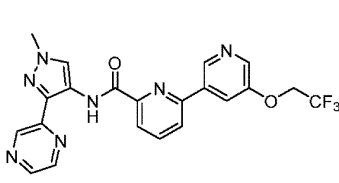
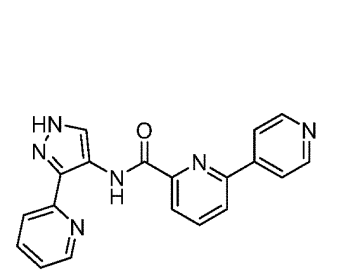
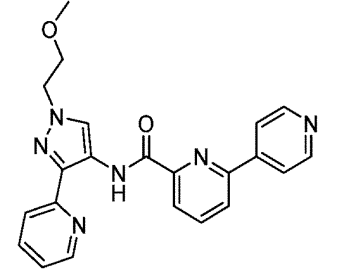
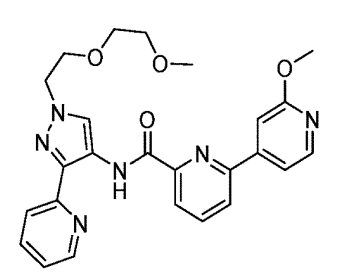
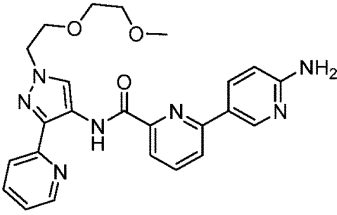
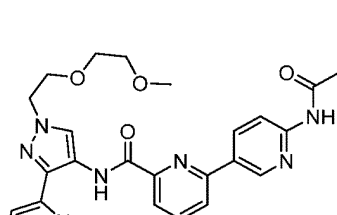
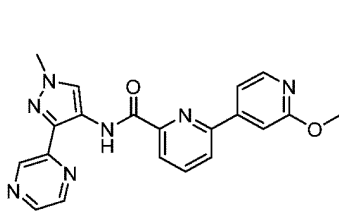
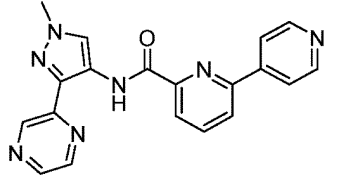
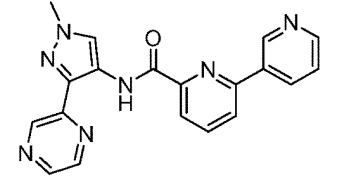
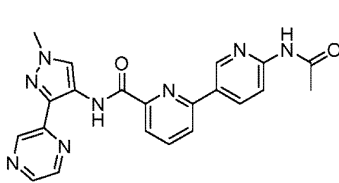
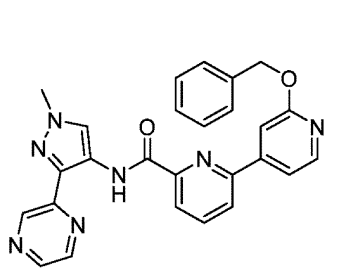
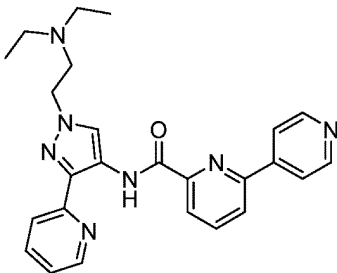
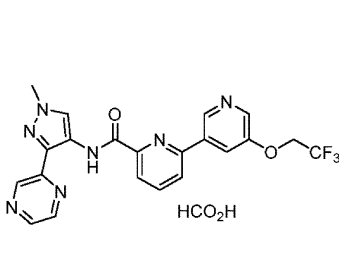
10

20

30

40

50

 <p>I-91</p>	 <p>I-92</p>	 <p>I-93</p>
 <p>I-94</p>	 <p>I-95</p>	 <p>I-96</p>
 <p>I-97</p>	 <p>I-98</p>	 <p>I-99</p>
 <p>I-100</p>	 <p>I-101</p>	 <p>I-102</p>
 <p>I-103</p>	 <p>I-104</p>	 <p>I-105</p>

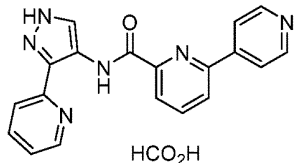
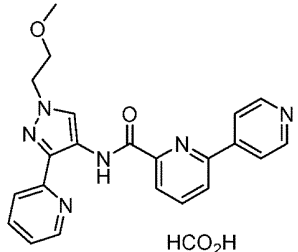
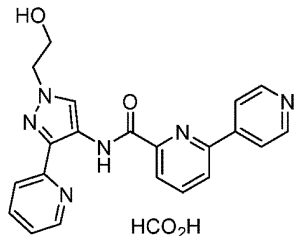
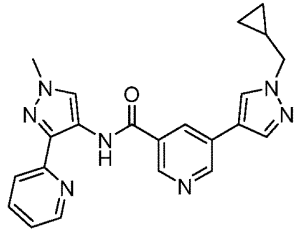
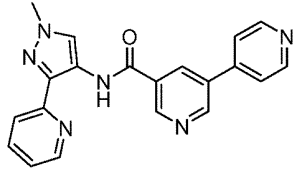
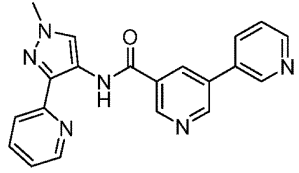
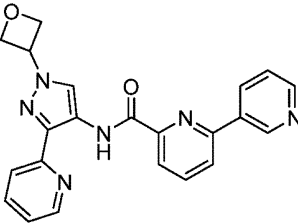
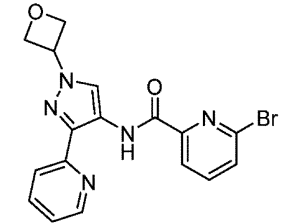
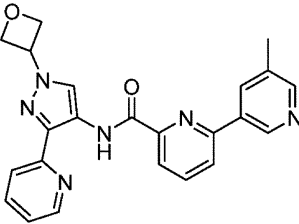
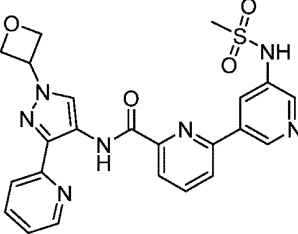
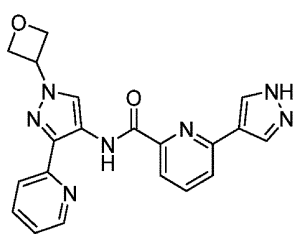
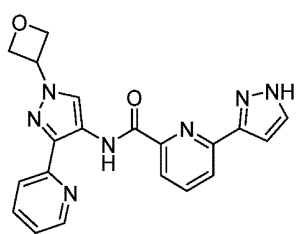
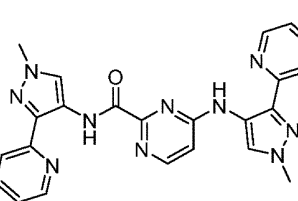
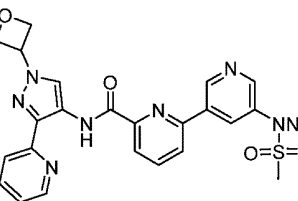
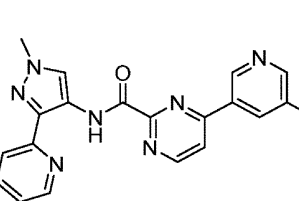
10

20

30

40

50

 <p>HCO<sub>2</sub>H</p> <p>I-106</p>	 <p>HCO<sub>2</sub>H</p> <p>I-107</p>	 <p>HCO<sub>2</sub>H</p> <p>I-108</p>
 <p>I-109</p>	 <p>I-110</p>	 <p>I-111</p>
 <p>I-112</p>	 <p>I-113</p>	 <p>I-114</p>
 <p>I-115</p>	 <p>I-116</p>	 <p>I-117</p>
 <p>I-118</p>	 <p>I-119</p>	 <p>I-120</p>

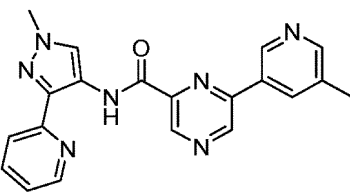
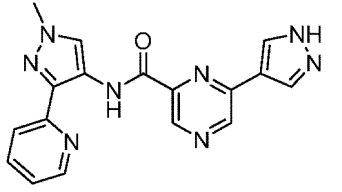
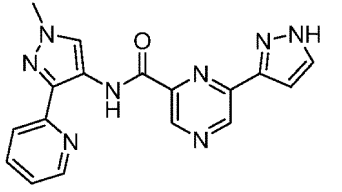
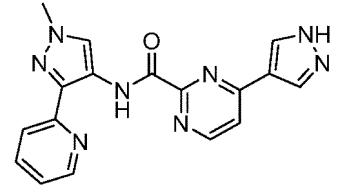
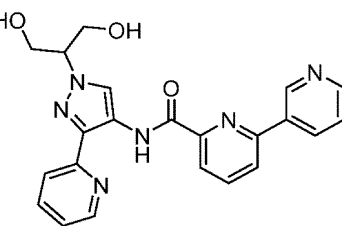
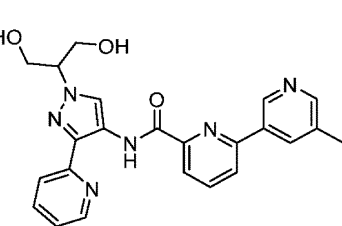
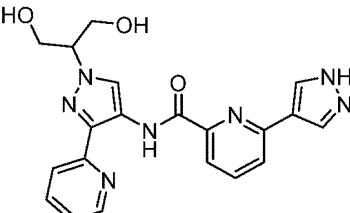
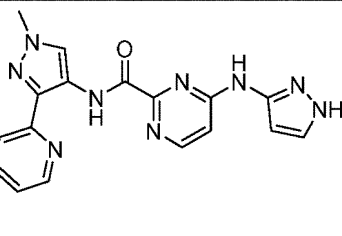
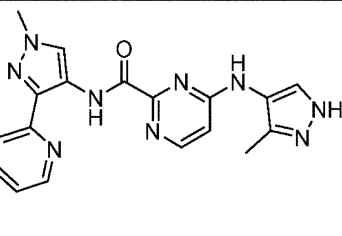
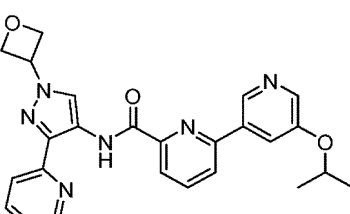
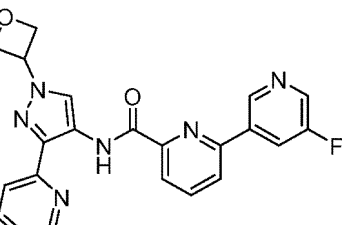
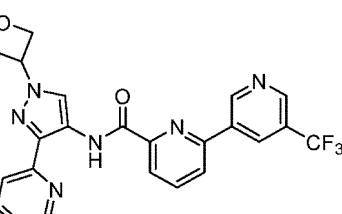
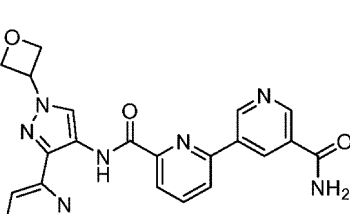
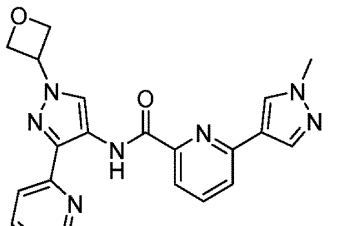
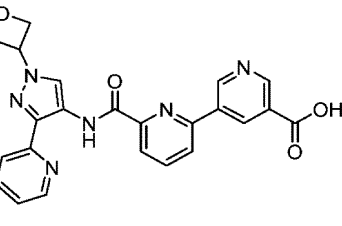
10

20

30

40

50

 I-121	 I-122	 I-123
 I-124	 I-125	 I-126
 I-127	 I-128	 I-129
 I-130	 I-131	 I-132
 I-133	 I-134	 I-135

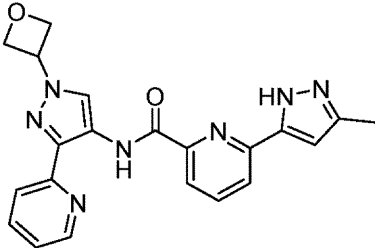
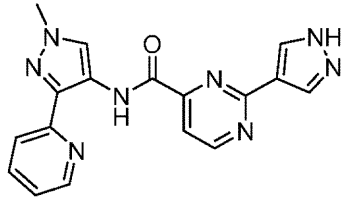
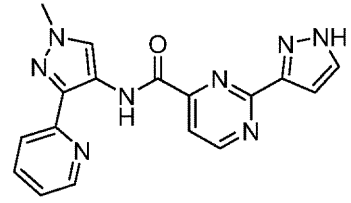
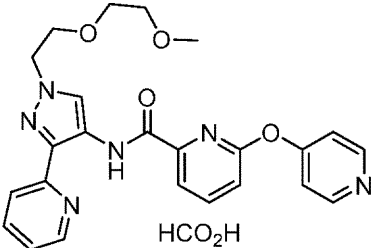
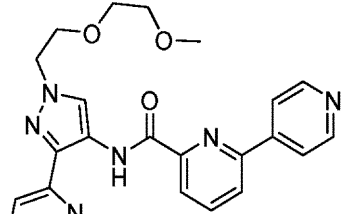
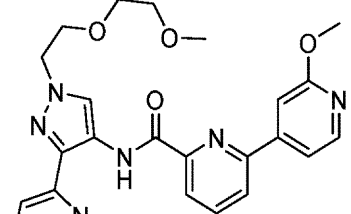
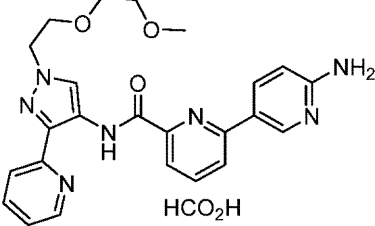
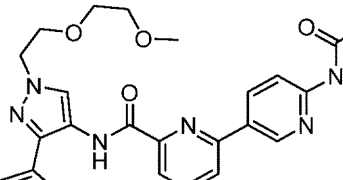
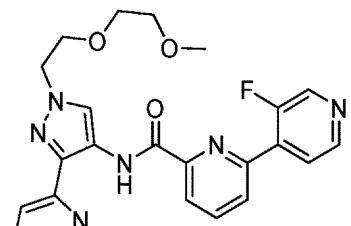
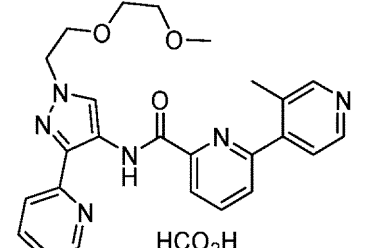
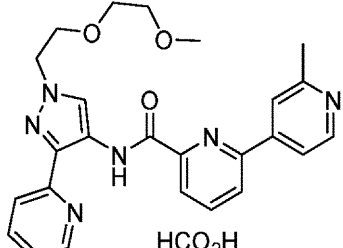
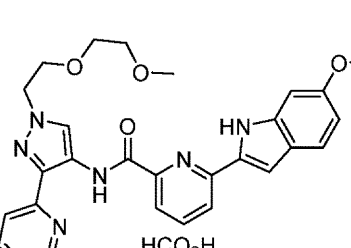
10

20

30

40

50

 <p>I-136</p>	 <p>I-137</p>	 <p>I-138</p>
 <p>I-139</p>	 <p>I-140</p>	 <p>I-141</p>
 <p>I-142</p>	 <p>I-143</p>	 <p>I-144</p>
 <p>I-145</p>	 <p>I-146</p>	 <p>I-147</p>

10

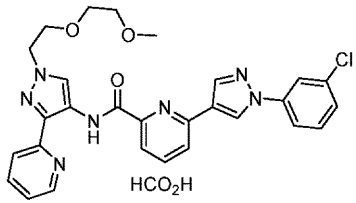
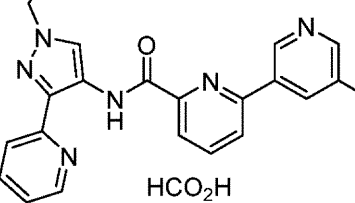
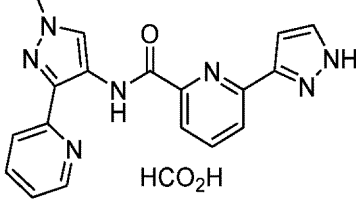
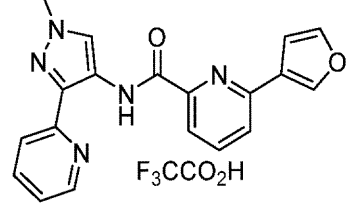
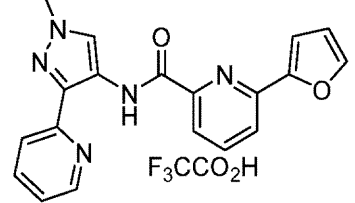
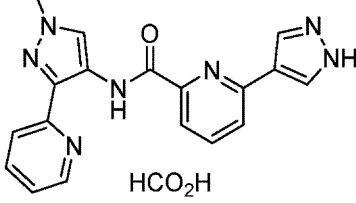
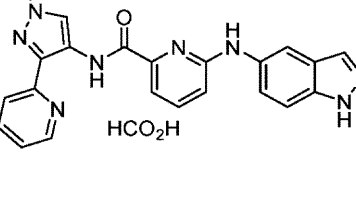
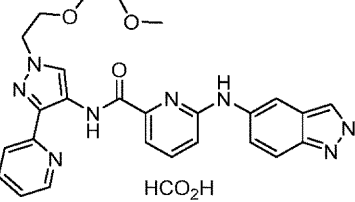
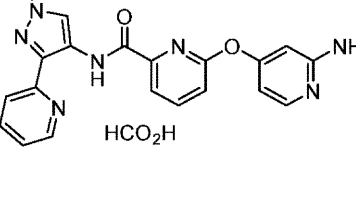
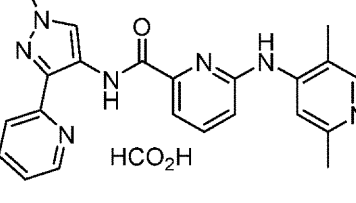
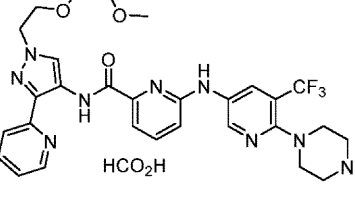
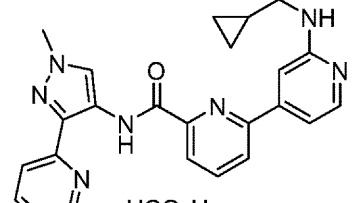
20

30

40

50



 <p>I-148</p>	 <p>I-149</p>	 <p>I-150</p>
 <p>I-151</p>	 <p>I-152</p>	 <p>I-153</p>
 <p>I-154</p>	 <p>I-155</p>	 <p>I-156</p>
 <p>I-157</p>	 <p>I-158</p>	 <p>I-159</p>

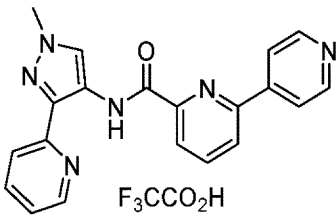
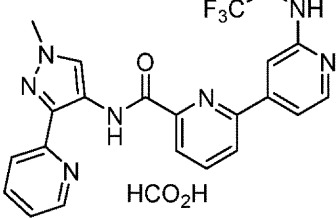
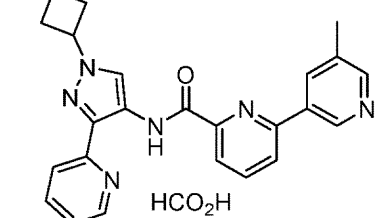
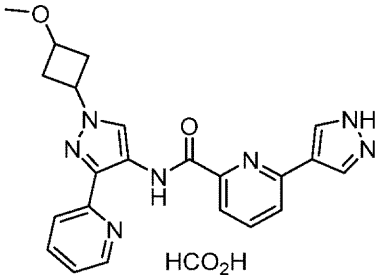
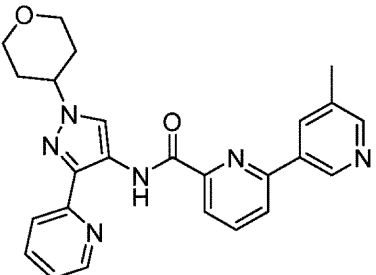
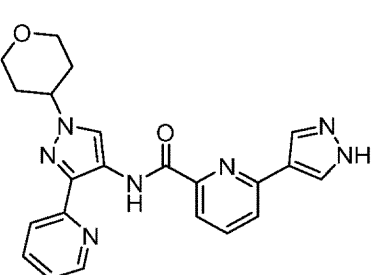
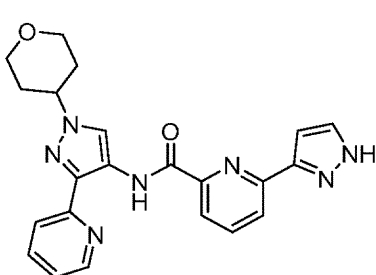
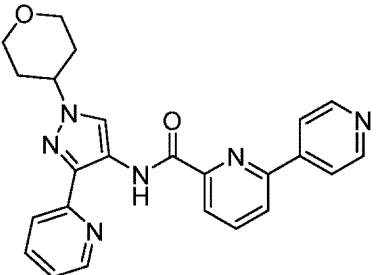
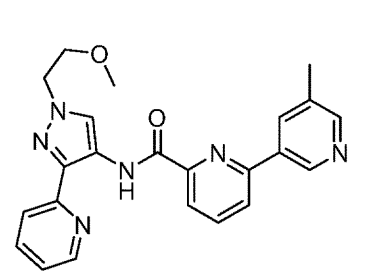
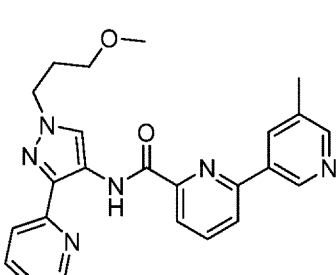
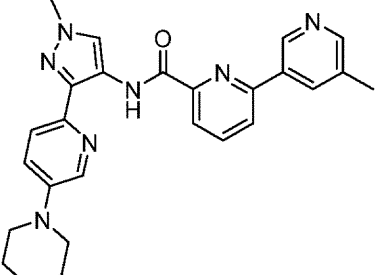
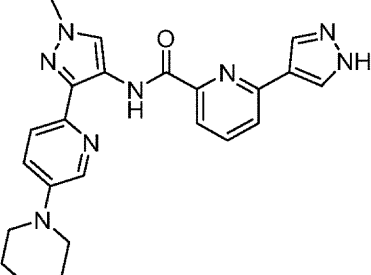
10

20

30

40

50

 <p>I-160</p>	 <p>I-161</p>	 <p>I-162</p>
 <p>I-163</p>	 <p>I-164</p>	 <p>I-165</p>
 <p>I-166</p>	 <p>I-167</p>	 <p>I-168</p>
 <p>I-169</p>	 <p>I-170</p>	 <p>I-171</p>

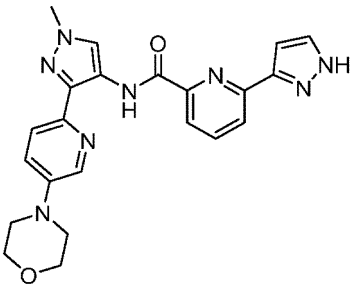
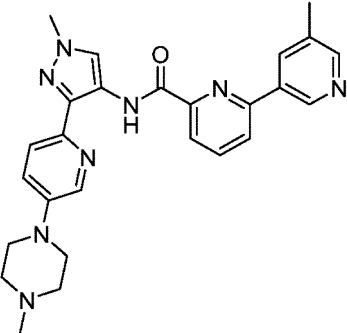
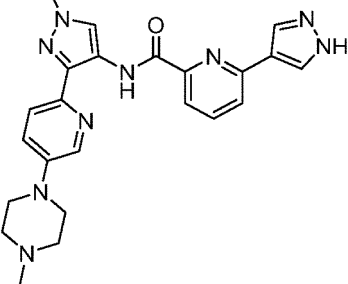
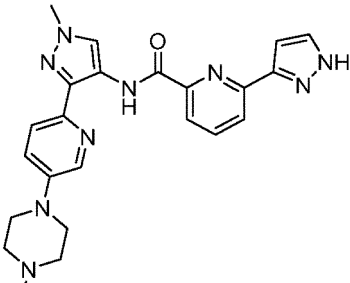
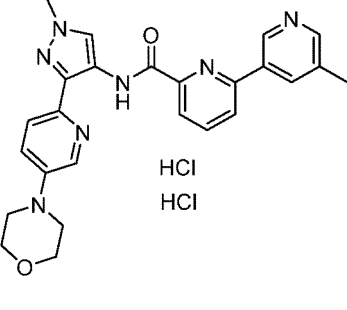
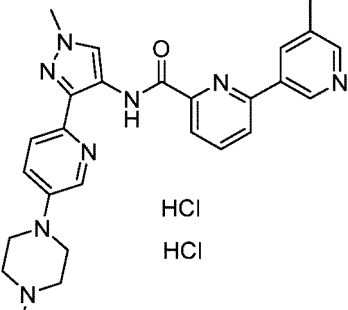
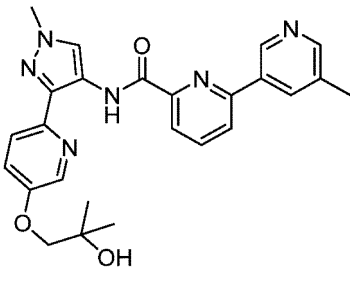
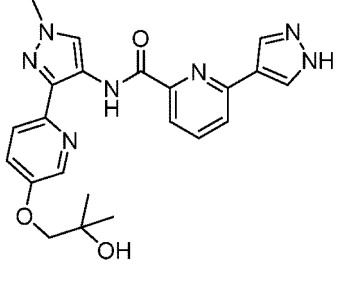
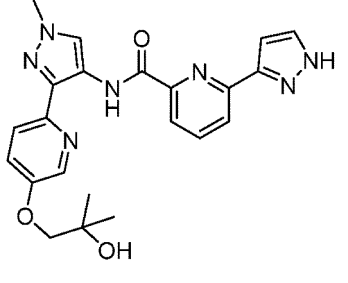
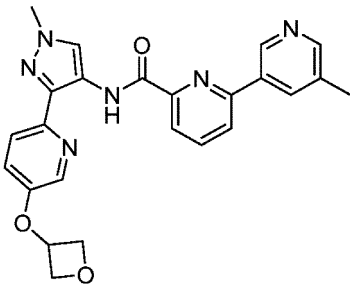
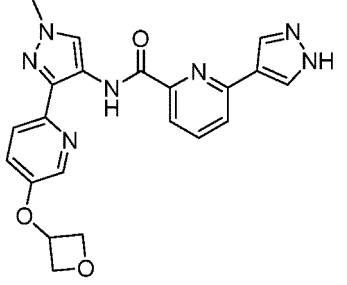
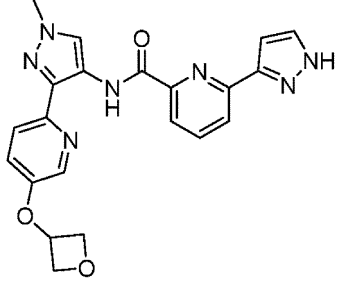
10

20

30

40

50

 I-172	 I-173	 I-174
 I-175	 I-176 HCl HCl	 I-177 HCl HCl
 I-178	 I-179	 I-180
 I-181	 I-182	 I-183

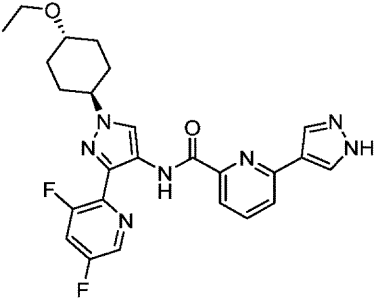
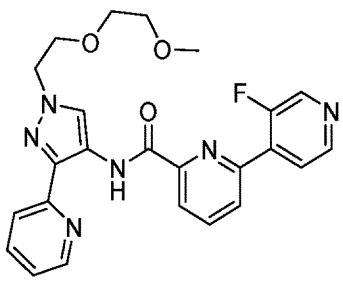
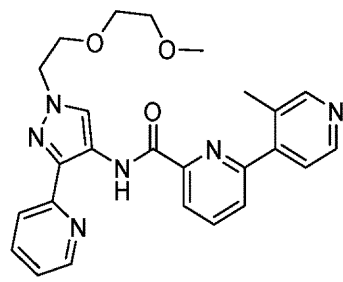
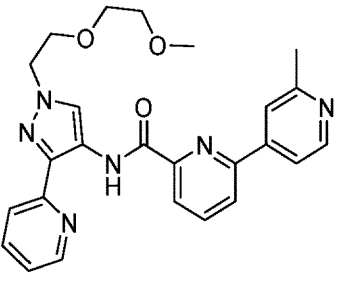
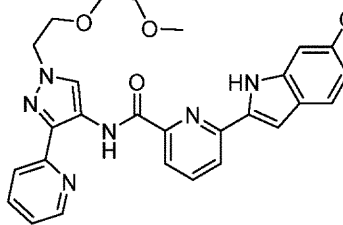
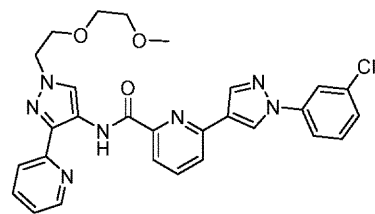
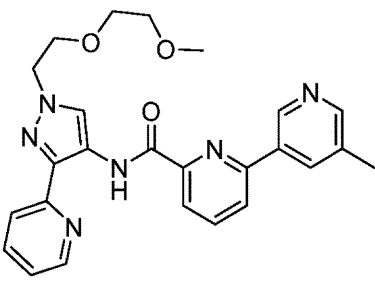
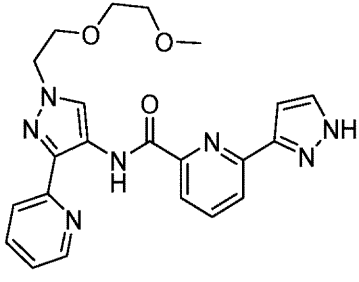
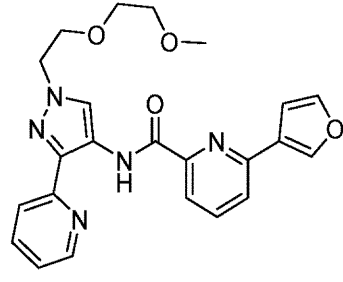
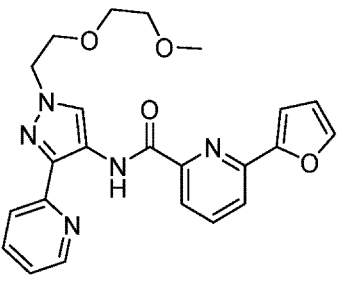
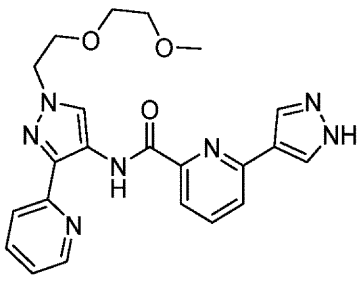
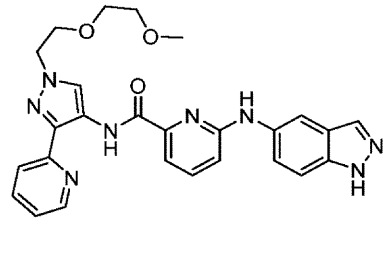
10

20

30

40

50

 I-184	 I-185	 I-186
 I-187	 I-188	 I-189
 I-190	 I-191	 I-192
 I-193	 I-194	 I-195

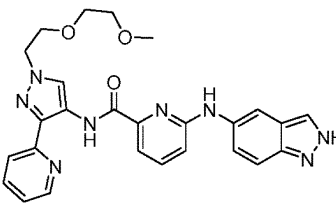
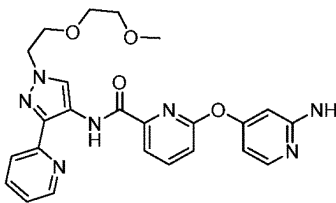
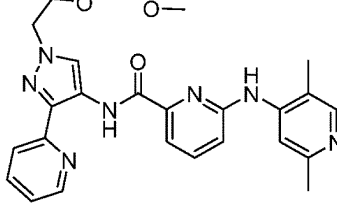
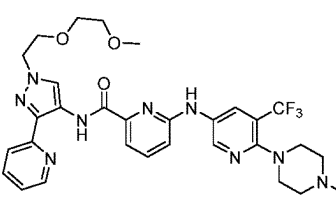
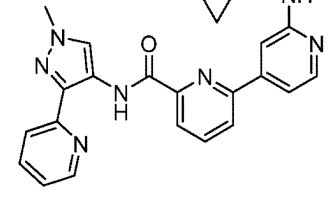
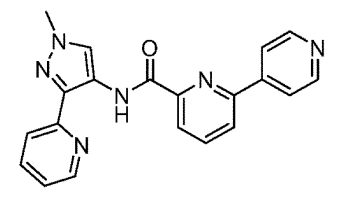
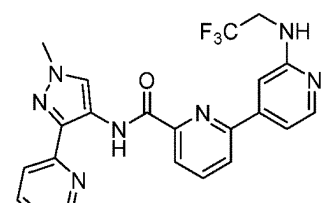
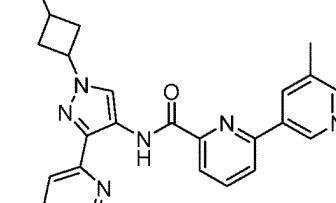
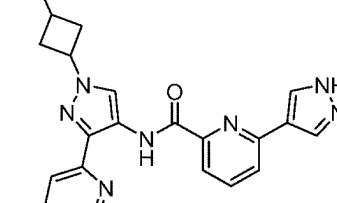
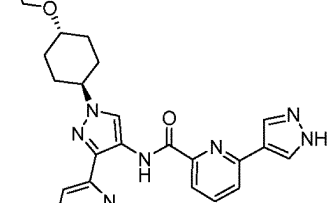
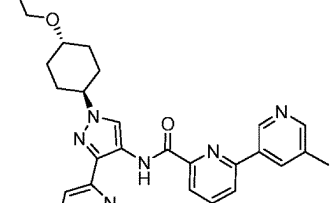
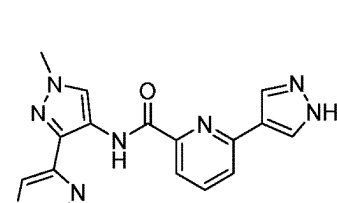
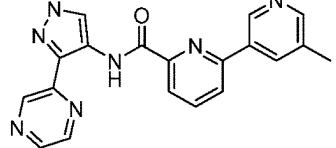
10

20

30

40

50

 <p>I-196</p>	 <p>I-197</p>	 <p>I-198</p>
 <p>I-199</p>	 <p>I-200</p>	 <p>I-201</p>
 <p>I-202</p>	 <p>I-203</p>	 <p>I-204</p>
 <p>I-205</p>	 <p>I-206</p>	 <p>I-207</p>
 <p>I-208</p>		

## 【 0 1 0 8 】

式1～9の1つまたは複数の範囲内の、開示される例示的な化合物としては、以下が挙げられる：

I-1：6-ブromo-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；

I-2：N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；

I-3：5'-フルオロ-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；

10

20

30

40

50

- I-4 : 5'-シアノ-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-5 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(ピリミジン-5-イル)ピコリンアミド ;
- I-6 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-5-イル)ピコリンアミド ;
- I-7 : 6-(3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;
- I-8 : 6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;
- I-9 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;
- I-10 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピロール-2-イル)ピコリンアミド ;
- I-11 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピロール-3-イル)ピコリンアミド ;
- I-12 : 5'-メチル-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-13 : 5'-シクロプロピル-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-14 : 5'-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-15 : 2'-メチル-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-16 : 6'-メチル-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-17 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-(トリフルオロメチル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-18 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2'-(トリフルオロメチル)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-19 : 5'-メトキシ-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-20 : 6'-メトキシ-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-21 : 2'-メトキシ-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-22 : 5'-イソプロポキシ-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-23 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-24 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-25 : 5'-アミノ-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-26 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-(メチルアミノ)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-27 : 5'-(シクロプロピルアミノ)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-28 : 5'-(イソプロピルアミノ)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;

10

20

30

40

50

I-29 : 5'-(tert-ブチルアミノ)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;

I-30 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;

I-31 : 5'-((2-メトキシエチル)アミノ)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;

I-32 : 5'-((シクロプロピルメチル)アミノ)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;

I-33 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;

I-34 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-(メチルスルホンアミド)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;

I-35 : 5'-(ジメチルアミノ)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;

I-36 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-(ピロリジン-1-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;

I-37 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-モルホリノ-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;

I-38 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-(4-メチルピペラジン-1-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;

I-39 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-(メチルスルホニル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;

I-40 : N6-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-5',6-ジカルボキサミド ;

I-41 : N6-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,4'-ビピリジン]-2',6-ジカルボキサミド ;

I-42 : 2'-シアノ-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;

I-43 : 6'-アミノ-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;

I-44 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)ピコリンアミド ;

I-45 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-イル)ピコリンアミド ;

I-46 : 6-(1H-インドール-5-イル)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;

I-47 : 6-(1H-インドール-6-イル)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;

I-48 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-フェニルピコリンアミド ;

I-49 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(m-トリル)ピコリンアミド ;

I-50 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(p-トリル)ピコリンアミド ;

I-51 : 6-(3-メトキシフェニル)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;

I-52 : 6-(4-メトキシフェニル)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;

I-53 : 6-(3-シアノフェニル)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;

10

20

30

40

50

- I-54 : 6-(4-シアノフェニル)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;
- I-55 : 6-(3-フルオロフェニル)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;
- I-56 : 6-(4-フルオロフェニル)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;
- I-57 : 6-(3-アミノフェニル)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;
- I-58 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(3-(メチルアミノ)フェニル)ピコリンアミド ;
- I-59 : 6-(3-(ジメチルアミノ)フェニル)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;
- I-60 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(3-(メチルスルホンアミド)フェニル)ピコリンアミド ;
- I-61 : 6-((1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)-3',6'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-1'(2'H)-カルボン酸 tert-ブチル ;
- I-62 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1',2',3',6'-テトラヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-63 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(ピペリジン-4-イル)ピコリンアミド ;
- I-64 : 6-((1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)-5',6'-ジヒドロ-[2,3'-ビピリジン]-1'(2'H)-カルボン酸 tert-ブチル ;
- I-65 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1',2',5',6'-テトラヒドロ-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-66 : 6-ブromo-N-(3-(5-メトキシピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;
- I-67 : N-(3-(5-メトキシピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-5-イル)ピコリンアミド ;
- I-68 : N-(3-(5-メトキシピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;
- I-69 : N-(3-(5-メトキシピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-メチル-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-70 : 5'-イソプロポキシ-N-(3-(5-メトキシピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-71 : 5'-(イソプロピルアミノ)-N-(3-(5-メトキシピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-72 : N-(1-メチル-3-(ピロリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;
- I-73 : N-(1-メチル-3-(ピペリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;
- I-74 : N-(1-メチル-3-モルホリノ-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;
- I-75 : 5'-メチル-N-(1-メチル-3-(ピロリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-76 : 5'-メチル-N-(1-メチル-3-(ピペリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-77 : 5'-メチル-N-(1-メチル-3-モルホリノ-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-78 : 6-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;

