

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2021-534152

(P2021-534152A)

(43) 公表日 令和3年12月9日(2021.12.9)

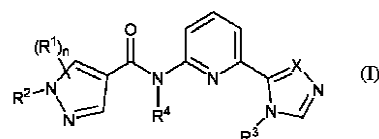
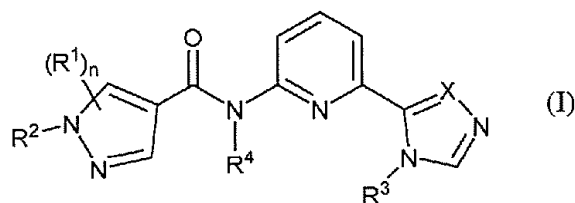
(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 403/14 (2006.01)	C 0 7 D 403/14	C S P 4 C 0 6 3
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 3/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/00	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 138 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2021-507674 (P2021-507674)	(71) 出願人	398050098
(86) (22) 出願日	令和1年8月13日 (2019.8.13)		バイオジェン・エムエイ・インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	令和3年4月12日 (2021.4.12)		B i o g e n M A I n c .
(86) 国際出願番号	PCT/US2019/046334		アメリカ合衆国〇二一四二マサチューセツ州ケンブリッジ、ビニー・ストリート二二五番
(87) 国際公開番号	W02020/036949	(74) 代理人	100118902
(87) 国際公開日	令和2年2月20日 (2020.2.20)		弁理士 山本 修
(31) 優先権主張番号	62/718,622	(74) 代理人	100106208
(32) 優先日	平成30年8月14日 (2018.8.14)		弁理士 宮前 徹
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)	(74) 代理人	100196508
			弁理士 松尾 淳一
		(74) 代理人	100187540
			弁理士 國枝 由紀子
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 A S K 1 阻害剤

(57) 【要約】

式 (I) の化合物：



〔式中、X、R¹、R²、R³、R⁴及びnは本明細書中で定義されたとおりである〕、及びその薬学的に許容される塩、ならびにそれらを使用及び製造する方法を提供し、式 (I) には、式 (II)、(III)、(IV)、(V) 及び (VI) の化合物が含まれる。これらの化合物は、例えばアポトーシスシグナル調節キナーゼ1 (ASK1) の阻害に応答する障害の治療に有用であり得る。

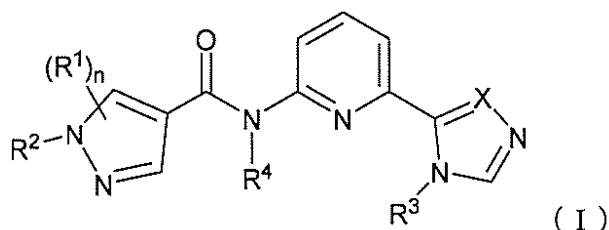
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物：

【化 1】



10

〔式中、

XはCHまたはNであり、

nは1または2であり、

R¹は出現毎に独立して、H、C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ハロ、-CN、-C(O)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(O)N(R^{1a})₂、-N(R^{1a})₂、-N(R^{1a})C(O)R^{1a}、-N(R^{1a})C(O)OR^{1a}、-N(R^{1a})C(O)N(R^{1a})₂、-N(R^{1a})S(O)₂R^{1a}、-OR^{1a}、-OC(O)R^{1a}、-OC(O)N(R^{1a})₂、-SR^{1a}、-S(O)R^{1a}、-S(O)₂R^{1a}、-S(O)N(R^{1a})₂、及び-S(O)₂N(R^{1a})₂から選択され、前記C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、カルボシクリル及びヘテロシクリルは1つ以上のR¹⁰で任意選択的に置換されており、

20

R^{1a}は出現毎に独立して、H、C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、カルボシクリル及びヘテロシクリルから選択され、前記C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、カルボシクリル及びヘテロシクリルは出現毎に独立して1つ以上のR¹⁰で任意選択的に置換されており、

R¹⁰は出現毎に独立して、C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ハロ、-CN、-C(O)R^{10a}、-C(O)OR^{10a}、-C(O)N(R^{10a})₂、-N(R^{10a})₂、-N(R^{10a})C(O)R^{10a}、-N(R^{10a})C(O)OR^{10a}、-N(R^{10a})C(O)N(R^{10a})₂、-N(R^{10a})S(O)₂R^{10a}、-OR^{10a}、-OC(O)R^{10a}、-OC(O)N(R^{10a})₂、-SR^{10a}、-S(O)R^{10a}、-S(O)₂R^{10a}、-S(O)N(R^{10a})₂、及び-S(O)₂N(R^{10a})₂から選択され、前記C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、カルボシクリル及びヘテロシクリルは出現毎に独立して、ハロ、-CN、-C(O)R^{10a}、-C(O)OR^{10a}、-C(O)N(R^{10a})₂、-N(R^{10a})₂、-N(R^{10a})C(O)R^{10a}、-N(R^{10a})C(O)OR^{10a}、-N(R^{10a})C(O)N(R^{10a})₂、-N(R^{10a})S(O)₂R^{10a}、-OR^{10a}、-OC(O)R^{10a}、-OC(O)N(R^{10a})₂、-SR^{10a}、-S(O)R^{10a}、-S(O)₂R^{10a}、-S(O)N(R^{10a})₂、及び-S(O)₂N(R^{10a})₂から独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、

30

40

R^{10a}は出現毎に独立して、H、C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、カルボシクリル及びヘテロシクリルから選択され、

R²は、H、C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、カルボシクリル及びヘテロシクリルから選択され、前記C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、カルボシクリル及びヘテロシクリルは独立して1つ以上のR²⁰で任意選択的に置換されており、

R²⁰は出現毎に独立して、C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ハロ、-CN、-C(O)R^{20a}、-C(O)

50

OR^{20a} 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{20a})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20a})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20a})\text{C}(\text{O})\text{R}^{20a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20a})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{20a})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20a})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{20a}$ 、 $-\text{OR}^{20a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{20a})_2$ 、 $-\text{SR}^{20a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{20a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{20a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{20a})_2$ 、及び $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{20a})_2$ から選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル及びヘテロシクリルは出現毎に独立して、ハロ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{20a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{20a})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20a})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20a})\text{C}(\text{O})\text{R}^{20a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20a})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20a})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{20a})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20a})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{20a}$ 、 $-\text{OR}^{20a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{20a})_2$ 、 $-\text{SR}^{20a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{20a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{20a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{20a})_2$ 、及び $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{20a})_2$ から独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、

R^{20a} は出現毎に独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル及びヘテロシクリルから選択され、

R^3 は、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル及びヘテロシクリルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル及びヘテロシクリルは1つ以上の R^{30} で任意選択的に置換されており、

R^{30} は出現毎に独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ハロ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{30a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{30a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{30a})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{30a})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{30a})\text{C}(\text{O})\text{R}^{30a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{30a})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{30a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{30a})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{30a})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{30a})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{30a}$ 、 $-\text{OR}^{30a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{30a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{30a})_2$ 、 $-\text{SR}^{30a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{30a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{30a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{30a})_2$ 、及び $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{30a})_2$ から選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル及びヘテロシクリルは出現毎に独立して、ハロ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{30a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{30a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{30a})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{30a})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{30a})\text{C}(\text{O})\text{R}^{30a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{30a})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{30a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{30a})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{30a})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{30a})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{30a}$ 、 $-\text{OR}^{30a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{30a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{30a})_2$ 、 $-\text{SR}^{30a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{30a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{30a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{30a})_2$ 、及び $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{30a})_2$ から独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、

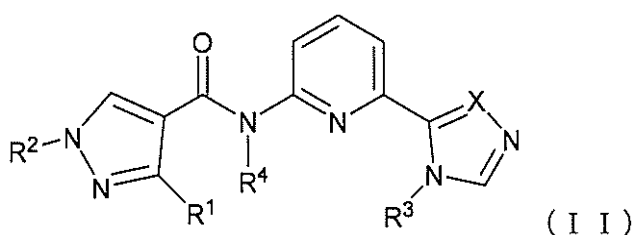
R^{30a} は出現毎に独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル及びヘテロシクリルから選択され、前記カルボシクリル及びヘテロシクリルは各々、 C_{1-4} アルキルまたはハロで任意選択的に置換されており、

R^4 は H または C_{1-6} アルキルである」、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

前記化合物が、式(I I)：

【化2】

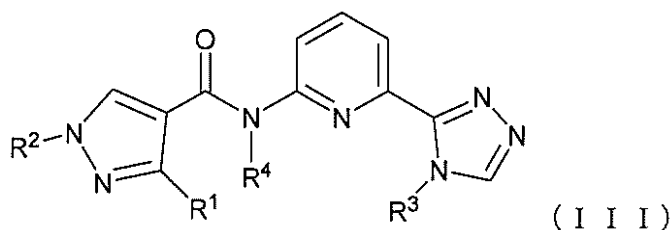


で表される、またはその薬学的に許容される塩である、請求項1に記載の化合物。

【請求項 3】

前記化合物が、式 (I I I) :

【化 3】



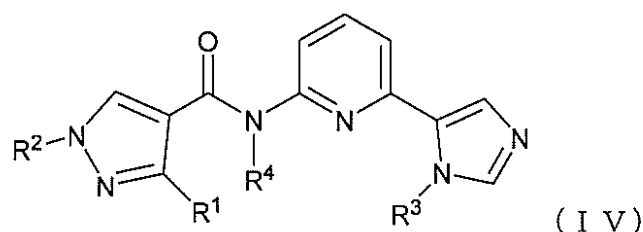
10

で表される、またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 または請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

前記化合物が、式 (I V) :

【化 4】



20

で表される、またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 または請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 5】

R^1 が、H、 C_{1-6} アルキル、または $-OR^{1a}$ であり、前記 C_{1-6} アルキルが 1 ~ 3 個の R^{10} で任意選択的に置換されており、

R^{1a} が出現毎に独立して H または C_{1-6} アルキルであり、

R^{10} が出現毎に独立してハロまたは $-OR^{1a}$ である、

請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

【請求項 6】

R^1 が、H、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、または $-CHF_2$ である、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

R^2 が、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、及び 5 員または 6 員ヘテロアリールから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、及び 5 員または 6 員ヘテロアリールが独立して 1 ~ 3 個の R^{20} で任意選択的に置換されており、

R^{20} が出現毎に独立して、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、4 ~ 7 員単環式飽和ヘテロシクリル、5 員または 6 員ヘテロアリール、ハロ、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{20a}$ 、 $-C(O)OR^{20a}$ 、 $-C(O)N(R^{20a})_2$ 、 $-N(R^{20a})_2$ 、 $-N(R^{20a})C(O)R^{20a}$ 、 $-N(R^{20a})C(O)OR^{20a}$ 、 $-N(R^{20a})C(O)N(R^{20a})_2$ 、 $-N(R^{20a})S(O)_2R^{20a}$ 、 $-OR^{20a}$ 、 $-OC(O)R^{20a}$ 、 $-OC(O)N(R^{20a})_2$ 、 $-SR^{20a}$ 、 $-S(O)R^{20a}$ 、 $-S(O)_2R^{20a}$ 、 $-S(O)N(R^{20a})_2$ 、及び $-S(O)_2N(R^{20a})_2$ から選択され、前記 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、4 ~ 7 員単環式飽和ヘテロシクリル、5 員または 6 員ヘテロアリールが出現毎に独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{20a}$ 、 $-C(O)OR^{20a}$ 、 $-C(O)N(R^{20a})_2$ 、 $-N(R^{20a})_2$ 、 $-N(R^{20a})C(O)R^{20a}$ 、 $-N(R^{20a})C(O)OR^{20a}$ 、 $-N(R^{20a})$

40

50

$\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{20a})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20a})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{20a}$ 、 $-\text{OR}^{20a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{20a})_2$ 、 $-\text{SR}^{20a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{20a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{20a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{20a})_2$ 、及び $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{20a})_2$ から独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、

R^{20a}が出現毎に独立してHまたはC₁₋₄アルキルである、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 8】

R² が、H、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₃₋₆ シクロアルキル、フェニル、及び 5 員または 6 員ヘテロアリールから選択され、前記 C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₃₋₆ シクロアルキル、フェニル、及び 5 員または 6 員ヘテロアリールが独立して 1 ～ 3 個の R²⁰ で任意選択的に置換されており、

R²⁰ が出現毎に独立して、C₁₋₄ アルキル、C₂₋₄ アルケニル、C₃₋₆ シクロアルキル、フェニル、4～7 員単環式飽和ヘテロシクリル、5 員または 6 員ヘテロアリール、ハロ、-CN、-N(R^{20a})₂、及び -OR^{20a} から選択され、

R^{20a}が出現毎に独立してHまたはC₁₋₄アルキルである、請求項7に記載の化合物。

【請求項 9】

前記 5 員または 6 員ヘテロアリアルが、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル及びピリダジニルから選択される、請求項 7 または請求項 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