10

20

30

40

50



- I-79 : 6-ブromo-N-(1-イソプロピル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;
- I-80 : N-(1-イソプロピル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;
- I-81 : N-(1-イソプロピル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-メチル-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-82 : 6-ブromo-N-(1-(2-モルホリノエチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;
- I-83 : N-(1-(2-モルホリノエチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;
- I-84 : 5'-メチル-N-(1-(2-モルホリノエチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-85 : 6-ブromo-N-(1-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;
- I-86 : N-(1-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;
- I-87 : 5'-メチル-N-(1-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-88 : N-(1-(2-ヒドロキシエチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-89 : N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(ピリジン-4-イルオキシ)ピコリンアミド ;
- I-90 : N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-91 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2'-オキソ-1',2'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-92 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6'-オキソ-1',6'-ジヒドロ-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-93 : N-(1-メチル-3-(ピラジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-94 : N-(3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-95 : N-(1-(2-メトキシエチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-96 : 2'-メトキシ-N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-97 : 6'-アミノ-N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-98 : 6'-アセトアミド-N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-99 : 2'-メトキシ-N-(1-メチル-3-(ピラジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-100 : N-(1-メチル-3-(ピラジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-101 : N-(1-メチル-3-(ピラジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-102 : 6'-アセトアミド-N-(1-メチル-3-(ピラジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-103 : 2'-(ベンジルオキシ)-N-(1-メチル-3-(ピラジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;

10

20

30

40

50

I-104 : N-(1-(2-(ジエチルアミノ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;

I-105 : N-(1-メチル-3-(ピラジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド 塩酸塩 ;

I-106 : N-(3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド 塩酸塩 ;

I-107 : N-(1-(2-メトキシエチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド 塩酸塩 ;

I-108 : N-(1-(2-ヒドロキシエチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド 塩酸塩 ;

I-109 : 5-(1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ニコチンアミド ;

I-110 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[3,4'-ビピリジン]-5-カルボキサミド ;

I-111 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[3,3'-ビピリジン]-5-カルボキサミド ;

I-112 : N-(1-(オキセタン-3-イル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;

I-113 : 6-プロモ-N-(1-(オキセタン-3-イル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;

I-114 : 5'-メチル-N-(1-(オキセタン-3-イル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;

I-115 : 5'-(メチルスルホンアミド)-N-(1-(オキセタン-3-イル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;

I-116 : N-(1-(オキセタン-3-イル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;

I-117 : N-(1-(オキセタン-3-イル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-3-イル)ピコリンアミド ;

I-118 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-((1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-2-カルボキサミド ;

I-119 : ナトリウム (メチルスルホニル)(6-((1-(オキセタン-3-イル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)-[2,3'-ビピリジン]-5'-イル)アミド ;

I-120 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(5-メチルピリジン-3-イル)ピリミジン-2-カルボキサミド ;

I-121 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(5-メチルピリジン-3-イル)ピラジン-2-カルボキサミド ;

I-122 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピラジン-2-カルボキサミド ;

I-123 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-3-イル)ピラジン-2-カルボキサミド ;

I-124 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-カルボキサミド ;

I-125 : N-(1-(1,3-ジヒドロキシプロパン-2-イル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;

I-126 : N-(1-(1,3-ジヒドロキシプロパン-2-イル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-メチル-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;

I-127 : N-(1-(1,3-ジヒドロキシプロパン-2-イル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;

I-128 : 4-((1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-カルボキサミド ;

10

20

30

40

50

I-129 : 4-((3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-カルボキサミド ;

I-130 : 5'-イソプロボキシ-N-(1-(オキセタン-3-イル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;

I-131 : 5'-フルオロ-N-(1-(オキセタン-3-イル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;

I-132 : N-(1-(オキセタン-3-イル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-(トリフルオロメチル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;

I-133 : N6-(1-(オキセタン-3-イル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-5',6-ジカルボキサミド ;

I-134 : 6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(1-(オキセタン-3-イル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;

I-135 : 6-((1-(オキセタン-3-イル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)-[2,3'-ビピリジン]-5'-カルボン酸 ;

I-136 : 6-(3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-(1-(オキセタン-3-イル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;

I-137 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド ;

I-138 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1H-ピラゾール-3-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド ;

I-139 : N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(ピリジン-4-イルオキシ)ピコリンアミド ギ酸塩 ;

I-140 : N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ギ酸塩 ;

I-141 : 2'-メトキシ-N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ギ酸塩 ;

I-142 : 6'-アミノ-N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ギ酸塩 ;

I-143 : 6'-アセトアミド-N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ギ酸塩 ;

I-144 : 3'-フルオロ-N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ギ酸塩 ;

I-145 : N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-3'-メチル-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ギ酸塩 ;

I-146 : N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2'-メチル-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ギ酸塩 ;

I-147 : 6-(6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ギ酸塩 ;

I-148 : 6-(1-(3-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ギ酸塩 ;

I-149 : N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-メチル-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ギ酸塩 ;

I-150 : N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-3-イル)ピコリンアミド ギ酸塩 ;

I-151 : 6-(フラン-3-イル)-N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド 2,2,2-トリフルオロ酢酸塩 ;

I-152 : 6-(フラン-2-イル)-N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド 2,2,2-トリフルオロ酢酸塩 ;

I-153 : N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ギ酸塩 ;

10

20

30

40

50

- I-154 : 6-((1H-インダゾール-5-イル)アミノ)-N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ギ酸塩 ;
- I-155 : 6-((2H-インダゾール-5-イル)アミノ)-N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ギ酸塩 ;
- I-156 : 6-((2-アミノピリジン-4-イル)オキシ)-N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ギ酸塩 ;
- I-157 : 6-((2,5-ジメチルピリジン-4-イル)アミノ)-N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ギ酸塩 ;
- I-158 : N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-((6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピコリンアミド ギ酸塩 ; 10
- I-159 : 2'-((シクロプロピルメチル)アミノ)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ギ酸塩 ;
- I-160 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド 2,2,2-トリフルオロ酢酸塩 ;
- I-161 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2'-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ギ酸塩 ;
- I-162 : N-(1-(3-メトキシシクロブチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-メチル-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ギ酸塩 ;
- I-163 : N-(1-(3-メトキシシクロブチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ギ酸塩 ; 20
- I-164 : 5'-メチル-N-(3-(ピリジン-2-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-165 : 6-(1H-ピラゾール-4-イル)-N-(3-(ピリジン-2-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;
- I-166 : 6-(1H-ピラゾール-3-イル)-N-(3-(ピリジン-2-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;
- I-167 : N-(3-(ピリジン-2-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-168 : N-(1-(2-メトキシエチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-メチル-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ; 30
- I-169 : N-(1-(3-メトキシプロピル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-メチル-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-170 : 5'-メチル-N-(1-メチル-3-(5-モルホリノピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-171 : N-(1-メチル-3-(5-モルホリノピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;
- I-172 : N-(1-メチル-3-(5-モルホリノピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-3-イル)ピコリンアミド ;
- I-173 : 5'-メチル-N-(1-メチル-3-(5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ; 40
- I-174 : N-(1-メチル-3-(5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;
- I-175 : N-(1-メチル-3-(5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-3-イル)ピコリンアミド ;
- I-176 : 5'-メチル-N-(1-メチル-3-(5-モルホリノピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド 二塩酸塩 ;
- I-177 : 5'-メチル-N-(1-メチル-3-(5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド 二塩酸塩 ;
- I-178 : N-(3-(5-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-
- 50

- ピラゾール-4-イル)-5'-メチル-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-179 : N-(3-(5-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;
- I-180 : N-(3-(5-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-3-イル)ピコリンアミド ;
- I-181 : 5'-メチル-N-(1-メチル-3-(5-(オキセタン-3-イルオキシ)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-182 : N-(1-メチル-3-(5-(オキセタン-3-イルオキシ)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;
- I-183 : N-(1-メチル-3-(5-(オキセタン-3-イルオキシ)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-3-イル)ピコリンアミド ; 10
- I-184 : N-(3-(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-((1r,4r)-4-エトキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;
- I-185 : 3'-フルオロ-N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-186 : N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-3'-メチル-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-187 : N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2'-メチル-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-188 : 6-(6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ; 20
- I-189 : 6-(1-(3-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;
- I-190 : N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-メチル-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-191 : N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-3-イル)ピコリンアミド ;
- I-192 : 6-(フラン-3-イル)-N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;
- I-193 : 6-(フラン-2-イル)-N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ; 30
- I-193 : 6-(フラン-2-イル)-N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;
- I-194 : N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;
- I-195 : 6-((1H-インダゾール-5-イル)アミノ)-N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;
- I-196 : 6-((2H-インダゾール-5-イル)アミノ)-N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;
- I-197 : 6-((2-アミノピリジン-4-イル)オキシ)-N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ; 40
- I-198 : 6-((2,5-ジメチルピリジン-4-イル)アミノ)-N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;
- I-199 : N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-((6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピコリンアミド ;
- I-200 : 2'-((シクロプロピルメチル)アミノ)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;
- I-201 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ; 50

I-202 : N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2'-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;

I-203 : N-(1-(3-メトキシシクロブチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-メチル-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;

I-204 : N-(1-(3-メトキシシクロブチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;

I-205 : N-(1-((1*r*,4*r*)-4-エトキシシクロヘキシル)-3-(ピラジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;

I-206 : N-(1-((1*r*,4*r*)-4-エトキシシクロヘキシル)-3-(ピラジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-メチル-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ;

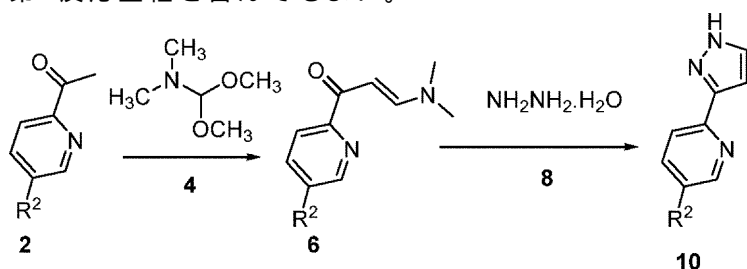
I-207 : N-(1-メチル-3-(ピラジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ; または

I-208 : 5'-メチル-N-(1-メチル-3-(ピラジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド。

【0109】

#### B. 合成

開示されるアミド化合物は、以下に例示されるように、また有機合成の分野の当業者であれば理解するように調製することができる。例示的な合成は、スキーム1による以下の第1反応工程を含んでもよい。

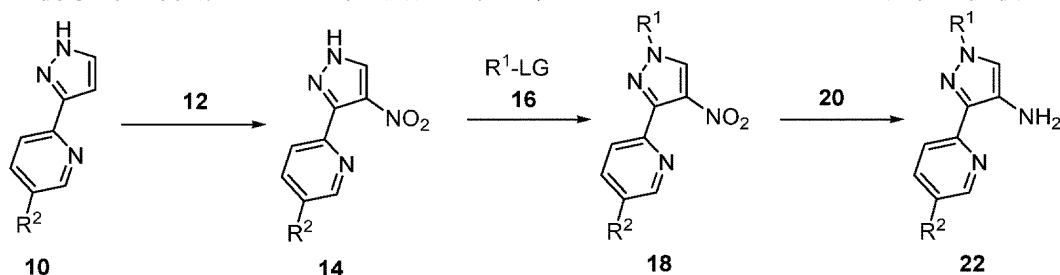


スキーム1

約85 ~ 約130 等の適切な反応温度で、アセチル化合物2はジメチルホルムアミド ジメチルアセタール4と反応して、中間体化合物6を形成する。次いで、中間体化合物6はヒドラジン水和物8と反応してピラゾール化合物10を形成する。反応は、適切な溶媒、例えば、エタノール、メタノールまたはイソプロパノール等のアルコール中で行われ、典型的には、加熱、例えば加熱還流される。

【0110】

例示的な合成における第2反応工程は、スキーム2にしたがって以下に提供される。



スキーム2

化合物10は、適切なニトロ化試薬または試薬12の混合物を用いてニトロ化されて、化合物14を形成する。適切なニトロ化条件は、任意で硫酸の存在下、化合物10を発煙硝酸等の硝酸と反応させることを含む。典型的には、化合物10および硝酸が、互いに対してゆっくりと添加される。氷浴等を用いた冷却を、約0 ~ 50 未満、0 ~ 20 、または0

～10 等の適切な範囲内に反応温度を維持するために使用してもよい。添加が完了した後、反応は、反応が実質的に完了するまで進められ、反応を促進するために室温に温まることを許容してもよい。任意で、さらなるニトロ化試薬、またはニトロ化試薬の混合物を、完了に向かうように反応を促進するために加えてもよい。次いで、反応は、例えば、水および/または氷の添加等によってクエンチされ、生成物が分離されるか、または水溶液から抽出され、必要に応じて精製される。本明細書に開示されるいずれの反応からも生成物を精製するのに適切な精製技術としては、これらに限定されないが、結晶化、蒸留および/またはクロマトグラフィーが挙げられる。

#### 【0111】

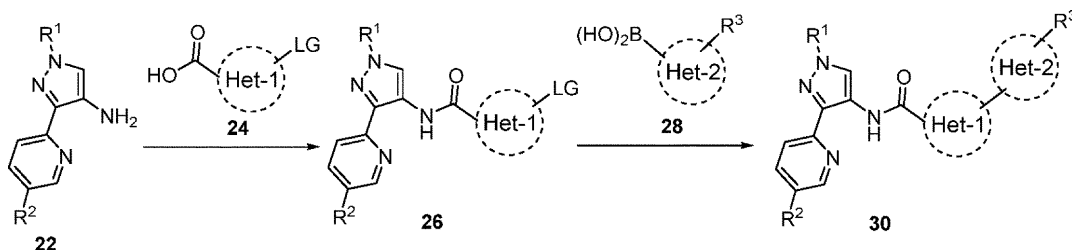
引き続きスキーム2を参照すると、次いで、化合物14は化合物16と反応して化合物18を形成する。化合物16は、所望のR<sup>1</sup>部分および適切な脱離基であるLGを含む。適切な脱離基としては、化合物14へのR<sup>1</sup>部分の付加を促進するための脱離基としての役割を果たすであろう任意の基が挙げられる。適切な脱離基としては、これらに限定されないが、ハロゲン、典型的にはブロモ、クロロまたはヨード、およびトシレートまたはメシレート基が挙げられる。化合物14を、適切な溶媒中において典型的には塩基の存在下で、化合物16と反応させる。適切な溶媒としては、非プロトン性溶媒等の反応を促進するであろう任意の溶媒が挙げられる。適切な溶媒としては、これらに限定されないが、DMF（ジメチルホルムアミド）、THF（テトラヒドロフラン）、DMSO（ジメチルスルホキシド）、アセトニトリル、ジクロロメタンおよびクロロホルム等の塩素化溶媒、DMA（ジメチルアセトアミド）、ジオキサン、N-メチルピロリドン、またはそれらの組み合わせが挙げられる。適切な塩基としては、水素化物、典型的には水素化ナトリウム、または炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、もしくは炭酸セシウム等の炭酸塩等の反応を促進する任意の塩基が挙げられる。反応は、室温で進めてもよいし、または反応混合物を、必要に応じて、例えば50、100 に、またはそれより高い温度に加熱してもよい。次いで、化合物18は、反応混合物から単離され、必要に応じて精製される。

#### 【0112】

次いで、化合物18を、ニトロ部分をアミンへと還元するのに適切な還元剤20と反応させる。適切な還元剤としては、これらに限定されないが：パラジウム触媒等の触媒の存在下での水素ガス；任意でニッケル触媒等の触媒の存在下での水素化ホウ素ナトリウム等のホウ化水素；酢酸中の亜鉛金属；または水中もしくは水と酸の中の鉄粉末が挙げられる。ある特定の態様において、水素ガスは、パラジウム炭素触媒と組み合わせて、かつ酢酸エチルまたはメタノール等の適切な溶媒中で使用される。いくつかの態様において、還元剤および/または技術の組み合わせが使用される。例えば、還元が、第一の還元剤および/または技術を含む第一の方法を用いて最初に行われてもよいが、これは生成物の混合物をもたらす。第一の方法は、繰り返されてもよく、および/または第二の還元剤および/または技術を含む第二の方法が行われてもよい。LC-MS、TLCまたはHPLC等の分析技術によって示されるように、反応が完了したら、生成物化合物22は単離され、必要に応じて精製される。

#### 【0113】

例示的な反応順序の第3工程は、スキーム3にしたがって以下に提供される。



スキーム3

化合物22は、カルボン酸24と反応してアミド26を形成する。カルボン酸24は、任意の適

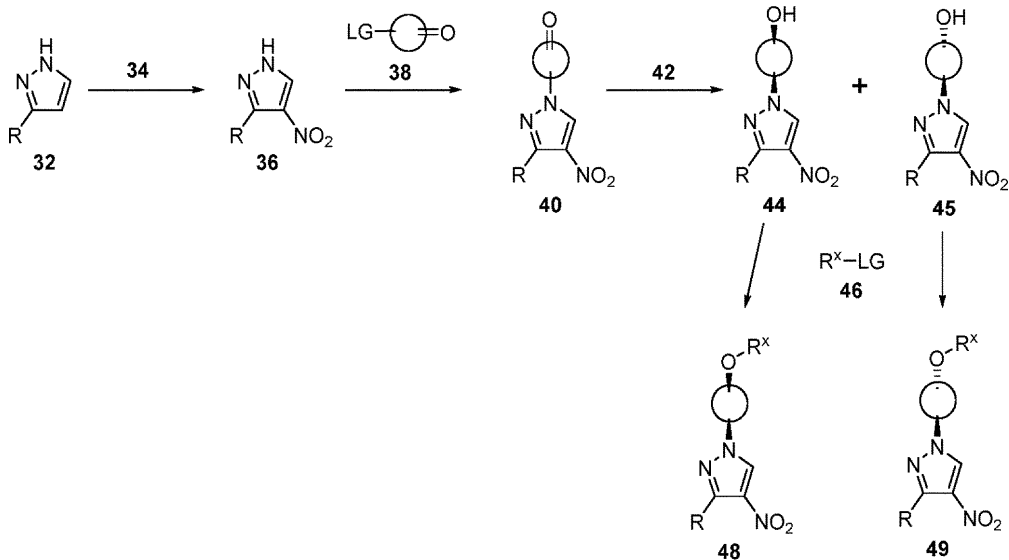
切な方法によって活性化され、次いでアミド22と反応し得る。適切な活性化方法としては、これらに限定されないが：例えば、塩化チオニルでの処理による酸塩化物の形成；1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスファート (HATU) およびジイソプロピルエチルアミン (DIPEA) 等の塩基での処理；カルボニルジイミダゾール (CDI) での処理による；またはジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) もしくは1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (EDC) 等のカルボジイミドでの処理等によるものが挙げられる。

#### 【0114】

次いで、2つの環の間の結合を形成するのに適切な任意のカップリング反応を用いて、アミド26は、化合物28と結合して化合物30を形成する。スキーム3の例において、化合物28を用いたボロン酸カップリングが示され、ここで化合物26上の脱離基LGは、典型的にプロモまたはヨードである。他の適切なカップリング官能基としては、トリアルキルスズまたはボロン酸エステルが挙げられる。カップリング反応は、典型的には、適切な触媒の存在下で進行する。ボロン酸カップリングでは、触媒は、典型的には、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ 、 $\text{Pd}[\text{P}(\text{Ph})_3]_2\text{Cl}_2$ 、酢酸パラジウムおよびトリフェニルホスフィン、またはテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)等のパラジウム触媒である。反応は、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムまたは炭酸セシウム等の塩基の存在下で行われ、ジオキサン、ジオキサン/水またはDME (ジメトキシエタン) / エタノール / 水等の適切な溶媒または溶媒混合物中で行われる。反応は、完了に向かうように反応を促進するために、適切な温度で、例えば室温より高く、選択された溶媒の沸点までの範囲内の温度に、例えば50 ~ 125、典型的には、約100 の温度で加熱されてもよく、および / もしくは1時間 ~ 3日間、6時間 ~ 24時間、または12時間 ~ 18時間等の適切な期間にわたって攪拌され得る。次いで、化合物30は、反応混合物から単離され、適切な技術によって精製される。

#### 【0115】

代替的な例示的合成は、スキーム4にしたがって、以下の第1反応工程を含み得る。



化合物32は、適切なニトロ化試薬または試薬の混合物である34を用いてニトロ化され、化合物36を形成する。適切なニトロ化条件は、任意で硫酸の存在下、化合物32を発煙硝酸等の硝酸と反応させることを含む。典型的には、化合物32および硝酸が、互いに対してゆっくりと添加される。氷浴等を用いる冷却を、約0 ~ 50 未満、0 ~ 20、または0 ~ 10 等の適切な範囲内に反応温度を維持するために使用してもよい。添加が完了した後、反応は、反応が実質的に完了するまで進められ、反応を促進するために室温に温まることを許容してもよい。任意で、さらなるニトロ化試薬、またはニトロ化試薬の混合物を、完了に向かうように反応を促進するために加えてもよい。次いで、反応は、水および



／または氷の添加等によってクエンチされ、生成物が分離されるか、または水相から抽出され、必要に応じて精製される。本明細書に開示されるいずれの反応からの生成物も精製するのに適切な精製技術としては、これらに限定されないが、結晶化、蒸留および／またはクロマトグラフィーが挙げられる。

【0116】

引き続きスキーム4を参照すると、次いで、化合物36は、化合物38と反応して化合物40を形成する。化合物38は、例としてシクロブチル環、シクロペンチル環、またはシクロヘキシル環を含む、一般式を参照して論じられるような所望の環、および適切な脱離基LGを含む。適切な脱離基としては、化合物36への環の付加を促進するための脱離基としての役割を果たすであろう任意の基が挙げられる。適切な脱離基としては、これらに限定されないが、ハロゲン、典型的にはブロモ、クロロまたはヨード、およびトシレートまたはメシレート基が挙げられる。化合物36を、適切な溶媒中であらび典型的には塩基の存在下で、化合物38と反応させる。適切な溶媒としては、非プロトン性溶媒等の反応を促進するであろう任意の溶媒が挙げられる。適切な溶媒としては、これらに限定されないが、DMF、THF、DMSO、アセトニトリル、ジクロロメタンおよびクロロホルム等の塩素化溶媒、DMA、ジオキサン、N-メチルピロリドン、またはそれらの組み合わせが挙げられる。適切な塩基としては、水素化物、典型的には水素化ナトリウム、または炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、もしくは炭酸セシウム等の炭酸塩等の反応を促進する任意の塩基が挙げられる。反応は、室温で進めてもよいし、または反応混合物を、必要に応じて、例えば室温より高く、選択された溶媒の沸点までの範囲内の温度に、例えば50、100に、またはそれより高い温度に加熱してもよい。次いで、化合物40は、反応混合物から単離され、必要に応じて精製される。

10

20

【0117】

次いで、化合物40は、カルボニル部分をヒドロキシル基へと還元するのに適切な還元剤42と反応する。適切な還元剤としては、これらに限定されないが、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、または水素化アルミニウムリチウムが挙げられる。反応は、アルコール等の反応を促進するのに適切な溶媒中、特にメタノールまたはエタノール、THFまたはジエチルエーテル中で行われる。反応は、室温で進めてもよいし、または反応混合物を、例えば室温より高く、選択された溶媒の沸点までの温度に、例えば50、100に、またはそれより高い温度に加熱してもよい。あるいは、反応混合物を、必要に応じて、例えば20未満、10未満、0未満に冷却してもよい。LC-MS、TLCまたはHPLC等の分析技術によって示されるように、反応が完了したら、生成物化合物44は単離され、必要に応じて、カラムクロマトグラフィー等の適切な技術によって精製される。あるいは、またはさらに、化合物45を単離してもよい。

30

【0118】

任意で、化合物44、および／または化合物45は、化合物46と反応して、化合物48および／または化合物49を形成し得る。化合物46は、所望のR<sup>x</sup>部分および適切な脱離基LGを含む。適切な脱離基としては、化合物44および／または化合物45へのR<sup>x</sup>部分の付加を促進するための脱離基としての役割を果たすであろう任意の基が挙げられる。適切な脱離基としては、これらに限定されないが、ハロゲン、典型的にはブロモ、クロロまたはヨード、およびトシレートまたはメシレート基が挙げられる。化合物44/45を、適切な溶媒中であらび典型的には塩基または他の試薬または反応を促進する試薬の存在下で、化合物46と反応させる。適切な溶媒としては、非プロトン性溶媒等の反応を促進する任意の溶媒が挙げられる。適切な溶媒としては、これらに限定されないが、DMF、THF、DMSO、アセトニトリル、ジクロロメタンおよびクロロホルム等の塩素化溶媒、DMA、ジオキサン、N-メチルピロリドン、またはそれらの組み合わせが挙げられる。反応を促進する適切な塩基または試薬としては、これらに限定されないが、銀トリフラート、2,6-di-t-ブチルピリジン、水素化ナトリウム、またはそれらの組み合わせが挙げられる。典型的には、化合物46は、反応物混合物にゆっくりと添加される。氷浴等による冷却を、約0～50未満、0～20、または0～10等の適切な範囲内に反応温度を維持するために使用してもよ

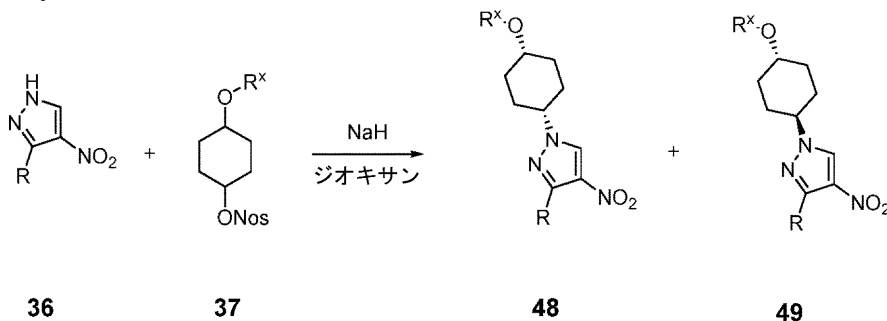
40

50

い。46の添加が完了した後、反応は、反応が実質的に完了するまで進められ、室温に温まることを許容してもよいし、または反応を促進するために反応を、室温より高く、選択された溶媒の沸点までの範囲内の温度に、例えば50、100に、またはそれより高い温度に加熱してもよい。LC-MS、TLCまたHPLC等の分析技術によって示されるように、反応が完了したら、生成物化合物48および/または化合物49は単離され、必要に応じて、カラムクロマトグラフィー等の適切な技術によって精製される。

【0119】

化合物48および/または化合物49への別の例示的な合成ルートが、スキーム5に示される。



スキーム5

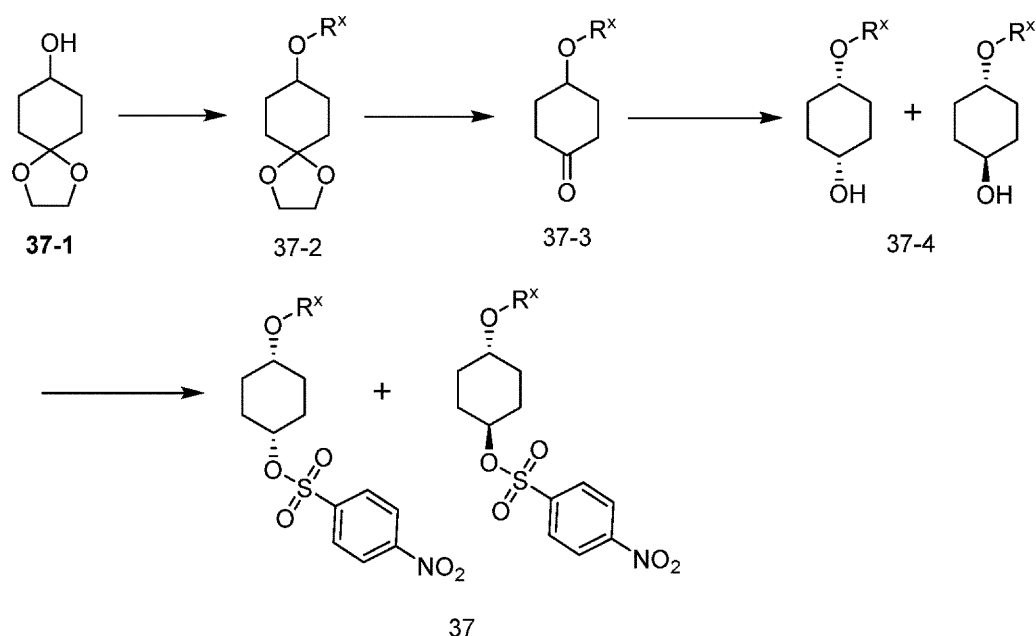
スキーム5を参照すると、化合物36を冷却しながら適切な溶媒に溶解させ、水素化ナトリウム等の塩基で処理する。適切な溶媒としては、これらに限定されないが、1,4-ジオキサン、THF、DMF、アセトニトリル、エーテル、またはそれらの組み合わせ等の非プロトン性溶媒が挙げられる。4-ニトロベンゼンスルホン脱離基（ノシル、またはNos）を有するシクロヘキシル化合物37が添加され、反応が、室温より高く、選択された溶媒の沸点までの範囲内の温度等の、反応を促進するのに適切な温度で、例えば50～200またはそれより高い温度、典型的には90～150で加熱される。反応は、振とうまたは攪拌等によりかき混ぜられる。追加の化合物37が、完了に向かうように反応を促進するために、必要に応じて添加されてもよい。

【0120】

反応混合物は、重炭酸ナトリウム溶液の添加等によりクエンチされ、生成物を、酢酸エチルまたはクロロホルム等の有機溶媒に抽出する。化合物48および49は、クロマトグラフィーまたはトリチュレーション等の、任意の適切な技術、または技術の組み合わせにより分離され、および/または精製され得る。

【0121】

4-ニトロベンゼンスルホン化合物37は、スキーム6にしたがう例示的な合成ルートにしたがって調製してもよい。



スキーム6

スキーム6を参照すると、最初に、1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-オール 37-1は、適切な溶媒中で水素化ナトリウムまたはカリウム tert-ブトキシド等の塩基で処理され、次いでR<sup>x</sup>-LGで処理されて化合物37-2を形成する。ここで、LGは、塩化物、臭化物、ヨウ化物、トシラートまたはメシラート等の脱離基である。適切な溶媒としては、これらに限定されないが、THF、DMF、アセトニトリル、ジオキサン、エーテル、またはそれらの組み合わせ等の非プロトン性溶媒等が挙げられる。反応が実質的に完了するまで進んだ後、HCl等の酸性水溶液を添加して反応をクレンチし、化合物37-3を形成させた。

【0122】

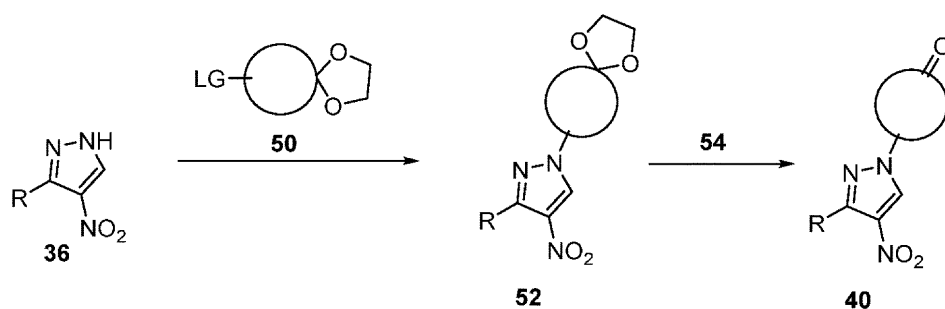
次いで、化合物37-3は、還元剤で処理されて化合物37-4を形成する。化合物37-4は、実質的に1つの異性体であり得るか、または化合物37-4は、シス異性体およびトランス異性体の混合物であってもよく、いくつかの態様において、化合物37-4は、シス異性体：トランス異性体の約2：1混合物を含む。還元剤は、カルボニル部分をアルコール部分に還元することができる任意の作用物質であり得る。適切な還元剤としては、これらに限定されないが、水素化アルミニウムリチウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、ボラン-THF、または水素化ホウ素ナトリウム等の水素化ホウ素試薬が挙げられる。反応を促進するために適切な溶媒としては、これらに限定されないが、THF、エーテル、またはそれらの組み合わせが挙げられる。

【0123】

次いで、化合物37-4は、塩基の存在下、4-ニトロベンゼンスルホニルクロリド（ノシル）で処理され、化合物37を形成する。塩基は、反応を促進する任意の適切な塩基であり得、トリメチルアミン、1,4-ジアザビスクロ[2.2.2]オクタン（DABCO）、ピリジン、またはヒューニッヒ塩基等の有機塩基；または炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、もしくは炭酸セシウム等の炭酸塩等の無機塩基であり得る。反応は、適切な溶媒中、典型的には非プロトン性溶媒、例えばピリジン、THF、またはジクロロメタンもしくはクロロホルム等の塩素化溶媒中で進められてもよい。化合物37は、実質的に1つの異性体であり得るか、または化合物37は、異性体の混合物であってもよい。異性体の比率は、クロマトグラフィーまたはトリチュレーション等の適切な技術により変化し得る。いくつかの態様において、異性体の比率は、トリチュレーションにより約8：1のシスとトランスに変更される。

【0124】

あるいは、化合物40は、スキーム7にしたがう例示的な合成ルートにしたがって調製してもよい。



スキーム7

10

スキーム7を参照すると、化合物36は、化合物50と反応して化合物52を形成する。化合物50は、シクロブチル環、シクロペンチル環またはシクロヘキシル環等の所望の環、適切な脱離基LG、およびアセタールまたはケタール等の保護されたカルボニル部分を含む。上記例示において、環状ケタール部分が示される。適切な脱離基は、化合物36への環の付加を促進するための脱離基としての役割を果たすであろう任意の基を含み、かつこれらに限定されないが、ハロゲン、典型的にはブロモ、クロロまたはヨード、およびトシレートまたはメシレート基が含まれる。化合物36は、適切な溶媒中で、典型的には塩基の存在下、化合物50と反応する。適切な溶媒としては、非プロトン性溶媒等の反応を促進する任意の溶媒が挙げられる。適切な溶媒としては、これらに限定されないが、DMF、THF、DMSO、アセトニトリル、ジクロロメタンおよびクロロホルム等の塩素化溶媒、DMA、ジオキサン、N-メチルピロリドン、またはそれらの組み合わせが挙げられる。適切な塩基としては、水素化物、典型的には水素化ナトリウム、または炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、もしくは炭酸セシウム等の炭酸塩等の反応を促進するであろう任意の塩基が挙げられる。反応は室温で進められてもよく、または反応混合物を、必要に応じて、例えば室温より高く、選択された溶媒の沸点までの範囲内の温度で、例えば50、100で、またはそれより高い温度で加熱してもよい。次いで、化合物52は反応混合物から単離され、必要に応じて、カラムクロマトグラフィー等の適切な技術によって精製される。

20

## 【0125】

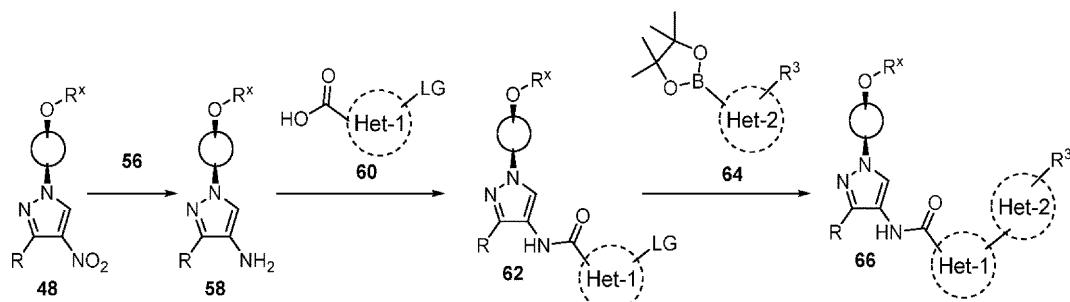
次いで、化合物52は、適切な試薬54と反応して化合物40を形成する。試薬54は、保護基を除去する、および/またはカルボニル部分を形成するのに適切な任意の試薬であり得る。スキーム5に示される例示的な合成において、保護基は環状ケタールであり、適切な試薬54としては、これらに限定されないが、ピリジニウム・トシレート (PPTS)、パラトルエンスルホン酸、塩酸、または酢酸が挙げられる。反応は、アセトン、THF、酢酸、水、またはそれらの組み合わせ等の反応を促進するのに適切な溶媒または溶媒の混合物中で行われる。反応は室温で進められてもよく、または反応混合物を、必要に応じて、例えば室温より高く、選択された溶媒の沸点までの範囲内の温度で、例えば50、100、またはそれより高い温度で加熱してもよい。次いで、化合物40は反応混合物から単離され、必要に応じて、カラムクロマトグラフィー等の適切な技術によって精製される。

30

## 【0126】

例示的な反応順序の第2工程は、スキーム8にしたがって以下に提供される。

40



スキーム 8

10

## 【 0 1 2 7 】

化合物48を、ニトロ部分をアミンに還元するのに適切な還元試薬56と反応させる。所望の生成物がヒドロキシル部分を含むある特定の態様において、化合物44は、化合物48の代わりに使用され得る。適切な還元剤としては、これらに限定されないが：パラジウム触媒等の触媒の存在下での水素ガス；任意でニッケル触媒等の触媒の存在下での水素化ホウ素ナトリウム等のホウ化水素；酢酸中の亜鉛金属；または水中もしくは水と酸の中の鉄粉末が挙げられる。ある特定の態様において、炭素触媒上のパラジウムの存在下で、かつ酢酸エチルまたはメタノール等の適切な溶媒中で、水素ガスが使用される。いくつかの態様において、還元剤および／または技術の組み合わせが用いられる。例えば、還元が、第一の還元剤および／または技術を含む第一の方法を用いて最初に行われてもよいが、これは生成物の混合物をもたらす。第一の方法は、繰り返されてもよく、および／または第二の還元剤および／または技術を含む第二の方法が行われてもよい。LC-MS、TLCまたはHPLC等の分析技術によって示されるように、反応が完了したら、生成物化合物58は単離され、必要に応じて精製される。

20

## 【 0 1 2 8 】

化合物58は、カルボン酸60と反応してアミド62を形成する。カルボン酸60は、任意の適切な方法により活性化され、次いで化合物58のアミン官能基と反応する。適切な活性化方法としては、これらに限定されないが：例えば、塩化チオニルでの処理による酸塩化物の形成；1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスファート (HATU) およびジイソプロピルエチルアミン (DIPEA) 等の塩基での処理；カルボニルジイミダゾール (CDI) での処理による；またはジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) もしくは1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (EDC) 等のカルボジイミドでの処理等によるものが挙げられる。

30

## 【 0 1 2 9 】

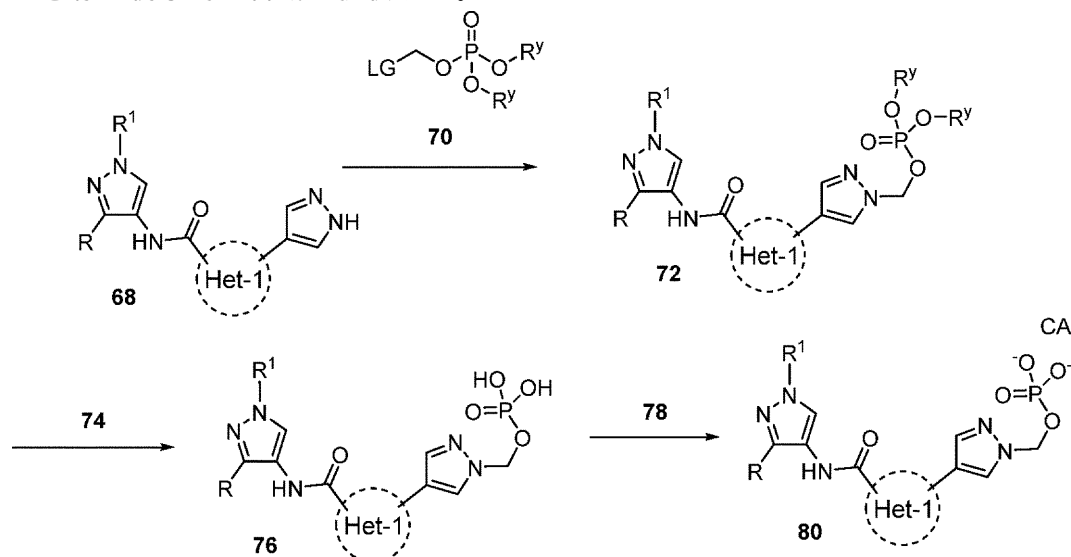
次いで、化合物62は、2つの環の間の結合を形成するのに適切な任意のカップリング反応を用いて化合物64と連結して化合物66を形成する。上記例において、ボロン酸エステルカップリングが示され、ここで化合物62上の脱離基LGは、典型的にプロモまたはヨードである。他の適切なカップリング官能基としては、トリアルキルスズまたはボロン酸が挙げられる。カップリング反応は、典型的には、適切な触媒の存在下で進行する。ボロン酸エステルまたはボロン酸カップリングでは、触媒は、典型的には、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ 、 $\text{Pd}[\text{P}(\text{Ph})_3]_2\text{Cl}_2$ 、酢酸パラジウムおよびトリフェニルホスフィン、またはテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)等のパラジウム触媒である。反応は、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムまたは炭酸セシウム等の塩基の存在下で行われ、ジオキサン、ジオキサン/水またはDME/エタノール/水等の適切な溶媒または溶媒混合物中で行われる。反応は、完了に向かうように反応を促進するために、適切な温度で、例えば50 ~ 125 °Cで、典型的には、約100 °Cの温度で加熱されてもよく、および／または1時間~3日間、6時間~24時間、または12時間~18時間等の適切な期間にわたって攪拌され得る。次いで、化合物66は、反応混合物から単離され、適切な技術によって精製される。

40

## 【 0 1 3 0 】

50

ある特定に態様は、ホスファート部分を含んでもよい。スキーム9は、特定のこのような態様の例示的な合成を提供する。



スキーム9

化合物68は、化合物70と反応して化合物72を形成する。化合物70は、所望のR<sup>y</sup>部分および適切な脱離基LGを含む。典型的なR<sup>y</sup>部分としては、脂肪族に限定されないが、例えばアルキル等、典型的には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルまたはt-ブチル；アリール；ヘテロ脂肪族；または複素環式が挙げられる。2つのR<sup>y</sup>部分は、同じでも、または異なってもよい。適切な脱離基としては、これらに限定されないが、ハロゲン、典型的にはブロモ、クロロまたはヨード、およびトシレートまたはメシレート基が挙げられる。化合物68は、適切な溶媒中および典型的には塩基の存在下で、化合物70と反応する。適切な溶媒としては、非プロトン性溶媒等の反応を促進する任意の溶媒が挙げられる。適切な溶媒としては、これらに限定されないが、DMF、THF、DMSO、アセトニトリル、ジクロロメタンおよびクロロホルム等の塩素化溶媒、DMA、ジオキサン、N-メチルピロリドン、またはそれらの組み合わせが挙げられる。適切な塩基としては、水素化物、典型的には水素化ナトリウム、または炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、もしくは炭酸セシウム等の炭酸塩等の反応を促進するであろう任意の塩基が挙げられる。反応は室温で進められてもよく、または反応混合物を、必要に応じて、例えば室温より高く、選択された溶媒の沸点までの範囲内の温度で、例えば50、100で、またはそれより高い温度で加熱してもよい。次いで、化合物72は反応混合物から単離され、必要に応じて精製される。

#### 【0131】

次いで、化合物72は、化合物74と反応して化合物76を形成する。化合物74は、化合物76における酸部分を形成するのに適切な任意の化合物であり得る。化合物74は、トリフルオロ酢酸、塩酸、または臭化水素酸等の酸性試薬であってもよく、または水酸化ナトリウム、水酸化リチウムまたは水酸化カリウム等の塩基試薬であってもよい。適切な溶媒としては、これらに限定されないが、ジクロロメタンおよびクロロホルム等の塩素化溶媒、メタノールおよびエタノール等のアルコール、水、またはそれらの組み合わせが挙げられる。反応は室温で進められてもよく、または反応混合物を、必要に応じて、例えば室温より高く、選択された溶媒の沸点までの範囲内の温度で、例えば50、100で、またはそれより高い温度で加熱してもよい。また、反応混合物を、必要に応じて、例えば20未満、10未満、0未満またはそれより低い温度に冷却してもよい。LC-MS、TLCまたはHPLC等の分析技術によって示されるように、反応が完了したら、生成物化合物76は単離され、必要に応じて適切な技術により、例えば、適切な溶媒または溶媒系中で、攪拌または超音波処理等のかき混ぜにより精製される。適切な溶媒または溶媒系としては、これらに限定されないが、アセトン/水、アセトン、ジエチルエーテル、またはアルコール/水が挙

げられる。

【0132】

次いで、化合物76は、化合物78と反応して塩化合物80を形成する。化合物78は、塩化合物80のための適切な対イオン(Cl<sup>-</sup>)を提供するであろう任意の化合物、例えば、水酸化カルシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、アンモニア、トリメチルアミン、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、またはリシンまたはアルギニン等のアミノ酸であり得る。当業者であれば、対イオンCl<sup>-</sup>がNa<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>、Li<sup>+</sup>、またはNH<sub>4</sub><sup>+</sup>におけるような単一の正電荷を有する場合、化合物80は2個のCl<sup>-</sup>イオンを含むであろうが、その一方、対イオンCl<sup>-</sup>が、Cl<sup>2+</sup>におけるような2個の正電荷を有する場合、化合物80は1個のCl<sup>-</sup>イオンを含むであろうことを当業者は理解するであろう。

10

【0133】

C. 治療剤の組み合わせ

本発明のアミド化合物を、単独で、互いに組み合わせて、または他の確立された治療法の補助剤として、もしくはそれらと組み合わせて用いてもよい。別の局面において、本発明の化合物を、処置中の障害または状態のために有用な他の治療剤との組み合わせで用いてもよい。これらの化合物は、同時、任意の順で逐次、同じ投与経路により、または異なる経路により投与してもよい。

【0134】

いくつかの態様において、第二の治療剤は、鎮痛剤、抗生物質、抗凝固剤、抗体、抗炎症剤、免疫抑制剤、グアニル酸シクラーゼCアゴニスト、腸分泌促進剤、抗ウイルス剤、抗がん剤、抗真菌剤、またはその組み合わせである。抗炎症剤は、ステロイドまたは非ステロイド性抗炎症剤であってもよい。一定の態様において、非ステロイド性抗炎症剤は、アミノサリチル酸類、シクロオキシゲナーゼ阻害剤、ジクロフェナク、エトドラク、ファモチジン、フェンプロフェン、フルルピプロフェン、ケトプロフェン、ケトロラク、イブプロフェン、インドメタシン、メクロフェナム酸、メフェナム酸、メロキシカム、ナムブメトン(nambumetone)、ナプロキセン、オキサプロジン、ピロキシカム、サルサレート、スリンダク、トルメチン、またはその組み合わせから選択される。いくつかの態様において、免疫抑制剤は、メルカプトプリン、コルチコステロイド、アルキル化剤、カルシニューリン阻害剤、イノシン1リン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤、抗リンパ球グロブリン、抗胸腺細胞グロブリン、抗T細胞抗体、またはその組み合わせである。1つの態様において、抗体はインフリキシマブである。

20

30

【0135】

いくつかの態様において、本化合物を他の抗がんまたは細胞毒性剤と共に用いてもよい。様々なクラスの抗がんおよび抗新生物化合物には、アルキル化剤、抗代謝剤、BCL-2阻害剤、ピンカアルキロイド(alkyloids)、タキサン、抗生物質、酵素、サイトカイン、白金配位錯体、プロテアソーム阻害剤、置換尿素、キナーゼ阻害剤、ホルモンおよびホルモンアンタゴニスト、ならびに低メチル化剤、例えば、アザシチジンおよびデシタピンなどのDNMT阻害剤が含まれるが、それらに限定されない。例示的アルキル化剤には、メクロロタミン(mechlorothamine)、シクロホスファアミド、イフォスファミド、メルファラン、クロラムブシル、エチレンイミン、メチルメラミン、アルキルスルホネート(例えば、ブスルファン)、およびカルムスチンが含まれるが、それらに限定されない。例示的抗代謝剤には、例として、葉酸類縁体メトトレキセート；ピリミジン類縁体フルオロウラシル、シトシンアルビノシド(cytosine arbinoside)；プリン類縁体メルカプトプリン、チオグアニン、およびアザチオプリンが含まれるが、それらに限定されない。例示的ピンカアルキロイドには、例として、ピンブラスチン、ピンクリスチン、パクリタキセル、およびコルヒチンが含まれるが、それらに限定されない。例示的抗生物質には、例として、アクチノマイシンD、ダウノルビシン、およびブレオマイシンが含まれるが、それらに限定されない。抗新生物剤として有効な例示的酵素には、L-アスパラギナーゼが含まれる。例示的配位化合物には、例として、シスプラチンおよびカルボプラチンが含まれるが、それらに限定されない。例示的ホルモンおよびホルモン関連化合物には、アドレノコル

40

50

チコステロイドプレドニソンおよびデキサメタゾン；アロマターゼ阻害剤アミノグルテチミド、ホルメスタン、およびアナストロゾール；プロゲステロン化合物ヒドロキシプロゲステロンカプロン酸エステル、メドロキシプロゲステロン；ならびに抗エストロゲン化合物タモキシフェンが含まれるが、それらに限定されない。

【0136】

これらおよび他の有用な抗がん化合物は、Merck Index, 13th Ed. (O'Neil M. J. et al., ed.) Merck Publishing Group (2001)およびGoodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition, Brunton L.L. ed., Chapters 60-63, McGraw Hill, (2011)に記載されており、これらはいずれも参照により本明細書に組み入れられる。

10

【0137】

本開示の阻害剤との組み合わせで用いることができるCTLA 4抗体の中には、Bristol-Myers SquibbによりYERVOY(登録商標)として市販されているイピリムマブがある。

【0138】

組み合わせのための他の化学療法剤には、チェックポイント経路阻害剤などの免疫腫瘍学薬剤、例えば、ニボルマブおよびランプロリズマブなどのPD-1阻害剤、ならびにペンブロリズマブ、MEDI-4736およびMPDL3280A/RG7446などのPD-L1阻害剤が含まれる。本明細書において開示する化合物との組み合わせのためのさらなるチェックポイント阻害剤には、BMS-986016 (MDX-1408)などの抗LAG-3剤が含まれる。

【0139】

本開示の阻害剤との組み合わせのためのさらなる化学療法剤には、ヒト化モノクローナル抗体エロツズマブ (BMS-901608)などの抗SLAMF7剤、抗KIRモノクローナル抗体リリルマブ (BMS-986015)などの抗KIR剤、および完全ヒトモノクローナル抗体ウレルマブ (BMS-663513)などの抗CD137剤が含まれる。

20

【0140】

本発明の化合物と組み合わせで有用なさらなる抗増殖化合物には、例として、成長因子受容体に対する抗体 (例えば、抗Her2)；ならびにインターフェロン- $\alpha$  およびインターフェロン- $\gamma$ 、インターロイキン-2、およびGM-CSFなどのサイトカインが含まれるが、それらに限定されない。

【0141】

本アミド化合物と組み合わせで有用なさらなる化学療法剤には、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、マリゾミブなどのプロテアソーム阻害剤が含まれる。

30

【0142】

特に悪性病変を処置する際に、本開示の化合物と組み合わせで有用なキナーゼ阻害剤の例には、イブルチニブなどのBtk阻害剤、パルボシクリブなどのCDK阻害剤、アフアチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、ラパチニブ、オシメルチニブおよびバンデチニブなどのEGFR阻害剤、トラメチニブなどのMek阻害剤、ダブラフェニブ、ソラフェニブおよびベムラフェニブなどのRaf阻害剤、アキシチニブ、レンバチニブ、ニンテダニブ、パゾパニブなどのVEGFR阻害剤、ボスチニブ、ダサチニブ、イマチニブおよびニロチニブなどのBCR-Abl阻害剤、ホスタマチニブなどのSyk阻害剤、ならびにルキソリチニブなどのJAK阻害剤が含まれる。他の態様において、第二の治療剤は下記のいずれかから選択してもよい：

40

鎮痛剤 - モルヒネ、フェンタニル、ヒドロモルフォン、オキシコドン、コデイン、アセトアミノフェン、ヒドロコドン、ブプレノルフィン、トラマドール、ベンラファキシン、フルピルチン、メペリジン、ペントゾシン、デキストロモラミド、ジピパノン；

抗生物質 - アミノグリコシド (例えば、アミカシン、ゲンタマイシン、カナマイシン、ネオマイシン、ネチルマイシン、トブラマイシン、およびパロマイシン)、カルバペネム (例えば、エルタペネム、ドリベネム、イミベネム、シラスタチン、およびメロベネム)、セファロsporin (例えば、セファドロキシル、セファゾリン、セファロチン、セファレキシン、セファクロール、セファマンドール、セフォキシチン、セフプロジル、セフロキ

50



シム、セフィキシム、セフジニル、セフジトレン、セフォペラゾン、セフォタキシム、セフポドキシム、セフタジジム、セフチブテン、セフチゾキシム、セフトリアキソン、セフェピム、およびセフォピプロール (cefobiprole) )、グリコペプチド (例えば、テイコプラニン、バンコマイシン、およびテラバンシン)、リンコサミド (例えば、クリンダマイシンおよびインコマイシン (incomysin) )、リボペプチド (例えば、ダブトマイシン)、マクロライド (アジスロマイシン、クラリスロマイシン、ジリスロマイシン、エリスロマイシン、ロキシスロマイシン、トロレアンドマイシン、テリスロマイシン、およびスベクチノマイシン)、モノバクタム (例えば、アズトレオナム)、ニトロフラン (例えば、フラゾリドンおよびニトロフランチン)、ペニシリン (penicillins) (例えば、アモキシシリン、アンピシリン、アズロシリン、カルベニシリン、クロキサシリン、ジクロキサシリン、フルクロキサシリン、メズロシリン、メチシリン、ナフシリン、オキサシリン、ペニシリンG、ペニシリンV、ピペラシリン、テモシリン、およびチカルシリン)、ペニシリン組合せ (例えば、アモキシシリン/クラブラン酸、アンピシリン/スルバクタム、ピペラシリン/タゾバクタム、およびチカルシリン/クラブラン酸)、ポリペプチド (例えば、バシトラシン、コリスチン、およびポリミキシンB)、キノロン (例えば、シプロフロキサシン、エノキサシン、ガチフロキサシン、レボフロキサシン、ロメフロキサシン、モキシフロキサシン、ナリジクス酸、ノルフロキサシン、オフロキサシン、トロバフロキサシン、グレパフロキサシン、スパルフロキサシン、およびテマフロキサシン)、スルホンアミド (例えば、マフェニド、スルホンアミドクリソイジン、スルファセタミド、スルファジアジン、スルファジアジン銀、スルファメチゾール、スルファメトキサゾール、スルファニルイミド、スルファサラジン、スルフイソキサゾール、トリメトプリム、およびトリメトプリム-スルファメトキサゾール (sulfamethoxazole) )、テトラサイクリン (例えば、デメクロサイクリン、ドキシサイクリン、ミノサイクリン、オキシテトラサイクリン、およびテトラサイクリン)、抗ミコプラクテリア化合物 (例えば、クロファジミン、ダブソン、カブレオマイシン、シクロセリン、エタンブトール、エチオナミド、イソニアジド、ピラジニアミド、リファンピシン (リファンピン)、リファブチン、リファペンチン、およびストレプトマイシン)、ならびにアルスフェナミン、クロラムフェニコール、ホスホマイシン、フシジン酸、リネゾリド、メトロニダゾール、ムピロシン、プラテンシマイシン、キヌプリシン (quinuprisin) /ダルフォプリスチン、リファキシミン、チアンフェニコール、チゲサイクリン、およびチニダゾール；

10

20

30

抗体 - 抗TNF- 抗体、例えば、インフリキシマブ (Remicade(商標))、アダリムマブ、ゴリムマブ、セルトリズマブ；抗B細胞抗体、例えば、リツキシマブ；抗IL-6抗体、例えば、トシリズマブ；抗IL-1抗体、例えば、アナキンラ；抗PD-1および/または抗PD-L1抗体、例えば、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ビディリズマブ、BMS-936559、MPDL3280A、AMP-224、MEDI4736；イクセキズマブ、プロダルマブ、オフアツムマブ、シルクマブ、クレノリキシマブ、クラザキウマブ (clazakiumab)、フェザキヌマブ、フレチクマブ (fletikumab)、マブリリムマブ、オクレリズマブ、サリルマブ、セクキヌマブ、トラリズマブ、ザノリムマブ；

抗凝固剤 - ワルファリン (Coumadin(商標))、アセノクマロール、フェンプロクモン、アトロメンチン、フェニンジオン、ヘパリン、フォンダパリヌクス、イドラパリヌクス、リバロキサバン、アピキサバン、ヒルジン、レビルジン、ビバリルジン、アルガトロバン、ダビガトラン、キシメラガトラン、パトロキソピン、ヘメンチン (hementin)；

40

抗炎症剤 - ステロイド、例えば、ブデソニド、非ステロイド性抗炎症剤、例えば、アミノサリチル酸類 (例えば、スルファサラジン、メサラミン、オルサラジン、およびバルサラジド)、シクロオキシゲナーゼ阻害剤 (ロフェコキシブ、セレコキシブなどのCOX-2阻害剤)、ジクロフェナク、エトドラク、ファモチジン、フェノプロフェン、フルルビプロフェン、ケトプロフェン、ケトロラク、イブプロフェン、インドメタシン、メクロフェナム酸、メフェナム酸、メロキシカム、ナムブメトン (nambumetone)、ナプロキセン、オキサプロジン、ピロキシカム、サルサラート、スリンダク、トルメチン；

免疫抑制剤 - メルカプトプリン；デキサメサゾン、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、メ

50

チルプレドニゾロンおよびプレドニゾロンなどのコルチコステロイド、シクロホスファミドなどのアルキル化剤、シクロスポリン、シロリムスおよびタクロリムスなどのカルシニューリン阻害剤、ミコフェノール酸、ミコフェノール酸モフェチルおよびアザチオプリンなどのイノシンーリン酸デヒドロゲナーゼ（IMPDH）の阻害剤、ならびに様々な抗体（例えば、抗リンパ球グロブリン（ALG）、抗胸腺細胞グロブリン（ATG）、モノクローナル抗T細胞抗体（OKT3））および放射線照射を含む、細胞免疫を抑制する一方で受容者の液性免疫応答を無傷に保つよう設計された薬剤。アザチオプリンは現在Salix Pharmaceuticals, Inc.から商標名Azasanで入手可能；メルカプトプリンは現在Gate Pharmaceuticals, Inc.から商標名Purinetholで入手可能；プレドニゾンおよびプレドニゾロンは現在Roche Laboratories, Inc.から入手可能；メチルプレドニゾロンは現在Pfizerから入手可能；シロリムス（ラパマイシン）は現在Wyeth-Ayerstから商標名Rapamuneで入手可能；タクロリムスは現在Fujisawaから商標名Prografで入手可能；シクロスポリンは現在Novartisから商標名SandimmuneおよびAbbottから商標名Gengrafで入手可能；ミコフェノール酸モフェチルおよびミコフェノール酸などのIMPDH阻害剤は現在Rocheから商標名CellceptおよびNovartisから商標名Myforticで入手可能；アザチオプリンは現在Glaxo Smith Klineから商標名Imuranで入手可能；かつ抗体は現在Ortho Biotechから商標名Orthoclone、Novartisから商標名Simulect（バシリキシマブ）およびRocheから商標名Zanapax（daclizumab）で入手可能；および  
グアニル酸シクラーゼ-C受容体アゴニストまたは腸の分泌促進物質 - 例えば、リナクロチド、Linzessの名前で販売。

#### 【0143】

これらの様々な薬剤は、薬物の市販の形態に添付の処方情報に明記されている通り（同様に、The Physician's Desk Referenceの2006年版の処方情報も参照されたい）、それらの標準または一般的用量に従って用いることができ、前記開示は参照により本明細書に組み入れられる。

#### 【0144】

#### D. アミド化合物を含む組成物

開示するアミド化合物を、単独で、任意の組み合わせで、および少なくとも1つの第二の治療剤との組み合わせで、またはそれに対して補助的に用いてもよく、またさらに、アミド化合物、および少なくとも1つの第二の治療剤を、対象に投与するための組成物を形成するのに有用な任意の適切な添加物との組み合わせで用いてもよい。添加物は、対象への送達のために組成物を希釈する、製剤の加工を容易にする、製剤に好都合な材料特性を提供する、送達デバイスからの分散を容易にする、製剤を安定化する（例えば、抗酸化剤または緩衝剤）、製剤に好ましい、または快い味または堅さを提供するためなどの、様々な目的のために、薬学的組成物中に含むことができる。典型的な添加物には、例として：薬学的に許容される賦形剤；薬学的に許容される担体；ならびに/または補助剤、例えば単糖、二糖、および多糖、糖アルコールおよび他のポリオール、例えばラクトース、グルコース、ラフィノース、メレチトース、ラクチトール、マルチトール、トレハロース、スクロース、マンニトール、デンプン、もしくはその組み合わせ；界面活性剤、例えばソルビトール、ジホスファチジルコリン、およびレシチン；増量剤；緩衝剤、例えばリン酸およびクエン酸緩衝剤；抗粘着剤、例えばステアリン酸マグネシウム；結合剤、例えば糖類（スクロースおよびラクトースなどの二糖を含む）、多糖（例えばデンプン、セルロース、微結晶セルロース、セルロースエーテル（例えばヒドロキシプロピルセルロース）、ゼラチン、合成ポリマー（例えばポリビニルピロリドン、ポリアルキレングリコール）；コーティング（例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース、シェラック、トウモロコシタンパク質ゼイン、およびゼラチンを含むセルロースエーテル）；放出補助剤（例えば腸溶コーティング）；崩壊剤（例えばクロスポビドン、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、およびデンプングリコール酸ナトリウム）；充填剤（例えばリン酸水素カルシウム、植物油、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、ソルビトール、炭酸カルシウム、およびステアリン酸マグネシウム）；香料および甘味料（例えばミント、チ

ェリー、アニス、ピーチ、アプリコットまたはリコリス、ラズベリー、およびバニラ；滑沢剤（例えば、タルクまたはシリカに代表される鉱物、植物性ステアリン、ステアリン酸マグネシウムまたはステアリン酸に代表される脂肪）；保存剤（例えばビタミンA、ビタミンE、ビタミンC、パルミチン酸レチニル、およびセレンウムに代表される抗酸化剤、システイン及びメチオニンに代表されるアミノ酸、クエン酸およびクエン酸ナトリウム、メチルパラベンおよびプロピルパラベンに代表されるパラベン）；着色剤；圧縮補助剤；乳化剤；カプセル化剤；ゴム；造粒剤；ならびにその組み合わせが含まれるが、それらに限定されない。

【0145】

### III. 使用方法

#### A. 疾患/障害

開示されるアミド化合物、ならびにその組み合わせおよび/または組成物は、様々な疾患および/または障害を改善、治療または予防するのに使用され得る。特定の態様において、アミド化合物、アミド化合物の組み合わせまたはその組成物は、インターロイキン-1受容体関連キナーゼ（IRAK）経路の障害が治療的に有用である状態を治療するために有用であり得る。いくつかの態様において、化合物は、IRAK1、IRAK2、IRAK3、IRAK4、またはそれらの組み合わせ等のIRAKタンパク質を直接障害する。ある特定の態様において、開示されるアミド化合物は、自己免疫疾患、炎症性障害、心血管疾患、神経障害、神経変性障害、アレルギー性疾患、喘息、膵炎、多臓器不全、腎疾患、血小板凝集、がん、移植、精子運動能、赤血球欠乏、移植片拒絶、肺損傷、呼吸器疾患、虚血状態、ならびに細菌およびウイルス感染症を、治療、予防または改善するために有用である。

【0146】

いくつかの態様において、アミド化合物、アミド化合物の組み合わせ、またはその組成物を、アレルギー性疾患、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、I型糖尿病、炎症性腸疾患、胆汁性肝硬変、ブドウ膜炎、多発性硬化症、クローン病、潰瘍性大腸炎、水疱性類天疱瘡、サルコイドーシス、乾癬、自己免疫性筋炎、ウェゲナー肉芽腫症、魚鱗癬、グレーブス眼症または喘息を処置または予防するために用いてもよい。

【0147】

アミド化合物、アミド化合物の組み合わせ、またはその組成物は、骨髄に関連する免疫調節障害または臓器移植片拒絶もしくは移植片対宿主病を改善、処置または予防するためにも有用であり得る。本化合物で処置し得る炎症および免疫調節障害の例には、臓器もしくは組織の移植、移植による移植片対宿主病；関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、橋本甲状腺炎、多発性硬化症、全身性硬化症、重症筋無力症、I型糖尿病、ブドウ膜炎、後部ブドウ膜炎、アレルギー性脳脊髄炎、糸球体腎炎や、リウマチ熱および感染後糸球体腎炎を含む感染後自己免疫疾患を含む自己免疫症候群、炎症性および過剰増殖性皮膚疾患、乾癬、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎、湿疹性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、扁平苔癬、天疱瘡、水疱性類天疱瘡、表皮水疱症、じん麻疹、血管浮腫、血管炎、紅斑、皮膚好酸球増加症、エリテマトーデス、ざ瘡、円形脱毛症、角結膜炎、春季カタル、ベーチェット病に関連するブドウ膜炎、角膜炎、ヘルペス性角膜炎、円錐角膜、角膜上皮ジストロフィー、角膜白斑、眼天疱瘡、モーレン潰瘍、強膜炎、グレーブス眼症、フォークト・小柳・原田症候群、サルコイドーシス、花粉アレルギー、可逆性閉塞性気道疾患、気管支喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息、塵埃喘息、慢性もしくは難治性喘息、遅発型喘息および気道過敏症、気管支炎、胃潰瘍、虚血性疾患および血栓症に起因する血管損傷、虚血性腸疾患、炎症性腸疾患、壊死性腸炎、熱傷に関連する腸の病変、セリアック病、直腸炎、好酸球性胃腸炎、肥満細胞症、クローン病、潰瘍性大腸炎、片頭痛、鼻炎、湿疹、間質性腎炎、グッドパスチャー症候群、溶血性尿毒症症候群、糖尿病性腎症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、メニエール病、多発神経炎（polyneuritis）、多発神経炎（multiple neuritis）、単神経炎、神経根障害、甲状腺機能亢進症、バセドウ病、赤血球ろう、再生不良性貧血、低形成性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、無

10

20

30

40

50

顆粒球症、悪性貧血、巨赤芽球性貧血、赤血球形成不全、骨粗鬆症、サルコイドーシス、肺線維症、特発性間質性肺炎、皮膚筋炎、尋常性白斑、尋常性魚鱗癬、光線過敏性、皮膚T細胞リンパ腫、慢性リンパ性白血病、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、大動脈炎症候群、結節性多発動脈炎、心筋症、強皮症、ヴェグナー肉芽腫、シェーグレン症候群、脂肪症、好酸球性筋膜炎、歯肉、歯周組織、歯槽骨、歯のセメント質の病変、糸球体腎炎、脱毛の予防もしくは毛髪発生の提供および/もしくは発毛および育毛の促進に関する男性型脱毛症もしくは老人性脱毛症、筋ジストロフィー、膿皮症およびセザリイ症候群、アジソン病、保存、移植、もしくは虚血性疾患後に起こる臓器の虚血再灌流障害、内毒素ショック、偽膜性大腸炎、薬物もしくは放射線照射に起因する大腸炎、虚血性急性腎不全、慢性腎不全、肺酸素もしくは薬物に起因する中毒症、肺がん、肺気腫、白内障、シデローシス、網膜色素変性症、老年性黄斑変性症、硝子体癭痕（vitreal scarring）、角膜アルカリ損傷、皮膚炎多形性紅斑、線状IgA水疱性皮膚炎およびセメント皮膚炎（cement dermatitis）、歯肉炎、歯周炎、敗血症、脾炎、環境汚染、加齢、発がん、がん転移、および高山病に起因する疾患、ヒスタミンもしくはロイコトリエンC4放出に起因する疾患、ペーチェット病、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、硬化性胆管炎、部分的肝臓切除、急性肝壊死、毒素、ウイルス性肝炎、ショック、もしくはアノキシアに起因する壊死、B型ウイルス性肝炎、非A/非B型肝炎、肝硬変、アルコール性肝硬変を含むアルコール性肝疾患、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、肝不全、劇症肝不全、遅発性肝不全、慢性肝不全の「急性憎悪」、化学療法効果の増強、サイトメガロウイルス感染症、HCMV感染症、AIDS、がん、老年認知症、パーキンソン病、外傷、または慢性細菌感染症が含まれるが、それらに限定されない。

10

20

#### 【0148】

一定の態様において、本化合物は、神経障害性疼痛および炎症誘発性疼痛を含む神経痛を処置するのに有用である。

#### 【0149】

一定の態様において、アミド化合物、アミド化合物の組み合わせ、またはその組成物は、関節リウマチ、乾癬性関節炎、骨関節炎、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、強直性脊椎炎、骨粗鬆症、全身性硬化症、多発性硬化症、乾癬、特に膿疱性乾癬、I型糖尿病、II型糖尿病、炎症性腸疾患（クローン病および潰瘍性大腸炎）、高グロブリン血症および周期熱症候群、クリオピリン関連周期的症候群（periodic syndromes）、シュニッツラー症候群、全身性若年性特発性関節炎、成人スチル病、痛風、痛風紅斑、偽痛風、SAPHO症候群、キャッスルマン病、敗血症、脳卒中、アテローム性動脈硬化症、セリアック病、DIRA（II-1受容体アンタゴニストの欠乏）、アルツハイマー病、パーキンソン病を処置および/または予防するのに有用である。

30

#### 【0150】

アミド化合物、アミド化合物の組み合わせ、またはその組成物で処置し得る増殖性疾患には、良性もしくは悪性腫瘍、固形腫瘍；脳、腎臓、肝臓、副腎、膀胱、乳房、胃、胃の腫瘍、卵巣、結腸、直腸、前立腺、脾臓、肺、腔、頸部、精巣、尿生殖路、食道、喉頭、皮膚、骨もしくは甲状腺のがん、肉腫、神経膠芽腫、神経芽細胞腫、多発性骨髄腫、胃腸がん、特に結腸がんもしくは結腸直腸腺腫、頭頸部の腫瘍、表皮過剰増殖、乾癬、前立腺過形成、新生物、上皮性の新生物、腺腫、腺がん、角化棘細胞腫、類表皮がん、大細胞がん、非小細胞肺癌がん、リンパ腫、ホジキンおよび非ホジキン、乳がん、濾胞状がん、未分化がん、乳頭がん、精上皮腫、メラノーマ、IL-1による障害、MyD88による障害（例えばABCびまん性大細胞リンパ腫（DLBCL）、ワルデンストレーンマクログロブリン血症、ホジキンリンパ腫、原発性皮膚T細胞リンパ腫または慢性リンパ性白血病）、くすぶり型もしくは低悪性度多発性骨髄腫、または造血器腫瘍（白血病、急性骨髄性白血病（AML）、DLBCL、ABC DLBCL、慢性リンパ性白血病（CLL）、慢性リンパ球性リンパ腫、原発性体腔性リンパ腫、パーキットリンパ腫/白血病、急性リンパ性白血病、B細胞前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫、骨髄異形成症候群（MDS）、骨髄線維症、真性多血症、カポジ肉腫、ワルデンストレーンマクログロブリン血症（WM）、脾臓周辺帯リン

40

50

パ腫、多発性骨髄腫、形質細胞腫、血管内大B細胞リンパ腫を含む)が含まれる。特に、本開示の化合物は、薬物耐性悪性病変、例えばイブルチニブ耐性CLLおよびイブルチニブ耐性ワルデンストレームマクログロブリン血症などの、イブルチニブ耐性血液悪性病変を含む、JAK阻害剤イブルチニブ耐性悪性病変に耐性のものを処置するのに有用である。

#### 【0151】

アミド化合物、アミド化合物の組み合わせ、またはその組成物を用いて処置し得るアレルギー性疾患の例には、喘息(例えば、アトピー性喘息、アレルギー性喘息、アトピー性気管支IgE仲介性喘息、非アトピー性喘息、気管支喘息、非アレルギー性喘息、本態性喘息、真性喘息、病態生理学的攪乱に起因する内因性喘息、未知または不明確な原因の本態性喘息、気腫性喘息、運動誘発喘息、情動誘発喘息、環境因子に起因する外因性喘息、冷氣誘発喘息、職業性喘息、最近、真菌、原生動物、またはウイルス感染に起因する、または関連する感染性喘息、初期喘息、喘鳴幼児症候群、細気管支炎、咳喘息または薬剤性喘息)、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症(ABPA)、アレルギー鼻炎、通年性アレルギー性鼻炎、通年性鼻炎、血管運動性鼻炎、後鼻漏、化膿性または非化膿性副鼻腔炎、急性または慢性副鼻腔炎、および篩状、前頭、上顎、または蝶形骨洞炎が含まれるが、それらに限定されない。

#### 【0152】

別の例として、関節リウマチ(RA)は、典型的には体中の標的関節の腫脹、疼痛、運動欠如および圧痛をきたす。RAはリンパ球が密に込み合った慢性炎症性滑膜によって特徴づけられる。滑膜は、典型的には単細胞層の厚さで、非常に細胞性となり、樹状細胞、T、BおよびNK細胞、マクロファージならびに形質細胞の集団を含むリンパ組織に類似の形態をとる。このプロセス、ならびに抗原-免疫グロブリン複合体の形成を含む過度の免疫病理学的メカニズムは、ついには関節の完全性の破壊を引き起こし、変形、機能の永久的欠如および/または関節もしくはその付近の骨侵食を引き起こす。アミド化合物、アミド化合物の組み合わせ、またはその組成物を、RAのこれらの症状の任意の1つ、いくつか、またはすべてを処置、改善または予防するために用いてもよい。したがって、RAの状況において、処置が根元的RAの同時処置および/または循環するリウマチ因子(「RF」)の量の低下をもたらすかどうかに関わらず、RAに一般に関連する任意の症状の低減または改善が達成されれば、化合物は治療的利点を提供すると考えられる。

#### 【0153】

米国リウマチ学会(American College of Rheumatology: ACR)は、RAにおける改善および臨床的軽減を定義するための基準を開発した。1つのそのようなパラメーター、ACR20(20%の臨床的改善のACR基準)は、圧痛および腫脹のある関節数の20%改善、ならびに以下の5つのパラメーターの3つにおける20%の改善を必要とする:患者の包括的評価、医師の包括的評価、患者の疼痛評価、能力障害の程度、および急性相反応物質のレベル。これらの基準は、ACR50およびACR70でそれぞれ50%および70%に拡大されている。他の基準にはパウルの基準およびX線による進行(例えば、シャープスコア)が含まれる。

#### 【0154】

いくつかの態様において、RAを患っている患者における治療的利点は、患者がACR20を示す場合に達成される。特定の態様において、ACR50またはさらにはACR70のACR改善も達成され得る。

#### 【0155】

### B. 製剤および投与

本発明の1つまたは複数の活性アミド化合物(またはそのプロドラッグ)を含む薬学的組成物を、混合、溶解、造粒、糖衣錠作製、湿式粉碎、乳化、カプセル化、封入または凍結乾燥工程によって製造してもよい。組成物を、薬学的に使用し得る製剤を提供するために、1つまたは複数の生理的に許容される賦形剤、希釈剤、担体、アジュバントまたは補助剤を用いて、製剤化することができる。

#### 【0156】

活性化化合物またはプロドラッグを、それ自体で、または水和物、溶媒和物、N-オキシドもしくは薬学的に許容される塩の形態で薬学的組成物に製剤化してもよい。典型的には、そのような塩は対応する遊離酸および塩基よりも水溶液に可溶性であるが、対応する遊離酸および塩基よりも低い溶解性を有する塩が形成されることもある。

【0157】

本発明の薬学的組成物は、例えば、局所、眼、経口、口腔、全身、鼻、i.v.もしくはi.p.などの注射、経皮、直腸、膣などを含む、実質的に任意の投与様式に適した形態、または吸入もしくは通気による投与に適した形態をとってもよい。

【0158】

局所投与のために、活性化化合物、水和物、溶媒和物、N-オキシドまたは薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグを、当技術分野において周知の通り、液剤、ゲル、軟膏、クリームなどとして製剤化してもよい。

【0159】

全身製剤には、注射、例えば、皮下、静脈内、筋肉内、くも膜下腔内または腹腔内注射による投与のために設計されたもの、ならびに経皮、経粘膜、経口または肺投与のために設計されたものが含まれる。

【0160】

有用な注射用製剤には、水性または油性媒体中の活性化化合物の無菌懸濁剤、液剤または乳剤が含まれる。組成物は、懸濁化剤、安定化剤および/または分散剤などの、製剤用物質も含んでもよい。注射用製剤は、単位剤形、例えば、アンプルまたは多用量容器中で提供してもよく、追加の保存剤を含んでもよい。