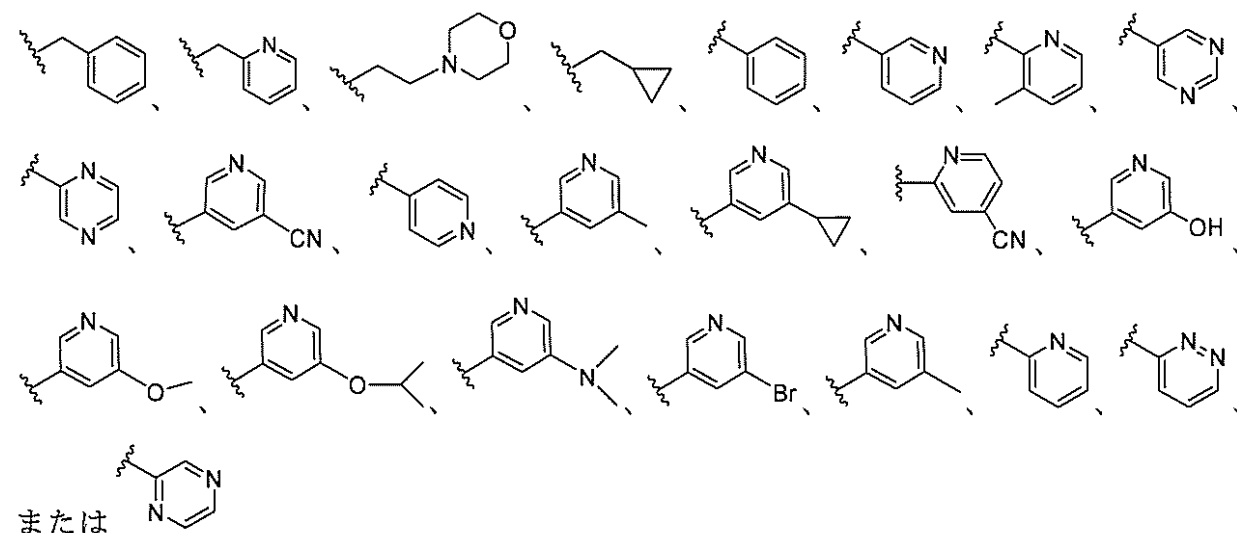
【請求項 10】

前記 4～7 員単環式飽和ヘテロシクリルが、アゼチジニル、ピペリジニル、オキセタニル、ピペラジニル及びモルホリニルから選択される、請求項 8 または請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 1 1】

$$\begin{aligned} & \text{R}^2 \text{が、} -\text{CH}_3、-\text{CH}_2\text{CH}_3、-\text{CH}_2\text{CF}_3、-\text{C}(\text{CH}_3)_3、-\text{CH}_2\text{C} \\ & \text{H}_2\text{OCH}_3、-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2、-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2、-\text{CH}_2\text{C} \\ & \text{H}=\text{CH}_2、-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3、 \end{aligned}$$

【化 5】



である、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 1 2】

R³ が、H、C₁ - 6 アルキル、C₃ - 6 シクロアルキル、及び 4 ~ 7 員単環式飽和ヘテロシクリルから選択され、前記 C₁ - 6 アルキル、C₃ - 6 シクロアルキル、及び 4 ~ 7 員単環式飽和ヘテロシクリルが 1 ~ 3 個の R³⁰ で任意選択的に置換されており、

R^{30} が出現毎に独立して、 C_{1-6} アルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{30a}$ 、 $-C(O)OR^{30a}$ 、 $-C(O)N(R^{30a})_2$ 、 $-N(R^{30a})_2$ 、 $-N(R^{30a})$

R^{30a} が、 $C(O)R^{30a}$ 、 $-N(R^{30a})C(O)OR^{30a}$ 、 $-N(R^{30a})C(O)N(R^{30a})_2$ 、 $-N(R^{30a})S(O)_2R^{30a}$ 、 $-OR^{30a}$ 、 $-OC(O)R^{30a}$ 、 $-OC(O)N(R^{30a})_2$ 、 $-SR^{30a}$ 、 $-S(O)R^{30a}$ 、 $-S(O)_2R^{30a}$ 、 $-S(O)N(R^{30a})_2$ 、及び $-S(O)_2N(R^{30a})_2$ から選択され、前記 C_{1-6} アルキルが出現毎に独立して、 C_{1-4} アルキル及びハロから独立して選択される1～3個の置換基で任意選択的に置換されており、

R^{30a} が出現毎に独立してH及び C_{1-6} アルキルから選択され、 C_{1-6} アルキルが、 C_{1-4} アルキル及びハロから独立して選択される1～3個の置換基で任意選択的に置換されている、

請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物。

10

【請求項13】

R^3 が、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または4～7員単環式飽和ヘテロシクリルであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び4～7員単環式飽和ヘテロシクリルが各々、1～3個の R^{30} で任意選択的に置換されており、

R^{30} が出現毎に独立して、 C_{1-3} アルキル、ハロ、 $-C(O)OR^{30a}$ 、または $-OR^{30a}$ であり、前記 C_{1-3} アルキルが1～3個のハロで任意選択的に置換されており、

R^{30a} が出現毎に独立してHまたは C_{1-4} アルキルである、

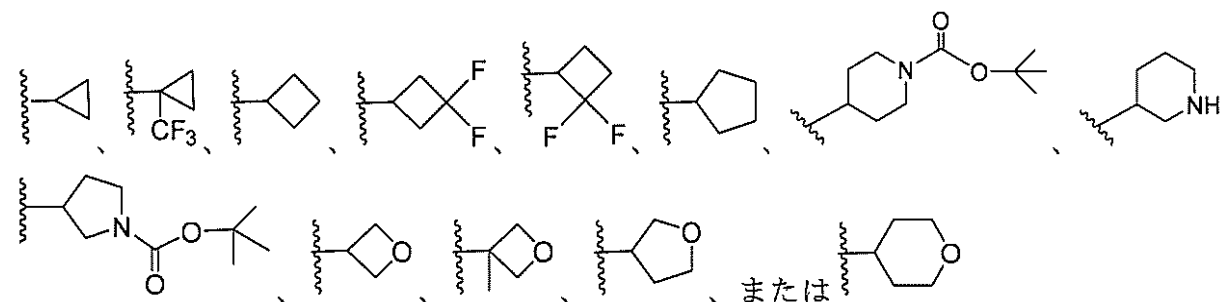
請求項12に記載の化合物。

20

【請求項14】

R^3 が、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)CF_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH(CH_3)CHF_2$ 、 $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)CH_2OCH_3$ 、 $-CH(CH_3)CH_2OH$ 、

【化6】



30

である、請求項13に記載の化合物。

【請求項15】

R^4 がHまたは $-CH_3$ である、請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項16】

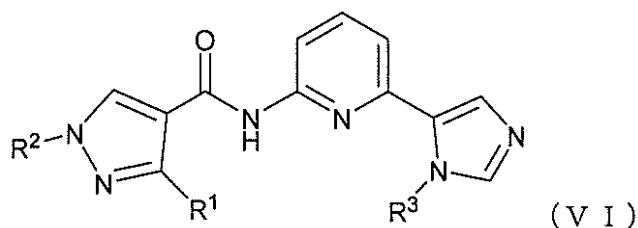
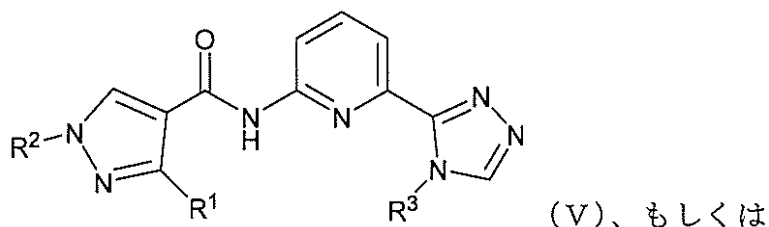
R^4 がHである、請求項15に記載の化合物。

【請求項17】

前記化合物が、式(V)もしくは(VI)：

40

【化 7】



〔式中、

R^1 は C_{1-4} アルキルまたは $-OR^{1a}$ であり、前記 C_{1-4} アルキルは 1～3 個のハロで任意選択的に置換されており、

R^{1a} は出現毎に独立して H または C_{1-4} アルキルであり、

R^2 は、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、または 5 員もしくは 6 員ヘテロアリールであり、前記 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、及び 5 員または 6 員ヘテロアリールは独立して 1～3 個の R^{20} で任意選択的に置換されており、

R^{20} は出現毎に独立して、 C_{3-6} シクロアルキル、ハロ及び $-OR^{20a}$ から選択され、

R^{20a} は出現毎に独立して H または C_{1-4} アルキルであり、

R^3 は C_{1-4} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり、前記 C_{1-4} アルキル及び C_{3-6} シクロアルキルは各々、1～3 個の R^{30} で任意選択的に置換されており、

R^{30} は出現毎に独立して C_{1-3} アルキルまたはハロであり、前記 C_{1-3} アルキルは 1～3 個のハロで任意選択的に置換されている〕

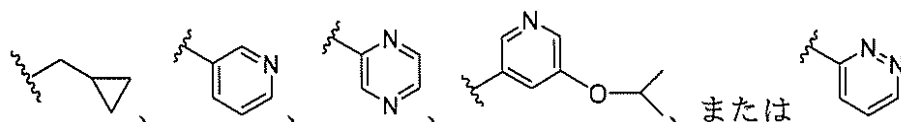
で表される、またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 18】

R^1 が、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、または $-CHF_2$ であり、

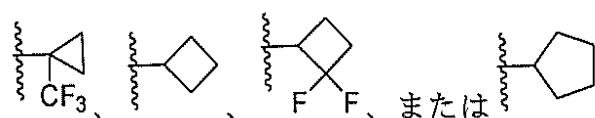
R^2 が、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH=CH_2$ 、

【化 8】



R^3 が、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)CF_3$ 、 $-CH(CH_3)CHF_2$ 、

【化 9】



請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 19】

請求項 1～18 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 20】

アポトーシスシグナル調節キナーゼ 1 (ASK1) の阻害に応答する障害の治療に使用するための、請求項 1～18 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 21】

前記障害が、神経変性障害、心血管疾患、代謝障害、炎症性疾患、自己免疫障害、破壊性骨障害、ポリグルタミン病、グルタミン酸神経毒性、疼痛、外傷性脳損傷、出血性脳卒中、虚血、急性低酸素症、腎線維化（腎線維症）、腎損傷、糖尿病性腎臓病、糖尿病性腎症、非アルコール性脂肪肝炎（NASH）、肺動脈性肺高血圧症（PAH）、視神経炎、肝疾患、呼吸器疾患、心臓再灌流障害、心肥大、心臓線維症、エネルギー代謝障害、がんまたは感染症である、請求項 20 に記載の化合物。

10

【請求項 22】

対象におけるアポトーシスシグナル調節キナーゼ 1 (ASK1) の阻害に応答する障害を治療する方法であって、有効量の請求項 1～18 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を前記対象に投与することを含む、前記方法。

【請求項 23】

前記障害が、神経変性障害、心血管疾患、代謝障害、炎症性疾患、自己免疫障害、破壊性骨障害、ポリグルタミン病、グルタミン酸神経毒性、疼痛、外傷性脳損傷、出血性脳卒中、虚血、急性低酸素症、腎線維化（腎線維症）、腎損傷、糖尿病性腎臓病、糖尿病性腎症、非アルコール性脂肪肝炎（NASH）、肺動脈性肺高血圧症（PAH）、視神経炎、肝疾患、呼吸器疾患、心臓再灌流障害、心肥大、心臓線維症、エネルギー代謝障害、がんまたは感染症である、請求項 22 に記載の方法。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、2018年8月14日に出願された米国仮特許出願第62／718, 622号の米国特許法第119条(e)の下での出願日の利益を主張するものであり、参照によりこの内容全体を本明細書に援用する。

【0002】

30

技術分野

アポトーシスシグナル調節キナーゼ 1 (ASK1) を阻害する特定の薬剤、ならびにそのような薬剤を作製する及び使用する方法を提供する。

【背景技術】

【0003】

アポトーシスシグナル調節キナーゼ 1 (ASK1) は、MAP3K5としても知られ、c-Jun N末端プロテインキナーゼ（「JNK」）及びp38MAPキナーゼを活性化させる分裂促進因子活性化プロテインキナーゼキナーゼ（「MAP3K」）ファミリーのメンバーである（Ichijo, H. et al., Science 1997, 275, 90-94）。ASK1は、進化的に保存されたストレス応答性の分裂促進因子活性化プロテインキナーゼ（MAPK）である。マウスにおいて、ASK1は、心臓、脳、肺、肝臓及び腎臓、ならびに発達中の皮膚、軟骨及び骨に発現することが見出されている（Tobiume et al., Biochem Biophys Res Commun. 1997, 239 (3), 905-10）。ASK1は細胞死の中心的調節因子であり、酸化ストレス、活性酸素種（ROS）、小胞体（ER）ストレス及び異常タンパク質応答（UPR）、ミトコンドリアストレス、細菌感染、カルシウム流入量増加、DNA損傷、UV放射線、ウイルス感染、熱ショック、浸透圧ショック、内毒素リポ多糖（LPS）、FasL、ならびに腫瘍壊死因子（TNF）及びインターロイキン-1などの炎症促進性サイトカインによる活性化を含めた様々な形態の細胞ストレスによって誘発されるいくつかのストレス起因性受容体媒介細胞死経路に関与する（Nishitoh

40

50

et al., Genes Dev. 2002, 16, 1345-1355、Matsukawa et al., Nat. Immunol., 2005, 6, 587-592、Tobiome et al., EMBO Rep. 2001, 2, 222-228、Hayakawa R. et al., Proc. Jpn. Acad. Ser B Phys. Biol. Sci. 2012, 88 (8), 434-53、Takeda et al. Cell Struct. Funct. 2003, 28 (1), 23-29、Tibbles et al., Cell Mol Life Sci. 1999, 55 (10), 1230-1254、Hattori et al., Cell Comm. Signal. 2009, 7, 1-10、Takeda et al., Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 2007, 48, 1-8. 27、Nagai et al. J. Biochem. Mol. Biol. 2007, 40, 1-6)。

10

【0004】

ASK1は、これらのシグナルに応答してThr838における自己リン酸化によって活性化を受け、そして今度はMAP2K、例えばMKK3/6及びMKK4/7をリン酸化し、その後、これらがそれぞれp38及びJNK MAPKをリン酸化し活性化させる。JNK及びp38経路の活性化は、細胞死、分化及び炎症性サイトカインの産生に関係するストレス応答を引き起こす。非ストレス条件では、ASK1は、その抑制物質であるチオレドキシン (Trx) との結合によって (Saitoh, M. et al., Emb J. 1998, 17, 2596-2606)、及びAKTとの会合によって (Zhang, L., et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A 1999, 96, 8511-8515)、不活性状態に保たれる。

20

【0005】

ASK1は、細胞死経路においてのみならず、サイトカイン応答を含めた炎症反応及び自然免疫応答ならびに細胞分化においても不可欠な役割を担っている。ASK1タンパク質のリン酸化は、細胞種に応じてアポトーシスまたは他の細胞応答をもたらす得る。ASK1の活性化及びシグナル伝達は、神経変性障害、心血管障害、炎症性障害、自己免疫障害及び代謝障害を含めた多種多様な疾患において重要な役割を果たすことが報告された。加えて、ASK1は、心臓、脳及び腎臓の虚血及び再灌流に続いて起こる臓器損傷を媒介することに関係があるとされた (Watanabe et al. BBRC 2005, 333, 562-567、Zhang et al., Life Sci 2003, 74-37-43、Terada et al. BBRC 2007, 364:1043-49)。

30

【0006】

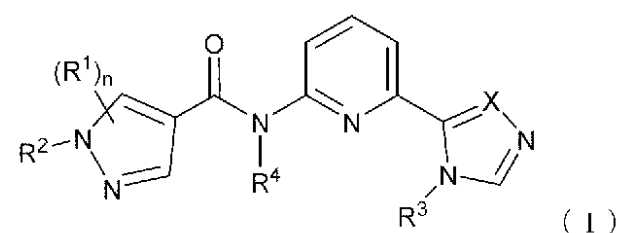
したがって、ASK1阻害剤として機能することができる新規な化合物が必要とされている。

【発明の概要】

【0007】

一態様において、本発明は、式 (I) の化合物：

【化1】



40

〔式中、

XはCHまたはNであり、

nは1または2であり、

R¹は出現毎に独立して、H、C₁-₆アルキル、C₂-₆アルケニル、C₂-₆アル

50

キニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ハロ、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)N(R^{1a})_2$ 、 $-N(R^{1a})_2$ 、 $-N(R^{1a})C(O)R^{1a}$ 、 $-N(R^{1a})C(O)OR^{1a}$ 、 $-N(R^{1a})C(O)N(R^{1a})_2$ 、 $-N(R^{1a})S(O)_2R^{1a}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)N(R^{1a})_2$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)N(R^{1a})_2$ 、及び $-S(O)_2N(R^{1a})_2$ から選択され、上記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル及びヘテロシクリルは1つ以上の R^{10} で任意選択的に置換されており、

R^{1a} は出現毎に独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル及びヘテロシクリルから選択され、上記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル及びヘテロシクリルは出現毎に独立して1つ以上の R^{10} で任意選択的に置換されており、

R^{10} は出現毎に独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ハロ、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{10a}$ 、 $-C(O)OR^{10a}$ 、 $-C(O)N(R^{10a})_2$ 、 $-N(R^{10a})_2$ 、 $-N(R^{10a})C(O)R^{10a}$ 、 $-N(R^{10a})C(O)OR^{10a}$ 、 $-N(R^{10a})C(O)N(R^{10a})_2$ 、 $-N(R^{10a})S(O)_2R^{10a}$ 、 $-OR^{10a}$ 、 $-OC(O)R^{10a}$ 、 $-OC(O)N(R^{10a})_2$ 、 $-SR^{10a}$ 、 $-S(O)R^{10a}$ 、 $-S(O)_2R^{10a}$ 、 $-S(O)N(R^{10a})_2$ 、及び $-S(O)_2N(R^{10a})_2$ から選択され、上記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル及びヘテロシクリルは出現毎に独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{10a}$ 、 $-C(O)OR^{10a}$ 、 $-C(O)N(R^{10a})_2$ 、 $-N(R^{10a})_2$ 、 $-N(R^{10a})C(O)R^{10a}$ 、 $-N(R^{10a})C(O)OR^{10a}$ 、 $-N(R^{10a})C(O)N(R^{10a})_2$ 、 $-N(R^{10a})S(O)_2R^{10a}$ 、 $-OR^{10a}$ 、 $-OC(O)R^{10a}$ 、 $-OC(O)N(R^{10a})_2$ 、 $-SR^{10a}$ 、 $-S(O)R^{10a}$ 、 $-S(O)_2R^{10a}$ 、 $-S(O)N(R^{10a})_2$ 、及び $-S(O)_2N(R^{10a})_2$ から独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、

R^{10a} は出現毎に独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル及びヘテロシクリルから選択され、

R^2 は、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル及びヘテロシクリルから選択され、上記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル及びヘテロシクリルは独立して1つ以上の R^{20} で任意選択的に置換されており、

R^{20} は出現毎に独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ハロ、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{20a}$ 、 $-C(O)OR^{20a}$ 、 $-C(O)N(R^{20a})_2$ 、 $-N(R^{20a})_2$ 、 $-N(R^{20a})C(O)R^{20a}$ 、 $-N(R^{20a})C(O)OR^{20a}$ 、 $-N(R^{20a})C(O)N(R^{20a})_2$ 、 $-N(R^{20a})S(O)_2R^{20a}$ 、 $-OR^{20a}$ 、 $-OC(O)R^{20a}$ 、 $-OC(O)N(R^{20a})_2$ 、 $-SR^{20a}$ 、 $-S(O)R^{20a}$ 、 $-S(O)_2R^{20a}$ 、 $-S(O)N(R^{20a})_2$ 、及び $-S(O)_2N(R^{20a})_2$ から選択され、上記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル及びヘテロシクリルは出現毎に独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{20a}$ 、 $-C(O)OR^{20a}$ 、 $-C(O)N(R^{20a})_2$ 、 $-N(R^{20a})_2$ 、 $-N(R^{20a})C(O)R^{20a}$ 、 $-N(R^{20a})C(O)OR^{20a}$ 、 $-N(R^{20a})C(O)N(R^{20a})_2$ 、 $-N(R^{20a})S(O)_2R^{20a}$ 、 $-OR^{20a}$ 、 $-OC(O)R^{20a}$ 、 $-OC(O)N(R^{20a})_2$ 、 $-SR^{20a}$ 、 $-S(O)R^{20a}$ 、 $-S(O)_2R^{20a}$ 、 $-S(O)N(R^{20a})_2$ 、及び $-S(O)_2N(R^{20a})_2$ から独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、

R^{20a} は出現毎に独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル及びヘテロシクリルから選択され、

10

20

30

40

50

R^3 は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル及びヘテロシクリルから選択され、上記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル及びヘテロシクリルは1つ以上の R^{30} で任意選択的に置換されており、

R^{30} は出現毎に独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ハロ、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{30a}$ 、 $-C(O)OR^{30a}$ 、 $-C(O)N(R^{30a})_2$ 、 $-N(R^{30a})_2$ 、 $-N(R^{30a})C(O)R^{30a}$ 、 $-N(R^{30a})C(O)OR^{30a}$ 、 $-N(R^{30a})C(O)N(R^{30a})_2$ 、 $-N(R^{30a})S(O)_2R^{30a}$ 、 $-OR^{30a}$ 、 $-OC(O)R^{30a}$ 、 $-OC(O)N(R^{30a})_2$ 、 $-SR^{30a}$ 、 $-S(O)R^{30a}$ 、 $-S(O)_2R^{30a}$ 、 $-S(O)N(R^{30a})_2$ 、及び $-S(O)_2N(R^{30a})_2$ から選択され、上記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル及びヘテロシクリルは出現毎に独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{30a}$ 、 $-C(O)OR^{30a}$ 、 $-C(O)N(R^{30a})_2$ 、 $-N(R^{30a})_2$ 、 $-N(R^{30a})C(O)R^{30a}$ 、 $-N(R^{30a})C(O)OR^{30a}$ 、 $-N(R^{30a})C(O)N(R^{30a})_2$ 、 $-N(R^{30a})S(O)_2R^{30a}$ 、 $-OR^{30a}$ 、 $-OC(O)R^{30a}$ 、 $-OC(O)N(R^{30a})_2$ 、 $-SR^{30a}$ 、 $-S(O)R^{30a}$ 、 $-S(O)_2R^{30a}$ 、 $-S(O)N(R^{30a})_2$ 、及び $-S(O)_2N(R^{30a})_2$ から独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、

R^{30a} は出現毎に独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル及びヘテロシクリルから選択され、上記カルボシクリル及びヘテロシクリルは各々、 C_{1-4} アルキルまたはハロで任意選択的に置換されており、

R^4 はHまたは C_{1-6} アルキルである〕、
またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0008】

本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩は、ASK1 調節剤としての活性を有し得る。詳しくは、本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩はASK1 阻害剤であり得る。

【0009】

本発明は、本明細書に記載の少なくとも1つの化合物またはその薬学的に許容される塩、及び少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物も提供する。

【0010】

一態様において、本発明は、対象におけるASK1の阻害に応答する障害を治療する方法であって、有効量の本明細書に記載の少なくとも1つの化合物またはその薬学的に許容される塩を上記対象に投与することを含む、当該方法を提供する。

【0011】

本発明には、ASK1の阻害に応答する障害の治療のための医薬を製造するための、本明細書に記載の少なくとも1つの化合物またはその薬学的に許容される塩の使用も含まれる。さらには、ASK1の阻害に応答する障害を治療する方法に使用するための、本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩も提供される。

【0012】

他の特徴または利点は、いくつかの実施形態についての以下の詳細な説明、及び別記の特許請求の範囲から明らかとなろう。

【発明を実施するための形態】

【0013】

定義

本明細書中で使用する場合、「含む(include)」という用語及びその変化形(「含む(includes)」、「含んでいる(including)」など)は、相反する明確な記述がなされていないかあるいは文脈から明らかでない限り、非限定的であることを意図している。つまり、相反する明確な記述がなされていないかあるいは文脈から

明らかでない限り、「含む」は、「含むがそれに限定されない」などを意味する。

【0014】

本明細書中で使用する場合、「アルキル」という用語は、飽和の分岐型または非分岐型炭化水素部分を指す。好ましくは、アルキルは1～6個の炭素原子または1～4個の炭素原子を含む。いくつかの実施形態では、アルキルは6～20個の炭素原子を含む。アルキルの例としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチルまたは*n*-ヘキシルが挙げられる。

【0015】

「アルケニル」は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有し直鎖型または分岐型であり得る不飽和の炭化水素基を指す。2～6個の炭素原子を有するアルケニル基が望まれ得る。アルケニル基は、炭素-炭素二重結合を1、2または3個、またはそれより多く含有してよい。アルケニル基の例としては、エテニル、*n*-プロペニル、イソプロペニル、*n*-ブター-2-エニル、*n*-ヘキサ-3-エニルなどが挙げられる。

【0016】

「アルキニル」は、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有し直鎖型または分岐型であり得る不飽和の炭化水素基を指す。2～6個の炭素原子を有するアルキニル基が望まれ得る。アルキニル基は、炭素-炭素三重結合を1、2または3個、またはそれより多く含有してよい。アルキニル基の例としては、エチニル、プロピニル、ブター-2-イニル、*n*-ヘキサ-3-イニルなどが挙げられる。

【0017】

基の中の炭素原子の数は、本明細書では接頭辞「C_{x-x}」によって明記され、式中、*x*及び*x x*は整数である。例えば「C₁₋₄アルキル」は、1～4個の炭素原子を有するアルキル基である。

【0018】

「ハロゲン」または「ハロ」は、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードであり得る。

【0019】

本明細書中で使用する場合、「ヘテロシクリル」という用語は、(1) 3～10個の環構成員もしくは特に3～8個の環構成員、3～7個の環構成員、3～6個の環構成員もしくは5～7個の環構成員もしくは4～7個の環構成員を有し、その少なくとも1個がヘテロ原子であり、その4個以下（例えば、1、2、3または4個）がヘテロ原子であってもよく、ヘテロ原子が独立してO、S及びNから選択され、Cが酸化されたもの（例えば、C(O)）であり得、Nが酸化されたもの（例えば、N(O)）もしくは第四級化されたものであり得、Sが任意選択的に、スルホキシド及び／またはスルホンに酸化されたものであり得る、飽和もしくは不飽和の単環式もしくは二環式（例えば架橋環系またはスピロ環系）の環系；または(2) ヘテロアリール基を指す。本明細書中で使用する場合、「ヘテロアリール」という用語は、O、S及びNから独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有し、Nが酸化されたもの（例えば、N(O)）または第四級化されたものであり得、Sが任意選択的に、スルホキシド及びスルホンに酸化されたものであり得る、5員または6員単環式芳香環系を指す。一実施形態では、ヘテロシクリルは3～7員飽和単環式または3～6員飽和単環式または5～7員飽和単環式の環、または4～7員飽和単環式の環である。一実施形態では、ヘテロシクリルは、3～7員単環式または3～6員単環式または5～7員単環式の環である。別の実施形態では、ヘテロシクリルは、6～7員二環式の環である。さらに別の実施形態では、ヘテロシクリルは、4～7員単環式の非芳香環である。別の実施形態では、ヘテロシクリルは、スピロまたは架橋二環式の6～8員環である。ヘテロシクリル基は、ヘテロ原子または炭素原子において結合し得る。ヘテロシクリルの例としては、アジリジニル、オキシラニル、チイラニル、オキサジリジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、チオラニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、ジオキサラニル、ジチオラニル、オキサチオラニル、ピ