【0161】

または、注射用製剤は、無菌で、発熱物質を含まない水、緩衝液、デキストロース溶液などを含むが、それらに限定されない、適切な媒体で、使用前に再構成するための散剤形態で提供してもよい。このために、活性化化合物を、凍結乾燥などの任意の当技術分野において公知の技術によって乾燥し、使用前に再構成してもよい。

【0162】

経粘膜投与のために、透過すべき関門に適した浸透剤を製剤中で用いる。そのような浸透剤は当技術分野において公知である。

【0163】

経口投与のために、薬学的組成物は、例えば、結合剤（例えば、アルファ化トウモロコシデンプン、ポリビニルピロリドンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース）；充填剤（例えば、ラクトース、微結晶セルロースまたはリン酸水素カルシウム）；滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルクまたはシリカ）；崩壊剤（例えば、ジャガイモデンプンまたはデンプングリコール酸ナトリウム）；および/または湿潤剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム）などの、薬学的に許容される賦形剤と共に、通常的手段によって調製したロゼンジ、錠剤またはカプセル剤の形態をとってもよい。錠剤は、例えば、糖、フィルムまたは腸溶コーティングにより、当技術分野において周知の方法によってコーティングしてもよい。

【0164】

経口投与用の液体製剤は、例えば、エリキシル剤、液剤、シロップ剤、もしくは懸濁剤の形態をとってもよく、または水もしくは他の適切な媒体で使用前に再構成するための乾燥生成物として提供してもよい。そのような液体製剤は、懸濁化剤（例えば、ソルビトールシロップ、セルロース誘導体または硬化食用脂）；乳化剤（例えば、レシチンまたはアカシア）；非水性媒体（例えば、アーモンド油、油性エステル、エチルアルコール、cremophor(商標)または分別植物油）；および保存剤（例えば、p-ヒドロキシ安息香酸メチルもしくはプロピルまたはソルビン酸）などの、薬学的に許容される添加物と共に、通常的手段によって調製してもよい。製剤は、適宜緩衝塩、保存剤、着香剤、着色剤および甘味剤を含んでもよい。

【0165】

経口投与用の製剤は、周知の通り、活性化合物またはプロドラッグの制御放出を行うために、適切に製剤化してもよい。

【0166】

口腔投与のために、組成物は通常の様式で製剤化された錠剤またはロゼンジの形態をとってもよい。

【0167】

直腸および腔投与経路のために、活性化合物は、カカオ脂または他のグリセリドなどの、通常の坐剤基剤を含む、液剤（停留浣腸用）、坐剤または軟膏として製剤化してもよい。

【0168】

鼻投与または吸入もしくは通気による投与のために、活性化合物、水和物、溶媒和物、N-オキシド、薬学的に許容される塩またはプロドラッグを、適切な噴射剤、例えば、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、過フッ化炭化水素、二酸化炭素または他の適切なガスを用いての加圧パックまたはネブライザーからのエアロゾル噴霧剤の形態で、都合よく送達することができる。加圧エアロゾルの場合、用量単位は、一定量を送達するためのバルブを提供することによって決定することができる。吸入器または通気器具において用いるためのカプセルおよびカートリッジ（例えば、ゼラチンからなるカプセルおよびカートリッジ）を、化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粉末混合物を含んで製剤化してもよい。

【0169】

市販の鼻噴霧デバイスを用いての鼻投与に適した水性懸濁剤の特定の例は、以下の成分を含む：活性化合物またはプロドラッグ（0.5 20mg/ml）；塩化ベンザルコニウム（0.1 0.2mg/mL）；ポリソルベート80（TWEEN(登録商標)80；0.5 5mg/ml）；カルボキシメチルセルロースナトリウムまたは微結晶セルロース（1 15mg/ml）；フェニルエタノール（1 4mg/ml）；およびデキストロース（20 50mg/ml）。最終懸濁剤のpHは、約pH5～pH7の範囲に調節することができ、約pH5.5のpHが典型的である。

【0170】

吸入による化合物の投与に適した水性懸濁剤の別の特定の例は、20mg/mLのアミド化合物またはプロドラッグ、1%（v/v）ポリソルベート80（TWEEN(登録商標)80）、50mMクエン酸および/または0.9%塩化ナトリウムを含む。

【0171】

眼投与のために、活性アミド化合物またはプロドラッグを、眼への投与に適した液剤、乳剤、懸濁剤などとして製剤化してもよい。化合物を眼に投与するのに適した様々な媒体が当技術分野において公知である。特定の非限定例は米国特許第6,261,547号；第6,197,934号；第6,056,950号；第5,800,807号；第5,776,445号；第5,698,219号；第5,521,222号；第5,403,841号；第5,077,033号；第4,882,150号；および第4,738,851号に記載されており、これらは参照により本明細書に組み入れられる。

【0172】

持続送達のために、活性アミド化合物またはプロドラッグを、埋め込みまたは筋肉内注射によって投与するためのデポー製剤として製剤化することができる。活性成分を適切なポリマーもしくは疎水性材料（例えば、許容される油中の乳剤として）またはイオン交換樹脂と共に、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してもよい。または、経皮吸収のために活性化合物をゆっくり放出する接着性ディスクまたはパッチとして製造された、経皮送達系を用いてもよい。このために、活性化合物の経皮浸透を促進するために、透過増強剤を用いてもよい。適切な経皮パッチは、例えば、米国特許第5,407,713号；第5,352,456号；第5,332,213号；第5,336,168号；第5,290,561号；第5,254,346号；第5,164,189号；第5,163,899号；第5,088,977号；第5,087,240号；第5,008,110号；および第4,921,475号に記載されており、これらは参照により本明細書に組み入れられる。

【0173】

または、他の薬学的送達系を用いてもよい。リポソームおよび乳剤は、活性化合物また

10

20

30

40

50

はプロドラッグを送達するために用い得る送達媒体の周知の例である。ジメチルスルホキシド（DMSO）などの一定の有機溶媒も、通常はより高い毒性との引き替えであるが、用いてもよい。

【0174】

薬学的組成物は、望まれる場合には、活性化合物を含む1つまたは複数の単位剤形を含み得る、パックまたはディスペンサーデバイス中で提供してもよい。パックは、例えば、プリスターパックなどの、金属またはプラスチックホイルからなってもよい。パックまたはディスペンサーデバイスには、投与の説明書が添付されてもよい。

【0175】

C. 用量

アミド化合物またはアミド化合物の組み合わせは、一般には、所期の結果を達成するのに有効な量、例えば、特定の状態を処置、予防、または改善するのに有効な量で用いることになる。アミド化合物、またはその組成物は、治療的利益を達成するために治療的に、または予防的利益を達成するために予防的に、投与することができる。治療的利益とは、患者が根元障害にまだ苦しんでいるにもかかわらず、患者が感情または状態の改善を報告するような、処置中の根元障害の根絶もしくは改善、および/または根元障害に関連する症状の1つもしくは複数の根絶もしくは改善を意味する。例えば、アレルギーを患っている患者への化合物の投与は、根元のアレルギー反応が根絶または改善される場合だけでなく、患者がアレルゲンへの曝露後にアレルギーに関連する症状の重症度または持続期間の低減を報告する場合にも、治療的利益を提供する。別の例として、喘息の状況における治療的利益には、喘息発作開始後の呼吸の改善または喘息発現の頻度もしくは重症度の低減が含まれる。治療的利益には、改善が実現されるかどうかにかかわらず、疾患の進行の停止または遅延も含まれる。

【0176】

当業者には公知の通り、アミド化合物の好ましい用量は、処置中の患者または対象の年齢、体重、全身の健康、および状態の重症度を含む、様々な因子に依存し得る。用量は、吸入により投与する場合、個人の性別および/または個人の肺活量に合わせる必要もある。用量は、複数の状態を患っている個人または肺活量および正常に呼吸する能力に影響をおよぼすさらなる状態、例えば、肺気腫、気管支炎、肺炎、および呼吸器感染症を有する個人に合わせてもよい。アミド化合物またはその組成物の用量、および投与頻度は、アミド化合物が状態の急性発現の処置または障害の予防的処置のいずれのために配合されているかにも依存することになる。当業者であれば、特定の個人に対する最適用量を決定しうるであろう。

【0177】

予防的投与のために、アミド化合物、アミド化合物の組み合わせ、またはその組成物を前述の状態の1つを発症するリスクが高い患者または対象に投与することができる。例えば、患者または対象が特定の薬物に対してアレルギーを有するかどうか不明である場合、アミド化合物、アミド化合物の組み合わせ、またはその組成物を、薬物に対するアレルギー反応を回避または改善するために、薬物の投与の前に投与することができる。または、予防的投与を、根元障害を有すると診断された患者の症状の発現を回避または改善するために用いることもできる。例えば、アミド化合物、またはその組成物を、アレルゲンへの予想される曝露前にアレルギー患者に投与することができる。アミド化合物、アミド化合物の組み合わせ、またはその組成物を、前述の疾患の1つに対する公知の原因因子に繰り返し曝露される健常個人に、障害の発症を防止するために予防的に投与することもできる。例えば、アミド化合物、アミド化合物の組み合わせ、またはその組成物を、ラテックスなどのアレルギーを誘発することが公知のアレルゲンに繰り返し曝露される健常個人に、その個人がアレルギーを発症するのを防ぐために投与することができる。または、アミド化合物、アミド化合物の組み合わせ、またはその組成物を、喘息を患っている患者に、喘息発現の重症度を低減する、もしくは完全に回避するために、喘息発作を誘発する活動に加わる前に投与することもできる。

10

20

30

40

50



## 【0178】

有効用量は、最初はインビトロ検定から推定することができる。例えば、対象で使用するための初期用量は、インビトロ検定で測定して、特定の化合物の $IC_{50}$ または $EC_{50}$ 以上である、活性化化合物の循環血または血清濃度を達成するように配合することができる。用量は、特定の化合物のバイオアベイラビリティを考慮に入れて、そのような循環血または血清濃度を達成するように計算することができる。Fingl & Woodbury, "General Principles," In: Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, Chapter 1, pages 1-46, Pergamon Press、およびその中で引用される参考文献は、有効用量に関するさらなる指標を提供する。

## 【0179】

いくつかの態様において、開示する化合物は、0より大きく10  $\mu$ Mまで、0より大きく5  $\mu$ Mまで、0より大きく1  $\mu$ Mまで、0より大きく0.5  $\mu$ Mまで、0より大きく0.1  $\mu$ Mまで、または0より大きく0.05  $\mu$ Mまでなどの、0より大きく20  $\mu$ Mまでの $EC_{50}$ を有する。

## 【0180】

初期用量は、動物モデルなどの、インビボデータから推定することもできる。前述の様々な疾患を処置または予防するための化合物の有効性を試験するのに有用な動物モデルは、当技術分野において周知である。過敏症またはアレルギー反応の適切な動物モデルは、Foster, (1995) Allergy 50(21Suppl):6-9, discussion 34-38およびTumas et al., (2001), J. Allergy Clin. Immunol. 107(6):1025-1033に記載されている。アレルギー性鼻炎の適切な動物モデルは、Szelenyi et al., (2000), Arzneimittelforschung 50(11):1037-42 ; Kawaguchi et al., (1994), Clin. Exp. Allergy 24(3):238-244およびSugimoto et al., (2000), Immunopharmacology 48(1):1-7に記載されている。当業者であれば、ヒトへの投与に適した用量を決定するために、そのような情報を適合させることができる。

## 【0181】

開示するアミド化合物の投薬量は、典型的には、約0mg/kg/日を上回る、例えば0.0001mg/kg/日または0.001mg/kg/日または0.01mg/kg/日から、少なくとも約100mg/kg/日までの範囲である。より典型的には、用量（または有効量）は1日に少なくとも1回投与する約0.0025mg/kg～約1mg/kgの範囲、例えば0.01mg/kg～約0.5mg/kgまたは約0.05mg/kg～約0.15mg/kgであってもよい。合計1日用量は、典型的には、1日に約0.1mg/kgから約5mg/kgまたは約20mg/kgまで、例えば1日に0.5mg/kg～約10mg/kgまたは約0.7mg/kg/日～約2.5mg/kg/日の範囲である。投薬量は、他の因子の中でも、アミド化合物の活性、そのバイオアベイラビリティ、投与の様式、および前述の様々な因子に依存して、より高い、またはより低いこともある。

## 【0182】

投薬量および間隔は、治療的または予防的効果を維持するのに十分な、アミド化合物の血漿レベルを提供するために、個々に調節することができる。例えば、特に投与の様式、処置中の具体的適応、および指示する医師の判断に依存して、化合物を1日1回、1日に複数回、週に1回、週に複数回（例えば、1日おき）、月に1回、月に複数回、または年に1回投与することができる。当業者であれば、過度の実験を行うことなく、有効な局所用量を最適化することができよう。

## 【0183】

開示するアミド化合物の1つまたは複数を含む組成物は、典型的には、合計重量%で0より大きく99%までのアミド化合物、および/または他の治療剤を含む。より典型的には、開示するアミド化合物の1つまたは複数を含む組成物は、約1～約20重量%のアミド化合物および他の治療剤、ならびに約80～約99重量%の薬学的に許容される添加物を含む。

## 【0184】

好ましくは、アミド化合物、アミド化合物の組み合わせ、またはその組成物は、実質的な毒性を引き起こすことなく、治療的または予防的利益を提供することになる。アミド化合物の毒性は、標準の薬学的手順を用いて判定することができる。毒性と治療的（または

10

20

30

40

50

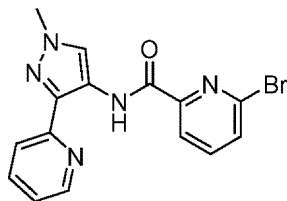
予防的) 効果との間の用量比が治療指数である。高い治療指数を示す、アミド化合物が好ましい。

【実施例】

【0185】

IV. 実施例

実施例1



10

6-ブロモ-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド (I-1)

6-ブロモピコリン酸 (2.02 g, 10 mmol)、1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-アミン 二塩酸塩 (2.52 g, 10.2 mmol)、HATU (4.56 g, 12 mmol) およびDIPEA (5.4 mL, 31 mmol) のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL) 溶液を、室温で15時間撹拌した。LC-MSにより観察されたように、反応は完了した。反応混合物に、NaHCO<sub>3</sub>の飽和水溶液 (約100 mL) を添加し、よく混合し、二層を分離し；水層をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL × 2) で抽出した。有機層を合わせて、乾燥し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、ろ過し、溶媒を真空で除去した。粗生成物を、NaHCO<sub>3</sub>の飽和水溶液 (約80 mL) でさらに処理し、よく混合し、沈殿物をろ取り、H<sub>2</sub>O (約10 mL × 5) で洗浄し、さらに真空で乾燥した。化合物6-ブロモ-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミドを薄いベージュ色固体：2.70 g (75%収率) として得た；

20

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 13.09 (s, 1H), 8.84 (ddd, *J* = 4.9, 1.8, 1.0 Hz, 1H),

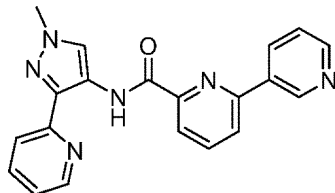
8.36 (s, 1H), 8.21 (dd, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 8.04 (ddd, *J* = 8.1, 1.1, 1.1 Hz, 1H), 7.77 (ddd, *J* = 8.1, 7.5, 1.8 Hz, 部分的に重複, 1H), 7.78 – 7.73 (m, partially overlapped, 1H), 7.65 (dd, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.26

– 7.22 (m, 部分的にCHCl<sub>3</sub> と重複, 1H), 3.98 (s, 3H); LRMS (M+H) *m/z* 358.45, 360.33

30

【0186】

実施例2



N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド (I-2)

40

ピリジン-3-イルボロン酸を用いた0.1 mmolスケール, 16.1 mg, 45% 収率。

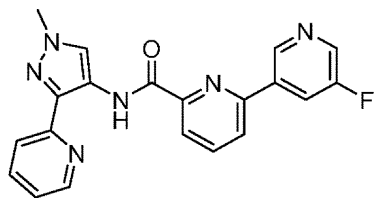
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ 12.53 (s, 1H), 9.71 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.82 – 8.80 (m, 2H), 8.69 (ddd, *J* = 8.0, 1.7, 1.7 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.37 (dd, *J* = 7.2, 1.7 Hz, 1H), 8.25 – 8.17 (m, 2H), 8.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (ddd, *J* = 7.9, 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 7.45 (ddd, *J* = 7.3, 5.0, 1.1 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H); LRMS (M+H) *m/z* 357.56

【0187】

実施例3

50



5'-フルオロ-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド (I-3)

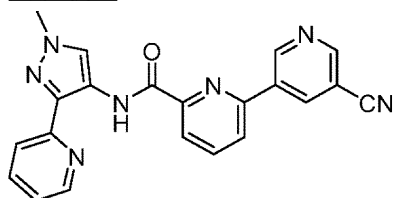
6-ブromo-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド (71.6 mg, 0.2 mmol)、(5-フルオロピリジン-3-イル)ボロン酸 (42.3 mg, 0.3 mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (23.1 mg, 0.02 mmol)、および2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液 (0.3 mL, 0.6 mmol) の1,4-ジオキサン (3 mL) 溶液を、150 で60分間マイクロ波処理した。溶媒を真空で除去し、シリカゲルクロマトグラフィーの後、5'-フルオロ-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミドを、薄灰色固体：328.8 mg (88%収率)として得た；

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.48 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.83 – 8.80 (m, 2H), 8.61

(ddd, *J* = 9.9, 2.1, 2.1 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.45 (dd, *J* = 7.1, 1.6 Hz, 1H), 8.28 – 8.21 (m, 2H), 8.08 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.96 (td, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.46 – 7.42 (m, 1H), 3.99 (s, 4H); LRMS (M+H) *m/z* 375.62

【 0 1 8 8 】

#### 実施例4



5'-シアノ-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド (I-4)

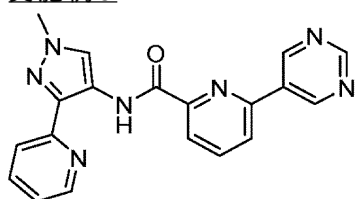
(5-フルオロピリジン-3-イル)ボロン酸を用いた0.1 mmolスケール、2.6 mg, 6.8% 収率。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz,

DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.54 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 9.28 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 9.18 (dd, *J* = 2.1, 2.1 Hz, 1H), 8.85 (br d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.52 (dd, *J* = 7.0, 1.8 Hz, 1H), 8.35 – 8.27 (m, 2H), 8.10 (br d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.99 (ddd, *J* = 7.9, 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.46 (ddd, *J* = 7.4, 5.0, 1.3 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H); LRMS (M+H) *m/z* 382.65

【 0 1 8 9 】

#### 実施例5



N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(ピリミジン-5-イル)ピコリンアミド (I-5)

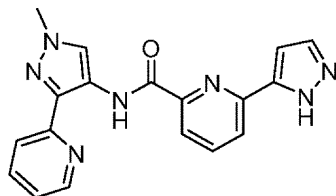
ピリミジン-5-イルボロン酸を用いた0.1 mmolスケール、5.8 mg, 16% 収率。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-

$d_6$ )  $\delta$  12.52 (s, 1H), 9.80 (s, 2H), 9.43 (s, 1H), 8.81 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.49 (dd,  $J = 7.4, 1.3$  Hz, 1H), 8.32 – 8.23 (m, 2H), 8.08 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.97 (ddd,  $J = 8.1, 8.1, 1.7$  Hz, 1H), 7.47 (ddd,  $J = 7.4, 5.0, 1.1$  Hz, 1H), 4.01 (s, 4H); LRMS (M+H)  $m/z$  358.58

【 0 1 9 0 】

#### 実施例6



10

N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-5-イル)ピコリンアミド (1-6)

(1H-ピラゾール-5-イル)ボロン酸を用いた0.1 mmolスケール, 12.2 mg, 35% 収率。

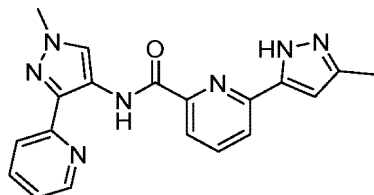
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,

DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.28 (s, 1H), 12.48 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.23 (dd,  $J = 6.9, 2.2$  Hz, 1H), 8.17 – 8.04 (m, 4H), 7.97 (ddd,  $J = 7.8, 7.8, 1.7$  Hz, 1H), 7.45 (ddd,  $J = 7.3, 5.0, 1.0$  Hz, 1H), 7.20 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 4.01 (s, 3H); LRMS (M+H)  $m/z$  346.57

20

【 0 1 9 1 】

#### 実施例7

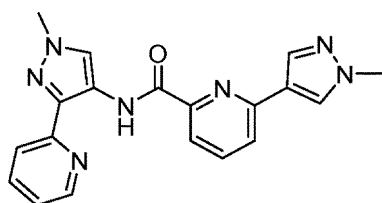


30

6-(3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド (1-7)

【 0 1 9 2 】

#### 実施例8



40

6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド (1-8)

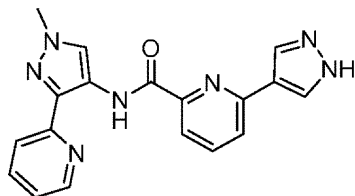
(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ボロン酸を用いた0.1 mmolスケール, 5.6 mg, 16% 収率。

50

<sup>1</sup>H NMR (300

MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.38 (s, 1H), 8.75 (br d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.10 – 8.05 (m, 2H), 8.01 – 7.96 (m, 2H), 7.93 (dd, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.51 – 7.46 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 4.01 (s, 3H); LRMS (M+H) *m/z* 360.65

【 0 1 9 3 】

実施例 9

10

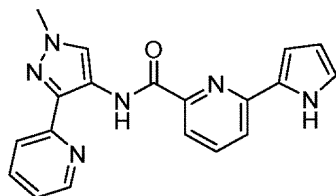
N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド (I-9)

6-ブromo-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド (107.5 mg, 0.3 mmol)、(1H-ピラゾール-4-イル)ボロン酸 (50.4 mg, 0.45 mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (34.7 mg, 0.03 mmol) および 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液 (0.45 mL, 0.9 mmol) のジオキサン (4.5 mL) 溶液を 150 で 45 分間マイクロ波処理した。固体を、セライトを通して別し、MeOH で洗浄した。ろ液を集めて、溶媒を真空で除去し、シリカゲルクロマトグラフィー後、N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミドを、淡黄色固体 : 93.4 mg (90% 収率) として得た :

20

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.31 (s, 1H), 12.38 (s, 1H), 8.76 (ddd, *J* = 5.0, 1.7, 1.0 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.56 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.12 – 8.05 (m, 2H), 8.02 – 7.96 (m, 3H), 7.47 (ddd, *J* = 7.4, 5.0, 1.3 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H); LRMS (M+H) *m/z* 346.59

【 0 1 9 4 】

実施例 10

30

N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピロール-2-イル)ピコリンアミド (I-10)

(1H-ピロール-2-イル)ボロン酸を用いた 0.08 mmol スケール, 19.5 mg, 71% 収率。

40

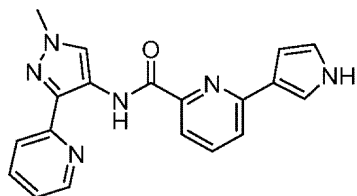
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz,

DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.42 (s, 1H), 11.56 (s, 1H), 8.74 (ddd, *J* = 5.0, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.09 – 8.03 (m, 2H), 8.00 – 7.90 (m, 3H), 7.46 (ddd, *J* = 7.4, 5.0, 1.3 Hz, 1H), 7.15 – 7.12 (m, 2H), 6.37 (ddd, *J* = 3.3, 2.4, 2.4 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H); LRMS (M+H) *m/z* 345.56

【 0 1 9 5 】

実施例 11

50



N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピロール-3-イル)ピコリンアミド (I-11)

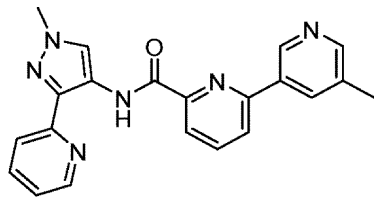
(1H-ピロール-3-イル)ボロン酸を用いた0.08 mmolスケール, 9.4 mg, 34% 収率。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz,

DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.37 (s, 1H), 11.33 (s, 1H), 8.82 (ddd, *J* = 5.0, 1.7, 1.0 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.09 (ddd, *J* = 8.1, 1.1, 1.1 Hz, 1H), 8.01 – 7.95 (m, 2H), 7.90 – 7.87 (m, 2H), 7.74 (ddd, *J* = 2.8, 1.8, 1.8 Hz, 1H), 7.45 (ddd, *J* = 7.4, 5.0, 1.3 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 2.5, 2.5 Hz, 1H), 6.95 (ddd, *J* = 2.6, 1.6, 1.6 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H); LRMS (M+H) *m/z* 345.60

【 0 1 9 6 】

#### 実施例12



5'-メチル-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド (I-12)

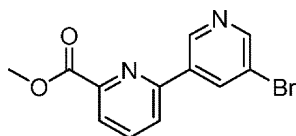
(5-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸を用いた0.3 mmolスケール, 95.7 mg, 86% 収率。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz,

DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.62 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.81 (ddd, *J* = 4.9, 1.6, 1.0 Hz, 1H), 8.66 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.48 (dd, *J* = 1.6, 1.6 Hz, 1H), 8.38 (dd, *J* = 7.1, 1.8 Hz, 1H), 8.27 – 8.19 (m, 2H), 8.09 (ddd, *J* = 8.1, 1.0, 1.0 Hz, 1H), 7.98 (ddd, *J* = 7.7, 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.47 (ddd, *J* = 7.4, 5.0, 1.3 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.51 (s, 3H); LRMS (M+H) *m/z* 371.64

【 0 1 9 7 】

#### 実施例13



5'-ブromo-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボン酸メチル

6-ブromoピコリン酸メチル (648.1 mg, 3 mmol)、(5-ブromoピリジン-3-イル)ボロン酸 (726.5 mg, 3.6 mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (173.2 mg, 0.15 mmol)、および2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液 (0.795 mL, 7.5 mmol) のジオキサン/H<sub>2</sub>O (15/1.5 mL) 溶液を150℃で60分間マイクロ波処理した。溶媒を真空で除去し、シリカゲルクロマトグラフィー後、所望の生成物を有する画分を、ヘキサン-EtOAc (約9 : 0.5) からさらにトリチュレーションした。表題化合物を灰白色固体 : 582.3 mg (66% 収率) として得た:

10

20

30

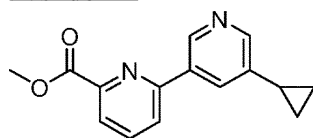
40

50

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*)  $\delta$  9.12 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 8.75 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 8.59 (dd,  $J = 2.1$ , 2.1 Hz, 1H), 8.15 (dd,  $J = 7.4$ , 1.4 Hz, 1H), 7.98 (dd,  $J = 7.9$ , 7.4 Hz, 1H), 7.92 (dd,  $J = 7.9$ , 1.4 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H); LRMS (M+H)  $m/z$  295.28

【 0 1 9 8 】

#### 実施例 14



10

#### 5'-シクロプロピル-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボン酸メチル

5'-ブromo-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボン酸メチルメチル (35.2 mg, 0.12 mmol)、シクロプロピルボロン酸MIDAエステル (35.5 mg, 0.18 mmol)、Pd(OAc)<sub>2</sub> (1.3 mg, 0.006 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (3.4 mg, 0.012 mmol) およびカリウム ホスファート (potassium phosphosphate) のトルエン/H<sub>2</sub>O (3/0.3 mL) 溶液を150 で30分間マイクロ波処理し、続いて、LC-MSにより観察されるように反応が完了するまで、MIDAエステルおよび触媒の追加の後、100 でさらに39時間マイクロ波処理した。溶媒を真空で除去し、シリカゲルクロマトグラフィー後、表題化合物を薄黄色粘性固体として得た:

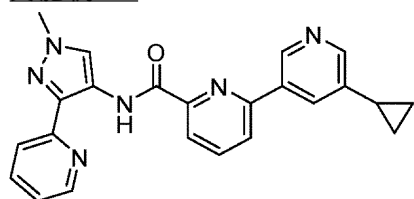
20

$^1\text{H}$  NMR

(300 MHz, クロロホルム-*d*)  $\delta$  8.96 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 8.47 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 8.11 (dd,  $J = 7.1$ , 1.7 Hz, 1H), 8.04 (ddd,  $J = 2.2$ , 2.2, 0.5 Hz, 1H), 7.95 (dd,  $J = 7.9$ , 7.1 Hz, 1H), 7.90 (dd,  $J = 7.9$ , 1.7 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.06 – 1.97 (m, 1H), 1.11 – 1.05 (m, 2H), 0.87 – 0.82 (m, 2H); LRMS (M+H)  $m/z$  255.36

【 0 1 9 9 】

#### 実施例 15



30

#### 5'-シクロプロピル-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド (I-13)

5'-シクロプロピル-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボン酸メチル (約0.12 mmol) およびNaOH水溶液 (1N, 126  $\mu\text{L}$ ) のMeOH (0.5 mL) 溶液を50 で1時間撹拌した。LC-MSにより観察されたように、反応は完了した。揮発性物質を真空で除去し、粗生成物を、さらに精製することなく次の反応に直接用いた。酸である1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-アミン 二塩酸塩 (29.7 mg, 0.12 mmol)、HATU (55 mg, 0.14 mmol) およびDIPEA (63  $\mu\text{L}$ , 0.36 mmol) のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) 溶液を、室温で1時間撹拌し、LC-MSにより観察されたように、反応は完了した。溶媒を真空で除去し、シリカゲルクロマトグラフィー後、生成物をヘキサン-EtOAcからさらにトリチュレーションした。表題化合物を白色固体: 7.9 mg (17% 3工程総収率)として得た;

40

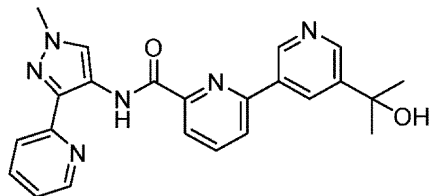
50

<sup>1</sup>H NMR

(300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.61 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.84 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.61 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.40 (dd, *J* = 7.0, 1.9 Hz, 1H), 8.26 – 8.18 (m, 3H), 8.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.97 (ddd, *J* = 7.8, 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.45 (ddd, *J* = 7.3, 5.0, 1.2 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.18 – 2.09 (m, 1H), 1.15 – 1.09 (m, 2H), 0.98 – 0.95 (m, 2H); LRMS (M+H) *m/z* 397.59

【 0 2 0 0 】

## 実施例 16



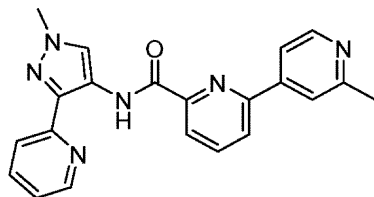
5'-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド (I-14)

2-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-3-イル)プロパン-2-オールを用いた0.1 mmolスケール, 29.8 mg, 72% 収率。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.62 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.91 (ddd, *J* = 5.0, 1.7, 1.0 Hz, 1H), 8.59 – 8.58 (m, 2H), 8.39 (dd, *J* = 6.9, 2.1 Hz, 1H), 8.28 – 8.21 (m, 2H), 8.08 (ddd, *J* = 8.1, 8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.97 (ddd, *J* = 7.8, 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.45 (ddd, *J* = 7.4, 5.0, 1.3 Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 1.61 (s, 6H); LRMS (M+H) *m/z* 415.66

【 0 2 0 1 】

## 実施例 17



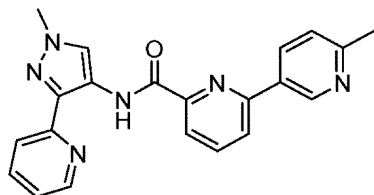
2'-メチル-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド (I-15)

2-メチル-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)ピリジンを用いた0.08 mmolスケール, 10.8 mg, 36% 収率。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.57 (s, 1H), 8.78 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.66 (br d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.41 – 8.36 (m, 1H), 8.25 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15 – 8.12 (m, 2H), 8.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.96 (ddd, *J* = 7.7, 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.46 (ddd, *J* = 7.3, 5.0, 1.3 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.67 (s, 3H); LRMS (M+H) *m/z* 371.64

【 0 2 0 2 】

## 実施例 18





6'-メチル-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド (I-16)

(6-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸を用いた0.08 mmolスケール, 20.4 mg, 69% 収率。

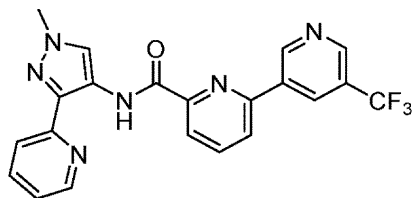
<sup>1</sup>H NMR (300

MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.55 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.84 (ddd, *J* = 5.0, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.63 (dd, *J* = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.37 (dd, *J* = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 8.25 – 8.17 (m, 2H), 8.10 (ddd, *J* = 8.1, 1.1, 1.1 Hz, 1H), 7.99 (ddd, *J* = 7.8, 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.49 (ddd, *J* = 7.4, 5.0, 1.3 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.67 (s, 3H); LRMS (M+H) *m/z* 371.67

10

# 【 0 2 0 3 】

## 実施例 19



N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-(トリフルオロメチル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド (I-17)

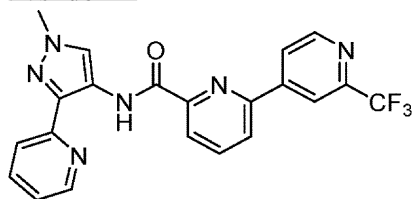
20

(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ボロン酸を用いた0.08 mmolスケール, 24.6 mg, 72% 収率。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.43 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.69 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.49 – 8.47 (m, 2H), 8.24 – 8.16 (m, 2H), 8.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (ddd, *J* = 7.9, 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.36 – 7.32 (m, 1H), 3.98 (s, 3H); LRMS (M+H) *m/z* 425.62

# 【 0 2 0 4 】

## 実施例 20



N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2'-(トリフルオロメチル)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド (I-18)

30

(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)ボロン酸を用いた0.08 mmolスケール, 17.2 mg, 51% 収率。

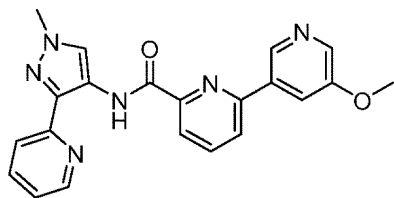
40

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.47 (s, 1H), 9.09 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.63 – 8.60 (m, 2H), 8.55 – 8.50 (m, 3H), 8.27 – 8.26 (m, 2H), 8.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (ddd, *J* = 7.8, 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.37 (ddd, *J* = 7.2, 5.0, 1.2 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H); LRMS (M+H) *m/z* 425.67

# 【 0 2 0 5 】

## 実施例 21

50



5'-メトキシ-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド (1-19)

(5-メトキシピリジン-3-イル)ボロン酸を用いた0.08 mmolスケール, 21.5 mg, 70% 収率。

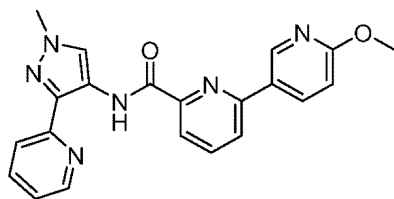
$^1\text{H}$  NMR (300

MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.58 (s, 1H), 9.38 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 8.88 (ddd,  $J = 5.0, 1.7, 1.0$  Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.56 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 8.45 (dd,  $J = 7.1, 1.8$  Hz, 1H), 8.28 – 8.20 (m, 3H), 8.09 (ddd,  $J = 8.1, 1.1, 1.1$  Hz, 1H), 7.98 (ddd,  $J = 8.1, 7.5, 1.8$  Hz, 1H), 7.46 (ddd,  $J = 7.4, 5.0, 1.3$  Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 4.02 (s, 3H);

LRMS (M+H)  $m/z$  387.62

【 0 2 0 6 】

#### 実施例 22



6'-メトキシ-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド (1-20)

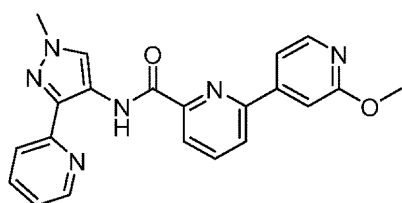
(6-メトキシピリジン-3-イル)ボロン酸を用いた0.08 mmolスケール, 20.4 mg, 66% 収率。

$^1\text{H}$  NMR (300

MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.55 (s, 1H), 9.27 (dd,  $J = 2.5, 0.6$  Hz, 1H), 8.80 (ddd,  $J = 5.0, 1.7, 1.0$  Hz, 1H), 8.69 (dd,  $J = 8.7, 2.5$  Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.30 (dd,  $J = 7.6, 1.4$  Hz, 1H), 8.19 (dd,  $J = 7.6, 7.6$  Hz, 1H), 8.14 (dd,  $J = 7.6, 1.4$  Hz, 1H), 8.08 (ddd,  $J = 8.1, 1.1, 1.1$  Hz, 1H), 7.97 (ddd,  $J = 8.1, 7.5, 1.8$  Hz, 1H), 7.48 (ddd,  $J = 7.4, 5.0, 1.3$  Hz, 1H), 7.18 (dd,  $J = 8.7, 0.6$  Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.01 (s, 3H); LRMS (M+H)  $m/z$  387.61

【 0 2 0 7 】

#### 実施例 23



2'-メトキシ-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド (1-21)

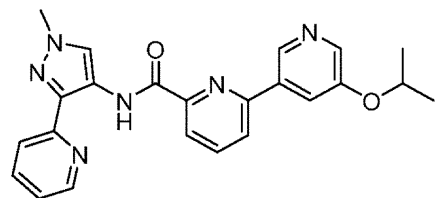
(2-メトキシピリジン-4-イル)ボロン酸を用いた0.08 mmolスケール, 16 mg, 52% 収率。

<sup>1</sup>H NMR (300

MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.52 (s, 1H), 8.86 (ddd, *J* = 5.0, 1.7, 1.0 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.50 (dd, *J* = 5.4, 0.6 Hz, 1H), 8.43 (dd, *J* = 5.5, 3.5 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.08 (ddd, *J* = 8.1, 1.1, 1.1 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J* = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J* = 5.4, 1.5 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J* = 1.4, 0.7 Hz, 1H), 7.47 (ddd, *J* = 7.4, 5.0, 1.3 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.01 (s, 3H); LRMS (M+H) *m/z* 387.52

【 0 2 0 8 】

## 実施例 24



10

5'-イソプロポキシ-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビ  
ピリジン]-6-カルボキサミド (1-22)