ペリジニル、テトラヒドロピラニル、チアニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキサニル、ジチアニル、トリオキサニル、トリチアニル、アゼパニル、オキセパニル、チエパニル、ジヒドロフラニル、イミダゾリニル、ジヒドロピラニル、及びヘテロアリール環、例えば、アゼチル、チエチル、ピロリル、フラニル、チオフエニル（またはチエニル）、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、フラザニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ジチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピラニル、チオピラニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、オキサジニル、チアジニル、ジオキシニル、ジチイニル、オキサチアニル、トリアジニル、テトラジニル、アゼピニル、オキセピニル、チエピニル、ジアゼピニル及びチアゼピニルなどが挙げられる。

10

【0020】

一実施形態では、ヘテロシクリルは4～7員単環式ヘテロシクリルである。4～7員単環式複素環系の例としては、アゼチジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、チオラニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、ジオキサラニル、ジチオラニル、オキサチオラニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、チアニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキサニル、ジチアニル、アゼパニル、オキセパニル、チエパニル、ジヒドロフラニル、イミダゾリニル、ジヒドロピラニル、ピロリル、フラニル、チオフエニル（またはチエニル）、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、フラザニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ジチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピラニル、チオピラニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、オキサジニル、チアジニル、ジオキシニル、ジチイニル、オキサチアニル、トリアジニル、テトラジニル、アゼピニル、オキセピニル、チエピニル、ジアゼピニル及びチアゼピニルが挙げられる。

20

【0021】

本明細書中で使用する場合、「4～7員単環式飽和ヘテロシクリル」は、4～7個の環構成員を有する飽和の単環式ヘテロシクリルである。4～7員単環式飽和ヘテロシクリルの例としては、アゼチジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、チオラニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、ジオキサラニル、ジチオラニル、オキサチオラニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、チアニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキサニル、ジチアニル、アゼパニル、オキセパニル及びチエパニルが挙げられる。一実施形態では、4～7員単環式飽和ヘテロシクリルは、アゼチジニル、ピペリジニル、オキセタニル、ピペラジニルまたはモルホリニルである。

30

【0022】

本明細書中で使用する場合、「5員または6員ヘテロアリール」は、5個または6個の環構成員を有する単環式芳香族ヘテロシクリルを指す。5員または6員ヘテロアリールの例としては、ピロリル、フラニル、チオフエニル（またはチエニル）、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、フラザニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ジチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピラニル、チオピラニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、オキサジニル、チアジニル、ジオキシニル、ジチイニル、オキサチアニル、トリアジニル及びテトラジニルが挙げられる。一実施形態では、5員または6員ヘテロアリールは、ピロリル、フラニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ジチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル及びテトラジニルである。別の実施形態では、5員または6員ヘテロアリールは、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル及びピリダジニルである。

40

【0023】

「架橋環系」という用語は、本明細書中で使用される場合、C、N、OまたはSから選

50

扱される1個以上（好ましくは1～3個）の原子によって環の2つの非隣接原子が連結（架橋）されたカルボシクリルまたはヘテロシクリル環を有する環系である。架橋環系は6～8個の環構成員を有し得る。

【0024】

「スピロ環系」という用語は、本明細書中で使用される場合、各々独立してカルボシクリルまたはヘテロシクリルから選択される2つの環を有し、2つの環構造が1つの環原子を共有している、環系である。スピロ環系は5～8個の環構成員を有する。

【0025】

本明細書中で使用する場合、「カルボシクリル」という用語は、炭素原子数3～7、炭素原子数3～6または5～7の飽和または不飽和の単環式または二環式炭化水素基を指す。「カルボシクリル」という用語は、シクロアルキル基及び芳香族基を包含する。「シクロアルキル」という用語は、炭素原子数3～7、炭素原子数3～6または炭素原子数5～7の飽和の単環式または二環式またはスピロ炭化水素基を指す。例示的な単環式カルボシクリル基としては、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、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペネンチル（cyclopentenyl）、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロブタジエニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプタジエニル、フェニル及びシクロヘプタトリエニルが挙げられる。例示的な二環式カルボシクリル基としては、ビスクロ[2.1.1]ヘキシル、ビスクロ[2.2.1]ヘプチル、ビスクロ[2.2.1]ヘプテニル、トリシクロ[2.2.1.0^{2,6}]ヘプタニル、6,6-ジメチルビスクロ[3.1.1]ヘプチル、または2,6,6-トリメチルビスクロ[3.1.1]ヘプチル、スピロ[2.2]ペンタニル、及びスピロ[3.3]ヘプタニルが挙げられる。

【0026】

本明細書中で使用する場合、「C₃₋₆シクロアルキル」は、3～6個の炭素原子を有する単環式飽和シクロアルキルを指す。

【0027】

本明細書に提供される化合物が、安定な無毒の酸性塩または塩基性塩を形成するのに十分に塩基性または酸性である場合、化合物を薬学的に許容される塩として調製及び投与することが適切であり得る。薬学的に許容される塩の例は、生理学的に許容されるアニオン、例えば、トシラート、メタンスルホナート、アセテート、シトラート、マロナート、タルタラート、スクシナート、ベンゾエート、アスコルベート、α-ケトグルタラート、及びα-グリセロホスフェートを形成する酸によって形成された有機酸付加塩である。塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、重炭酸塩及び炭酸塩を含めて無機塩が形成されてもよい。

【0028】

薬学的に許容される塩は、当技術分野でよく知られている標準的な手順を用いて、例えば、アミンなどの十分に塩基性である化合物と、生理学的に許容されるアニオンを与える好適な酸とを反応させることによって得られ得る。カルボン酸のアルカリ金属（例えば、ナトリウム、カリウムまたはリチウム）またはアルカリ土類金属（例えばカルシウム）塩を作ることでもある。

【0029】

薬学的に許容される塩基付加塩は、無機及び有機塩基から調製され得る。無機塩基からの塩には、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウムまたはマグネシウム塩が含まれ得る。有機塩基に由来する塩には、第一級、第二級または第三級アミン、例えば、アルキルアミン、ジアルキルアミン、トリアルキルアミン、置換アルキルアミン、ジ（置換アルキル）アミン、トリ（置換アルキル）アミン、アルケニルアミン、ジアルケニルアミン、トリアルケニルアミン、置換アルケニルアミン、ジ（置換アルケニル）アミン、トリ（置換アルケニル）アミン、シクロアルキルアミン、ジ（シクロアルキル）アミン、トリ（シクロアルキル）アミン、置換シクロアルキルアミン、二置換シクロアルキルアミン、三置換シクロアルキルアミン、シクロアルケニルアミン、ジ（シクロアルケニル）アミン、トリ（シクロアルケニル）アミン、置換シクロアルケニルアミン、二置換シ

クロアルケニルアミン、三置換シクロアルケニルアミン、アリールアミン、ジアリールアミン、トリアリールアミン、ヘテロアリールアミン、ジヘテロアリールアミン、トリヘテロアリールアミン、ヘテロシクロアルキルアミン、ジヘテロシクロアルキルアミン、トリヘテロシクロアルキルアミン、またはアミン上の置換基の少なくとも2つが異なってよく、またアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキルなどであり得る混合ジ-及びトリ-アミンの塩が含まれ得る。2つまたは3つの置換基がアミノ窒素と一緒にあってヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリール基を形成しているアミンも、含まれる。アミンの例には、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（イソプロピル）アミン、トリ（*n*-プロピル）アミン、エタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、トリメタミン、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、N-アルキルグルカミン、テオブロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、N-エチルピペリジンなどが含まれ得る。他のカルボン酸誘導体、例えば、カルボキサミド、低級アルキルカルボキサミド、ジアルキルカルボキサミドなどを含めたカルボン酸アミドが有用となることがある。

10

20

30

40

50

【0030】

本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩は、分子中に1つ以上の不斉中心を含有し得る。本開示によれば、立体化学の指定がないいかなる構造も、純粋または実質的に純粋な形態の様々な立体異性体（例えばジアステレオマー及び鏡像異性体）、及びその混合物（例えばラセミ混合物または鏡像異性的に濃縮された混合物）を全て包含するものと理解されるべきである。そのような光学活性体の調製のし方は当技術分野でよく知られている（例えば、再結晶技術によるラセミ体の分割、光学活性な出発物質からの合成、不斉合成、またはキラルな固定相を使用するクロマトグラフィーによる分離）。本開示の方法に使用される化合物の特定の立体異性体が名称または構造によって表現されている場合、化合物の立体化学純度は少なくとも20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、97%、99%、99.5%または99.9%である。「立体化学純度」は、全ての立体異性体を合わせた重量に対する所望の立体異性体の重量パーセントを意味する。本開示の方法に使用される化合物の特定の立体異性体が、単一の鏡像異性体を表す名称または構造によって表現されている場合、化合物の鏡像体純度は少なくとも60%、70%、80%、90%、95%、97%、99%、99.5%または99.9%である。「鏡像体純度」は、所望の立体異性体とその鏡像異性体とを合わせた重量に対する所望の立体異性体の重量パーセントを意味する。

【0031】

本開示の化合物は互変異性体として存在する可能性があり、混合物及び別個の互変異性体が考えられる。加えて、いくつかの化合物は多形を呈し得る。

【0032】

明確にするために記すが、本発明の化合物には、式（I）及び本明細書に開示される例または実施形態のいずれかに存在している原子のあらゆる同位体が含まれる。例えば、H（すなわち水素）は、水素の¹H、²H（D）及び³H（T）を含めた任意の同位体形態を表し、Cは、炭素の¹²C、¹³C及び¹⁴Cを含めた任意の同位体形態を表し、Oは、酸素の¹⁶O、¹⁷O及び¹⁸Oを含めた任意の同位体形態を表し、Nは、窒素の¹⁴N、¹⁵N及び¹⁶Nを含めた任意の同位体形態を表し、Pは、リンの³¹P及び³²Pを含めた任意の同位体形態を表し、Sは、硫黄の³²S及び³⁴Sを含めた任意の同位体形態を表し、Fは、フッ素の¹⁹F及び²⁰Fを含めた任意の同位体形態を表し、Clは、塩素の³⁵Cl、³⁷Cl及び³⁶Clを含めた任意の同位体形態を表す。好ましい実施形態では、式（I）で表される化合物はその中に原子の同位体をその天然に存在する量で含む。しかしながら、ある場合には、1つ以上の原子において、通常はより少ない量で存在しているであろう特定の同位体が濃縮されていることが望ましい。例えば、¹Hは通常、99.98%よりも多い量で存在しているであろうが、本発明の化合物は、Hが存在

している1つ以上の位置において²Hまたは³Hが濃縮されていてもよい。式(I)の化合物の特定の実施形態では、例えば水素に重水素同位体が濃縮されている場合に、重水素の濃縮を表すために記号「D」を使用することがある。一実施形態では、本発明の化合物に放射性同位体、例えば³H及び¹⁴Cが濃縮されている場合、それらは薬物及び／または基質の組織内分布アッセイにおいて有用となり得る。本発明がASK1活性を阻害するそのような同位体形態を全て包含することは、理解されるべきである。

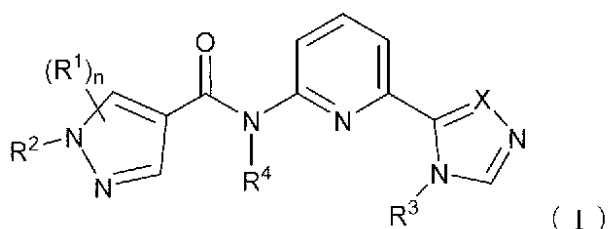
【0033】

本発明の化合物

第1の実施形態において、本発明の化合物は、式(I)：

【化2】

10



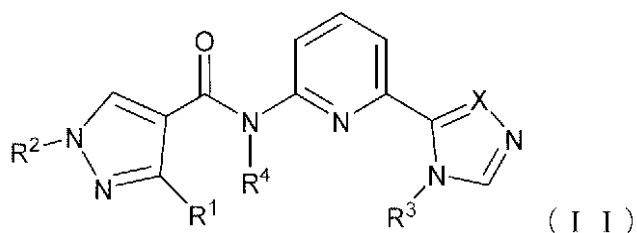
で表され、またはその薬学的に許容される塩であり、変数の定義は上に定義されているとおりである。

【0034】

20

第2の実施形態において、本発明の化合物は、式(II)：

【化3】



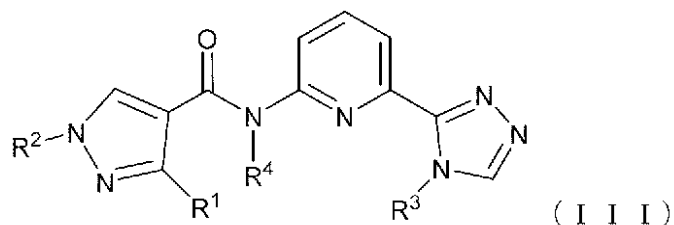
で表され、またはその薬学的に許容される塩であり、変数は式(I)について上に定義されているとおりである。

30

【0035】

第3の実施形態において、本発明の化合物は、式(III)：

【化4】



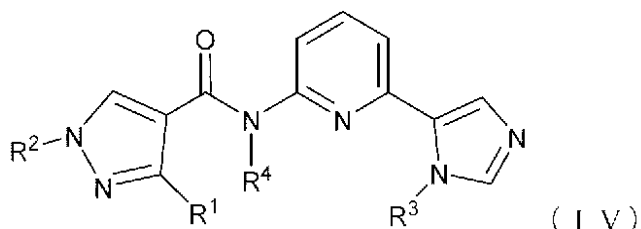
40

で表され、またはその薬学的に許容される塩であり、変数は式(I)について上に定義されているとおりである。

【0036】

第4の実施形態において、本発明の化合物は、式(IV)：

【化 5】



で表され、またはその薬学的に許容される塩であり、変数は式 (I) について上に定義されているとおりである。

10

【 0 0 3 7 】

第 5 の実施形態において、本発明の化合物は、式 (I) 、 (I I) 、 (I I I) もしくは (I V) で表され、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

R^1 は H、 C_{1-6} アルキルまたは $-OR^{1a}$ であり、上記 C_{1-6} アルキルは 1 ~ 3 個の R^{10} で任意選択的に置換されており、

R^{1a} は出現毎に独立して H 及び C_{1-6} アルキルから選択され、

R^{10} は出現毎に独立してハロ及び $-OR^{1a}$ から選択され、

残りの変数については第 1、第 2、第 3 または第 4 の実施形態で定義されているとおりである。

20

【 0 0 3 8 】

第 6 の実施形態において、本発明の化合物は、式 (I) 、 (I I) 、 (I I I) もしくは (I V) で表され、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^1 は、H、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、または $-CHF_2$ であり、残りの変数については第 1、第 2、第 3、第 4 または第 5 の実施形態で定義されているとおりである。

【 0 0 3 9 】

第 7 の実施形態では、本発明の化合物は、式 (I) 、 (I I) 、 (I I I) もしくは (I V) で表され、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

R^2 は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、及び 5 員または 6 員ヘテロアリールから選択され、上記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、及び 5 員または 6 員ヘテロアリールは独立して 1 ~ 3 個の R^{20} で任意選択的に置換されており、

30

R^{20} は出現毎に独立して、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、4 ~ 7 員単環式飽和ヘテロシクリル、5 員または 6 員ヘテロアリール、ハロ、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{20a}$ 、 $-C(O)OR^{20a}$ 、 $-C(O)N(R^{20a})_2$ 、 $-N(R^{20a})_2$ 、 $-N(R^{20a})C(O)R^{20a}$ 、 $-N(R^{20a})C(O)OR^{20a}$ 、 $-N(R^{20a})C(O)N(R^{20a})_2$ 、 $-N(R^{20a})S(O)_2R^{20a}$ 、 $-OR^{20a}$ 、 $-OC(O)R^{20a}$ 、 $-OC(O)N(R^{20a})_2$ 、 $-SR^{20a}$ 、 $-S(O)R^{20a}$ 、 $-S(O)_2R^{20a}$ 、 $-S(O)N(R^{20a})_2$ 、及び $-S(O)_2N(R^{20a})_2$ から選択され、上記 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、4 ~ 7 員単環式飽和ヘテロシクリル、及び 5 員または 6 員ヘテロアリールは出現毎に独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{20a}$ 、 $-C(O)OR^{20a}$ 、 $-C(O)N(R^{20a})_2$ 、 $-N(R^{20a})_2$ 、 $-N(R^{20a})C(O)R^{20a}$ 、 $-N(R^{20a})C(O)OR^{20a}$ 、 $-N(R^{20a})C(O)N(R^{20a})_2$ 、 $-N(R^{20a})S(O)_2R^{20a}$ 、 $-OR^{20a}$ 、 $-OC(O)R^{20a}$ 、 $-OC(O)N(R^{20a})_2$ 、 $-SR^{20a}$ 、 $-S(O)R^{20a}$ 、 $-S(O)_2R^{20a}$ 、 $-S(O)N(R^{20a})_2$ 、及び $-S(O)_2N(R^{20a})_2$ から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、

40

R^{20a} は出現毎に独立して H または C_{1-4} アルキルであり、

残りの変数については第 1、第 2、第 3、第 4、第 5 または第 6 の実施形態で定義され

50

ているとおりである。

【0040】

第8の実施形態において、本発明の化合物は、式(I)、(II)、(III)もしくは(I V)で表され、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

R^2 は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、及び5員または6員ヘテロアリールから選択され、上記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、及び5員または6員ヘテロアリールは独立して1~3個の R^{20} で任意選択的に置換されており、

R^{20} は出現毎に独立して、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、4~7員単環式飽和ヘテロシクリル、5員または6員ヘテロアリール、ハロ、 $-CN$ 、 $-N(R^{20a})_2$ 、及び $-OR^{20a}$ から選択され、

R^{20a} は出現毎に独立してHまたは C_{1-4} アルキルであり、

残りの変数については第1、第2、第3、第4、第5、第6または第7の実施形態で定義されているとおりである。

【0041】

第9の実施形態において、第7または第8の実施形態に記載の5員または6員ヘテロアリールは、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル及びピリダジニルから選択される。

【0042】

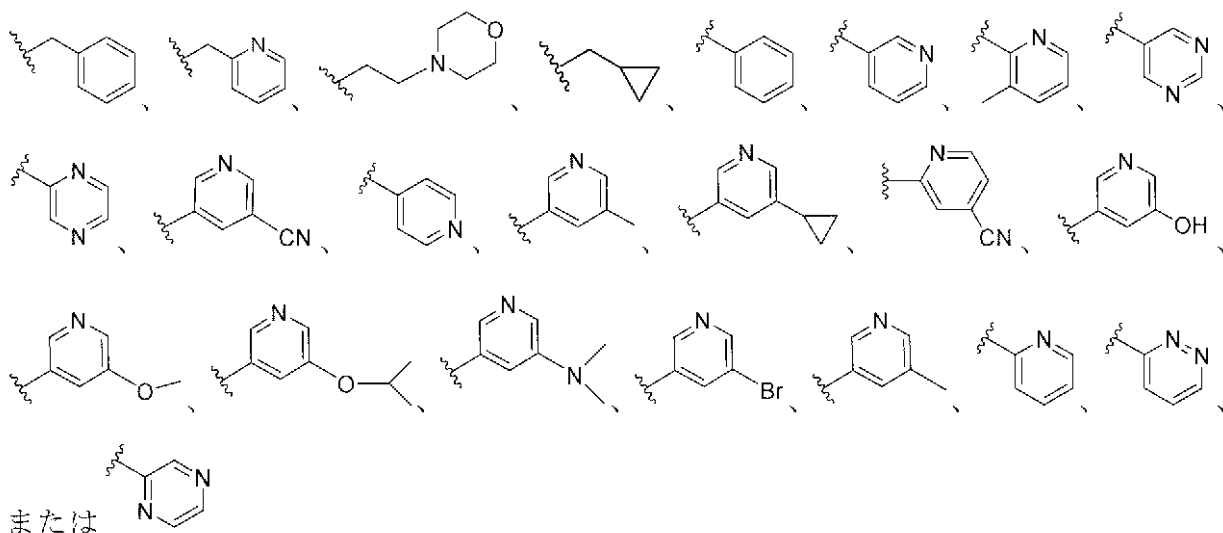
第10の実施形態において、第8または第9の実施形態に記載の4~7員単環式飽和ヘテロシクリルは、アゼチジニル、ペペリジニル、オキセタニル、ペペラジニル及びモルホリニルから選択される。

【0043】

第11の実施形態において、本発明の化合物は、式(I)、(II)、(III)もしくは(I V)で表され、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

R^2 は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH=CH_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、

【化6】



であり、

残りの変数については第1、第2、第3、第4、第5または第6の実施形態で定義されているとおりである。

【0044】

第12の実施形態において、本発明の化合物は、式(I)、(II)、(III)もしくは(I V)で表され、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

R^3 は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び4~7員単環式飽和ヘ

テロシクリルから選択され、上記 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_3 - 6$ シクロアルキル、及び 4～7 員単環式飽和ヘテロシクリルは 1～3 個の R^{30} で任意選択的に置換されており、

R^{30} は出現毎に独立して、 $C_1 - 6$ アルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{30a}$ 、 $-C(O)OR^{30a}$ 、 $-C(O)N(R^{30a})_2$ 、 $-N(R^{30a})_2$ 、 $-N(R^{30a})C(O)R^{30a}$ 、 $-N(R^{30a})C(O)OR^{30a}$ 、 $-N(R^{30a})C(O)N(R^{30a})_2$ 、 $-N(R^{30a})S(O)_2R^{30a}$ 、 $-OR^{30a}$ 、 $-OC(O)R^{30a}$ 、 $-OC(O)N(R^{30a})_2$ 、 $-SR^{30a}$ 、 $-S(O)R^{30a}$ 、 $-S(O)_2R^{30a}$ 、 $-S(O)N(R^{30a})_2$ 、及び $-S(O)_2N(R^{30a})_2$ から選択され、上記 $C_1 - 6$ アルキルが出現毎に独立して、 $C_1 - 4$ アルキル及びハロから独立して選択される 1～3 個の置換基で任意選択的に置換されており、

10

R^{30a} は出現毎に独立して H または $C_1 - 6$ アルキルであり、 $C_1 - 6$ アルキルは、 $C_1 - 4$ アルキル及びハロから独立して選択される 1～3 個の置換基で任意選択的に置換されており、

残りの変数については第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9、第 10 または第 11 の実施形態で定義されているとおりである。

【0045】

第 13 の実施形態において、本発明の化合物は、式 (I)、(II)、(III) もしくは (IV) で表され、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

R^3 は、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_3 - 6$ シクロアルキル、または 4～7 員単環式飽和ヘテロシクリルであり、上記 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_3 - 6$ シクロアルキル、及び 4～7 員単環式飽和ヘテロシクリルは各々、1～3 個の R^{30} で任意選択的に置換されており、

20

R^{30} は出現毎に独立して、 $C_1 - 3$ アルキル、ハロ、 $-C(O)OR^{30a}$ 、または $-OR^{30a}$ であり、上記 $C_1 - 3$ アルキルは 1～3 個のハロで任意選択的に置換されており、

R^{30a} は出現毎に独立して H 及び $C_1 - 4$ アルキルから選択され、

残りの変数については第 12 の実施形態で定義されているとおりである。

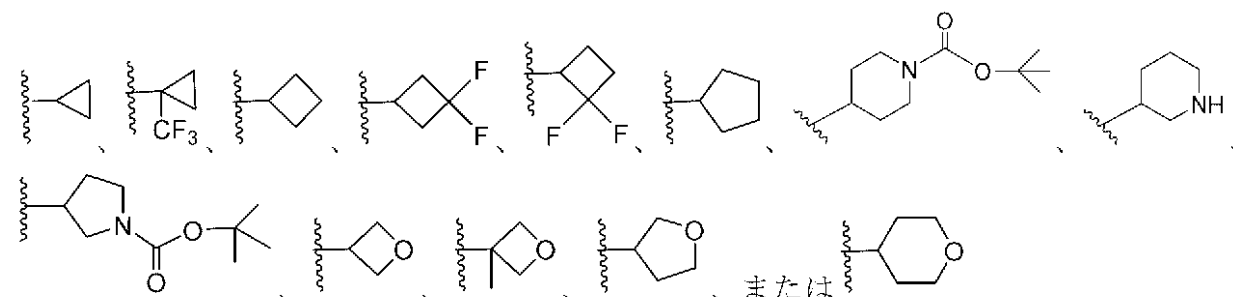
【0046】

第 14 の実施形態において、本発明の化合物は、式 (I)、(II)、(III) もしくは (IV) で表され、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

R^3 は、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)CF_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH(CH_3)CHF_2$ 、 $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)CH_2OCH_3$ 、 $-CH(CH_3)CH_2OH$ 、

30

【化 7】



40

であり、

残りの変数については第 12 の実施形態で定義されているとおりである。

【0047】

第 15 の実施形態において、本発明の化合物は、式 (I)、(II)、(III) もしくは (IV) で表され、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^4 は H または $-CH_3$ であり、残りの変数については第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9、第 10、第 11、第 12、第 13 または第 14 の実施形態で定義されているとおりである。具体的な実施形態において R^4 は H である。

50

【0048】

特定の実施形態では、本発明の化合物は、式 (I)、(II)、(III) もしくは (IV) で表され、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

R^1 は、H、 C_{1-6} アルキルまたは $-OR^{1a}$ であり、上記 C_{1-6} アルキルは 1～3 個の R^{10} で任意選択的に置換されており、

R^{1a} は出現毎に独立して H 及び C_{1-6} アルキルから選択され、

R^{10} は出現毎に独立してハロ及び $-OR^{1a}$ から選択され、

R^2 は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、及び 5 員または 6 員ヘテロアリールから選択され、上記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、及び 5 員または 6 員ヘテロアリールは独立して 1～3 個の R^{20} で任意選択的に置換されており、