(5-イソプロポキシピリジン-3-イル) ボロン酸を用いた 0.3 mmol スケール, 99.3 mg, 8  
0% 収率。

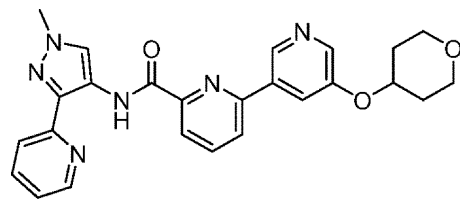
<sup>1</sup>H NMR (300

20

MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.54 (s, 1H), 9.31 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.93 (ddd, *J* = 4.9, 1.6, 0.9 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.54 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.45 (dd, *J* = 6.6, 2.3 Hz, 1H), 8.27 – 8.21 (m, 3H), 8.10 (ddd, *J* = 8.1, 0.9, 0.9 Hz, 1H), 7.98 (ddd, *J* = 7.7, 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.44 (ddd, *J* = 7.4, 5.0, 1.2 Hz, 1H), 4.97 (hept, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 1.41 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H); LRMS (M+H) *m/z* 415.67

【 0 2 0 9 】

## 実施例 25



30

N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-((テトラヒドロ-2H-ピラン  
-4-イル)オキシ)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド (1-23)

(5-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)ピリジン-3-イル) ボロン酸を用いた 0.3  
mmol スケール, 110.4 mg, 81% 収率。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.55 (s, 1H), 9.34 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.92 (ddd, *J* = 5.0, 1.6, 0.9

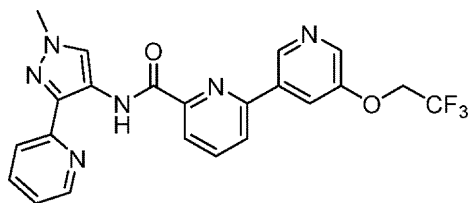
40

Hz, 1H), 8.61 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.46 (dd, *J* = 6.8, 2.1 Hz, 1H), 8.31 – 8.29 (m, 1H), 8.28 –  
8.21 (m, 2H), 8.10 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.99 (ddd, *J* = 7.7, 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.44 (ddd, *J* = 7.4, 5.0, 1.2 Hz,  
1H), 4.92 (tt, *J* = 8.5, 4.1 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.94 (dt, *J* = 11.7, 4.2 Hz, 2H), 3.55 (ddd, *J* = 11.7, 9.5, 2.6  
Hz, 2H), 2.15 – 2.10 (m, 2H), 1.71 (dtd, *J* = 13.0, 9.5, 4.1 Hz, 2H); LRMS (M+H) *m/z* 457.61

【 0 2 1 0 】

## 実施例 26

50



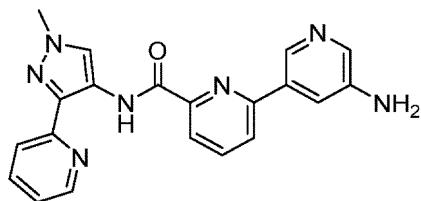
N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド (I-24)

(5-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル)ボロン酸を用いた0.1 mmolスケール, 30.8 mg, 68% 収率。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.55 (s, 1H), 9.29 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 8.81 – 8.77 (m, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.35 (dd,  $J$  = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 8.22 (dd,  $J$  = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 8.17 (dd,  $J$  = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 8.09 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.98 (ddd,  $J$  = 7.7, 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.49 (ddd,  $J$  = 6.7, 4.7, 1.0 Hz, 1H), 7.38 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 5.21 (q,  $J$  = 9.1 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H); LRMS (M+H)  $m/z$  455.53

#### 【 0 2 1 1 】

##### 実施例 27



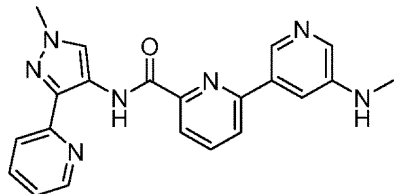
5'-アミノ-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド (I-25)

5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-3-アミンを用いた0.08 mmolスケール, 13.3 mg, 45% 収率。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.67 (s, 1H), 8.86 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 8.81 (ddd,  $J$  = 5.0, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.24 – 8.15 (m, 4H), 8.07 (ddd,  $J$  = 8.1, 1.1, 1.1 Hz, 1H), 7.97 (ddd,  $J$  = 7.7, 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.73 – 7.71 (m, 1H), 7.43 (ddd,  $J$  = 7.4, 5.0, 1.3 Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.03 (s, 3H); LRMS (M+H)  $m/z$  372.64

#### 【 0 2 1 2 】

##### 実施例 28



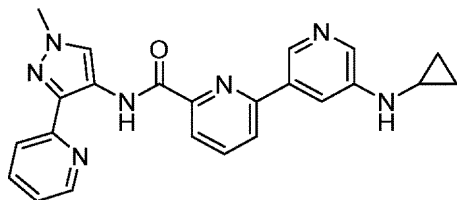
N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-(メチルアミノ)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド (I-26)

5'-フルオロ-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド (22.5 mg, 0.06 mmol)、メチルアミン 塩酸塩 (>5当量) およびNaHCO<sub>3</sub> (>2当量) のNMP (1 mL) 溶液を、LC-MSにより観察して>50%の所望の生成物が形成されるまで150 ~ 180 で20日間加熱した。溶媒を真空で除去し、シリカ

ゲルクロマトグラフィー後、表題化合物をベージュ色固体：14 mg (61%収率)として得た；  
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.66 (s, 1H), 8.97 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H),  
 8.81 (ddd, *J* = 5.0, 1.7, 1.0 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.29 (dd, *J* = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 8.25 – 8.17 (m, 3H), 8.08  
 (ddd, *J* = 8.1, 1.1, 1.1 Hz, 1H), 7.97 (ddd, *J* = 8.1, 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.61 – 7.60 (m, 1H), 7.44 (ddd, *J* = 7.4,  
 5.0, 1.3 Hz, 1H), 6.18 (q, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.85 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H); LRMS (M+H) *m/z* 386.68

# 【 0 2 1 3 】

## 実施例 29



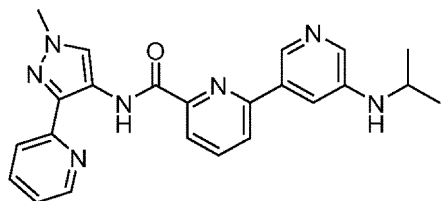
5'-(シクロプロピルアミノ)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド (I-27)

5'-フルオロ-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド (22.5 mg, 0.06 mmol)、シクロプロパンアミン (>5当量) および NaHCO<sub>3</sub> (>2当量) のNMP (1 mL) 溶液を、LC-MSにより観察して>50%の所望の生成物が形成されるまで140～150℃で12日間加熱した。溶媒を真空で除去し、シリカゲルクロマトグラフィーおよびさらにヘキサン-EtOAcからのトリチュレーションの後、表題化合物を灰白色固体：1.8 mg (7%収率)として得た；

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ  
 12.67 (s, 1H), 9.00 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.80 (ddd, *J* = 5.0, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.24 – 8.19 (m, 3H), 8.08 (ddd, *J* = 8.1, 1.1, 1.1 Hz, 1H), 7.97 (ddd, *J* = 7.7, 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.76 – 7.75 (m, 1H), 7.42 (ddd, *J* = 7.3, 5.0, 1.2 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.35 – 3.33 (m, 部分的に H<sub>2</sub>O と重複, 1H), 0.84 – 0.78 (m, 2H), 0.52 – 0.48 (m, 2H); LRMS (M+H) *m/z* 412.73

# 【 0 2 1 4 】

## 実施例 30



5'-(イソプロピルアミノ)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド (I-28)

5'-フルオロ-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド (22.5 mg, 0.06 mmol) およびプロパン-2-アミン (>5当量) のNMP (1 mL) 溶液を、>50%の所望の生成物が形成されるまで120～150℃で24日間加熱した。溶媒を真空で除去し、シリカゲルクロマトグラフィーおよびさらにヘキサン-EtOAcからのトリチュレーションの後、表題化合物を薄ベージュ色固体：7.1 mg (29%収率)として得た；

10

20

30

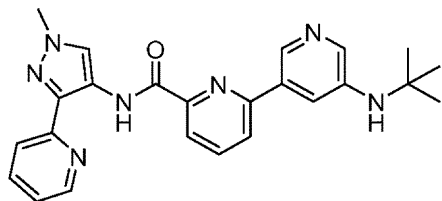
40

50

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.66 (s, 1H), 8.90 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 8.80 (ddd,  $J = 5.0, 1.7, 1.0$  Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.27 – 8.16 (m, 4H), 8.08 (ddd,  $J = 8.1, 1.1, 1.1$  Hz, 1H), 7.97 (ddd,  $J = 7.7, 7.7, 1.8$  Hz, 1H), 7.66 – 7.64 (m, 1H), 7.43 (ddd,  $J = 7.4, 5.0, 1.3$  Hz, 1H), 5.95 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.84 – 3.73 (m, 1H), 1.22 (d,  $J = 6.3$  Hz, 6H); LRMS (M+H)  $m/z$  414.73

【 0 2 1 5 】

#### 実施例 31



10

5'-(tert-ブチルアミノ)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-bipyridin]-6-カルボキサミド (I-29)

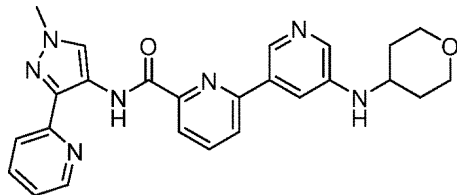
N-(tert-ブチル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-3-アミンを用いた0.1 mmolスケール, 15.2 mg, 36% 収率。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.65 (s, 1H), 8.94 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 8.82 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.32 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 8.22 – 8.19 (m, 3H), 8.08 (br d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.97 (ddd,  $J = 7.8, 7.8, 1.7$  Hz, 1H), 7.81 – 7.79 (m, 1H), 7.43 (ddd,  $J = 7.3, 5.0, 1.0$  Hz, 1H), 5.84 (br s, 1H), 4.02 (s, 3H), 1.42 (s, 9H); LRMS (M+H)  $m/z$  428.66

20

【 0 2 1 6 】

#### 実施例 32



30

N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-[2,3'-bipyridin]-6-カルボキサミド (I-30)

5'-フルオロ-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-bipyridin]-6-カルボキサミド (30 mg, 0.08 mmol) およびテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン40 mg, 0.4 mmol) のNMP (1.5 mL) 溶液を、LC-MSにより観察して>50%の所望の生成物が形成されるまで150 °で19日間加熱した。溶媒を真空で除去し、シリカゲルクロマトグラフィーおよびさらにヘキサン-EtOAcからのトリチュレーションの後、表題化合物を薄ページ色固体: 5 mg (14%収率)として得た;

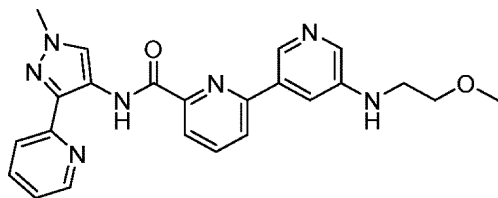
40

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.66 (s, 1H), 8.93 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 8.80 (ddd,  $J = 5.0, 1.7, 0.9$  Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.30 – 8.17 (m, 4H), 8.08 (ddd,  $J = 8.1, 1.0, 1.0$  Hz, 1H), 7.97 (ddd,  $J = 7.7, 7.7, 1.8$  Hz, 1H), 7.72 – 7.71 (m, 1H), 7.43 (ddd,  $J = 7.4, 5.0, 1.3$  Hz, 1H), 6.10 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.91 (ddd,  $J = 11.3, 3.2, 3.2$  Hz, 2H), 3.75 – 3.63 (m, 1H), 3.47 – 3.36 (m, 部分的に  $\text{H}_2\text{O}$  と重複, 2H), 2.00 – 1.95 (m, 2H), 1.63 (s, 1H), 1.53 – 1.40 (m, 2H); LRMS (M+H)  $m/z$  456.46

【 0 2 1 7 】

50

## 実施例33



5'-((2-メトキシエチル)アミノ)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド (I-31)

5'-フルオロ-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド (22.5 mg, 0.06 mmol) および2-メトキシエタン-1-アミン (>5当量) のNMP (1.2 mL) 溶液を、LC-MSにより観察して反応が完了するまで140~150 で13日間加熱した。溶媒を真空で除去し、シリカゲルクロマトグラフィーおよびさらにヘキサン-EtOAcからのトリチュレーションの後、表題化合物を黄褐色固体：14 mg (54%収率)として得た；

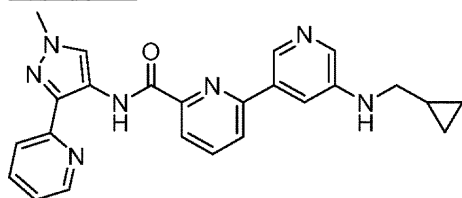
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.64 (s, 1H), 8.97 (d,  $J$

= 1.7 Hz, 1H), 8.82 (ddd,  $J$  = 5.0, 1.6, 0.9 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.28 – 8.16 (m, 4H), 8.07 (br d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.96 (ddd,  $J$  = 7.8, 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.70 – 7.68 (m, 1H), 7.43 (ddd,  $J$  = 7.4, 5.0, 1.2 Hz, 1H), 6.13 (t,  $J$  = 5.7 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.59 (t,  $J$  = 5.5 Hz, 2H), 3.41 – 3.36 (m, 部分的に  $\text{H}_2\text{O}$  と重複, 2H),

3.34 (s, 3H); LRMS (M+H)  $m/z$  430.72

【 0 2 1 8 】

## 実施例34



5'-((シクロプロピルメチル)アミノ)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド (I-32)

5'-フルオロ-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド (22.5 mg, 0.06 mmol) およびシクロプロピルメタンアミン (1 mL) の混合物を、LC-MSにより観察して>50%の所望の生成物が形成されるまで150~180 で20日間加熱した。溶媒を真空で除去し、シリカゲルクロマトグラフィーおよびさらにヘキサン-EtOAcからのトリチュレーションの後、表題化合物をベージュ色固体：8.6 mg (34%収率)として得た；

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.65 (s, 1H), 8.94 (d,  $J$  = 1.7 Hz,

1H), 8.81 (br d,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.28 – 8.16 (m, 4H), 8.08 (br d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.96 (ddd,  $J$  = 7.5, 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.66 (dd,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 7.45 – 7.41 (m, 1H), 6.21 (t,  $J$  = 5.4 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.09 – 3.05 (m, 2H), 1.20 – 1.07 (m, 1H), 0.57 – 0.51 (m, 2H), 0.30 – 0.26 (m, 2H); LRMS (M+H)  $m/z$

426.75

【 0 2 1 9 】

## 実施例35

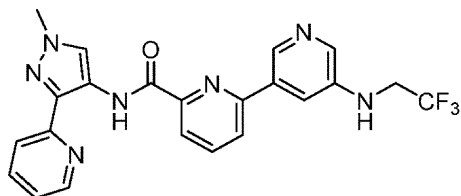
10

20

30

40

50



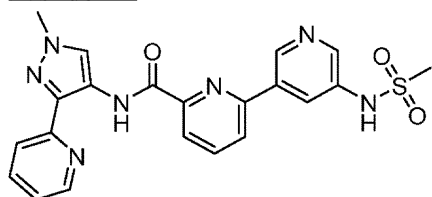
N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド (1-33)

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.64 (s, 1H), 9.10 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1H), 8.84 (br d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.36 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 1H), 8.32 (dd,  $J$  = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 8.25 (dd,  $J$  = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 8.20 (dd,  $J$  = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 8.08 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.97 (ddd,  $J$  = 7.7, 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.89 (dd,  $J$  = 2.1, 2.1 Hz, 1H), 7.43 (ddd,  $J$  = 7.3, 5.0, 1.2 Hz, 1H), 6.79 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 4.26 – 4.14 (m, 2H), 4.02 (s, 3H); LRMS (M+H)  $m/z$  454.69

10

【 0 2 2 0 】

#### 実施例 36



N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-(メチルスルホンアミド)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド (1-34)

N-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-3-イル)メタン スルホンアミドを用いた0.08 mmolスケール, 21.3 mg, 59% 収率。

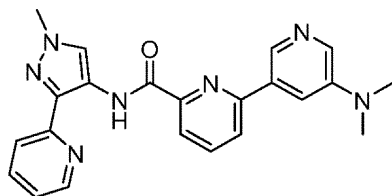
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.63 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 9.48 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 8.83 (ddd,  $J$  = 5.0, 1.7, 1.0 Hz, 1H), 8.69 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.36 – 8.35 (m, 1H), 8.31 – 8.23 (m, 3H), 8.08 (ddd,  $J$  = 8.1, 1.1, 1.1 Hz, 1H), 7.97 (ddd,  $J$  = 8.1, 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.43 (ddd,  $J$  = 7.4, 5.0, 1.3 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.20 (s, 3H); LRMS (M+H)  $m/z$  450.67

20

30

【 0 2 2 1 】

#### 実施例 37



5'-(ジメチルアミノ)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド (1-35)

5'-フルオロ-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド (22.5 mg, 0.06 mmol)、ジメチルアミン 塩酸塩 (>5当量) およびNaHCO<sub>3</sub> (>2当量) のNMP (1 mL) 溶液を、LC-MSにより観察して>50%の所望の生成物が形成されるまで120 ~ 150 °で11日間加熱した。溶媒を真空で除去し、シリカゲルクロマトグラフィーおよびさらにヘキサン-EtOAcからのトリチュレーションの後、表題化合物を黄褐色固体: 4.3 mg (18%収率)として得た;

40

50

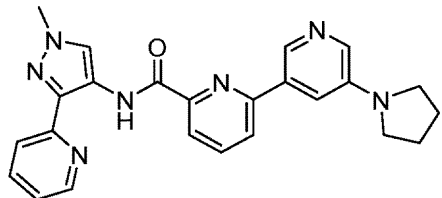


$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-

$d_6$ )  $\delta$  12.65 (s, 1H), 9.12 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 8.83 (br d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.40 (dd,  $J = 7.2, 1.8$  Hz, 1H), 8.35 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 8.26 – 8.18 (m, 2H), 8.09 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.97 (ddd,  $J = 7.7, 7.7, 1.8$  Hz, 1H), 7.80 – 7.79 (m, 1H), 7.44 (ddd,  $J = 7.4, 5.0, 1.2$  Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.08 (s, 6H); LRMS (M+H)  $m/z$  400.66

【 0 2 2 2 】

#### 実施例 38



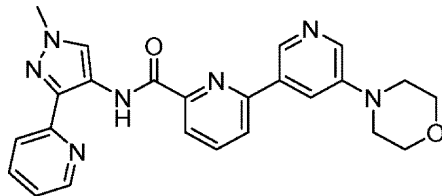
N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-(ピロリジン-1-イル)-[2,3'-  
-ビピリジン]-6-カルボキサミド (I-36)

5'-フルオロ-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリ  
ジン]-6-カルボキサミド (22.5 mg, 0.06 mmol) およびピロリジン (0.1 mL) のNMP  
(1 mL) 溶液を、LC-MSにより観察して > 50%の所望の生成物が形成されるまで120 ~ 1  
50 で4日間加熱した。溶媒を真空で除去し、シリカゲルクロマトグラフィーおよびさら  
にヘキサン-EtOAcからのトリチュレーションの後、表題化合物を黄色固体 : 14.9 mg (5  
8%収率)として得た ;

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.66 (s, 1H), 9.06 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 8.81  
(ddd,  $J = 5.0, 1.7, 0.9$  Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.37 (dd,  $J = 7.2, 1.8$  Hz, 1H), 8.25 – 8.17 (m, 3H), 8.08 (ddd,  $J$   
= 8.1, 1.1, 1.1 Hz, 1H), 7.97 (ddd,  $J = 7.7, 7.7, 1.8$  Hz, 1H), 7.60 – 7.59 (m, 1H), 7.44 (ddd,  $J = 7.4, 5.0, 1.3$   
Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.44 – 3.39 (m, 4H), 2.05 – 2.01 (m, 4H); LRMS (M+H)  $m/z$  426.69

【 0 2 2 3 】

#### 実施例 39



N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-モルホリノ-[2,3'-ビピリ  
ジン]-6-カルボキサミド (I-37)

5'-フルオロ-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリ  
ジン]-6-カルボキサミド (22.5 mg, 0.06 mmol) およびモルホリン (0.1 mL) のNMP  
(1 mL) 溶液を、LC-MSにより観察して > 50%の所望の生成物が形成されるまで120 ~ 1  
50 で11日間加熱した。溶媒を真空で除去し、シリカゲルクロマトグラフィーおよびさ  
らにヘキサン-EtOAcからのトリチュレーションの後、表題化合物を灰白色固体 : 21.4 mg  
(87%収率)として得た ;

10

20

30

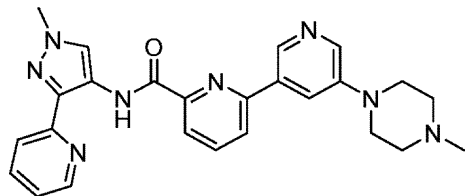
40

50

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12.64 (s, 1H), 9.23 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 8.82 (br d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.54 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 8.42 (dd,  $J = 7.2, 1.7$  Hz, 1H), 8.26 – 8.18 (m, 2H), 8.10 – 8.07 (m, 2H), 7.98 (ddd,  $J = 7.7, 7.7, 1.7$  Hz, 1H), 7.46 (ddd,  $J = 7.4, 5.0, 1.2$  Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.84 – 3.81 (m, 4H), 3.37 – 3.34 (m, 部分的に  $\text{H}_2\text{O}$  と重複, 4H); LRMS ( $\text{M}+\text{H}$ )  $m/z$  442.59

【 0 2 2 4 】

#### 実施例 40



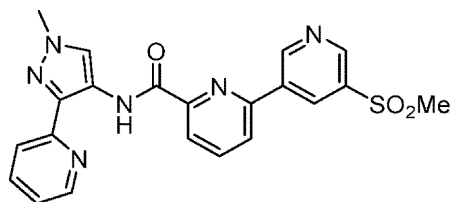
N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-((4-メチルピペラジン-1-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド (I-38)

5'-フルオロ-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド (22.5 mg, 0.06 mmol) および 1-メチルピペラジン (0.1 mL) の NMP (1 mL) 溶液を、LC-MS により観察して > 50% の所望の生成物が形成されるまで 120 ~ 150 ° で 11 日間加熱した。溶媒を真空で除去し、シリカゲルクロマトグラフィーおよびさらにヘキサン-EtOAc からのトリチュレーションの後、表題化合物を灰白色固体: 12.4 mg (45% 収率) として得た;

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12.64 (s, 1H), 9.19 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 8.81 (ddd,  $J = 4.9, 1.6, 0.9$  Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.53 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 8.41 (dd,  $J = 7.0, 1.9$  Hz, 1H), 8.26 – 8.18 (m, 2H), 8.10 – 8.07 (m, 2H), 7.98 (ddd,  $J = 7.7, 7.7, 1.8$  Hz, 1H), 7.45 (ddd,  $J = 7.4, 5.0, 1.3$  Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.38 – 3.35 (m, 部分的に  $\text{H}_2\text{O}$  と重複, 4H), 2.56 – 2.52 (m, DMSO と重複, 4H), 2.28 (s, 3H); LRMS ( $\text{M}+\text{H}$ )  $m/z$  455.77

【 0 2 2 5 】

#### 実施例 41



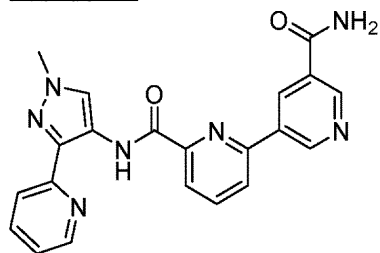
N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-((メチルスルホニル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド (I-39)

(5-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル)ボロン酸を用いた 0.1 mmol スケール, 26.1 mg, 45% 収率。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12.58 (s, 1H), 10.02 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 9.31 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 9.05 (dd,  $J = 2.1, 2.1$  Hz, 1H), 8.83 (ddd,  $J = 5.0, 1.7, 1.0$  Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.54 (dd,  $J = 6.7, 2.2$  Hz, 1H), 8.35 – 8.28 (m, 2H), 8.08 (ddd,  $J = 8.1, 1.1, 1.1$  Hz, 1H), 7.97 (ddd,  $J = 7.8, 7.8, 1.8$  Hz, 1H), 7.43 (ddd,  $J = 7.4, 5.0, 1.3$  Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.50 (s, 3H); LRMS ( $\text{M}+\text{H}$ )  $m/z$  435.45

【 0 2 2 6 】

## 実施例 42

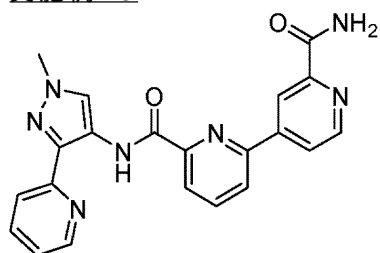


10

N6-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-5',6-ジカルボキサミド (I-40)

【 0 2 2 7 】

## 実施例 43

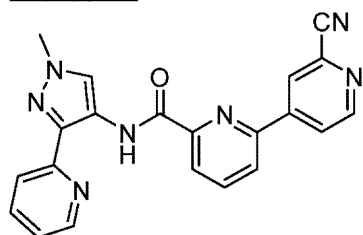


20

N6-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,4'-ビピリジン]-2',6-ジカルボキサミド (I-41)

【 0 2 2 8 】

## 実施例 44

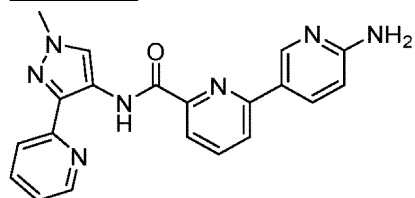


30

2'-シアノ-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド (I-42)

【 0 2 2 9 】

## 実施例 45



40

6'-アミノ-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド (I-43)

(6-アミノピリジン-3-イル)ボロン酸を用いた0.1 mmolスケール, 18.8 mg, 51% 収率。

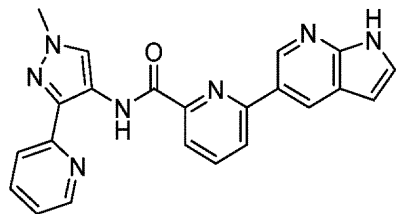
50

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,

$\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12.49 (s, 1H), 9.14 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 8.84 (br d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.36 (dd,  $J = 8.7, 2.5$  Hz, 1H), 8.14 (dd,  $J = 7.8, 1.6$  Hz, 1H), 8.13 – 7.94 (m, 4H), 7.44 (ddd,  $J = 7.4, 5.0, 1.2$  Hz, 1H), 6.70 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 6.53 (s, 2H), 4.01 (s, 3H); LRMS (M+H)  $m/z$  372.50

【 0 2 3 0 】

#### 実施例 46



10

N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)ピコリンアミド (I-44)

(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)ボロン酸を用いた0.1 mmolスケール, 26.1 mg, 66% 収率。

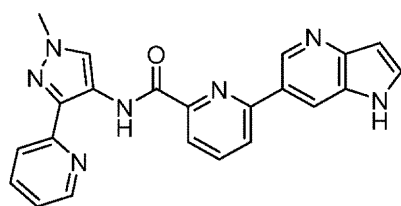
$^1\text{H}$  NMR

20

(300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12.64 (s, 1H), 12.06 (s, 1H), 9.46 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 8.95 (ddd,  $J = 5.0, 1.7, 0.9$  Hz, 1H), 8.92 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.39 (dd,  $J = 7.7, 1.2$  Hz, 1H), 8.20 (dd,  $J = 7.7, 7.7$  Hz, 1H), 8.15 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 8.11 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 8.00 (ddd,  $J = 7.7, 7.7, 1.8$  Hz, 1H), 7.66 (dd,  $J = 3.3, 2.6$  Hz, 1H), 7.46 (ddd,  $J = 7.4, 5.0, 1.3$  Hz, 1H), 6.67 (dd,  $J = 3.4, 1.8$  Hz, 1H), 4.03 (s, 3H); LRMS (M+H)  $m/z$  396.57

【 0 2 3 1 】

#### 実施例 47



30

N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-イル)ピコリンアミド (I-45)

6-(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-ピロロ[3,2-b]ピリジンを用いた0.1 mmolスケール, 9.7 mg, 25% 収率。

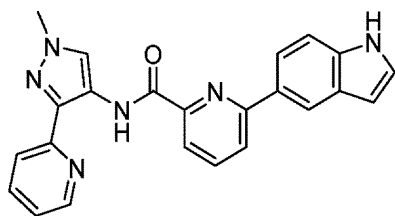
40

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12.67 (s, 1H), 11.68 (s, 1H), 9.60 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.93 (ddd,  $J = 5.0, 1.6, 0.9$  Hz, 1H), 8.60 – 8.59 (m, 2H), 8.38 (dd,  $J = 7.6, 1.3$  Hz, 1H), 8.21 (dd,  $J = 7.6, 7.6$  Hz, 1H), 8.15 (dd,  $J = 7.6, 1.3$  Hz, 1H), 8.10 (ddd,  $J = 8.1, 1.1, 1.1$  Hz, 1H), 7.98 (ddd,  $J = 7.7, 7.7, 1.8$  Hz, 1H), 7.87 – 7.85 (m, 1H), 7.47 (ddd,  $J = 7.4, 5.0, 1.3$  Hz, 1H), 6.78 – 6.77 (m, 1H), 4.03 (s, 3H); LRMS (M+H)  $m/z$  396.59

【 0 2 3 2 】

#### 実施例 48

50



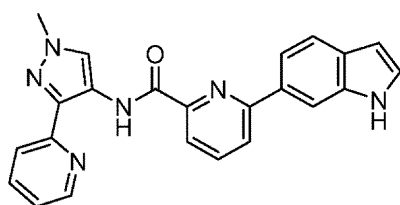
6-(1H-インドール-5-イル)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド (1-46)

(1H-インドール-5-イル)ボロン酸を用いた0.1 mmolスケール, 27.9 mg, 70% 収率。  
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz,

DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.67 (s, 1H), 11.40 (s, 1H), 8.85 (ddd, *J* = 5.0, 1.6, 0.9 Hz, 1H), 8.65 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.29 (dd, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 8.20 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.16 – 8.07 (m, 3H), 8.00 (ddd, *J* = 7.7, 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.54 – 7.52 (m, 1H), 7.46 (ddd, *J* = 7.4, 5.0, 1.2 Hz, 1H), 6.65 – 6.64 (m, 1H), 4.02 (s, 3H); LRMS (M+H) *m/z* 395.57

【 0 2 3 3 】

#### 実施例 49



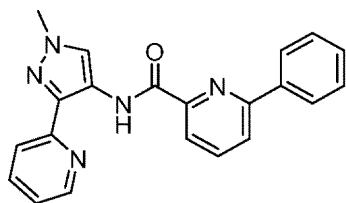
6-(1H-インドール-6-イル)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド (1-47)

(1H-インドール-6-イル)ボロン酸を用いた0.1 mmolスケール, 37.8 mg, 96% 収率。  
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz,

DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.69 (s, 1H), 11.44 (s, 1H), 8.76 (br d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.27 (dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 8.20 – 8.07 (m, 4H), 7.98 (ddd, *J* = 7.7, 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 2.7, 2.7 Hz, 1H), 7.45 (ddd, *J* = 7.3, 5.0, 1.2 Hz, 1H), 6.61 – 6.60 (m, 1H), 4.02 (s, 3H); LRMS (M+H) *m/z* 395.54

【 0 2 3 4 】

#### 実施例 50



N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-フェニルピコリンアミド (1-48)

フェニルボロン酸を用いた0.08 mmolスケール, 20.5 mg, 72% 収率。

10

20

30

40

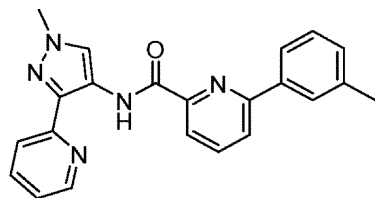
50

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$

12.58 (s, 1H), 8.75 (ddd,  $J = 5.0, 1.7, 1.0$  Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.45 – 8.42 (m, 2H), 8.32 (dd,  $J = 6.9, 2.1$  Hz, 1H), 8.24 – 8.17 (m, 2H), 8.09 (ddd,  $J = 8.0, 1.1, 1.1$  Hz, 1H), 7.98 (ddd,  $J = 7.7, 7.7, 1.8$  Hz, 1H), 7.75 – 7.70 (m, 2H), 7.66 – 7.61 (m, 1H), 7.49 (ddd,  $J = 7.4, 5.0, 1.3$  Hz, 1H), 4.02 (s, 3H); LRMS ( $\text{M}+\text{H}$ )  $m/z$  356.59

【 0 2 3 5 】

実施例 51



10

N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(m-トリル)ピコリンアミド (I-49)

m-トリルボロン酸を用いた0.08 mmolスケール, 15.8 mg, 71% 収率。

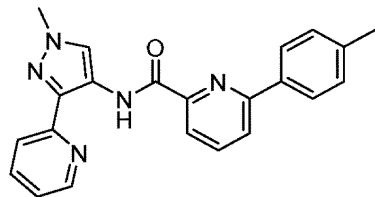
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$

12.63 (s, 1H), 8.67 (br d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.29 – 8.17 (m, 4H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.97 (ddd,  $J = 7.7, 7.7, 1.8$  Hz, 1H), 7.61 (dd,  $J = 7.6, 7.6$  Hz, 1H), 7.48 – 7.43 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.51 (s, 3H); LRMS ( $\text{M}+\text{H}$ )  $m/z$  370.63

20

【 0 2 3 6 】

実施例 52



30

N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(p-トリル)ピコリンアミド (I-50)

p-トリルボロン酸を用いた0.08 mmolスケール, 22.1 mg, 75% 収率。

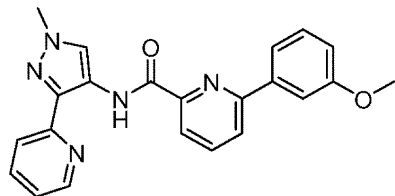
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$

12.64 (s, 1H), 8.68 (br d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.28 (dd,  $J = 6.7, 2.4$  Hz, 1H), 8.25 – 8.17 (m, 3H), 8.13 (s, 1H), 8.08 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.98 (ddd,  $J = 7.7, 7.7, 1.8$  Hz, 1H), 7.62 (dd,  $J = 7.6, 7.6$  Hz, 1H), 7.48 – 7.43 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.51 (s, 3H); LRMS ( $\text{M}+\text{H}$ )  $m/z$  370.18

40

【 0 2 3 7 】

実施例 53



6-(3-メトキシフェニル)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコ

50

## リンアミド (I-51)

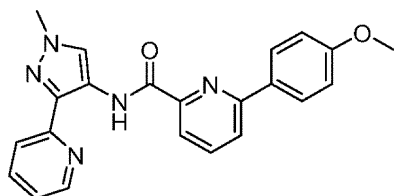
(3-メトキシフェニル)ボロン酸を用いた0.08 mmolスケール, 2.2 mg, 7% 収率。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,

DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.58 (s, 1H), 8.82 (br d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.33 (dd,  $J = 6.4, 2.7$  Hz, 1H), 8.23 – 8.17 (m, 2H), 8.08 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.01 – 7.94 (m, 3H), 7.65 (dd,  $J = 8.0, 8.0$  Hz, 1H), 7.48 – 7.44 (m, 1H), 7.23 (dd,  $J = 8.1, 2.6$  Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.95 (s, 3H); LRMS (M+H)  $m/z$  386.58

## 【 0 2 3 8 】

## 実施例54



## 6-(4-メトキシフェニル)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド (I-52)

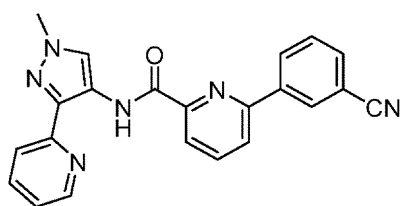
(4-メトキシフェニル)ボロン酸を用いた0.08 mmolスケール, 16 mg, 52% 収率。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,

DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.54 (s, 1H), 8.77 – 8.75 (m, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.40 – 8.37 (m, 2H), 8.24 (dd,  $J = 7.5, 1.6$  Hz, 1H), 8.17 – 8.07 (m, 3H), 7.98 (ddd,  $J = 7.5, 7.5, 1.7$  Hz, 1H), 7.51 (ddd,  $J = 7.4, 5.0, 1.3$  Hz, 1H), 7.27 – 7.24 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.94 (s, 3H); LRMS (M+H)  $m/z$  386.64

## 【 0 2 3 9 】

## 実施例55



## 6-(3-シアノフェニル)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド (I-53)

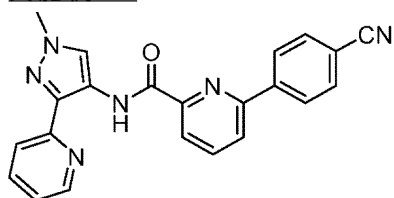
(3-シアノフェニル)ボロン酸を用いた0.08 mmolスケール, 21 mg, 69% 収率。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,

DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.46 (s, 1H), 8.73 – 8.66 (m, 3H), 8.53 (s, 1H), 8.37 (dd,  $J = 6.1, 2.7$  Hz, 1H), 8.24 – 8.17 (m, 2H), 8.07 – 8.03 (m, 2H), 7.97 – 7.86 (m, 2H), 7.41 – 7.37 (m, 1H), 4.00 (s, 3H); LRMS (M+H)  $m/z$  381.61

## 【 0 2 4 0 】

## 実施例56



10

20

30

40

50

6-(4-シアノフェニル)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド (I-54)

(3-シアノフェニル)ボロン酸を用いた0.08 mmolスケール, 9.1 mg, 30% 収率。

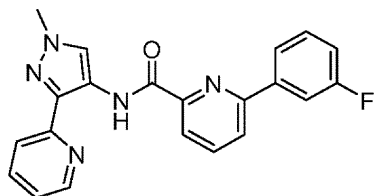
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,

DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.50 (s, 1H), 8.72 (br d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 8.60 – 8.57 (m, 2H), 8.43 – 8.36 (m, 1H), 8.27 – 8.19 (m, 3H), 8.08 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 8.00 – 7.96 (m, 1H), 7.69 – 7.58 (m, 2H), 7.53 – 7.49 (m, 1H), 4.02 (s, 3H); LRMS (M+H)  $m/z$  381.56

【 0 2 4 1 】

10

#### 実施例 57



6-(3-フルオロフェニル)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド (I-55)

(3-フルオロフェニル)ボロン酸を用いた0.08 mmolスケール, 20.7 mg, 69% 収率。

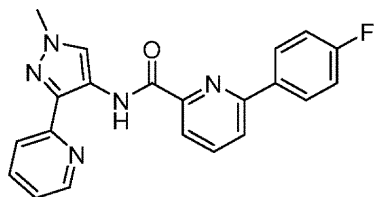
20

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,

DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.51 (s, 1H), 8.75 (ddd,  $J = 5.0, 1.7, 1.0$  Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.37 (dd,  $J = 6.3, 2.7$  Hz, 1H), 8.27 – 8.21 (m, 4H), 8.09 (ddd,  $J = 8.1, 1.1, 1.1$  Hz, 1H), 7.98 (ddd,  $J = 8.1, 7.5, 1.8$  Hz, 1H), 7.79 – 7.72 (m, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 2H), 4.02 (s, 3H); LRMS (M+H)  $m/z$  374.64