R^{20} は出現毎に独立して、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、4～7 員単環式飽和ヘテロシクリル、5 員または 6 員ヘテロアリール、ハロ、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{20a}$ 、 $-C(O)OR^{20a}$ 、 $-C(O)N(R^{20a})_2$ 、 $-N(R^{20a})_2$ 、 $-N(R^{20a})C(O)R^{20a}$ 、 $-N(R^{20a})C(O)OR^{20a}$ 、 $-N(R^{20a})C(O)N(R^{20a})_2$ 、 $-N(R^{20a})S(O)_2R^{20a}$ 、 $-OR^{20a}$ 、 $-OC(O)R^{20a}$ 、 $-OC(O)N(R^{20a})_2$ 、 $-SR^{20a}$ 、 $-S(O)R^{20a}$ 、 $-S(O)_2R^{20a}$ 、 $-S(O)N(R^{20a})_2$ 、及び $-S(O)_2N(R^{20a})_2$ から選択され、上記 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、4～7 員単環式飽和ヘテロシクリル、5 員または 6 員ヘテロアリールは出現毎に独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{20a}$ 、 $-C(O)OR^{20a}$ 、 $-C(O)N(R^{20a})_2$ 、 $-N(R^{20a})_2$ 、 $-N(R^{20a})C(O)R^{20a}$ 、 $-N(R^{20a})C(O)OR^{20a}$ 、 $-N(R^{20a})C(O)N(R^{20a})_2$ 、 $-N(R^{20a})S(O)_2R^{20a}$ 、 $-OR^{20a}$ 、 $-OC(O)R^{20a}$ 、 $-OC(O)N(R^{20a})_2$ 、 $-SR^{20a}$ 、 $-S(O)R^{20a}$ 、 $-S(O)_2R^{20a}$ 、 $-S(O)N(R^{20a})_2$ 、及び $-S(O)_2N(R^{20a})_2$ から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、

R^{20a} は出現毎に独立して H または C_{1-4} アルキルであり、

R^3 は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び 4～7 員単環式飽和ヘテロシクリルから選択され、上記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び 4～7 員単環式飽和ヘテロシクリルは 1～3 個の R^{30} で任意選択的に置換されており、

R^{30} は出現毎に独立して、 C_{1-6} アルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{30a}$ 、 $-C(O)OR^{30a}$ 、 $-C(O)N(R^{30a})_2$ 、 $-N(R^{30a})_2$ 、 $-N(R^{30a})C(O)R^{30a}$ 、 $-N(R^{30a})C(O)OR^{30a}$ 、 $-N(R^{30a})C(O)N(R^{30a})_2$ 、 $-N(R^{30a})S(O)_2R^{30a}$ 、 $-OR^{30a}$ 、 $-OC(O)R^{30a}$ 、 $-OC(O)N(R^{30a})_2$ 、 $-SR^{30a}$ 、 $-S(O)R^{30a}$ 、 $-S(O)_2R^{30a}$ 、 $-S(O)N(R^{30a})_2$ 、及び $-S(O)_2N(R^{30a})_2$ から選択され、上記 C_{1-6} アルキルは出現毎に独立して、 C_{1-4} アルキル及びハロから独立して選択される 1～3 個の置換基で任意選択的に置換されており、

R^{30a} は出現毎に独立して H または C_{1-6} アルキルであり、 C_{1-6} アルキルは、 C_{1-4} アルキル及びハロから独立して選択される 1～3 個の置換基で任意選択的に置換されており、

R^4 は H または C_{1-6} アルキルである。

【0049】

特定の実施形態では、本発明の化合物は、式 (I)、(II)、(III) もしくは (IV) で表され、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

R^1 は、H、 C_{1-6} アルキルまたは $-OR^{1a}$ から選択され、上記 C_{1-6} アルキルは 1～3 個の R^{10} で任意選択的に置換されており、

R^{1a} は出現毎に独立して H 及び C_{1-6} アルキルから選択され、

R^{10} は出現毎に独立してハロ及び $-OR^{1a}$ から選択され、

10

20

30

40

50

R^2 は、H、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_3 - 6$ シクロアルキル、フェニル、及び5員または6員ヘテロアリールから選択され、上記 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_3 - 6$ シクロアルキル、フェニル、及び5員または6員ヘテロアリールは独立して1～3個の R^{20} で任意選択的に置換されており、

R^{20} は出現毎に独立して、 $C_1 - 4$ アルキル、 $C_2 - 4$ アルケニル、 $C_3 - 6$ シクロアルキル、フェニル、4～7員単環式飽和ヘテロシクリル、5員または6員ヘテロアリール、ハロ、 $-CN$ 、 $-N(R^{20a})_2$ 、及び $-OR^{20a}$ から選択され、

R^{20a} は出現毎に独立してHまたは $C_1 - 4$ アルキルであり、

R^3 は、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_3 - 6$ シクロアルキル、または4～7員単環式飽和ヘテロシクリルであり、上記 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_3 - 6$ シクロアルキル、及び4～7員単環式飽和ヘテロシクリルは1～3個の R^{30} で任意選択的に置換されており、

R^{30} は出現毎に独立して、 $C_1 - 3$ アルキル、ハロ、 $-C(O)OR^{30a}$ 、または $-OR^{30a}$ であり、上記 $C_1 - 3$ アルキルは1～3個のハロで任意選択的に置換されており、

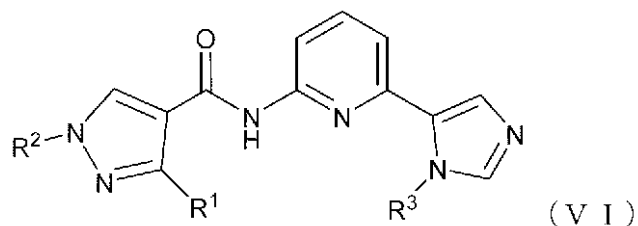
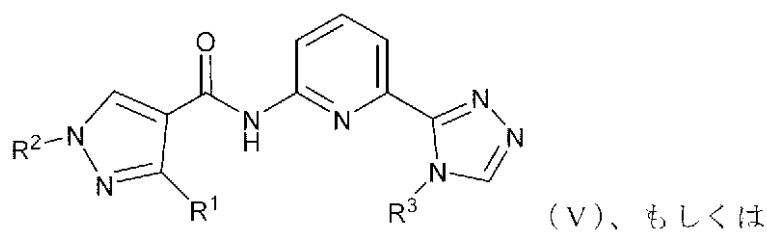
R^{30a} は出現毎に独立してH及び $C_1 - 4$ アルキルから選択され、

R^4 はHまたは $C_1 - 6$ アルキルである。

【0050】

第16の実施形態において、本発明の化合物は、式(V)もしくは(VI)：

【化8】



で表され、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

R^1 は $C_1 - 4$ アルキルまたは $-OR^{1a}$ であり、前記 $C_1 - 4$ アルキルは1～3個のハロで任意選択的に置換されており、

R^{1a} は出現毎に独立してHまたは $C_1 - 4$ アルキルであり、

R^2 は、 $C_1 - 4$ アルキル、 $C_2 - 4$ アルケニル、または5員もしくは6員ヘテロアリールであり、上記 $C_1 - 4$ アルキル、 $C_2 - 4$ アルケニル、及び5員または6員ヘテロアリールは独立して1～3個の R^{20} で任意選択的に置換されており、

R^{20} は出現毎に独立して、 $C_3 - 6$ シクロアルキル、ハロ及び $-OR^{20a}$ から選択され、

R^{20a} は出現毎に独立してHまたは $C_1 - 4$ アルキルであり、

R^3 は $C_1 - 4$ アルキルまたは $C_3 - 6$ シクロアルキルであり、上記 $C_1 - 4$ アルキル及び $C_3 - 6$ シクロアルキルは各々、1～3個の R^{30} で任意選択的に置換されており、

R^{30} は出現毎に独立して $C_1 - 3$ アルキルまたはハロであり、上記 $C_1 - 3$ アルキルは1～3個のハロで任意選択的に置換されている。

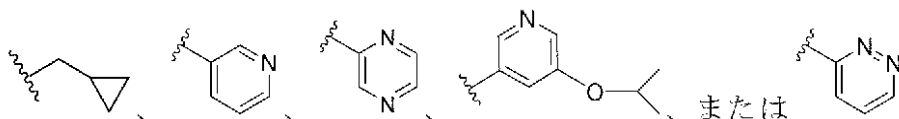
【0051】

第17の実施形態において、本発明の化合物は、式(V)もしくは(VI)で表され、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

R^1 は、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、または $-CHF_2$ であり、

R^2 は、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 、

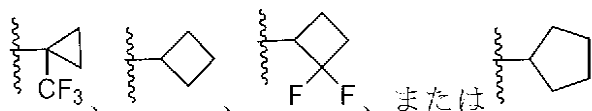
【化 9】



であり、

R^3 は、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CHF}_2$ 、

【化 10】



である。

【0052】

第 18 の実施形態において、本発明の化合物は、

N-(6-(4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(6-(4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

3-エトキシ-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(6-(4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-(メトキシメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(6-(4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

3-(ジフルオロメチル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1-エチル-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1-ベンジル-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1-(tert-ブチル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

3-メトキシ-1-メチル-N-(6-(4-(1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

(R)-3-メトキシ-1-メチル-N-(6-(4-(1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

(S)-3-メトキシ-1-メチル-N-(6-(4-(1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1-エチル-3-メトキシ-N-(6-(4-(1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H

10

20

30

40

50

3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-N-(6-(4-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル

50

ル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

3 - メトキシ - 1 - メチル - N - (6 - (4 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロブ
ロピル) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H -
ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (6 - (4 - (1, 1 - ジフルオロプロパン - 2 - イル) - 4 H - 1, 2, 4 - ト
リアゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ピラ
ゾール - 4 - カルボキサミド、

(S) - N - (6 - (4 - (1, 1 - ジフルオロプロパン - 2 - イル) - 4 H - 1, 2
, 4 - トリアゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - メトキシ - 1 - メチル - 1
H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

(R) - N - (6 - (4 - (1, 1 - ジフルオロプロパン - 2 - イル) - 4 H - 1, 2
, 4 - トリアゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - メトキシ - 1 - メチル - 1
H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

3 - メトキシ - 1 - メチル - N - (6 - (4 - (3 - メチルブタン - 2 - イル) - 4 H
- 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4
- カルボキサミド、

(S) - 3 - メトキシ - 1 - メチル - N - (6 - (4 - (3 - メチルブタン - 2 - イル
) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾ
ール - 4 - カルボキサミド、

(R) - 3 - メトキシ - 1 - メチル - N - (6 - (4 - (3 - メチルブタン - 2 - イル
) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾ
ール - 4 - カルボキサミド、

N - (6 - (4 - (2, 2 - ジフルオロシクロブチル) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾ
ール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール
- 4 - カルボキサミド、

(S) - N - (6 - (4 - (2, 2 - ジフルオロシクロブチル) - 4 H - 1, 2, 4 - ト
リアゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ピ
ラゾール - 4 - カルボキサミド、

(R) - N - (6 - (4 - (2, 2 - ジフルオロシクロブチル) - 4 H - 1, 2, 4 - ト
リアゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ピ
ラゾール - 4 - カルボキサミド、

3 - メトキシ - N - (6 - (4 - (1 - メトキシプロパン - 2 - イル) - 4 H - 1, 2
, 4 - トリアゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール
- 4 - カルボキサミド、

(S) - 3 - メトキシ - N - (6 - (4 - (1 - メトキシプロパン - 2 - イル) - 4 H
- 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピ
ラゾール - 4 - カルボキサミド、

(R) - 3 - メトキシ - N - (6 - (4 - (1 - メトキシプロパン - 2 - イル) - 4 H
- 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピ
ラゾール - 4 - カルボキサミド、

r a c - N - (6 - (4 - (1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 4 H - 1, 2, 4
- トリアゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H -
ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

(R) - N - (6 - (4 - (1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 4 H - 1, 2, 4
- トリアゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H -
ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

(S) - N - (6 - (4 - (1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 4 H - 1, 2, 4
- トリアゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H -
ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

4 - (3 - (6 - (3 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミ

10

20

30

40

50

ド) ピリジン-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル、

3-メトキシ-1-メチル-N-(6-(4-(ピペリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

(R)-3-メトキシ-1-メチル-N-(6-(4-(ピペリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

(S)-3-メトキシ-1-メチル-N-(6-(4-(ピペリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

10

3-(3-(6-(3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)ピリジン-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル、

3-(3-(6-(3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)ピリジン-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)ピロリジン-1-カルボン酸 (S)-tert-ブチル、

3-(3-(6-(3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)ピリジン-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)ピロリジン-1-カルボン酸 (R)-tert-ブチル、

20

N-(6-(4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1-イソブチル-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1-イソブチル-3-メトキシ-N-(6-(4-(1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(6-(4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-1-(ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

30

1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(6-(4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-1-(2-モルホリノエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1-(シクロプロピルメチル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

40

1-(シクロプロピルメチル)-3-メトキシ-N-(6-(4-(1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

(S)-1-(シクロプロピルメチル)-3-メトキシ-N-(6-(4-(1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

(R)-1-(シクロプロピルメチル)-3-メトキシ-N-(6-(4-(1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

50

3-メトキシ-1-メチル-N-(6-(4-(3-メチルオキシタン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1-(シクロプロピルメチル)-3-(ジフルオロメチル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

3-(ジフルオロメチル)-1-(2-メトキシエチル)-N-(6-(4-(1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

(S)-3-(ジフルオロメチル)-1-(2-メトキシエチル)-N-(6-(4-(1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

10

(R)-3-(ジフルオロメチル)-1-(2-メトキシエチル)-N-(6-(4-(1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

3-メトキシ-1-(2-メトキシエチル)-N-(6-(4-(1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

(S)-3-メトキシ-1-(2-メトキシエチル)-N-(6-(4-(1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

20

(R)-3-メトキシ-1-(2-メトキシエチル)-N-(6-(4-(1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(6-(4-シクロプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1-アリル-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1-アリル-3-メトキシ-N-(6-(4-(1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

30

(S)-1-アリル-3-メトキシ-N-(6-(4-(1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

(R)-1-アリル-3-メトキシ-N-(6-(4-(1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(6-(4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-1-プロピル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

40

3-メトキシ-1-プロピル-N-(6-(4-(1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(6-(4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(6-(4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

50

N- (6- (4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピリジン-2-イル) -3-メトキシ-1- (3-メチルピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (6- (4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピリジン-2-イル) -3-メトキシ-1- (ピリミジン-5-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (6- (4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピリジン-2-イル) -3-メトキシ-1- (ピラジン-2-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1- (4-シアノピリジン-2-イル) -N- (6- (4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピリジン-2-イル) -3-メトキシ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

10

N- (6- (4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピリジン-2-イル) -3-メトキシ-1- (ピリジン-4-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (6- (4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピリジン-2-イル) -3-メトキシ-1- (5-メチルピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (6- (4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピリジン-2-イル) -3-メトキシ-1- (ピリジン-4-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

20

1- (5-シアノピリジン-3-イル) -N- (6- (4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピリジン-2-イル) -3-メトキシ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1- (5-ヒドロキシピリジン-3-イル) -N- (6- (4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピリジン-2-イル) -3-メトキシ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (6- (4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピリジン-2-イル) -3-メトキシ-1- (5-メトキシピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

30

1- (5-イソプロポキシピリジン-3-イル) -N- (6- (4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピリジン-2-イル) -3-メトキシ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1- (5- (ジメチルアミノ) ピリジン-3-イル) -N- (6- (4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピリジン-2-イル) -3-メトキシ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1- (5-ブロモピリジン-3-イル) -3- (ジフルオロメチル) -N- (6- (4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

3- (ジフルオロメチル) -N- (6- (4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピリジン-2-イル) -1- (5-メチルピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

40

1- (5-シアノピリジン-3-イル) -3- (ジフルオロメチル) -N- (6- (4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1- (5-シクロプロピルピリジン-3-イル) -3- (ジフルオロメチル) -N- (6- (4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

3- (ジフルオロメチル) -N- (6- (4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピリジン-2-イル) -1- (5-メトキシピリジン-3-イル)

50

50

ミド、

N- (6- (1-イソプロピル-1H-イミダゾール-5-イル) ピリジン-2-イル) -3-メトキシ-1- (2-メトキシエチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (6- (1-イソプロピル-1H-イミダゾール-5-イル) ピリジン-2-イル) -3-メトキシ-1- (5-メチルピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

3- (ジフルオロメチル) -N- (6- (1-イソプロピル-1H-イミダゾール-5-イル) ピリジン-2-イル) -1- (ピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1- (5-シアノピリジン-3-イル) -3- (ジフルオロメチル) -N- (6- (1-イソプロピル-1H-イミダゾール-5-イル) ピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1- (5-シクロプロピルピリジン-3-イル) -3- (ジフルオロメチル) -N- (6- (1-イソプロピル-1H-イミダゾール-5-イル) ピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

3- (ジフルオロメチル) -N- (6- (1-イソプロピル-1H-イミダゾール-5-イル) ピリジン-2-イル) -1- (5-メトキシピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

3- (ジフルオロメチル) -1- (5- (ジメチルアミノ) ピリジン-3-イル) -N- (6- (1-イソプロピル-1H-イミダゾール-5-イル) ピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

3- (ジフルオロメチル) -1- (5-ヒドロキシピリジン-3-イル) -N- (6- (1-イソプロピル-1H-イミダゾール-5-イル) ピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

3- (ジフルオロメチル) -1- (5-イソプロポキシピリジン-3-イル) -N- (6- (1-イソプロピル-1H-イミダゾール-5-イル) ピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (3- (1-シクロプロピル-1H-イミダゾール-5-イル) フェニル) -3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (6- (4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピリジン-2-イル) -3-メトキシ-1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

3-メトキシ-1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -N- (6- (4- (1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル) -4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

(S) -3-メトキシ-1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -N- (6- (4- (1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル) -4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

(R) -3-メトキシ-1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -N- (6- (4- (1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル) -4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

3-メトキシ-N- (6- (4- (3-メチルブタン-2-イル) -4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピリジン-2-イル) -1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

(S) -3-メトキシ-N- (6- (4- (3-メチルブタン-2-イル) -4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピリジン-2-イル) -1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

(R) -3-メトキシ-N- (6- (4- (3-メチルブタン-2-イル) -4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピリジン-2-イル) -1- (2, 2, 2-トリフ

10

20

30

40

50

ルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (6 - (4 - シクロプロピル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - メトキシ - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (6 - (1 - イソプロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - メトキシ - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

3 - メトキシ - 1 - メチル - N - (6 - (4 - (オキセタン - 3 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

3 - メトキシ - 1 - メチル - N - (6 - (4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

3 - メトキシ - 1 - メチル - N - (6 - (4 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

(R) - 3 - メトキシ - 1 - メチル - N - (6 - (4 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、及び

(S) - 3 - メトキシ - 1 - メチル - N - (6 - (4 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

またはその薬学的に許容される塩から選択される。

【0053】

第19の実施形態において、本発明の化合物は、遊離化合物またはその薬学的に許容される塩として実施例の節に開示される化合物のいずれか1つである。

【0054】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩は重水素を含む。

【0055】

本発明の組成物及び方法

別の態様において、本発明は、本明細書に記載の少なくとも1つの化合物またはその薬学的に許容される塩、及び少なくとも1つの薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物を提供する。

【0056】

本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩は、ASK1の活性を低下させるかあるいはASK1の特性及び／または挙動、例えば、安定性、リン酸化、キナーゼ活性、他のタンパク質との相互作用などに影響を与えるために使用され得る。

【0057】

本発明の1つの態様は、対象におけるASK1の阻害に応答する障害を治療する方法であって、有効量の本明細書に記載の少なくとも1つの化合物またはその薬学的に許容される塩を上記対象に投与することを含む、当該方法を含む。

【0058】

ASK1はROSまたはERストレス関係の疾患機序に関与することが研究によって実証されており、ASK1阻害剤が様々なヒト疾患において治療的役割を果たす可能性があることを示唆している。小胞体(ER)におけるミスフォールドタンパク質の蓄積はERストレスを引き起こし、ER機能の障害を招く。異常タンパク質応答(UPR)は、機能を回復させるためのER質制御システムである。長引くERストレスまたはUPRの機能不全によってアポトーシスシグナル伝達が誘導される。神経変性疾患におけるASK1活性化の役割には、ER及び酸化ストレス機序が両方とも関与している。

10

20

30

40

50

【0059】

いくつかの実施形態では、ASK1の阻害に応答する障害には、神経変性障害、心血管疾患、代謝（例えば糖尿病）障害、炎症性疾患、虚血に続いて起こる損傷、自己免疫障害、破壊性骨障害、ポリグルタミン病、グルタミン酸神経毒性、疼痛、外傷性脳損傷、出血性脳卒中、虚血、急性低酸素症、腎線維化（腎線維症）、腎損傷（Terada et al., Biochem Biophys Res Commun. 2007, 364 (4), 1043-92007）、糖尿病性腎臓病／糖尿病性腎症、非アルコール性脂肪肝炎（NASH）、肺動脈性肺高血圧症（PAH）、視神経炎、肝疾患、呼吸器疾患（慢性閉塞性肺疾患（COPD）、肺損傷）、心臓再灌流障害（Gerczuk PZ et al., J Cardiovasc Pharmacol. 2012, 60 (3), 276-82.）、心肥大、心臓線維症（Yamaguchi et al., J Clin Invest. 2004, 114 (7), 937-43.）、エネルギー代謝障害、がん（例えば、肝臓癌、胃癌（Hayakawa et al., Proc Natl Acad Sci USA. 2011, 108 (2), 780-5）、及び感染症（例えば敗血症）が含まれる。

10

【0060】

いくつかの実施形態では、本発明は、神経変性疾患を治療する方法を提供する。いくつかの実施形態では、神経変性疾患には、アルツハイマー病、海馬硬化症、前頭側頭型認知症（FTD）、前頭側頭葉変性症（FTLD）、ハンチントン病、大脳皮質基底核変性症、筋萎縮性側索硬化症、脊髄性筋萎縮症、運動ニューロン疾患、封入体筋炎、パーキンソン病、レビー小体型認知症、レビー小体病、多系統萎縮症、進行性核上性麻痺、ピック病、プリオン病、外傷性脳損傷、虚血性及び出血性脳卒中、大脳虚血、低酸素症、ならびにグルタミン酸神経毒性が含まれる。いくつかの実施形態では、神経変性疾患は、アルツハイマー病（AD）、パーキンソン病、ハンチントン病及び筋萎縮性側索硬化症（ALS）から選択される。

20

【0061】

ALSは、脳及び脊髄の神経細胞を侵す進行性の神経変性疾患である。ALSにおける運動ニューロンの進行性の変性は最終的にその死滅を招く。運動ニューロンが死滅すると、筋肉運動を開始及び制御する脳の能力が失われる。自発的筋活動が徐々に侵されるにつれて人々は、話す、食べる、動く及び呼吸する能力を失い得る。疾患後期の患者は完全麻痺状態になり得る。

30

【0062】

Fas受容体が誘発するマウス初代運動ニューロンの死滅にはASK1が必要であり、mutSOD1運動ニューロンがこの機序を介して死滅に対する感受性の増大を示すが、試験管内での試験によって示されている（Raoul et al., Neuron. 2002, 35 (6), 1067-83）。突然変異SOD1タンパク質はASK1の活性化によって運動ニューロン死を引き起こす。ASK1経路の活性化は、mutSOD1運動ニューロンにおいて増進され、SOD1マウス疾患進行の早期において作用する（Wengenack et al., Brain Res. 2004, 1027 (1-2), 73-86、Holsek et al., Brain Res. 2005, 1045 (1-2), 185-98）。細胞内でASK1はmutSOD1発現細胞における細胞傷害シグナル伝達を媒介し、mutSOD1運動ニューロンにおける生存促進経路の保護的作用はASK1の阻害を必要とする（Pevani et al., Mol Neurobiol. 2014, 49 (1): 136-48）。

40

【0063】

遺伝子導入マウス試験では、ASK1の遺伝子欠失（Nishitoh et al., Genes and Dev. 2008, 22 (11), 1451-64）及び薬理的阻害（Fujisawa et al., Hum. Mol. Genet. 2016, 25 (2), 245-53）はどちらも、ALSのSOD1__G93A遺伝子導入マウスモデルにおける運動ニューロン喪失の軽減及び寿命の増大／延長、ならびに神経炎症の軽減

50

を示した。

【0064】

パーキンソン病は、黒質と呼ばれる領域を含めた脳の様々な部分における細胞の喪失に起因する神経系の障害である。黒質細胞は、運動の協調を可能にする脳内でのシグナルの伝達を担う化学伝達物質であるドパミンを産生する。ドパミンの減少はニューロンが正常な制御なしに発火する原因となり、患者が運動を統率または制御し難くなる。パーキンソン病は、臨床医によって運動障害と分類されるいくつかの疾患の1つである。

【0065】

ドパミン作動性細胞喪失のミトコンドリア複合体1阻害剤MPTP（1-メチル-4-フェニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン）モデルにおいて、ASK1欠損マウスはMPTP病変に対して比較的耐性であることが示された。MPTPによって誘導されるドパミンニューロン毒性及び運動失調も、ASK1ノックアウトマウスでは神経炎症と同様に軽減され、ASK1阻害の保護的作用が示唆された（Lee et al., PLoS One 2012; 7(1), e29935）。別のMPTPモデルでは、ASK1活性をなくすことでドパミン作動性細胞の喪失も軽減された（Karunakaran et al., FASEB J. 2007, 21(9), 2226-36）。

【0066】

モデル系において、パーキンソン病を含めたアルファシヌクレイノパチーにおけるアルファシヌクレインなどの病原性タンパク質の蓄積、ならびにその過剰発現及び凝集は、神経炎症及び酸化ストレス増加に関連している。ASK1が欠損しているアルファシヌクレイン遺伝子導入マウスは、改善された運動機能を示す（Lee et al., Neurobiol Aging 2015, 36(1), 519-26）。

【0067】

さらに、6-ヒドロキシドパミン（6-OHDA、ドパミン作動性細胞の喪失を引き起こす毒素）モデルにおいて、ASK1シグナル伝達カスケードの減弱はドパミン作動性ニューロン喪失に対する防御をもたらす（Hu et al., J Neurosci. 2011, 31(1), 247-61）。

【0068】

ADは、記憶、思考及び行動に関する問題の原因となる認知症の一種である。ADにおいて脳細胞は変性及び死滅し、記憶及び精神機能の定常的低下を引き起こす。ADは、特徴的な病状であるアミロイドベータ（A β ）斑及びタウタングルを引き起こすA β ペプチド及び過剰リン酸化タウのレベルの上昇を特徴とする。