【 0 2 4 2 】

#### 実施例 58



6-(4-フルオロフェニル)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド (I-56)

(4-フルオロフェニル)ボロン酸を用いた0.08 mmolスケール, 22 mg, 74% 収率。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,

DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.52 (s, 1H), 8.72 (ddd,  $J = 5.0, 1.6, 0.9$  Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.49 – 8.44 (m, 2H), 8.30 (dd,  $J = 7.0, 2.0$  Hz, 1H), 8.22 – 8.15 (m, 2H), 8.08 (br d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.98 (ddd,  $J = 7.7, 7.7, 1.8$  Hz, 1H), 7.60 – 7.54 (m, 2H), 7.50 (ddd,  $J = 7.3, 5.0, 1.3$  Hz, 1H), 4.01 (s, 3H); LRMS (M+H)  $m/z$  374.64

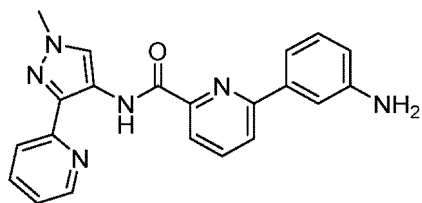
40

【 0 2 4 3 】

#### 実施例 59

50





6-(3-アミノフェニル)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド (I-57)

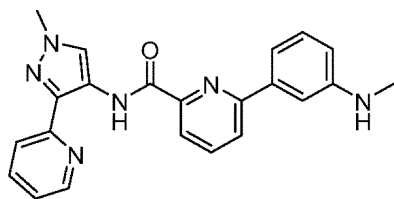
(3-アミノフェニル)ボロン酸を用いた0.08 mmolスケール, 18 mg, 61% 収率。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz,

DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.68 (s, 1H), 8.75 (br d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.19 – 8.05 (m, 4H), 7.96 (ddd, *J* = 7.7, 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.56 (br d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 1.9, 1.9 Hz, 1H), 7.42 (ddd, *J* = 7.4, 5.0, 1.2 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.01 (s, 3H); LRMS (M+H) *m/z* 371.60

【 0 2 4 4 】

#### 実施例60



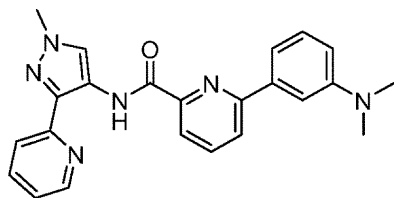
N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(3-(メチルアミノ)フェニル)ピコリンアミド (I-58)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.68 (s, 1H), 8.68 (br d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.18 –

8.13 (m, 3H), 8.06 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.96 (ddd, *J* = 7.7, 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.47 – 7.41 (m, 2H), 7.36 (dd, *J* = 1.8, 1.8 Hz, 1H), 6.79 (dd, *J* = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 5.88 – 5.86 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.80 (d, *J* = 4.2 Hz, 3H); LRMS (M+H) *m/z* 385.68

【 0 2 4 5 】

#### 実施例61



6-(3-(ジメチルアミノ)フェニル)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド (I-59)

(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸を用いた0.08 mmolスケール, 13.2 mg, 41% 収率。

10

20

30

40

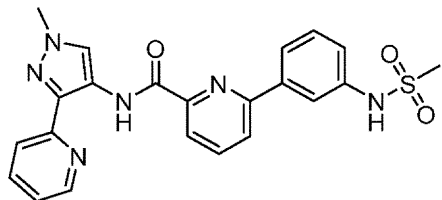
50

<sup>1</sup>H NMR (300

MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.66 (s, 1H), 8.65 (ddd, *J* = 4.9, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.28 (dd, *J* = 6.8, 2.3 Hz, 1H), 8.20 – 8.14 (m, 2H), 8.07 (ddd, *J* = 8.1, 1.0, 1.0 Hz, 1H), 7.97 (ddd, *J* = 7.7, 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.78 (br d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.57 – 7.51 (m, 2H), 7.43 (ddd, *J* = 7.3, 5.0, 1.3 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.03 (s, 6H); LRMS (M+H) *m/z* 399.64

【 0 2 4 6 】

## 実施例 6.2



N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(3-(メチルスルホンアミド)フェニル)ピコリンアミド (I-60)

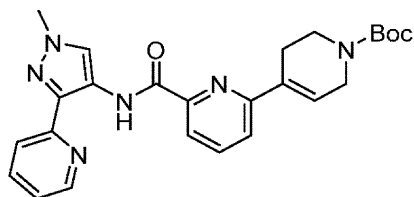
(3-(メチルスルホンアミド)フェニル)ボロン酸を用いた0.08 mmolスケール, 21.7 mg, 41% 収率。

<sup>1</sup>H NMR

(300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.64 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.72 (ddd, *J* = 5.0, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.26 – 8.21 (m, 4H), 8.07 (ddd, *J* = 8.1, 1.1, 1.1 Hz, 1H), 8.03 (dd, *J* = 1.8, 1.8 Hz, 1H), 7.97 (ddd, *J* = 7.7, 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 7.9, 7.9 Hz, 1H), 7.49 (ddd, *J* = 8.0, 2.1, 0.9 Hz, 1H), 7.42 (ddd, *J* = 7.4, 5.0, 1.3 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.11 (s, 3H); LRMS (M+H) *m/z* 449.45

【 0 2 4 7 】

## 実施例 6.3



6-((1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)-3',6'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-1'(2'H)-カルボン酸 tert-ブチル (I-61)

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)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチルを用いた0.15 mmolスケール, 33.1 mg, 48% 収率。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 12.40 (s,

1H), 8.60 (ddd, *J* = 5.0, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.15 (dd, *J* = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 8.10 (ddd, *J* = 8.1, 1.1, 1.1 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J* = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.76 (ddd, *J* = 8.1, 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (ddd, *J* = 7.5, 5.0, 1.2 Hz, 1H), 6.93 (br s, 1H), 4.26 (br s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.78 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.90 (br s, 2H), 1.53 (s, 9H); LRMS (M+H) *m/z* 461.80

【 0 2 4 8 】

## 実施例 6.4

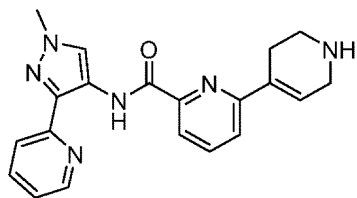
10

20

30

40

50



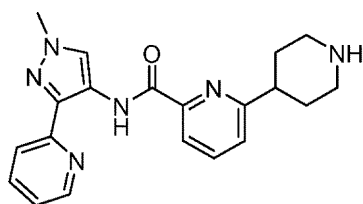
N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1',2',3',6'-テトラヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド (I-62)

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*)  $\delta$  12.41 (s, 1H), 8.59 (ddd,  $J = 5.0, 1.8, 0.9$  Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.12 (dd,  $J = 7.7, 0.9$  Hz, 1H), 8.09 (ddd,  $J = 8.1, 1.1, 1.1$  Hz, 1H), 7.83 (dd,  $J = 7.8, 7.8\text{z}$  Hz, 1H), 7.75 (ddd,  $J = 8.0, 7.6, 1.8$  Hz, 1H), 7.55 (dd,  $J = 8.0, 0.9$  Hz, 1H), 7.20 (ddd,  $J = 7.5, 5.0, 1.2$  Hz, 1H), 7.04 – 7.00 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.73 – 3.70 (m, 2H), 3.25 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 2.83 – 2.79 (m, 2H), 2.06 (s, 1H); LRMS (M+H)  $m/z$  361.48

10

【 0 2 4 9 】

#### 実施例65



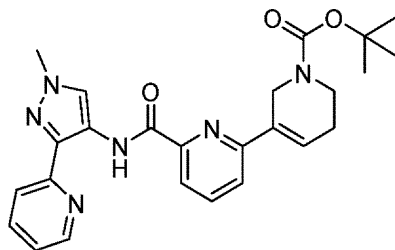
N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(ピペリジン-4-イル)ピコリンアミド (I-63)

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*)  $\delta$  12.46 (s, 1H), 8.60 (ddd,  $J = 5.0, 1.7, 0.9$  Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.17 (dd,  $J = 7.7, 0.7$  Hz, 1H), 8.08 (ddd,  $J = 8.1, 1.0, 1.0$  Hz, 1H), 7.88 (dd,  $J = 7.8, 7.8$  Hz, 1H), 7.75 (ddd,  $J = 7.8, 7.8, 1.8$  Hz, 1H), 7.40 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.29 – 7.25 (m, 部分的にクロロホルムと重複, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.70 (dt,  $J = 12.8, 3.0$  Hz, 2H), 3.24 – 3.15 (m, 3H), 2.52 – 2.32 (m, 4H); LRMS (M+H)  $m/z$  363.63

30

【 0 2 5 0 】

#### 実施例66



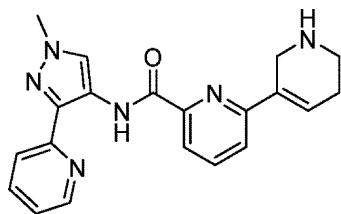
6-((1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)-5',6'-ジヒドロ-[2,3'-ビピリジン]-1'(2'H)-カルボン酸 tert-ブチル (I-64)

【 0 2 5 1 】

#### 実施例67

40

50

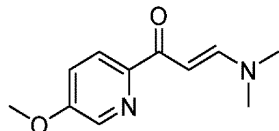


N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1',2',5',6'-テトラヒドロ-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド (I-65)

【 0 2 5 2 】

10

#### 実施例 68



(E)-3-(ジメチルアミノ)-1-(5-メトキシピリジン-2-イル)プロパ-2-エン-1-オン

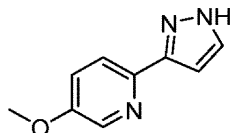
1-(5-メトキシピリジン-2-イル)エタン-1-オン (755.8 mg, 5 mmol) の1,1-ジメトキシ-N,N-ジメチルメタンアミン (1.4 mL, 10 mmol) 溶液を110 で攪拌した。16時間後にLC-MSにより観察して反応が完了した。溶媒を真空で除去し、表題化合物を茶色固体として得た；

20

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*)  $\delta$  8.30 (dd,  $J = 2.9, 0.6$  Hz, 1H), 8.15 (dd,  $J = 8.7, 0.6$  Hz, 1H), 7.87 (d,  $J = 12.7$  Hz, 1H), 7.28 – 7.24 (m, 部分的に  $\text{CHCl}_3$  と重複, 1H), 6.42 (d,  $J = 12.7$  Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.16 (br s, 3H), 2.95 (br s, 3H); LRMS (M+H)  $m/z$  207.37

【 0 2 5 3 】

#### 実施例 69



30

5-メトキシ-2-(1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン

(E)-3-(ジメチルアミノ)-1-(5-メトキシピリジン-2-イル)プロパ-2-エン-1-オン (約5 mmol) およびヒドラジン 水和物 (0.32 mL, 6.5 mmol) のEtOH (5 mL) を、85 で2時間攪拌した。LC-MSにより観察されたように、反応は完了した。室温に冷却した後、 $\text{H}_2\text{O}$  (約10 mL) を添加し、有機溶媒を真空でほとんど除去した。混合物をEtOAc (15 mL  $\times$  2) で抽出し、有機層を合わせて、 $\text{H}_2\text{O}$  で洗浄し、乾燥し ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、ろ過して、溶媒を真空で除去した。表題化合物を茶色固体：801.5 mg (2工程総収率91%)として得た；

40

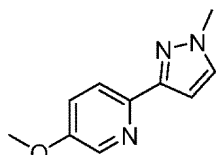
$^1\text{H}$  NMR (300

MHz, クロロホルム-*d*)  $\delta$  10.89 (v br s, 1H), 8.31 (dd,  $J = 3.0, 0.7$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.63 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.26 (dd,  $J = 8.7, 3.0$  Hz, 1H), 6.69 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 3.90 (s, 3H); LRMS (M+H)  $m/z$  176.30

【 0 2 5 4 】

#### 実施例 70

50



#### 5-メトキシ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン

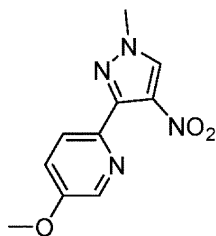
氷浴しながら、5-メトキシ-2-(1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン (801 mg, 4.58 mmol) のTHF (20 mL) 溶液に、NaH (60% 鉱油中の分散体, 274.5 mg, 6.87 mmol) を少量ずつ添加した。反応を0 で30分間維持し、次いで20分間室温に温まるのに任せた。0 に冷却し戻した後、MeI (0.3 mL, 4.81 mmol) を滴加した。次いで、反応が室温に温まるのに任せた、その後50 で終夜加熱した。LC-MSにより、反応が完了した。反応を室温に冷却し、NH<sub>4</sub>Clの飽和水溶液 (約50 mL) によりクエンチした。THFのほとんどをロータリーエバポレーターにより除去し、混合物をEtOAc (50 mL x 2) で抽出した。有機層を合せて、乾燥し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、ろ過し、溶媒を真空で除去した。表題化合物を茶色オイル (鉱油を含む) として得た：

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, クロロホルム-

*d*) δ 8.32 (dd, *J* = 3.0, 0.7 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J* = 8.7, 0.7 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 8.7, 3.0 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.89 (s, 3H); LRMS (M+H) *m/z* 190.35

【 0 2 5 5 】

#### 実施例 71



#### 5-メトキシ-2-(1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン

氷浴しながら、5-メトキシ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン (約4.58 mmol) のH<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (5 mL) 溶液に、HNO<sub>3</sub> (90% 水溶液, 0.252 mL) を滴加した。添加後、反応が室温に温まるのに任せた。17時間後、反応を氷に注ぐことによりクエンチし、次いで、固体NaOHおよびNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>を用いて約pH = 8まで塩基性にした。沈殿物をろ取して (シリカカラム上で分離されない未反応のSMおよび所望の生成物 < 約1 : 1 > を除去した)、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによりさらに精製して、ジニトロ副生成物を除去した。表題化合物を黄褐色固体 : 663.2 mg (2工程総収率62%) として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*)

δ 8.43 (dd, *J* = 3.0, 0.7 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 0.5 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 8.7, 0.6 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 8.7, 3.0 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.92 (s, 3H); LRMS (M+H) *m/z* 235.42

1D-NOE実験により位置選択性に関して構造を確認した：NOEは、メチル基とピラゾールのプロトンとの間に観測された。

【 0 2 5 6 】

他の位置異性体も単離した。

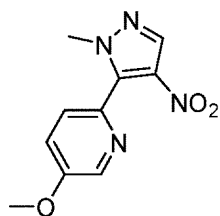
10

20

30

40

50



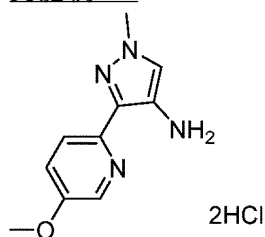
5-メトキシ-2-(1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*)  $\delta$  8.24 (d,  $J$  = 0.4 Hz, 1H), 8.01 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.61 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.03 (d,  $J$  = 0.4 Hz, 2H)

10

【 0 2 5 7 】

実施例 72



20

3-(5-メトキシピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-アミン 二塩化水素塩

5-メトキシ-2-(1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン (663 mg, 2.83 mmol) およびPd-C (C上に10%, 50% 湿潤, 100 mg) のEtOAc (20 mL) 溶液を、Parr社の容器 (Parr flask) 内で30 psiの水素下で振とうした。21時間後、LC-MSにより観察されたように、反応は完了した。セライトパッドを通して固体をろ別してEtOAcおよびMeOHで洗浄し、ろ液を4M HCl-ジオキサン溶液 (1.5 mL) の入ったフラスコに集めた。沈殿物が形成され、ろ取して、EtOAcで洗浄し、真空でさらに乾燥した。表題化合物を二塩酸塩 : 703.8 mg (90%収率)として得た ;

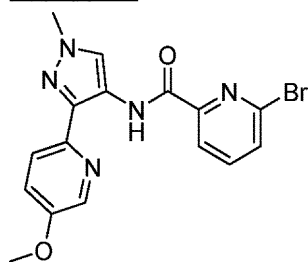
$^1\text{H}$  NMR (300

MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.06 (br s, 2H), 8.37 (dd,  $J$  = 3.0, 0.7 Hz, 1H), 8.04 (d,  $J$  = 3.7 Hz, 1H), 7.94 (dd,  $J$  = 8.8, 0.7 Hz, 1H), 7.60 (dd,  $J$  = 8.8, 3.0 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.64 (br s, 2H); LRMS (M+H)  $m/z$  205.32

30

【 0 2 5 8 】

実施例 73



40

6-ブロモ-N-(3-(5-メトキシピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド (I-66)

6-ブロモピコリン酸を用いた0.8 mmolスケール, 239.9 mg, 77% 収率。

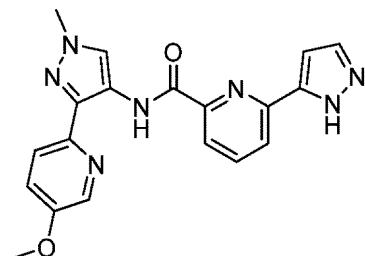
50

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*)

δ 12.98 (s, 1H), 8.56 (dd, *J* = 3.0, 0.7 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.20 (dd, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J* = 8.8, 0.7 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 7.9, 7.5 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 8.8, 3.0 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.94 (s, 3H); LRMS (M+H) *m/z* 390.60

【 0 2 5 9 】

実施例 74



10

N-(3-(5-メトキシピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-5-イル)ピコリンアミド (I-67)

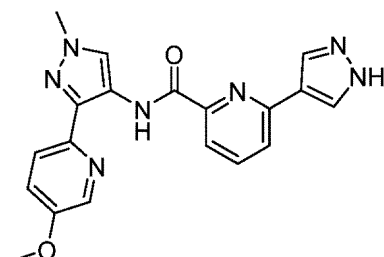
0.08 mmolスケール, 22.3 mg, 71% 収率。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.29 (s, 1H), 12.40 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.23 (dd, *J* = 6.8, 2.0 Hz, 1H), 8.15 – 8.08 (m, 3H), 8.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 7.20 (br s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.95 (s, 3H); LRMS (M+H) *m/z* 376.61

20

【 0 2 6 0 】

実施例 75



30

N-(3-(5-メトキシピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド (I-68)

0.08 mmolスケール, 11.1 mg, 37% 収率。

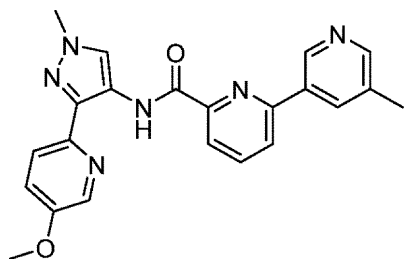
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.34 (s, 1H), 12.32 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.19 – 7.96 (m, 4H), 7.62 (dd, *J* = 8.9, 3.0 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.97 (s, 3H); LRMS (M+H) *m/z* 376.60

40

【 0 2 6 1 】

実施例 76

50



N-(3-(5-メトキシピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-メチル-[2,3'-  
ビピリジン]-6-カルボキサミド (1-69)

10

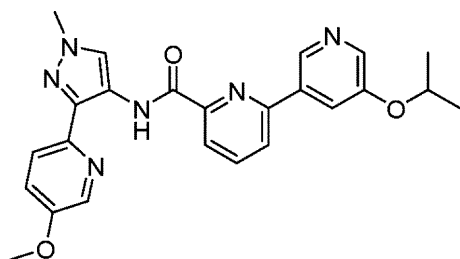
0.08 mmolスケール, 28.2 mg, 88% 収率。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.48 (s, 1H), 9.53 (s, 1H),  
8.59 (dd,  $J = 2.0, 0.7$  Hz, 1H), 8.49 (br d,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.39 (ddd,  $J = 2.1, 2.1, 0.7$  Hz, 1H),  
8.30 (dd,  $J = 7.4, 1.6$  Hz, 1H), 8.21 – 8.12 (m, 2H), 7.97 (dd,  $J = 8.9, 0.5$  Hz, 1H), 7.55 (dd,  $J = 8.9, 3.0$  Hz,  
1H), 3.93 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 2.44 (s, 3H); LRMS (M+H)  $m/z$  401.66

【 0 2 6 2 】

#### 実施例 77

20



5'-イソプロポキシ-N-(3-(5-メトキシピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)  
-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド (1-70)

30

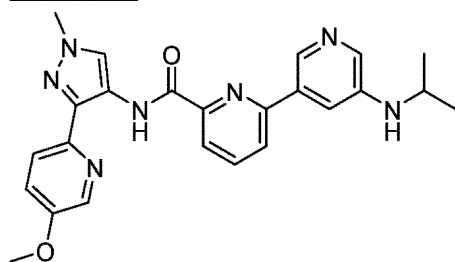
0.08 mmolスケール, 24.1 mg, 68% 収率。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.41 (s, 1H), 9.31 (d,  $J =$   
1.8 Hz, 1H), 8.57 (br d,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 8.49 – 8.48 (m, 2H), 8.37 (dd,  $J = 7.0, 2.0$  Hz, 1H), 8.21 – 8.13 (m,  
3H), 7.98 (dd,  $J = 8.9, 0.5$  Hz, 1H), 7.56 (dd,  $J = 8.9, 3.0$  Hz, 1H), 4.92 (hept,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 3.97 (s, 3H),  
3.94 (s, 3H), 1.38 (d,  $J = 6.0$  Hz, 6H); LRMS (M+H)  $m/z$  445.73

【 0 2 6 3 】

#### 実施例 78

40



5'-(イソプロピルアミノ)-N-(3-(5-メトキシピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4  
-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド (1-71)

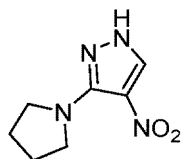
50



$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12.60 (s, 1H), 8.92 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 8.54 – 8.53 (m, 2H), 8.27 – 8.16 (m, 4H), 8.01 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.63 – 7.62 (m, 1H), 7.59 (dd,  $J = 8.9, 3.0$  Hz, 1H), 5.95 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.83 – 3.72 (m, 1H), 1.21 (d,  $J = 6.3$  Hz, 6H); LRMS (M+H)  $m/z$  444.80

【 0 2 6 4 】

実施例 79



10

4-ニトロ-3-(ピロリジン-1-イル)-1H-ピラゾール

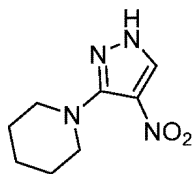
5-クロロ-4-ニトロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール (1.39 g, 5 mmol) およびピロリジン (0.575 mL, 7 mmol) のBuOH (5 mL) 溶液を、120 で15時間攪拌し、その後反応が完了したことをLC-MSが示した。揮発性物質を真空で除去し、粗反応混合物をEtOH (10 mL) および6N HCl (水溶液, 3 mL) で処理し、70 で3時間攪拌した。揮発性物質を真空で除去した。EtOH-EtOAcからのトリチュレーションの後、表題化合物を橙色固体：HCl塩として631 mgとして得た；

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.09 (s, 1H), 3.49 – 3.45 (m, 4H), 1.97 – 1.92 (m, 4H); LRMS (M+H)  $m/z$  183.24

20

【 0 2 6 5 】

実施例 80



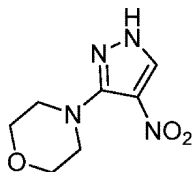
30

1-(4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-イル)

ピペリジンを用いた5 mmolスケール, 667.1 mg.  
 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.40 (s, 1H), 3.25 – 3.21 (m, 4H), 1.70 – 1.60 (m, 6H); LRMS (M+H)  $m/z$  197.33

【 0 2 6 6 】

実施例 81



40

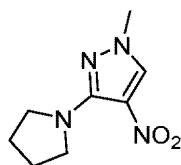
4-(4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-イル)モルホリン

モルホリンを用いた5 mmolスケール, 540 mg.  
 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.58 (s, 1H), 3.78 – 3.75 (m, 4H), 3.27 – 3.23 (m, 4H); LRMS (M+H)  $m/z$  199.26

【 0 2 6 7 】

実施例 82

50



1-メチル-4-ニトロ-3-(ピロリジン-1-イル)-1H-ピラゾール

397.2 mg, 3工程総収率 40%。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*)  $\delta$  8.03 (s, 1H), 3.76 (s, 3H),

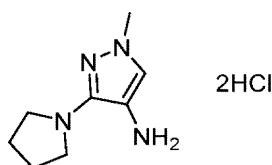
3.38 – 3.33 (m, 4H), 2.08 – 2.04 (m, 4H); LRMS (M+H)  $m/z$  197.34

10

構造を1D-NOEにより確認した：NOEはメチル基のプロトンとピラゾールのプロトンの間に観測された。

【0268】

#### 実施例83



2HCl

20

1-メチル-3-(ピロリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-アミン

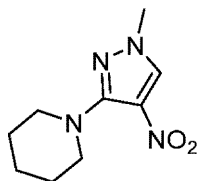
2HCl塩として0.34 g。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*)  $\delta$  7.98 (q,  $J = 0.6$  Hz, 1H), 3.76 (d,  $J = 0.5$

Hz, 3H), 3.48 – 3.43 (m, 4H), 1.96 – 1.91 (m, 4H); LRMS (M+H)  $m/z$  167.28

【0269】

#### 実施例84



30

1-(1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-イル)ピペリジン

460.1 mg, 3工程総収率44%。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*)  $\delta$  8.04 (d,  $J = 0.6$  Hz, 1H),

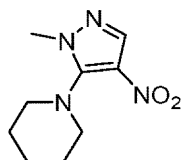
3.78 (d,  $J = 0.5$  Hz, 4H), 3.22 – 3.19 (m, 4H), 1.75 – 1.68 (m, 4H), 1.64 – 1.56 (m, 2H); LRMS (M+H)  $m/z$  211.36

40

構造を1D-NOEにより確認した：NOEはメチル基のプロトンとピラゾールのプロトンの間に観測された。

【0270】

他の位置異性体も単離し、特徴づけた。



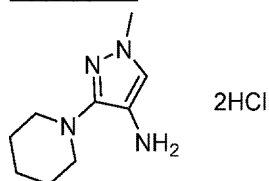
50

## 1-(1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-イル)ピペリジン

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 8.01 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.16 – 3.13 (m, 4H), 1.73 – 1.67 (m, 6H)

【 0 2 7 1 】

## 実施例 85



10

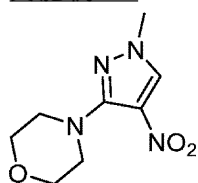
## 1-メチル-3-(ピペリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-アミン 二塩化水素塩

2HCl塩として317.1 mg, 91% 収率。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.75 (br s, 2H), 7.74 (s, 1H),3.73 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.02 – 2.98 (m, 4H), 1.69 – 1.61 (m, 4H), 1.58 – 1.52 (m, 2H); LRMS (M+H) *m/z* 181.38

【 0 2 7 2 】

## 実施例 86



20

## 4-(1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-イル)モルホリン

337 mg, 3工程総収率37%。

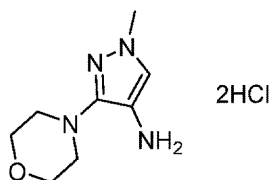
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 8.07 (d, *J* = 0.5 Hz, 1H),3.88 – 3.85 (m, 4H), 3.81 (d, *J* = 0.5 Hz, 3H), 3.32 – 3.29 (m, 4H); LRMS (M+H) *m/z* 213.34

30

構造を1D-NOEにより確認した：NOEはメチル基のプロトンとピラゾールのプロトンの間に観測された。

【 0 2 7 3 】

## 実施例 87



40

## 1-メチル-3-モルホリノ-1H-ピラゾール-4-アミン

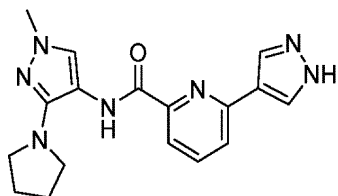
2HCl塩として328.7 mg, 81% 収率。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.00 (br s, 2H), 7.80 (d, *J* =0.9 Hz, 1H), 5.31 (br s, 2H), 3.75 – 3.72 (m, 7H), 3.05 – 3.02 (m, 4H); LRMS (M+H) *m/z* 183.30

【 0 2 7 4 】

## 実施例 88

50



N-(1-メチル-3-(ピロリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド (1-72)

0.08 mmolスケール, 20.7 mg, 77% 収率。

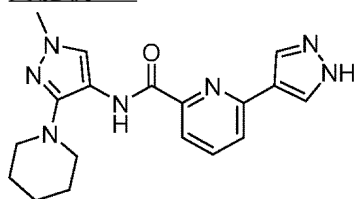
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*)  $\delta$  10.47 (br s, 1H), 9.85

(s, 1H), 8.14 (s, 2H), 8.09 (dd,  $J = 7.8, 1.0$  Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.88 (dd,  $J = 7.8, 7.8$  Hz, 1H), 7.65 (dd,  $J = 7.8, 1.0$  Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.49 – 3.45 (m, 4H), 2.02 – 1.97 (m, 4H); LRMS (M+H)  $m/z$  338.60

10

【 0 2 7 5 】

実施例 89



N-(1-メチル-3-(ピペリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド (1-73)

0.08 mmolスケール, 13.1 mg, 47% 収率。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*)  $\delta$  10.52 (br s, 1H), 9.82

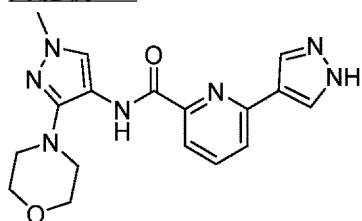
(s, 1H), 8.20 (s, 2H), 8.09 (dd,  $J = 7.8, 1.0$  Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.88 (dd,  $J = 7.8, 7.8$  Hz, 1H), 7.65 (dd,  $J = 7.8, 1.0$  Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.12 – 3.09 (m, 4H), 1.83 – 1.75 (m, 4H), 1.66 – 1.59 (m, 部分的に  $\text{H}_2\text{O}$  と重複, 2H); LRMS (M+H)  $m/z$  352.52

20

30

【 0 2 7 6 】

実施例 90



N-(1-メチル-3-モルホリノ-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド (1-74)

0.08 mmolスケール, 22 mg, 78% 収率。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*)  $\delta$  10.61 (br s, 1H), 9.81 (s,

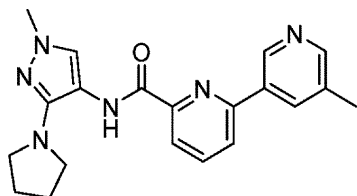
1H), 8.18 (s, 2H), 8.09 (dd,  $J = 7.8, 1.0$  Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.89 (d,  $J = 7.8, 7.8$  Hz, 1H), 7.67 (dd,  $J = 7.9, 1.0$  Hz, 1H), 3.94 – 3.91 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 3.18 – 3.15 (m, 4H); LRMS (M+H)  $m/z$  354.53

40

【 0 2 7 7 】

実施例 91

50



5'-メチル-N-(1-メチル-3-(ピロリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド (1-75)

0.08 mmolスケール, 19.6 mg, 68% 収率。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*)  $\delta$  9.90 (s, 1H), 9.04 (d, *J*

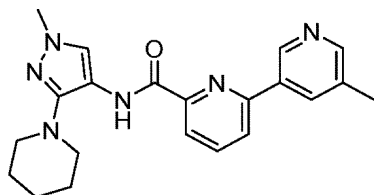
10

= 2.1 Hz, 1H), 8.55 (dd, *J* = 2.1, 0.7 Hz, 1H), 8.25 (dd, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 8.15 – 8.13 (m, 1H), 8.03 – 7.98 (m, 2H), 7.92 (dd, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.49 – 3.45 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.02 – 1.98 (m, 4H);

LRMS (M+H) *m/z* 363.66

【 0 2 7 8 】

#### 実施例92



20

5'-メチル-N-(1-メチル-3-(ピペリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド (1-76)

0.08 mmolスケール, 14 mg, 46% 収率。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*)  $\delta$  9.87 (s, 1H), 9.07 (d, *J* =

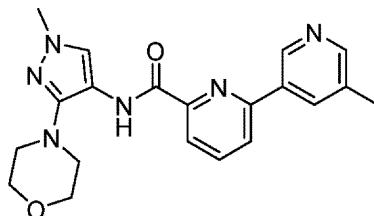
1.9 Hz, 1H), 8.57 – 8.56 (m, 1H), 8.27 – 8.24 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.04 – 7.98 (m, 1H), 7.94 (dd, *J* = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.11 – 3.08 (m, 5H), 2.48 (s, 3H), 1.83 – 1.75 (m, 4H), 1.66 – 1.59 (m,

30

部分的に H<sub>2</sub>O と重複, 5H); LRMS (M+H) *m/z* 377.71

【 0 2 7 9 】

#### 実施例93



40

5'-メチル-N-(1-メチル-3-モルホリノ-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド (1-77)

0.08 mmolスケール, 19.4 mg, 64% 収率。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*)  $\delta$  9.86 (s, 1H), 9.06 (d, *J*

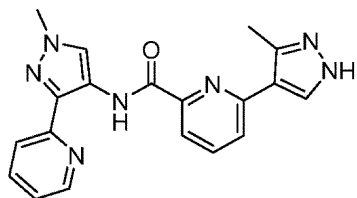
= 2.1 Hz, 1H), 8.58 (dd, *J* = 2.1, 0.7 Hz, 1H), 8.25 (dd, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 8.21 – 8.19 (m, 1H), 8.04 – 7.99 (m, 2H), 7.94 (dd, *J* = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 3.92 – 3.89 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.17 – 3.14 (m, 4H), 2.51 (br s,

3H); LRMS (M+H) *m/z* 379.69

50

【 0 2 8 0 】

## 実施例 94



6-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド (1-78)

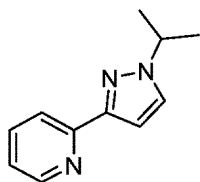
10

3-メチル-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)-1H-ピラゾールを用いた0.1 mmolスケール, 19.1 mg, 53% 収率。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.98, 12.93 (s, s, 2個のアトロプ異性体, 1H), 12.25, 12.23 (s, s, 2個のアトロプ異性体, 1H), 8.62 – 8.56 (m, 2H), 8.41, 8.22 (s, s, 2個のアトロプ異性体, 1H), 8.10 – 8.05 (m, 2H), 8.00 – 7.93 (m, 2H), 7.87 – 7.83 (m, 1H), 7.45 – 7.40 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.66, 2.60 (s, s, 2個のアトロプ異性体, 3H); LRMS (M+H)  $m/z$  360.68

【 0 2 8 1 】

## 実施例 95



20

2-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン

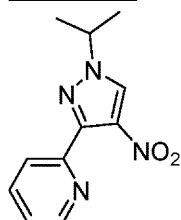
2-ヨードプロパンを用いた40 mmolスケール, 薄茶色オイルが次の工程に直接用いられた。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, クロロホルム- $d$ )  $\delta$  8.62 (ddd,  $J$  = 4.9, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 7.94 (ddd,  $J$  = 8.0, 1.1, 1.1 Hz, 1H), 7.73 – 7.67 (m, 1H), 7.48 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 7.17 (ddd,  $J$  = 7.5, 4.9, 1.2 Hz, 1H), 6.87 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 4.60 (hept,  $J$  = 6.7 Hz, 1H), 1.56 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 6H); LRMS (M+H)  $m/z$  188.22

30

【 0 2 8 2 】

## 実施例 96



40

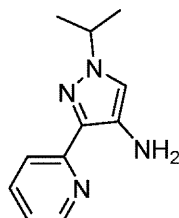
2-(1-イソプロピル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン

40 mmolスケール, シリカゲルクロマトグラフィー後の黄色固体: 8.79 g, 2工程総収率 95%。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, クロロホルム- $d$ )  $\delta$  8.75 (ddd,  $J$  = 4.9, 1.7, 1.0 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.84 – 7.72 (m, 2H), 7.36 (ddd,  $J$  = 7.4, 4.9, 1.4 Hz, 1H), 4.62 (hept,  $J$  = 6.7 Hz, 1H), 1.61 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 6H); LRMS (M+H)  $m/z$  233.28

50

【 0 2 8 3 】

実施例 97

1-イソプロピル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-アミン 二塩化水素塩

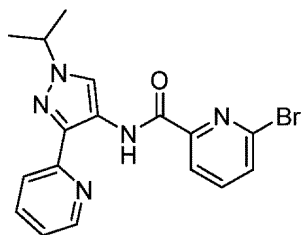
10

二塩酸塩として得た、薄黄色固体: 9.99 g, 96% 収率。

 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*)

$\delta$  8.52 (ddd,  $J = 5.0, 1.8, 1.0$  Hz, 1H), 7.97 (ddd,  $J = 8.1, 1.1, 1.1$  Hz, 1H), 7.66 (ddd,  $J = 8.1, 7.5, 1.8$  Hz, 1H), 7.09 – 7.05 (m, 2H), 4.43 (hept,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 4.07 (br s, 2H), 1.49 (d,  $J = 6.7$  Hz, 6H); LRMS (M+H)  $m/z$  203.28

【 0 2 8 4 】

実施例 98

20

6-ブロモ-N-(1-イソプロピル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド (I-79)

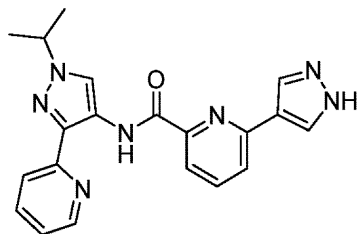
6-ブロモピコリン酸を用いた1.0 mmolスケール, 244.7 mg, 63% 収率。

 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*)

30

$\delta$  13.11 (s, 1H), 8.84 (ddd,  $J = 4.9, 1.8, 1.0$  Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.20 (dd,  $J = 7.5, 1.0$  Hz, 1H), 8.07 (ddd,  $J = 8.1, 1.1, 1.1$  Hz, 1H), 7.79 – 7.73 (m, 2H), 7.65 (dd,  $J = 7.9, 1.0$  Hz, 1H), 7.22 (ddd,  $J = 7.5, 4.9, 1.1$  Hz, 1H), 4.56 (hept,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 1.58 (d,  $J = 6.7$  Hz, 6H); LRMS (M+H)  $m/z$  386.58, 388.49

【 0 2 8 5 】

実施例 99

40

N-(1-イソプロピル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド (I-80)

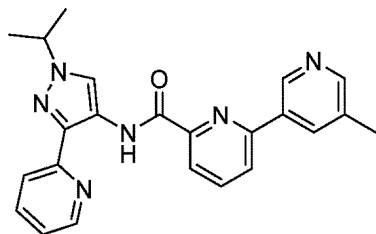
0.1 mmolスケール, 32 mg, 86% 収率。

50

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13.31 (s, 1H), 12.38 (s, 1H), 8.76 (ddd,  $J = 5.0, 1.7, 0.9$  Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.36 – 8.35 (m, 1H), 8.13 (ddd,  $J = 8.1, 1.1, 1.1$  Hz, 1H), 8.08 (dd,  $J = 8.0, 7.3$  Hz, 1H), 8.02 – 7.96 (m, 3H), 7.47 (ddd,  $J = 7.4, 5.0, 1.3$  Hz, 1H), 4.69 (hept,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 1.55 (d,  $J = 6.7$  Hz, 6H); LRMS (M+H)  $m/z$  374.69

【 0 2 8 6 】

実施例 100



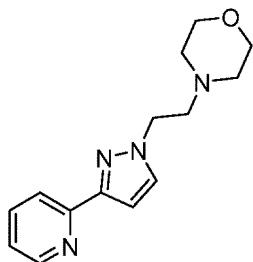
N-(1-イソプロピル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-メチル-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド (1-81)

0.1 mmolスケール, 31.4 mg, 79% 収率。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12.63 (s, 1H), 9.55 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 8.81 (ddd,  $J = 5.0, 1.7, 0.9$  Hz, 1H), 8.67 – 8.66 (m, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.48 (ddd,  $J = 2.1, 2.1, 0.7$  Hz, 1H), 8.38 (dd,  $J = 7.4, 1.6$  Hz, 1H), 8.28 – 8.19 (m, 2H), 8.12 (ddd,  $J = 8.1, 1.1, 1.1$  Hz, 1H), 8.01 – 7.95 (m, 1H), 7.47 (ddd,  $J = 7.4, 5.0, 1.2$  Hz, 1H), 4.69 (hept,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.56 (d,  $J = 6.7$  Hz, 6H); LRMS (M+H)  $m/z$  399.69

【 0 2 8 7 】

実施例 101



4-(2-(3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)モルホリン

4-(2-ブロモエチル)モルホリン 臭化水素塩を用いた 15 mmolスケール, 橙黄-薄茶色のオイルを次の反応に直接用いた。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{クロロホルム}-d$ )  $\delta$  8.63 (ddd,  $J = 4.9, 1.8, 1.0$  Hz, 1H), 7.90 (ddd,  $J = 8.0, 1.1, 1.1$  Hz, 1H), 7.70 (ddd,  $J = 8.0, 7.5, 1.8$  Hz, 1H), 7.53 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.19 (ddd,  $J = 7.5, 4.9, 1.2$  Hz, 1H), 6.85 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 4.32 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 3.72 – 3.68 (m, 4H), 2.87 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.51 – 2.48 (m, 4H); LRMS (M+H)  $m/z$  259.53

【 0 2 8 8 】

実施例 102

10

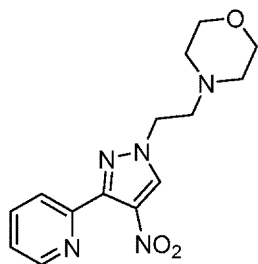
20

30

40

50





4-(2-(4-ニトロ-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)モルホリン

15 mmolスケール, 3.145 g, 69% 収率。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*)  $\delta$  8.75 (ddd,  $J = 4.9, 1.7,$

1.0 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.81 (ddd,  $J = 7.9, 7.2, 1.7$  Hz, 1H), 7.76 (ddd,  $J = 7.9, 1.6, 1.0$  Hz, 1H), 7.37

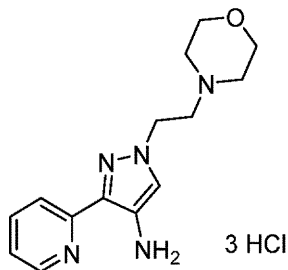
(ddd,  $J = 7.2, 4.9, 1.6$  Hz, 1H), 4.32 – 4.30 (m, 2H), 3.74 – 3.71 (m, 4H), 2.89 – 2.85 (m, 2H), 2.54 – 2.51

(m, 4H); LRMS ( $\text{M}+\text{H}$ )  $m/z$  304.56

約26%の他の位置異性体をもつ混合フラクション (1.17 g) を得た。表題化合物の構造を1D-NOE実験により確認した: NOEは、ピラゾール窒素に結合する $\text{CH}_2$ -プロトンとピラゾール上のプロトンとの間で観測された。

【 0 2 8 9 】

#### 実施例103



1-(2-モルホリノエチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-アミン 三塩化水素塩

10.35 mmolスケール, 三塩化水素塩として得た: 2.92 g, 74% 収率。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,

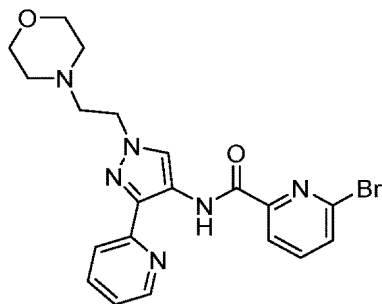
$\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.55 (s, 1H), 10.26 (br s, 2H), 8.70 (ddd,  $J = 4.9, 1.3, 1.3$  Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.04 – 7.97

(m, 2H), 7.49 (ddd,  $J = 5.1, 5.1, 3.5$  Hz, 1H), 5.20 (br s, 3H), 4.80 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 3.98 – 3.88 (m, 4H),

3.70 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 3.49 – 3.40 (m, 2H), 3.25 – 3.17 (m, 2H); LRMS ( $\text{M}+\text{H}$ )  $m/z$  274.54

【 0 2 9 0 】

#### 実施例104



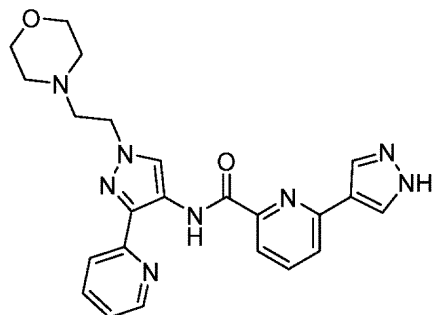
6-ブロモ-N-(1-(2-モルホリノエチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド (I-82)

1.0 mmolスケール, 323.6 g, 71% 収率。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*)  $\delta$  13.05 (s, 1H), 8.86 (br d,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.21 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 8.03 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.82 – 7.74 (m, 2H), 7.66 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.30 – 7.26 (m, 1H, 部分的に  $\text{CHCl}_3$  と重複), 4.77 – 4.70 (m, 2H), 4.03 – 3.94 (m, 4H), 3.54 – 3.44 (m, 2H), 3.02 – 2.84 (m, 4H); LRMS (M+H)  $m/z$  457.61, 459.50

【 0 2 9 1 】

実施例 105



10

N-(1-(2-モルホリノエチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド (I-83)

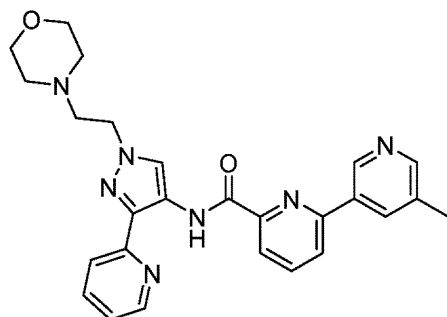
20

0.1 mmolスケール, 27.8 mg, 63% 収率。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*)  $\delta$  12.56 (s, 1H), 10.35 (v br s, 1H), 8.73 (ddd,  $J = 5.0, 1.8, 0.9$  Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.33 (s, 2H), 8.13 – 8.09 (m, 2H), 7.88 (dd,  $J = 7.8, 7.8$  Hz, 1H), 7.76 (ddd,  $J = 8.1, 7.5, 1.8$  Hz, 1H), 7.65 (dd,  $J = 7.8, 1.0$  Hz, 1H), 7.23 (ddd,  $J = 7.5, 5.0, 1.1$  Hz, 1H), 4.32 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.74 – 3.71 (m, 4H), 2.92 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.55 – 2.52 (m, 4H); LRMS (M+H)  $m/z$  445.79

【 0 2 9 2 】

実施例 106



40

5'-メチル-N-(1-(2-モルホリノエチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド (I-84)

0.1 mmolスケール, 27.9 mg, 59% 収率。

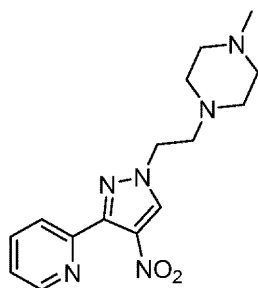
50

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*)  $\delta$  12.83 (s, 1H), 9.38 (br d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 8.74 (ddd,  $J = 5.0, 1.8, 1.0$  Hz, 1H), 8.61 (dd,  $J = 2.1, 0.7$  Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.29 – 8.26 (m, 2H), 8.10 (ddd,  $J = 8.1, 1.1, 1.1$  Hz, 1H), 8.04 – 7.99 (m, 1H), 7.93 (dd,  $J = 7.9, 1.2$  Hz, 1H), 7.76 (ddd,  $J = 8.1, 7.5, 1.8$  Hz, 1H), 7.26 – 7.22 (m, 1H, 部分的に  $\text{CHCl}_3$  と重複), 4.32 (s,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.74 – 3.71 (m, 4H), 2.92 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.55 – 2.52 (m, 4H), 2.51 (br s, 3H); LRMS (M+H)  $m/z$  470.85

【 0 2 9 3 】

実施例 107

10



1-メチル-4-(2-(4-ニトロ-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)ピペラジン 10 mmolスケール, 第1工程: 粗体を次の反応に直接用いた; 第2工程: シリカゲルクロマトグラフィーの後, 1.69 g, 53% 収率。

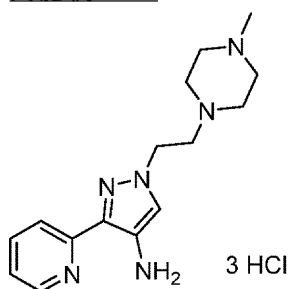
20

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*)  $\delta$  8.75 (ddd,  $J = 4.9, 1.7, 1.0$  Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.84 – 7.74 (m, 2H), 7.37 (ddd,  $J = 7.1, 4.9, 1.6$  Hz, 1H), 4.33 – 4.29 (m, 2H), 2.89 – 2.85 (m, 2H), 2.60 – 2.39 (m, 8H), 2.31 (s, 3H); LRMS (M+H)  $m/z$  317.63

【 0 2 9 4 】

実施例 108

30



1-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-アミン 三塩化水素塩

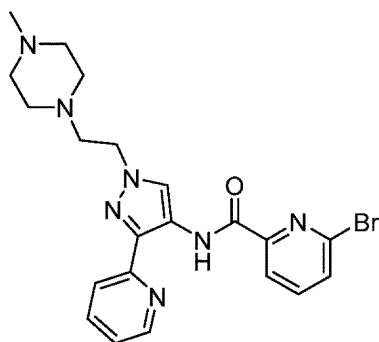
40

5.3 mmolスケール, 三塩化水素塩として得た: 1.67 g, 79%収率; LRMS (M+H)  $m/z$  287.55。

【 0 2 9 5 】

実施例 109

50



10

6-ブロモ-N-(1-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド (I-85)

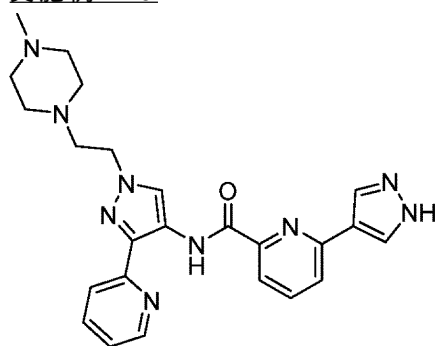
1.0 mmol, 342.1 mg, 73%収率。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, クロロホルム- $d$ )  $\delta$  13.10 (s, 1H), 8.85 (ddd,  $J$  = 4.9, 1.7, 1.0 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.19 (dd,  $J$  = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 8.03 (ddd,  $J$  = 8.1, 1.0, 1.0 Hz, 1H), 7.78 (ddd,  $J$  = 7.8, 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.77 (dd,  $J$  = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 7.67 (dd,  $J$  = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 7.28 – 7.24 (m, 部分的に  $\text{CHCl}_3$  と重複, 1H), 4.27 (t,  $J$  = 5.9 Hz, 2H), 3.39 – 3.29 (m, 2H), 3.01 (t,  $J$  = 5.9 Hz, 2H), 3.03 – 2.81 (m, 6H), 2.73 (s, 3H); LRMS ( $\text{M}+\text{H}$ )  $m/z$  472.68

20

【 0 2 9 6 】

実施例 110



30

N-(1-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド (I-86)

0.1 mmolスケール, 15.2 mg, 33%収率。

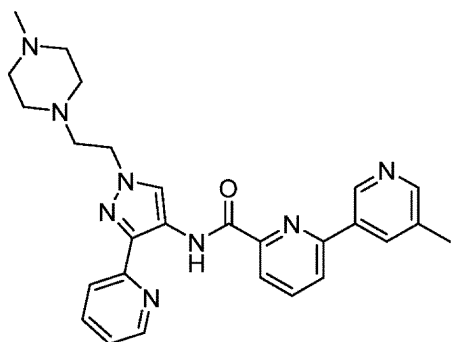
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13.35 (br s, 1H), 12.38 (s, 1H), 8.76 (br d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.46 (br s, 2H), 8.12 – 8.05 (m, 2H), 8.01 – 7.96 (m, 3H), 7.47 (ddd,  $J$  = 7.4, 5.0, 1.0 Hz, 1H), 4.38 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 2H), 3.44 (v br s, 2H), 2.85 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 2H), 2.57 – 2.52 (m, DMSO と重複, 6H), 2.29 (s, 3H); LRMS ( $\text{M}+\text{H}$ )  $m/z$  458.81

40

【 0 2 9 7 】

実施例 111

50



5'-メチル-N-(1-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド (I-87)

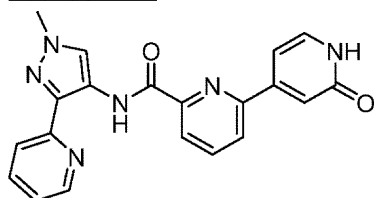
0.1 mmolスケール, 9.1 mg, 19% 収率。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.61 (s, 1H), 9.54 (d,  $J$  = 1.8

Hz, 1H), 8.80 (br d,  $J$  = 4.5 Hz, 1H), 8.66 (d,  $J$  = 1.0 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.37 (dd,  $J$  = 7.1, 1.8 Hz, 1H), 8.27 – 8.19 (m, 2H), 8.09 (br d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.98 (ddd,  $J$  = 7.8, 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.47 (ddd,  $J$  = 7.4, 5.0, 1.0 Hz, 1H), 4.39 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 2H), 3.38 (v br s, 2H), 2.84 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.57 – 2.51 (m, DMSOと重複, 2H), 2.42 (br s, 4H), 2.22 (s, 3H); LRMS (M+H)  $m/z$  483.88

【 0 2 9 8 】

#### 実施例112

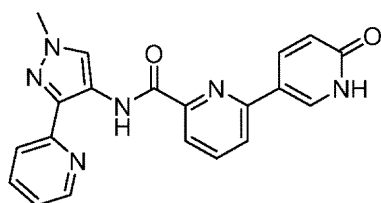


N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2'-オキソ-1',2'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-6-カルボキサミド (I-91)

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.48 (s, 1H), 11.72 (br s, 1H), 9.00 (ddd,  $J$  = 5.0, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.35 (dd,  $J$  = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 8.27 – 8.24 (m, 2H), 8.08 (ddd,  $J$  = 8.1, 1.1, 1.1 Hz, 1H), 7.97 (ddd,  $J$  = 7.7, 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.73 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 7.14 (dd,  $J$  = 6.9, 1.8 Hz, 1H), 6.34 (ddd,  $J$  = 9.2, 1.0, 1.0 Hz, 1H), 6.18 (ddd,  $J$  = 6.5, 6.5, 1.2 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H); LRMS (M+H)  $m/z$  373.60

【 0 2 9 9 】

#### 実施例113

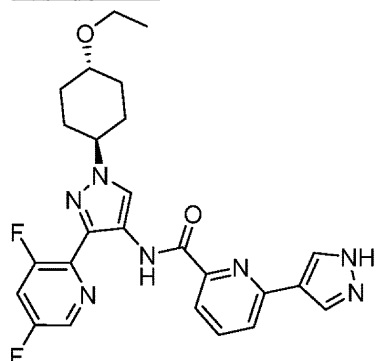


N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6'-オキソ-1',6'-ジヒドロ-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド (I-92)

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  12.39 (s, 1H), 12.30 (s, 1H), 8.73 – 8.70 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.52 (dd,  $J = 9.6, 2.7$  Hz, 1H), 8.41 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 8.16 (dd,  $J = 7.6, 1.8$  Hz, 1H), 8.12 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 8.07 – 8.04 (m, 2H), 7.98 (ddd,  $J = 7.7, 7.7, 1.7$  Hz, 1H), 7.48 (ddd,  $J = 7.4, 5.0, 1.4$  Hz, 1H), 6.70 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 4.01 (s, 3H); LRMS (M+H)  $m/z$  373.62

【 0 3 0 0 】

実施例 114

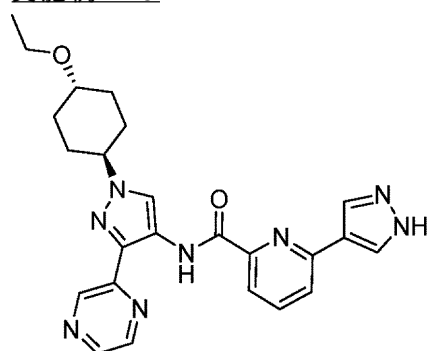


N-(3-(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-(trans-4-エトキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド (I-184)

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, クロロホルム- $d$ )  $\delta$  12.17 (s, 1H), 8.58 (br s, 1H), 8.47 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 8.26 (br s, 2H), 8.10 (dd,  $J = 7.7, 1.0$  Hz, 1H), 7.88 (dd,  $J = 7.8, 7.8$  Hz, 1H), 7.65 (dd,  $J = 7.9, 1.1$  Hz, 1H), 7.36 (ddd,  $J = 10.7, 8.3, 2.4$  Hz, 1H), 4.28 (tt,  $J = 11.8, 3.8$  Hz, 1H), 3.57 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.38 (tt,  $J = 10.7, 4.1$  Hz, 1H), 2.33 – 2.20 (m, 4H), 1.97 – 1.84 (m, 2H), 1.55 – 1.41 (m, 2H), 1.23 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H); LRMS (M+H)  $m/z$  494.28

【 0 3 0 1 】

実施例 115

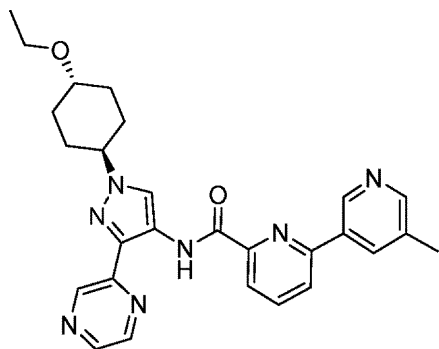


N-(1-(trans-4-エトキシシクロヘキシル)-3-(ピラジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド (I-205)

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム- $d$ )  $\delta$  12.19 (s, 1H), 10.57 (br s, 1H), 9.38 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 8.64 (dd,  $J = 2.7, 1.6$  Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.48 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 8.31 (s, 2H), 8.09 (dd,  $J = 7.7, 1.0$  Hz, 1H), 7.88 (dd,  $J = 7.8, 7.8$  Hz, 1H), 7.65 (dd,  $J = 7.9, 1.0$  Hz, 1H), 4.22 (tt,  $J = 11.8, 3.9$  Hz, 1H), 3.57 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.38 (tt,  $J = 10.6, 4.1$  Hz, 1H), 2.31 – 2.20 (m, 4H), 1.98 – 1.88 (m, 2H), 1.53 – 1.43 (m, 2H), 1.23 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H); LRMS (M+H)  $m/z$  459.3

【 0 3 0 2 】

## 実施例 116

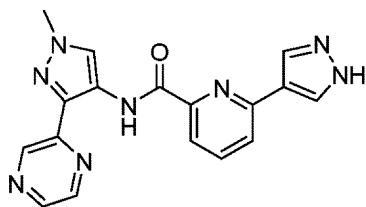


N-(1-(trans-4-エトキシシクロヘキシル)-3-(ピラジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5'-メチル-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド (I-206)

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*)  $\delta$  12.43 (s, 1H), 9.46 (dd,  $J = 2.2, 0.7$  Hz, 1H), 9.37 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 8.72 (dd,  $J = 2.7, 1.6$  Hz, 1H), 8.60 (dd,  $J = 2.1, 0.9$  Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.51 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 8.25 (dd,  $J = 7.6, 1.0$  Hz, 1H), 8.15 (ddd,  $J = 2.1, 2.1, 0.9$  Hz, 1H), 8.01 (dd,  $J = 7.8, 7.8$  Hz, 1H), 7.92 (dd,  $J = 7.9, 1.0$  Hz, 1H), 4.23 (tt,  $J = 11.8, 3.9$  Hz, 1H), 3.57 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.38 (tt,  $J = 10.6, 4.1$  Hz, 1H), 2.49 (br d,  $J = 0.7$  Hz, 3H), 2.32 – 2.21 (m, 4H), 1.98 – 1.88 (m, 2H), 1.53 – 1.43 (m, 2H), 1.23 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H); LRMS (M+H)  $m/z$  484.3

【 0 3 0 3 】

## 実施例 117

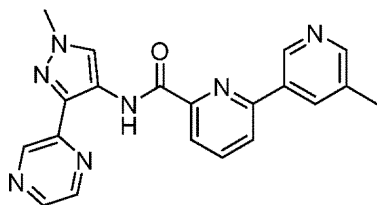


N-(1-メチル-3-(ピラジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド (I-207)

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*)  $\delta$  12.19 (s, 1H), 9.39 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 8.67 (dd,  $J = 2.7, 1.6$  Hz, 1H), 8.51 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.31 (s, 2H), 8.11 (dd,  $J = 7.7, 1.0$  Hz, 1H), 7.90 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.66 (dd,  $J = 7.8, 1.0$  Hz, 1H), 4.02 (s, 3H); LRMS (M+H)  $m/z$  347.3

【 0 3 0 4 】

## 実施例 118



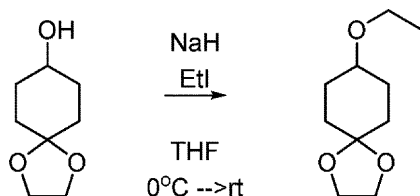
5'-メチル-N-(1-メチル-3-(ピラジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド (I-208)

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*)  $\delta$  12.43 (s, 1H), 9.46 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 9.37 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 8.74 (dd,  $J = 2.7, 1.6$  Hz, 1H), 8.61 (dd,  $J = 2.1, 0.9$  Hz, 1H), 8.53 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.26 (dd,  $J = 7.6, 1.0$  Hz, 1H), 8.16 (ddd,  $J = 2.1, 2.1, 0.9$  Hz, 1H), 8.01 (dd,  $J = 7.8, 7.8$  Hz, 1H), 7.93 (dd,  $J = 7.9, 1.0$  Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.50 (q,  $J = 0.7$  Hz, 3H); LRMS (M+H)  $m/z$  372.3

【 0 3 0 5 】

#### 実施例 119

##### 8-エトキシ-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカンの調製



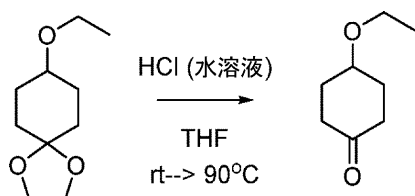
丸底フラスコ中の水素化ナトリウム (60% 鉱油中の分散体, 74.3 g, 1.858 mol) をヘキサンで4回洗浄した。THF (1 L) 中の懸濁液を調製し、0 に冷却した。徐々に、1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-オール (150 g, 929 mmol) を添加し、反応を室温に温まるのに任せた。2時間後、反応を0 に冷却し戻し、1時間かけて滴下漏斗によりヨードエタンを添加した。還流冷却器が装着されるとすぐに、反応を、徐々に室温に温まるのに任せた。反応は、TLC (1 : 1ヘキサン中の酢酸エチル) により観察された。完了すると、反応を氷でクエンチし、真空で溶媒の量を減らし、その後、酢酸エチルおよび水で希釈した。酢酸エチルで2回抽出した後、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、固体硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空で濃縮した。高真空で乾燥した後、166.9 gの8-エトキシ-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカンを、黄色オイルとして得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*)  $\delta$  3.90 (t,  $J = 2.2$  Hz, 4H), 3.45 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.40 – 3.32 (m, 1H), 1.82 – 1.62 (m, 6H), 1.56 – 1.46 (m, 2H), 1.16 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H)

【 0 3 0 6 】

#### 実施例 120

##### 4-エトキシシクロヘキサン-1-オンの調製



8-エトキシ-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン (166.9 g, 896.1 mmol) のTHF (700 mL) 溶液に、3 M HCl水溶液 (597 mL) を添加した。装着した還流冷却器を用いて、溶液を、2時間90 に加熱した。反応は、含水NaOHでクエンチされ、酢酸エチルで抽出されたアリコットを取得することにより、TLC (1 : 1ヘキサン中の酢酸エチル) により観察された。完了すると、真空で溶媒の量を減らし、4 M NaOH溶液でpH 8に調整した。これを酢酸エチルで2回抽出し、合わせた有機相を飽和食塩水で洗浄し、固体硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空で濃縮した。高真空で乾燥した後、124.2 gの4-エトキシシクロヘキサン-1-オンを、黄色オイルとして得た。

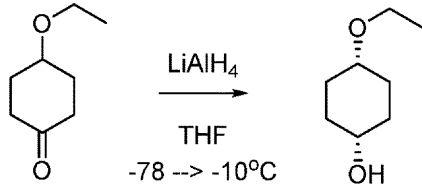
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*)  $\delta$  3.74 – 3.61 (m, 1H), 3.53 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.63 – 2.46 (m, 2H), 2.30 – 2.15 (m, 2H), 2.12 – 1.82 (m, 4H), 1.21 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H)

【 0 3 0 7 】

#### 実施例 121



## (1s,4s)-4-エトキシシクロヘキサン-1-オール の調製



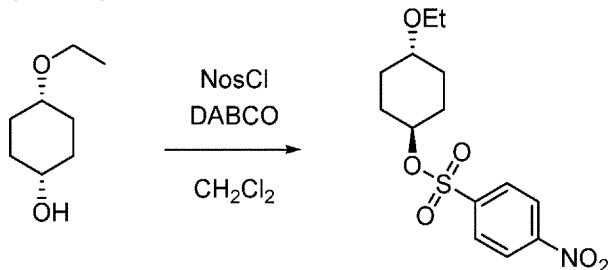
4-エトキシシクロヘキサン-1-オン (121.6 g, 855 mmol) の750 mLのTHF中の溶液を-78 に冷却した。固体LiAlH<sub>4</sub> (95%, 51.2g, 1.28 mol) を1時間かけて少量ずつ添加し、その後徐々に-10 まで温めた。1時間後、アリコットを取得してヘキサン中の酢酸エチル1:1でのTLC分析のためにクエンチし、反応が完了したことが示された。反応を-78 に冷却し戻し、4M NaOH溶液 (641 mL) の滴加でクエンチした。混合物を希釈して、酢酸エチルで3回洗浄し、溶媒をデカンテーションした。合わせた有機相を1M NaOH、飽和食塩水で洗浄し、固体硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空で濃縮した。高真空で乾燥後、117.9 gの4-エトキシシクロヘキサン-1-オール (1s,4s異性体と2s,4s異性体の比が約2:1である) を黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 3.76 – 3.61 (m, 1H), 3.52 – 3.38 (m, 2H), 3.34 (dp, J = 6.3, 3.2 Hz, 1H), 3.27 – 3.18 (m, 約0.5H), 2.01 – 1.92 (m, 1H), 1.84 – 1.47 (m, 6H), 1.33 – 1.25 (m, 1H), 1.17 (td, J = 7.0, 2.5 Hz, 3H)

【 0 3 0 8 】

## 実施例122

## (1r,4r)-4-エトキシシクロヘキシル4-ニトロベンゼンスルホナートの調製



0 に冷却した、4-エトキシシクロヘキサン-1-オール (1s,4s異性体と2s,4s異性体の比が約2:1である; 112.9 g, 782.9 mmol) のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (800 mL) 溶液に、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン (105.4 g, 939.5 mmol) を添加した。4-ニトロベンゼンスルホンクロリドを少量ずつ、0 で1時間かけて添加して、次いで反応を終夜で徐々に室温に温めた。ヘキサン中の酢酸エチル1:1でのTLC分析により、反応が完了したと思われるとき、NaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液の添加でクエンチした。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>および水でさらに希釈した後、有機相を単離し、NaHCO<sub>3</sub>溶液、水および飽和食塩水でさらに洗浄した。固体硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶液をろ過し、真空で濃縮し、高真空で乾燥した。得られた固体を酢酸エチルおよびヘキサンからトリチュレーションして、160.8 gの4-エトキシシクロヘキシル 4-ニトロベンゼンスルホナート (1r,4rおよび1s,4sの混合物として) を灰白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 8.51 – 8.31 (m, 2H), 8.17 – 8.03 (m, 2H), 4.73 (dt, J = 11.7, 8.1, 4.0 Hz, 1H), 3.44 (qd, J = 7.0, 1.5 Hz, 2H), 3.34 (tt, J = 6.7, 3.1 Hz, 1H), 1.99 – 1.87 (m, 2H), 1.81 – 1.53 (m, 6H), 1.16 (td, J = 7.0, 2.8 Hz, 3H)

【 0 3 0 9 】

## 実施例123

THP-1細胞 (IFN でプライミングした) におけるLPS誘導性IL23p19検定

## 材料および装置

THP-1細胞 (ATCC、Cat#TIB-202)、ジメチルスルホキシド (DMSO) (Sigma-Aldrich、Cat#D2650)、RPMI 1640 (Cellgro、Cat#10-040-CM)、ウシ胎仔血清 (Sigma、Cat#F4135)、ウシ血清アルブミン (BSA) (Sigma-Aldrich、Cat#A7906)、LPS (血清型K-235、Sigma、製品番号L 2143)、IFN (Peprotech、Cat#300-02) 捕捉抗体：ヒトIL-23p19 ELISA (e-Bioscience、Cat. #14-7238-85)、検出抗体：一次マウスビオチン化抗ヒトIL-12(p40/p70) (e-Bioscience、Cat. #13-7129-85)、二次HRP結合ストレプトアビジン (R&D Systems、Cat#DY998)、1×PBST洗浄緩衝液 (PBS-Tween錠) (VWR International、Cat#80058-558)、ELISAブロッキング緩衝液 (1% BSA含有PBS)、ELISA希釈緩衝液 (1% BSA含有PBS)、384穴平底、MaxiSorp黒色イムノプレート (Thermo Scientific、Cat#12-565-346)、384穴平底、白色組織培養プレート (Thermo Scientific、Cat#12-565-343)、Super Signal ELISA Pico Chemiluminescent Substrate (Thermo Scientific、Cat#37070)、Cell Titer Glo試薬 (Promega、Cat#G7573)、陽性対照、IKK2VI阻害剤 (Calbiochem、Cat#401483)、AquaMax 4000プレートウォッシャー (Molecular Devices)、ルミノメーター、Wallac Victor2 1420 Multilabel Counter。

【0310】

## 方法

## THP-1細胞刺激：

第1日に、384穴プレート中に50K/ウェルのTHP-1細胞を播種し、10% FBS含有RPMI 20  
培地中、IFN (50ng/mL) で約18時間プライミングした。第2日に、化合物をDMSO中で5mMから3倍希釈で連続希釈し、次いで10% FBS含有RPMI培地中で1:125希釈した。384穴組織培養プレート中、50μL/ウェルの2×化合物を50μL/ウェルのTHP-1細胞 (IFN でプライミングした) に二つ組で加えた。10μL/ウェルの11×LPSを加える前に、細胞を化合物と共に37℃、5% CO<sub>2</sub>で1時間プレインキュベートし、最終濃度1ug/mL LPSとした。第3日に、37℃、5% CO<sub>2</sub>で18時間の刺激後、検定プレートを遠心分離し、70μL/ウェルの上清を回収した。70μL/ウェルの上清中のIL-23p19タンパク質をサンドイッチELISAにより測定し、25μL/ウェルのCell Titer Glo試薬を残りの細胞に加えて、化合物毒性を測定した。

【0311】

## ヒトIL-23p19サンドイッチELISA：

Maxisorp immuno ELISAプレートを、25μL/ウェルの抗IL-23p19捕捉抗体/PBS (2.5ug/mL) により室温で終夜プレコートした。1×PBSTで洗浄した後、プレートを100μL/ウェルのPBS中1% BSAを用い、室温で2時間ブロックした。プレートを1×PBSTで3回洗浄し、70μL/ウェルの上清を加えた。プレートを室温で2時間、振盪しながらインキュベートし、1×PBSTで3回洗浄した。25μL/ウェルの1% BSA含有PBS中ビオチン標識抗IL-12(p40/p70)検出抗体 (100ng/mL) を加え、プレートを室温で2時間、振盪しながらインキュベートした。1×PBSTで3回洗浄した後、25μL/ウェルの1% BSA含有PBS中ストレプトアビジン-HRP (1:200) を加え、プレートを室温で20分間、振盪しながらインキュベートした。プレートを1×PBSTで3回洗浄し、25μL/ウェルのSuper Signal 40  
ELISA Pico Chemiluminescent Substrateを加えた。プレートをルミノメーターで読み取り、化学発光値をカーブフィッティングに供し、EC<sub>50</sub>計算、およびデータベース保存のためにAthena (Rigel) に入力した。結果を表1に示す。

【0312】

## 実施例124

## DC細胞を用いた化合物スクリーニング

## 材料

ヒトPBMC細胞 (全細胞、Cat No. PB002)

10% FBS含有RPMI増殖培地

IFN (Peprotech、Cat No. 300-02)

10

20

30

40

50

GMCSF (Peprotech、Cat No. 300-03) およびIL4 (Peprotech Cat No. 200-04)  
 白色透明底96穴プレート (Fisher、Cat No. 07-200-587、Corning #3903)  
 LPS (PBS中で2.5mg/ml保存液を作製) (Sigma Aldrich、Cat No. L2018-5MG)  
 Cell Titer Glo試薬 (Promega、Cat No. G7573)  
 陽性対照、IKK2VI阻害剤 (Calbiochem、Cat No. 401483)。

### 【0313】

#### プロトコル

##### I. PBMC細胞のDC細胞への分化：

販売業者から得たヒトPBMC細胞 (4億個) を、15mlのRPMI培地 (10%FBS) を含む T-175フラスコに移し、37℃で2時間インキュベートした。2時間後、浮遊細胞を含む培地を注意深く吸引し、GMCSF (100ng/ml) およびIL4 (20ng/ml) を含む新鮮RPMI培地 (10%FBS) 12mlを加え、フラスコを37℃のインキュベーター中で7日間維持した。

10

### 【0314】

3日後、新鮮なGMCSF (100ng/ml) およびIL4 (20ng/ml) をフラスコに加え、インキュベーションを続けた。7日後、完全に分化した細胞を遠心沈降 (1200rpm/5分) により回収し、培地を吸引した。細胞を50ng/mlのIFN- $\gamma$  (1000U/ml) を含む新鮮RPMI培地 (10%FBS) 中に懸濁し、次いで白色透明底96穴プレート上に播種 (100 $\mu$ l中50K/ウェル) し、37℃のインキュベーター中に24時間放置した。

### 【0315】

##### II. 化合物の添加：

20

24時間のインキュベーション後、ウェルごとに2 $\times$ 濃縮試験化合物を含む100 $\mu$ lのRPMI培地を、前述の細胞培養培地に加え (最終濃度が1 $\times$ になる)、プレートを37℃で1時間プレインキュベートした後、LPSで刺激した。

### 【0316】

1時間の化合物プレインキュベーション後、10 $\mu$ l/ウェルのRPMI培地中20 $\times$ 濃縮LPS溶液を加えて、最終濃度1 $\mu$ g/mlとした。混合物を振盪し、プレートを37℃でさらに18時間インキュベートした。

### 【0317】

155 $\mu$ lの上清を各ウェルから注意深く (尖端がウェルの底に触れないように) 回収し、細胞培養プレートの残りの50 $\mu$ l/ウェルに50 $\mu$ lのCell Titer Glo試薬を加えた。混合物を振盪機上で1~2分間インキュベートし、プレートの発光強度を読み取って、化合物の細胞毒性を判定した。上で回収した細胞培養上清を用いて、IL23 ELISA (65 $\mu$ l上清) およびIL10 ELISA (90 $\mu$ l上清) を以下に記載するとおりに実施した。

30

### 【0318】

#### 実施例125

ヒトIL-23(p19/p40) ELISAプロトコル (e-Biosciences)

材料：

96穴高結合不透明白色プレート (Pierce、Cat No. 15042) ；

1 $\times$  PBS ； 1 $\times$  TBST洗浄緩衝液 ；

ブロッキング液：PBS中0.5%カゼイン (BDH、Cat No. 440203H) ；

40

希釈液：PBS中1%BSA (10%BSA、Fisher、Cat No. 37525) ；

捕捉抗体：ラット抗ヒトIL-23(p19) (e-Biosciences、Cat. No. 14-7238-85) ；

検出抗体：一次マウスビオチン化抗ヒトIL-12(p40/p70) (e-biosciences、Cat No. 13-7129-85) ；

二次HRP結合ストレプトアビジン (R&D Systems、Cat No. DY998) ；

rヒトIL-23 (e-biosciences、Cat No. 34-8239) (推奨出発濃度 = 5ng/ml/RPMI細胞培養培地) ；

細胞培養上清 (65 $\mu$ l、IFN- $\gamma$  (50ng/ml-1000U/ml) でプライミングし、0.01% SACで刺激したTHP-1細胞から) ；

SuperSignal ELISA Pico Chemiluminescent substrate (Pierce、Cat No. 37069)。

50

## 【 0 3 1 9 】

プレートのコーティング：

10.5mlのPBSに50  $\mu$ lの抗IL23(p19)を加え、捕捉抗体（2.5  $\mu$ g/ml）を加えた。混合物をよく混合し、100  $\mu$ lのコーティング溶液をPierce製96穴白色プレートの各ウェルに加えた。ウェルにカバーをし、4 で終夜インキュベートした。

## 【 0 3 2 0 】

プレートのブロッキング：

抗IL23(p19)-抗体コートしたプレートをTBSTを用いて2回洗浄し（プレート洗浄機を用いて）、200  $\mu$ lの0.5%カゼインを用い、振盪しながら室温で1.5～2時間ブロックした。

10

## 【 0 3 2 1 】

上清の添加と検出：

プレートをTBSTを用いて2回洗浄し、上清を上のプレブロック/IL23(p19)-抗体コートした96穴プレートに移し（65  $\mu$ l/ウェル）、振盪しながら室温で1.5時間インキュベートした。

## 【 0 3 2 2 】

プレートをTBSTを用いて4回洗浄し（プレート洗浄機）、11mlの1%BSA/PBS溶液（1-5000希釈）中2  $\mu$ lのビオチン標識抗IL-12(p40/p70)抗体から調製した100  $\mu$ l/ウェルの検出抗体溶液を加えた。プレートを室温で振盪しながら1時間インキュベートした。

## 【 0 3 2 3 】

再度、プレートをTBSTで4回洗浄し、100  $\mu$ lのHRP標識ストレプトアビジン（R&D Systems）溶液（10  $\mu$ l/10ml 1%BSA溶液）を加え、プレートを振盪しながら室温でさらに45分間インキュベートした。

20

## 【 0 3 2 4 】

45分後、プレートをTBSTで4回洗浄し、100  $\mu$ l/ウェルのPierce製Super Signal ELISA Pico Chemiluminescent Substrate（3.5ml A + 3.5ml B + 3.5ml MQ水）を加えた。プレートを1～2分間振盪し、次いでプレートリーダーで読み取った。

## 【 0 3 2 5 】

実施例123および125に記載されるアッセイからのEC<sub>50</sub>結果を表1に示す。

## 【 0 3 2 6 】

30

40

50

【表 1】

化合物	IL23-p19 ELISA, 樹状, LPS, 10pt, EC <sub>50</sub> (μM)	IL23-p19 ELISA, THP1- IFNγ, LPS, 10pt EC <sub>50</sub> (μM)	化合物	IL23-p19 ELISA, 樹状, LPS, 10pt EC <sub>50</sub> (μM)	IL23-p19 ELISA, THP1- IFNγ, LPS, 10pt EC <sub>50</sub> (μM)
I-2	2.722	1.255	I-100	9.853	64.14
I-3	7777	21.54	I-101	1.83	14.52
I-4	ND*	1901	I-102	2.041	26.66
I-5	7777	40.09	I-103	ND*	ND*
I-6	0.1617	0.5358	I-104	ND*	74.12
I-7	0.3541	0.5329	I-105	ND*	ND*
I-8	2.423	1.695	I-106	ND*	4.944
I-9	0.1785	0.2809	I-107	4999	3.583
I-10	ND*	654.6	I-108	4.925	5.965
I-11	4.116	5.896	I-109	未試験	10.81
I-12	0.1064	0.2497	I-110	ND*	ND*
I-13	0.5306	1.339	I-111	ND*	ND*
I-14	ND*	1.522	I-112	1.282	0.3251
I-15	ND*	63.56	I-113	10.86	8.042
I-16	1.202	6.351	I-114	2.328	1.764
I-17	ND*	58.28	I-115	7.647	2.18
I-18	7777	ND*	I-116	0.1416	0.2125
I-19	5.633	2.541	I-117	0.1002	0.156
I-20	ND*	128.1	I-118	ND*	130.5
I-21	ND*	398.2	I-119	1.003	1.024
I-22	8.56	8888	I-120	2.994	46.87
I-23	1.79	2.289	I-121	1.806	1.071
I-24	ND*	101.2	I-122	3.776	0.873
I-25	0.0347	0.1689	I-123	0.7381	0.9212
I-26	0.2041	2.869	I-124	1.54	6.637
I-27	0.3424	7.021	I-125	ND*	3.916
I-28	0.5456	1.454	I-126	7777	3.354
I-29	0.9103	16.37	I-127	ND*	18.21
I-30	3.208	0.7725	I-128	ND*	24.19
I-31	0.4131	未試験	I-129	ND*	72.88
I-32	7.186	2.516	I-130	1.649	8888
I-33	1.024	3.156	I-131	12.76	6.616

10

20

30

40

50

I-34	16.14	71.87	I-132	7.765	54.92
I-35	0.8784	1.11	I-133	6.54	11.05
I-36	0.7845	4.253	I-134	2.205	1.263
I-37	1253	0.5869	I-135	ND*	41.69
I-38	33.74	6.203	I-136	0.1983	0.4692
I-39	ND*	1.392	I-137	5.057	4.009
I-40	2.993	ND*	I-138	1.183	29.45
I-41	7777	116.5	I-139	ND*	ND*
I-42	ND*	25.47	I-140	ND*	10.94
I-43	1.459	1.317	I-141	2.835	8.431
I-44	1.765	0.3487	I-142	2.545	0.7613
I-45	ND*	3.461	I-143	ND*	8888
I-46	7777	3.499	I-144	ND*	11.54
I-47	7777	3.599	I-145	ND*	56.85
I-48	9.163	ND*	I-146	5.899	4.235
I-49	ND*	72.09	I-147	10.73	41.12
I-50	ND*	5.437	I-148	6.28	4.505
I-51	ND*	59.11	I-149	1.423	1.203
I-52	1.113	4.483	I-150	0.0662	3.391
I-53	ND*	ND*	I-151	4.124	7.877
I-54	ND*	ND*	I-152	14.19	12.43
I-55	ND*	ND*	I-153	0.628	0.4632
I-56	ND*	ND*	I-154	6.509	4.919
I-57	3333	5.273	I-155	2.407	6.165
I-58	ND*	15.16	I-156	2.733	21.45
I-59	2.469	23.94	I-157	10.9	ND*
I-60	ND*	14.75	I-158	ND*	ND*
I-61	ND*	22.28	I-159	ND*	14.69
I-62	ND*	28.03	I-160	ND*	150.4
I-63	5000	26.58	I-161	4.201	7.518
I-64	ND*	13.26	I-162	0.1673	0.4989
I-65	7.876	77.2	I-163	1.063	0.3708
I-67	2.675	0.4833	I-164	2.887	1.374
I-68	2.414	0.29	I-165	4999	1.532
I-69	1.505	1.203	I-166	0.071	1.094
I-70	ND*	2.208	I-167	6.504	ND*
I-71	0.4149	0.2995	I-168	ND*	0.5414
I-72	3.17	7.582	I-169	2.419	0.557
I-73	2.157	1.772	I-170	ND*	568.7

10

20

30

40

50

I-74	3.815	18.8	I-171	2.378	8888
I-75	ND*	15.88	I-172	0.0468	8888
I-76	4.315	1.934	I-173	ND*	ND*
I-77	2.163	33.2	I-174	7.069	19.52
I-78	0.8317	0.6428	I-175	6.841	9.012
I-80	8.786	2.392	I-176	ND*	27.95
I-81	6.47	2.781	I-177	12.25	21.68
I-83	82.72	2.006	I-178	19.31	2.07
I-84	ND*	0.4437	I-179	ND*	8888
I-86	0.4069	0.0985	I-180	1.189	0.3402
I-87	1.998	0.0754	I-181	4.175	1.487
I-99	ND*	ND*	I-182	ND*	8888
			I-183	0.2159	0.0961
			I-184	8.248	0.3282

10

\* NDは、化合物の難溶性、アッセイにおける人為的な影響、および/または他の因子によって、正確な阻害曲線がもたらされなかった可能性があることを示す。

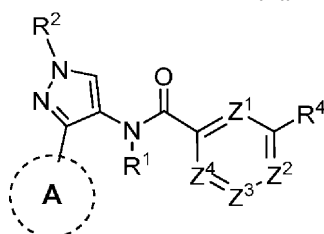
20

【 0 3 2 7 】

#### V. 例示的な態様

以下の番号の付いたパラグラフは、開示される技術の例示的な態様を示す。

パラグラフ 1. 下記式1を有する化合物またはその塩：



1

30

式中、

環Aは、芳香族またはヘテロシクロ脂肪族であり；

R<sup>1</sup>は、H、脂肪族、またはヘテロ脂肪族であり；

R<sup>2</sup>は、H、脂肪族、ヘテロ脂肪族、またはヘテロシクリルであり；

各Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、Z<sup>3</sup>、およびZ<sup>4</sup>は、独立してNまたはCR<sup>3</sup>であり、ここで、Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、Z<sup>3</sup>、およびZ<sup>4</sup>の少なくとも1つはNであり；

各R<sup>3</sup>は、独立してH、脂肪族、またはヘテロ脂肪族であり；かつ

R<sup>4</sup>は、ハロゲン、ヘテロシクロ脂肪族、芳香族、-O-芳香族、または-NH-芳香族である。

40

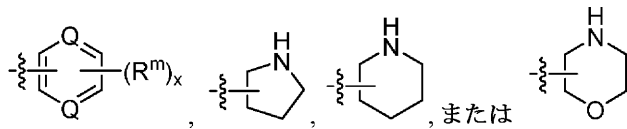
パラグラフ 2. 環Aが、アリール、ヘテロアリール、5員ヘテロシクロ脂肪族、または6員ヘテロシクロ脂肪族である、パラグラフ1に記載の化合物。

パラグラフ 3. 環Aが、ピリジニル、ピラジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、またはモルホリノである、パラグラフ1または2に記載の化合物。

パラグラフ 4. 環Aが、ピリジン-2-イルである、パラグラフ1～3のいずれか1つに記載の化合物。

パラグラフ 5. 環Aが、

50



であり；

各Qは、独立してCHまたはNであり、ここで少なくとも1つのQはNであり；

$R^m$ は、 $R^b$ であり；

$x$ は、0、1、または2であり；

$R^a$ は、それぞれの場合で独立して、H、D、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_{5 \sim 10}$ 芳香族、または $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロ脂肪族であり；

$R^b$ は、それぞれの場合で独立して、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OR^c$ 、 $-SO_2R^c$ 、 $-NR^dR^d$ 、 $-N(H)SO_2R^c$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-N(H)C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-C(O)NR^dR^d$ 、 $=O$ 、またはハロゲンであり；

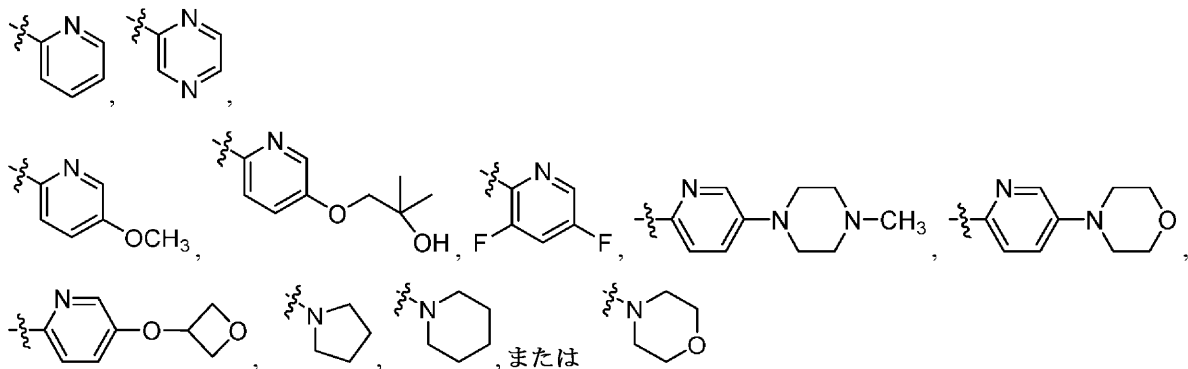
$R^c$ は、それぞれの場合で独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ ヘテロアリシクリル、アラルキル、1、2もしくは3個の $R^e$ で置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_{5 \sim 10}$ 芳香族、1、2もしくは3個の $R^e$ で置換された $C_{5 \sim 10}$ 芳香族であり；

$R^d$ は、それぞれの場合で独立して、H、1、2もしくは3個の $R^e$ で置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル、1、2もしくは3個の $R^e$ で置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、1、2もしくは3個の $R^e$ で置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ ヘテロアリシクリル、1、2もしくは3個の $R^a$ もしくは $R^b$ で置換されていてもよい $C_{5 \sim 10}$ 芳香族であるか、または2つの $R^d$ 基が、それらに結合する窒素と一緒に、 $C_1 \sim 6$ アルキルで置換されていてもよくかつ1個または2個の $-O$ -または $-N(R^g)$ が挿入されていてもよい $C_3 \sim 6$ ヘテロアリシクリル部分を形成し、ここで $R^g$ は $R^{70}$ であり；かつ

$R^e$ は、それぞれの場合で独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、または $-OR^a$ である、

パラグラフ1～4のいずれか1つに記載の化合物。

パラグラフ6. 環Aが、



である、パラグラフ1～5のいずれか1つに記載の化合物。

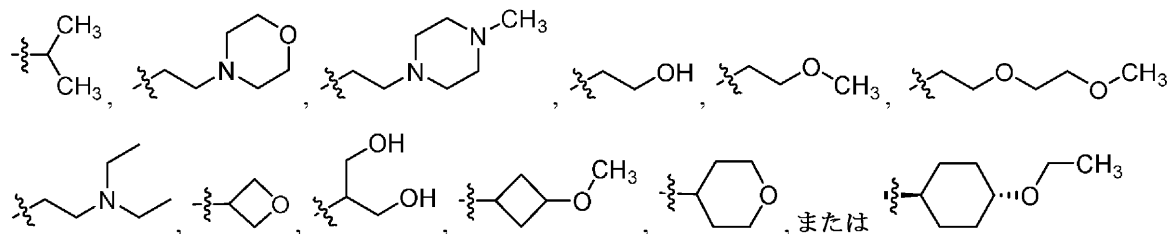
パラグラフ7.  $R^1$ が、Hまたは $C_1 \sim 6$ アルキルである、パラグラフ1～6のいずれか1つに記載の化合物。

パラグラフ8.  $R^2$ が、H、3～10員ヘテロ脂肪族、テトラヒドロピラニル、オキセタニル、シクロブチル、アルコキシおよび/もしくはヒドロキシで置換されたシクロブチル、シクロヘキシル、アルコキシおよび/もしくはヒドロキシで置換されたシクロヘキシル、非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、または $-OH$ 、アミノ、アルコキシもしくはヘテロシクロ脂肪族で置換された $C_1 \sim 6$ アルキルである、パラグラフ1～7のいずれか1つに記載の化合物。

パラグラフ9.  $R^2$ が、 $R^a$ ； $R^b$ で置換された $R^a$ ；1もしくは2個の $R^c$ で置換された $R^a$ ；または $R^d$ で置換された $R^a$ である、パラグラフ5～8のいずれか1つに記載の化合物。

パラグラフ10.  $R^2$ が、H、 $CH_3$ 、





である、パラグラフ1～9のいずれか1つに記載の化合物。

パラグラフ11. 環Aが、フェニル、ピリジニル、ピラジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、またはモルホリノであり；

R<sup>1</sup>が、Hであり；かつ

R<sup>2</sup>が、H、3～10員ヘテロ脂肪族、テトラヒドロピラニル、オキセタニル、アルコキシおよび/もしくはヒドロキシで置換されたシクロブチル、シクロヘキシル、アルコキシおよび/もしくはヒドロキシで置換されたシクロヘキシル、非置換C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、または-OH、アミノ、アルコキシもしくはヘテロシクロ脂肪族で置換されたC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルである、

パラグラフ1に記載の化合物。

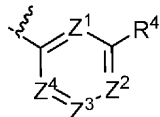
パラグラフ12. 各Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、Z<sup>3</sup>、およびZ<sup>4</sup>が、独立してNまたはCR<sup>3</sup>であり、ここで、Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、Z<sup>3</sup>、およびZ<sup>4</sup>の少なくとも1つはNであり；

各R<sup>3</sup>は、独立してH、脂肪族、またはヘテロ脂肪族であり；かつ

R<sup>4</sup>は、ハロゲン、ヘテロアリール、ヘテロシクロ脂肪族、アリール、-NH-ヘテロアリール、または-O-ヘテロアリールである、

パラグラフ1に記載の化合物。

パラグラフ13. 前記



なる部分が、ピリジニル、ピリミジニル、またはピラジニルである、パラグラフ12に記載の化合物。

パラグラフ14. Z<sup>1</sup>がNである、パラグラフ12またはパラグラフ13に記載の化合物。

パラグラフ15. Z<sup>1</sup>がNであり、かつZ<sup>2</sup>、Z<sup>3</sup>、およびZ<sup>4</sup>がCR<sup>3</sup>である、パラグラフ12～14のいずれか1つに記載の化合物。

パラグラフ16. Z<sup>1</sup>およびZ<sup>2</sup>がNであり、かつZ<sup>3</sup>およびZ<sup>4</sup>がCR<sup>3</sup>である、パラグラフ12～14のいずれか1つに記載の化合物。

パラグラフ17. Z<sup>1</sup>およびZ<sup>3</sup>がNであり、かつZ<sup>2</sup>およびZ<sup>4</sup>がCR<sup>3</sup>である、パラグラフ12またはパラグラフ13に記載の化合物。

パラグラフ18. Z<sup>1</sup>およびZ<sup>4</sup>がNであり、かつZ<sup>2</sup>およびZ<sup>3</sup>がCR<sup>3</sup>である、パラグラフ12またはパラグラフ13に記載の化合物。

パラグラフ19. Z<sup>3</sup>がNであり、かつZ<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、およびZ<sup>4</sup>がCR<sup>3</sup>である、パラグラフ12またはパラグラフ13に記載の化合物。

パラグラフ20. R<sup>1</sup>が、Hである、パラグラフ12～19のいずれか1つに記載の化合物。

パラグラフ21. R<sup>4</sup>が、ハロゲン、ヘテロシクロ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、-NH-ヘテロアリール、または-O-ヘテロアリールである、パラグラフ1～20のいずれか1つに記載の化合物。

パラグラフ22. R<sup>4</sup>が、Br、5～10員ヘテロアリール、3～6員ヘテロシクロ脂肪族、6～10員アリール、-NH-(5～10員ヘテロアリール)、または-O-(5～10員ヘテロアリール)である、パラグラフ21に記載の化合物。

パラグラフ23. R<sup>4</sup>が、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、-NH-ピラゾリル、ピロリル、-O-ピリジニル、-NH-ピリジニル、インドリル、フラニル、-NH-ベンゾピラゾ

10

20

30

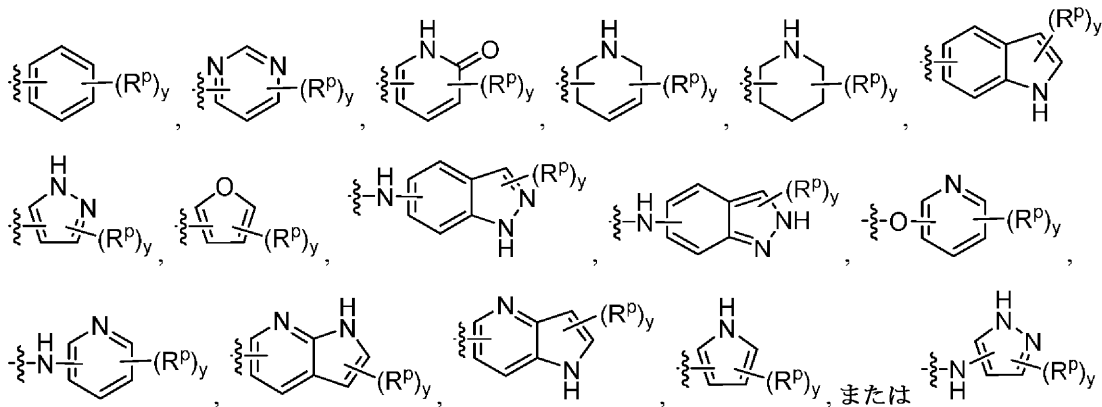
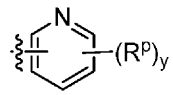
40

50

リル、ピロロピリジニル、フェニル、テトラヒドロピリジニル、ピペリジニル、または2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジニルである、パラグラフ22に記載の化合物。

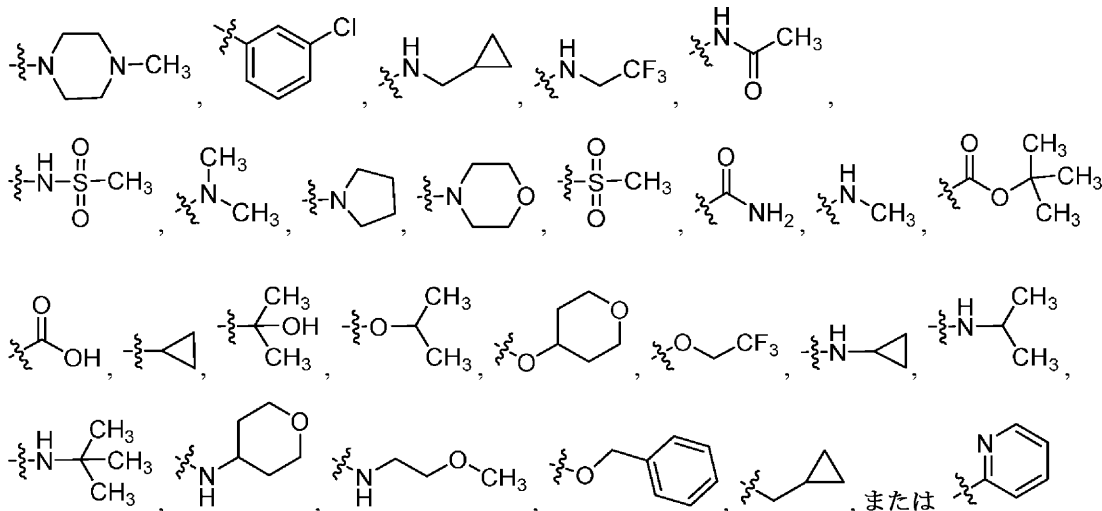
パラグラフ24.  $R^4$ が、Br; 非置換ピリジニル;  $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロアルキル、アミノ、ヘテロシクロ脂肪族、シクロアルキル、-CN、アルコキシ、-O-ヘテロシクロ脂肪族、-NH-ヘテロシクロ脂肪族、ハロゲン、スルホンアミド、-O-ベンジル、カルボキシル、スルホニル、-NH-シクロアルキルもしくはアミドで置換されたピリジニル; 非置換ピリミジニル; 非置換ピラゾリル;  $C_1 \sim 6$ アルキルで置換されたピラゾリル; 非置換の-NH-ピラゾリル;  $C_1 \sim 6$ アルキルもしくはヘテロアリアルで置換された-NH-ピラゾリル; ピロリル; 非置換の-O-ピリジニル; アミノで置換された-O-ピリジニル;  $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロアルキルもしくはヘテロシクロ脂肪族で置換された-NH-ピリジニル; 非置換インドリル; アルコキシで置換されたインドリル; フラニル; -NH-ベンゾピラゾリル; ピロロピリジニル; 非置換フェニル; ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、アルコキシ、-CN、アミノもしくはスルホンアミドで置換されたフェニル; 非置換テトラヒドロピリジニル; tert-ブトキシカルボニルで置換されたテトラヒドロピリジニル; ピペリジニル; または2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジニルである、パラグラフ21に記載の化合物。

パラグラフ25.  $R^4$ が、Br、



であり、ここで、 $y$ は0、1または2であり、かつ各 $R^P$ は独立して、 $R^a$ ;  $R^b$ ;  $R^b$ で置換された $R^a$ ; または $R^c$ で置換された $R^a$ である、パラグラフ21～24のいずれか1つに記載の化合物。

パラグラフ26. 各 $R^P$ が、独立して、-CH<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、F、-CN、



10

20

30

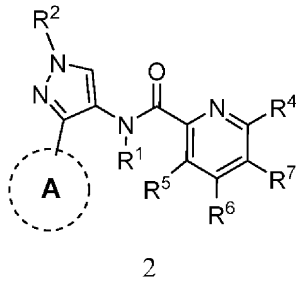
40

50

である、パラグラフ25に記載の化合物。

パラグラフ27.  $R^4$ が、 $R^a$ ;  $R^b$ ;  $R^b$ で置換された $R^a$ ; または $R^c$ で置換された $R^a$ である、パラグラフ21~24のいずれか1つに記載の化合物。

パラグラフ28. 下記式2



10

を有し、

式中、各 $R^5$ 、 $R^6$ 、および $R^7$ は、独立してHまたはアルキルである、パラグラフ1~27のいずれか1つに記載の化合物。

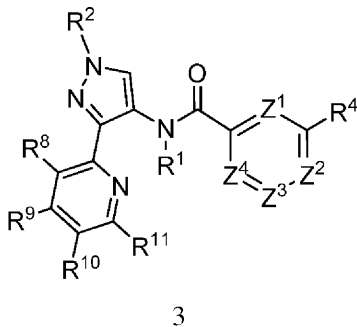
パラグラフ29. 各 $R^5$ 、 $R^6$ 、および $R^7$ が、Hである、パラグラフ28に記載の化合物。

パラグラフ30. 各 $R^5$ 、 $R^6$ 、および $R^7$ が、 $C_{1-6}$ アルキルである、パラグラフ28またはパラグラフ29に記載の化合物。

パラグラフ31. 環Aが、ピリジン-2-イル、ピラジン-2-イル、ピロリジン-1-イル、ペリジン-1-イル、またはモルホリノである、パラグラフ28~30のいずれか1つに記載の化合物。

20

パラグラフ32. 下記式3



30

を有し、かつ

各 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、および $R^{11}$ が、独立してH、脂肪族、ハロゲン、ヘテロシクロ脂肪族、アルコキシ、または-O-ヘテロシクロ脂肪族である、パラグラフ1~31のいずれか1つに記載の化合物。

パラグラフ33. 各 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、および $R^{11}$ が、独立してH、ハロゲン、3~6員ヘテロシクロ脂肪族、アルコキシ、または-O-(3~6員ヘテロシクロ脂肪族)である、パラグラフ32に記載の化合物。

40

パラグラフ34.  $R^8$ が、Hまたはハロゲンである、パラグラフ32またはパラグラフ33に記載の化合物。

パラグラフ35.  $R^9$ および $R^{11}$ が、Hである、パラグラフ32~34のいずれか1つに記載の化合物。

パラグラフ36.  $R^{10}$ が、H、F、モルホリノ、N-メチルペリジン-1-イル、メトキシ、2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ、または-O-オキセタニルである、パラグラフ32~35のいずれか1つに記載の化合物。

パラグラフ37. 各 $R^8$ 、 $R^9$ 、および $R^{11}$ が、Hである、パラグラフ32~36のいずれか1つに記載の化合物。

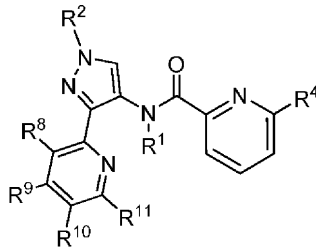
パラグラフ38.  $R^9$ および $R^{11}$ がHであり、かつ $R^8$ および $R^{10}$ がFである、パラグラフ3

50

2～37のいずれか1つに記載の化合物。

パラグラフ39. 各 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、および $R^{11}$ がHである、パラグラフ32～36のいずれか1つに記載の化合物。

パラグラフ40. 下記式9



9

10

を有する、パラグラフ32～39のいずれか1つに記載の化合物。

パラグラフ41.  $R^1$ が、Hであり；

$R^2$ が、H、3～10員ヘテロ脂肪族、テトラヒドロピラニル、オキセタニル、シクロブチル、アルコキシおよび/もしくはヒドロキシで置換されたシクロブチル、シクロヘキシル、アルコキシおよび/もしくはヒドロキシで置換されたシクロヘキシル、非置換 $C_{1-6}$ アルキル、または-OH、アミノ、アルコキシもしくはヘテロシクロ脂肪族で置換された $C_{1-6}$ アルキルであり；

20

$R^4$ が、Br；非置換ピリジニル； $C_{1-6}$ アルキル、ハロアルキル、アミノ、ヘテロシクロ脂肪族、シクロアルキル、-CN、アルコキシ、-O-ヘテロシクロ脂肪族、-NH-ヘテロシクロ脂肪族、ハロゲン、スルホンアミド、-O-ベンジル、カルボキシル、スルホニル、-NH-シクロアルキルもしくはアミドで置換されたピリジニル；非置換ピリミジニル；非置換ピラゾリル； $C_{1-6}$ アルキルで置換されたピラゾリル；非置換の-NH-ピラゾリル； $C_{1-6}$ アルキルもしくはヘテロアリアルで置換された-NH-ピラゾリル；ピロリル；非置換の-O-ピリジニル；アミノで置換された-O-ピリジニル； $C_{1-6}$ アルキル、ハロアルキルもしくはヘテロシクロ脂肪族で置換された-NH-ピリジニル；非置換インドリル；アルコキシで置換されたインドリル；フラニル；-NH-ベンゾピラゾリル；ピロロピリジニル；非置換フェニル；ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、アルコキシ、-CN、アミノもしくはスルホンアミドで置換されたフェニル；非置換テトラヒドロピリジニル；tert-ブトキシカルボニルで置換されたテトラヒドロピリジニル；ピペリジニル；または2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジニルであり；

30

$R^8$ が、HまたはFであり；

$R^9$ および $R^{11}$ が、Hであり；かつ

$R^{10}$ が、H、F、モルホリノ、N-メチルピペリジニル、メトキシ、2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ、または-O-オキセタニルである、

パラグラフ40に記載の化合物。

パラグラフ42. 各 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、および $R^{11}$ がHである、パラグラフ41に記載の化合物。

パラグラフ43.  $R^8$ 、 $R^9$ 、および $R^{11}$ が、Hであり、かつ $R^{10}$ が、3～6員モルホリノもしくはN-メチルピペリジニル、メトキシ、2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ、または-O-オキセタニルである、パラグラフ41に記載の化合物。

40

パラグラフ44.  $R^8$ および $R^{10}$ がFであり、かつ $R^9$ および $R^{11}$ がHである、パラグラフ41に記載の化合物。

パラグラフ45. 本明細書に開示される例示的な化合物から選択される、化合物。

パラグラフ46. パラグラフ1～45のいずれか1つに記載の化合物と、薬学的に許容される賦形剤とを含む、組成物。

パラグラフ47. 追加の治療剤をさらに含む、パラグラフ46に記載の組成物。

パラグラフ48. その必要がある対象に、パラグラフ1～45のいずれか1つに記載の化合物またはパラグラフ46～47のいずれか1つに記載の組成物の有効量を投与する段階を含む

50

む、方法。

パラグラフ 49. IRAK阻害剤を必要とする疾患または状態を治療するための、パラグラフ 48に記載の方法。

パラグラフ 50. 前記疾患が、自己免疫疾患、炎症性障害、心血管疾患、神経変性障害、アレルギー性疾患、多臓器不全、腎疾患、血小板凝集、がん、移植、精子運動能、赤血球欠乏、移植片拒絶、肺損傷、呼吸器疾患、虚血状態、細菌感染症、ウイルス感染症、免疫調節障害、またはそれらの組み合わせである、パラグラフ 49に記載の方法。

パラグラフ 51. 前記疾患が、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、全身性エリテマトーデス、慢性関節リウマチ、I型糖尿病、炎症性腸疾患、胆汁性肝硬変、ブドウ膜炎、多発性硬化症、クローン病、潰瘍性大腸炎、水疱性類天疱瘡、サルコイドーシス、乾癬、自己免疫性筋炎、脾炎、カボジ肉腫、骨髄異形成症候群、ウェゲナー肉芽腫症、魚鱗癬、グレーブス眼症、または喘息である、パラグラフ 49に記載の方法。

パラグラフ 52. 前記免疫調節障害が、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、橋本甲状腺炎、多発性硬化症、全身性硬化症、重症筋無力症、I型糖尿病、ブドウ膜炎、後部ブドウ膜炎、アレルギー性脳脊髄炎、糸球体腎炎、リウマチ熱および感染後糸球体腎炎を含む感染後自己免疫疾患、炎症性および過剰増殖性皮膚疾患、乾癬、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎、湿疹性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、扁平苔癬、天疱瘡、水疱性類天疱瘡、表皮水疱症、じん麻疹、血管浮腫、血管炎、紅斑、皮膚好酸球増加症、エリテマトーデス、ざ瘡、円形脱毛症、角結膜炎、春季カタル、ベーチェット病に関連するブドウ膜炎、角膜炎、ヘルペス性角膜炎、円錐角膜、角膜上皮ジストロフィー、角膜白斑、眼天疱瘡、モーレン潰瘍、強膜炎、グレーブス眼症、フォークト・小柳・原田症候群、サルコイドーシス、花粉アレルギー、可逆性閉塞性気道疾患、気管支喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息、塵埃喘息、慢性もしくは難治性喘息、遅発型喘息および気道過敏症、気管支炎、胃潰瘍、虚血性疾患および血栓症に起因する血管損傷、虚血性腸疾患、炎症性腸疾患、壊死性腸炎、熱傷に関連する腸の病変、セリアック病、直腸炎、好酸球性胃腸炎、肥満細胞症、クローン病、潰瘍性大腸炎、片頭痛、鼻炎、湿疹、間質性腎炎、グッドパスチャー症候群、溶血性尿毒症症候群、糖尿病性腎症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、メニエール病、多発神経炎 (polyneuritis)、多発神経炎 (multiple neuritis)、単神経炎、神経根障害、甲状腺機能亢進症、バセドウ病、赤芽球ろう、再生不良性貧血、低形成性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、無顆粒球症、悪性貧血、巨赤芽球性貧血、赤血球形成不全、骨粗鬆症、サルコイドーシス、肺線維症、特発性間質性肺炎、皮膚筋炎、尋常性白斑、尋常性魚鱗癬、光線過敏性、皮膚T細胞リンパ腫、慢性リンパ性白血病、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、大動脈炎症候群、結節性多発動脈炎、心筋症、強皮症、ウェゲナー肉芽腫、シェーグレン症候群、脂肪症、好酸球性筋膜炎、歯肉、歯周組織、歯槽骨、歯のセメント質の病変、糸球体腎炎、脱毛の予防もしくは毛髪発生の提供および/もしくは発毛および育毛の促進に関する男性型脱毛症もしくは老人性脱毛症、筋ジストロフィー、膿皮症およびセザリー症候群、アジソン病、保存、移植、もしくは虚血性疾患後に起こる臓器の虚血再灌流障害、内毒素ショック、偽膜性大腸炎、薬物もしくは放射線に起因する大腸炎、虚血性急性腎不全、慢性腎不全、肺酸素もしくは薬物に起因する中毒症、肺がん、肺気腫、白内障、シデローシス、網膜色素変性症、老年性黄斑変性症、硝子体瘢痕 (vitreous scarring)、角膜アルカリ熱傷、皮膚炎多形性紅斑、線状IgA水疱性皮膚炎およびセメント皮膚炎 (cement dermatitis)、歯肉炎、歯周炎、敗血症、脾炎、環境汚染、加齢、発がん、がん転移、および高山病に起因する疾患、ヒスタミンもしくはロイコトリエンC4放出に起因する疾患、ベーチェット病、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、硬化性胆管炎、部分的肝臓切除、急性肝壊死、毒素、ウイルス性肝炎、ショック、もしくはアノキシアに起因する壊死、B型ウイルス性肝炎、非A / 非B型肝炎、肝硬変、アルコール性肝硬変、肝不全、劇症肝不全、遅発性肝不全、慢性肝不全の「急性憎悪」、化学療法効果の増強、サイトメガロウイルス感染症、HCMV感染症、AIDS、がん、老年認知症、パーキンソン病、外傷、または慢性細菌感染症である、パラグラフ 50に記載の方法。

10

20

30

40

50

パラグラフ 53. IRAKタンパク質と、パラグラフ1～45のいずれか1つに記載の化合物またはパラグラフ46～47のいずれか1つに記載の組成物の有効量とを接触させる段階を含む、IRAKタンパク質を阻害するための方法。

パラグラフ 54. 前記化合物が、0より大きく5  $\mu$ MまでのEC<sub>50</sub>を有する、パラグラフ53に記載の方法。

パラグラフ 55. 前記化合物が、0より大きく1  $\mu$ MまでのEC<sub>50</sub>を有する、パラグラフ53に記載の方法。

パラグラフ 56. IRAKタンパク質が対象内に存在している、パラグラフ53～55のいずれか1つに記載の方法。

パラグラフ 57. IRAKタンパク質と接触させる段階が、IRAKタンパク質とインビトロで接触させることを含む、パラグラフ53～55のいずれか1つに記載の方法。

10

【0328】

開示する発明の原理を適用しうる多くの可能な態様を考慮して、例示する態様は本発明の好ましい例にすぎないことが理解されるべきで、本発明の範囲を限定すると考えるべきではない。むしろ、本発明の範囲は添付の特許請求の範囲によって規定される。したがって、本発明者らは本発明として、これらの特許請求の範囲の精神および範囲内に入るすべての特許請求する。

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 K	31/5377(2006.01)	A 6 1 K	31/5377
A 6 1 K	31/496(2006.01)	A 6 1 K	31/496
A 6 1 K	31/4545(2006.01)	A 6 1 K	31/4545
A 6 1 K	31/497(2006.01)	A 6 1 K	31/497
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1
A 6 1 P	37/00 (2006.01)	A 6 1 P	37/00
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	37/08 (2006.01)	A 6 1 P	37/08
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	13/12
A 6 1 P	7/02 (2006.01)	A 6 1 P	7/02
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	7/00 (2006.01)	A 6 1 P	7/00
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	31/04 (2006.01)	A 6 1 P	31/04
A 6 1 P	31/12 (2006.01)	A 6 1 P	31/12
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P	37/02
A 6 1 K	31/4439(2006.01)	A 6 1 K	31/4439

弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699

弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100205707

弁理士 小寺 秀紀

(74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(72)発明者 ツォ キン

アメリカ合衆国 9 4 1 3 1 カリフォルニア州 サンフランシスコ ダイアモンド ハイッ ブール  
バード 5 0 0 0

(72)発明者 リー ホイ

アメリカ合衆国 9 5 0 5 1 カリフォルニア州 サンタクララ アメジスト ドライブ 2 5 7 6

(72)発明者 チェン ヤン

アメリカ合衆国 9 4 4 0 4 カリフォルニア州 フォスター シティ アルバコー レーン 1 7 8

(72)発明者 イェン ローズ

アメリカ合衆国 9 4 1 1 0 カリフォルニア州 サンフランシスコ ショットウェル ストリート  
1 1 5 6

(72)発明者 タイラー バネッサ

アメリカ合衆国 9 4 1 2 1 カリフォルニア州 サンフランシスコ トウェンティーナインス アベ  
ニュー 5 6 4

(72)発明者 ヘックロード ティロ

アメリカ合衆国 9 4 1 1 6 カリフォルニア州 サンフランシスコ イレブンス アベニュー 1 9 1 8

(72)発明者 シング ラジンダー

アメリカ合衆国 9 4 0 0 2 カリフォルニア州 ベルмонт ヒルマン アベニュー 1 8 3 2

(72)発明者 ショー サイモン

アメリカ合衆国 9 4 6 0 7 カリフォルニア州 オークランド ナインティーンズ ストリート 1  
2 3 2 ユニット 1 0

審査官 小路 杏

- (56)参考文献 国際公開第 2 0 1 5 / 0 6 9 5 9 4 ( W O , A 1 )  
特表 2 0 1 3 - 5 2 3 7 9 8 ( J P , A )  
国際公開第 2 0 1 5 / 0 6 8 8 5 6 ( W O , A 1 )  
国際公開第 2 0 1 4 / 0 5 8 6 9 1 ( W O , A 1 )  
国際公開第 2 0 1 1 / 0 4 3 3 7 1 ( W O , A 1 )  
REGISTRY[online] , 2015年09月29日 , [Retrieved on 2021.8.25], Retrieved from : STN, CA  
S登録番号 1808547-19-4
- (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 )