【0069】

ASK1活性化はADに関連している可能性がある。有毒なA β ペプチドで処理されたニューロンは酸化ストレス（ROS）のために毒性の増大を示す。A β ペプチドへの曝露はASK1活性化を招く（Wang et al., J Mol Neurosci. 2015, 55(1), 227-32）。A β がROS媒介ASK1活性化によって誘発するニューロン死は、A β 誘導神経毒性の肝要な機序である（Kadowaki et al., Cell Death Differ. 2005, 12(1), 19-24）。ASK1は、ROSによって誘導されるJNK活性化及びアポトーシスにも必要とされる。

【0070】

ハンチントン病は、脳の神経細胞の進行性破壊（変性）を引き起こす遺伝性疾患である。ハンチントン病はヒトの機能的能力に広範な影響を及ぼし、大抵は運動、思考（認知）及び精神の障害を招く。HTT遺伝子の突然変異はハンチントン病の原因となる。HTT遺伝子は、ハンチンチンと呼ばれるタンパク質を作るための指令を提供する。このタンパク質の機能は未知であるが、それは脳の神経細胞（ニューロン）において重要な役割を担っていると見受けられる。

【0071】

ハンチントン病を引き起こすHTT突然変異には、CAGトリヌクレオチドリピートとして知られるDNAセグメントが関与する。このセグメントは、続けて複数回出現する一

10

20

30

40

50

連の3つのDNA構成単位（シトシン、アデニン及びグアニン）からなる。普通、CAGセグメントは遺伝子内で10～35回反復している。ハンチントン病の人々においては、CAGセグメントが36～120超の回数で反復している。36～39回のCAGリピートを有する人々がハンチントン病の徴候及び症候を発症するかどうかは分からないが、40回以上のリピートを有する人々は必ずと言ってよいほど障害を発症する。タンパク質合成の間、伸長したCAGリピートは、いわゆるポリグルタミン鎖（「ポリQ」）を形成する一連の連続グルタミン残基に翻訳される。そのようなポリグルタミン鎖は凝集の増加を起こしやすい。

【0072】

ASK1は、伸長したポリグルタミンリピートが引き金となって小胞体ストレスが誘発するニューロン細胞死に必須であることが研究によって示された（Nishitoh et al., Genes Dev. 2002, 16(11), 1345-55）。

10

【0073】

本発明の別の実施形態は、対象における自己免疫疾患を治療する方法であって、治療的有効量の本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む当該方法を含む。

【0074】

いくつかの実施形態では、自己免疫疾患は、関節リウマチ、全身性紅斑性狼瘡、多発性硬化症、糖尿病、全身性強皮症、グレーブス病、ギラン・バレー症候群、重症筋無力症、乾癬、クローン病、潰瘍性大腸炎、視神経炎、及びシェーグレン症候群から選択される。

20

【0075】

いくつかの実施形態では、自己免疫疾患は多発性硬化症（MS）である。

【0076】

多発性硬化症（MS）には、脳、脊髄及び視神経からなる中枢神経系（CNS）に対して身体の免疫系の異常応答を差し向ける免疫媒介プロセスが関与している。免疫系は、神経線維を取り囲んで絶縁しているミエリンを攻撃する。ミエリンが損傷を受けると瘢痕組織が形成されるが（硬化症）、そこから疾患名が採られている。MS患者の20パーセントは最初に視神経炎を呈し、MS患者の30～70%は疾患（重度の視神経脊髄炎及び不可逆的視力喪失を来し得る視力低下）の過程で視神経炎を発症する。視神経炎は視神経の炎症であり、視神経症の最も一般的な形態である。

30

【0077】

炎症、脱髄及び軸索変性の実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）モデルにおいて、ASK1欠損マウスでは、ASK1阻害剤で処理されたマウスと同様に、EAEの重症度が低減される。ASK1の阻害剤は、EAEによって誘発される炎症を脊髄及び視神経の両方において抑制し、このことから、TLR-ASK1-p38経路が免疫関連の脱髄障害のための治療標的として役立つ可能性があることが示唆された（Guo et al., EMBOMol. Med. 2(2010)504-515、Azuchi et al., Neurosci Lett. 2017, 639, 82-87）。

【0078】

いくつかの実施形態では、本発明は、対象における心血管疾患を治療する方法であって、治療的有効量の本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む、当該方法を提供する。

40

【0079】

心血管疾患は、例えば、心不全（鬱血性心不全、拡張期心不全及び収縮期心不全を含む）、急性心不全、虚血、再発性虚血、心筋梗塞、不整脈、狭心症（運動誘発性狭心症、異型狭心症、安定狭心症、不安定狭心症を含む）、急性冠状動脈症候群、糖尿病、アテローム性動脈硬化症及び間欠性跛行のうちのいずれか1つまたは1つより多くのものに起因する心血管系（心臓及び血管）の疾患を指す。心血管疾患には、十分な量の血液を流すことができない心臓弁の機能不全に関連する疾患（例えば、弁狭窄症、弁閉鎖不全もしくは弁逆流症、先天性弁疾患、二尖弁性大動脈逆流症、または後天性弁疾患）も含まれる。

50

【0080】

「間欠性跛行」は、末梢動脈疾患に関連する疼痛を意味する。「末梢動脈疾患」すなわちPADは閉塞性末梢血管疾患（PVD）の一種である。PADは心臓及び脳の外側にある動脈を侵す。PADの最も一般的な症候は、歩行時、階段を上る時または運動時の臀部、大腿部または下腿部の疼痛を伴う痙攣である。当該疼痛を間欠性跛行と呼ぶ。症候として間欠性跛行が記されている場合、PAD及びPVDを両方とも含むことを意図する。

【0081】

不整脈は任意の異常心拍数を指す。徐脈は異常に遅い心拍数を指し、他方、頻脈は異常に速い心拍数を指す。本明細書中で使用する場合、不整脈の治療は、上室頻拍、例えば、心房細動、心房粗動、AV結節リエントリー性頻拍、心房頻拍及び心室頻拍（VT）、例えば、突発性心室頻拍、心室細動、早期興奮症候群、及びトルサード・ド・ポワント（TdP）の治療を含むことを意図する。

10

【0082】

別の実施形態では、本発明は、対象における虚血を治療する方法であって、治療的有效量の本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む、当該方法を提供する。

【0083】

活性酸素種（ROS）によるASK1の活性化は、大脳虚血に続いて起こる脈管損傷及びニューロン死に関連付けられた。脳において、ASK1発現の誘導が虚血後のアポトーシス細胞死を促進し、ASK1発現のサイレンシングが脳梗塞を減らすことが、研究によって示されている（Kim et al Brain Res. 2011, 1412, 73-78）。虚血によって誘発される脳浮腫においてASK1の阻害は保護的作用を発揮することが示された（Song et al., Brain Res. 2015, 1595, 143-155）。大脳虚血-再灌流モデルにおいてもASK1活性化の防止は神経保護を発揮することが示された（Liu et al., Neuroscience. 2013, 229, 36-48）。中大脳動脈（MCA）閉塞モデルにおいてASK1阻害は、低酸素症／再灌流損傷モデルと同様にニューロン死の減少を示した（Cheon et al., Front Cell Neurosci. 2016, 10, 213）。

20

【0084】

脳卒中は、脳の領域への血流が断たれた場合に起こる。これが起こると脳細胞は酸素が枯渇して死滅し始める。出血性脳卒中は、脳動脈瘤破裂か、弱い血管漏出かのどちらかである。より一般的な出血性脳卒中である脳内出血は、脳の内部の血管が破裂して血液が周囲の脳組織に漏出した場合に起こる。クモ膜下出血は、脳と脳を覆っている組織との間のクモ膜下腔と呼ばれる領域における出血を伴う。この種の脳卒中は、破裂動脈瘤によって引き起こされることが最も多い。大脳（または脳）虚血は、代謝要求を満たすのに十分な血流が脳にない場合に起こる症状であり、脳卒中のサブタイプとみなされ得る。この結果として酸素供給の制限または脳低酸素症が生じ、脳組織の死滅、脳梗塞または虚血性脳卒中に至る。虚血性脳卒中は、血液を脳に運ぶ血管が血塊で塞がれた場合に起こる。塞栓性及び血栓性脳卒中は、虚血性脳卒中が起こり得る方途である。塞栓性脳卒中では、血塊または血液沈着物の断片が体内のどこか（大抵は心臓）で形成され、脳へ移動する。一旦脳に入ると血塊はその通過を遮るのに十分に細い血管へ移動する。血栓性脳卒中は、脳に血液を供給している動脈の1つの内部に形成される血塊によって引き起こされる。

30

40

【0085】

いくつかの実施形態では、本発明は、対象における脳卒中を治療する方法であって、治療的有效量の本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む、当該方法を提供する。

【0086】

外傷性脳損傷（TBI）は、後天性脳損傷の一形態であるが、突発的な外傷が脳に損傷を生じさせた場合に起こる。外傷によって引き起こされた最初の脳損傷を逆転させるためにできることはほとんどないため、医療関係者は、TBIの個体を安定化させることに努

50

め、さらなる損傷を防ぐことに集中する。主な重要事項には、脳及び残りの身体への適度な酸素供給量を確保すること、十分な血流量を維持すること、ならびに血圧を管理することが含まれる。

【0087】

いくつかの実施形態では、本発明は、対象における外傷性脳損傷を治療する方法であって、治療の有効量の本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む、当該方法を提供する。

【0088】

一実施形態では、本発明は、対象における肝臓損傷を治療する方法であって、治療の有効量の本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む、当該方法を提供する。

10

【0089】

アセトアミノフェン（APAP）過量服用は、薬物によって引き起こされる肝臓損傷の最も一般的な形態である。JNK活性化は、APAP代謝中に生じた酸化ストレスの結末であり、壊死及びアポトーシス細胞死を伴った肝細胞損傷を来す。（Nakagawa et al., Gastroenterology. 2008, 135（4）, 1311-21）。ASK1阻害剤は、APAPによって引き起こされる肝臓損傷を防御することが示された（Xie et al., Toxicol Appl Pharmacol. 2015, 286（1）, 1-9; He et al., Asian Pac J Trop Med. 2016, 9（3）, 283-7）。

20

【0090】

本明細書中で使用する場合、「対象」及び「患者」という用語は、交換可能に使用され得、治療を必要とする哺乳動物、例えば、伴侶動物（例えば、イヌ、ネコなど）、畜産動物（例えば、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ヤギなど）、及び実験動物（例えば、ラット、マウス、モルモットなど）を意味する。典型的には対象は、治療を必要とするヒトである。「治療を必要とする対象」は、本明細書中で指定される疾患を既に有している対象、または本明細書中で指定される疾患を発症するリスクを有する対象を指す。

【0091】

本明細書中で使用する場合、「治療すること」または「治療」という用語は、所望の薬理学的及び／または生理学的効果を得ることを意味する。効果は治療的なものであり得、これには、以下の結果のうちの1つ以上を部分的または実質的に得ることが含まれる：疾患、障害もしくは症候群の程度を部分的もしくは完全に軽減すること；障害に関連する臨床症候もしくは指標を改善もしくは改良すること；疾患、障害もしくは症候群の進行を遅らせる、阻止する、もしくはその可能性を低くすること；及び／または疾患、障害もしくは症候群の発症を遅らせること。

30

【0092】

対象に投与する、本明細書中に提供される化合物またはその薬学的に許容される塩の用量は、10 µg～500 mgであり得る。

【0093】

本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を哺乳動物に投与することは、任意の好適な送達方法を含む。本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を哺乳動物に投与することは、本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を哺乳動物に局所、経腸、非経口、経皮、経粘膜、吸入、脳槽内、硬膜外、腔内、静脈内、筋肉内、皮下、皮内または硝子体内投与することを含む。本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を哺乳動物に投与することは、哺乳動物に、哺乳動物の体の中または表面で本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩に代謝される化合物を局所、経腸、非経口、経皮、経粘膜、吸入、脳槽内、硬膜外、腔内、静脈内、筋肉内、皮下、皮内または硝子体内投与することも含む。

40

【0094】

したがって、本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩は、薬学的に許

50

容されるビヒクル、例えば不活性な希釈剤または同化可能な可食担体と組み合わせて全身投与、例えば経口投与され得る。それらを硬質または軟質ゼラチンカプセルの中に封入してもよいし、錠剤に圧縮してもよいし、またはそのまま患者の食事の食物の中に組み込んでもよい。経口治療投与のためには、本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を1つ以上の賦形剤と組み合わせて、内服錠、バッカル錠、トローチ剤、カプセル剤、エリキシル剤、懸濁剤、シロップ剤またはウェハ剤などの形態で使用してもよい。そのような組成物及び製剤は少なくとも約0.1%の活性化合物を含有すべきである。組成物及び製剤の百分率は、当然ながら変更されてもよく、所与の単位剤形の重量の約2～約60%であることが好都合であり得る。そのような治療的に有用な組成物の中の活性化合物の量は、有効投薬量レベルが得られることになるような量であり得る。

10

【0095】

錠剤、トローチ剤、丸剤、カプセル剤などは以下のものを含み得る：結合剤、例えば、トラガントゴム、アカシア、トウモロコシ澱粉もしくはゼラチン；賦形剤、例えばリン酸二カルシウム；崩壊剤、例えば、トウモロコシ澱粉、ジャガイモ澱粉、アルギン酸など；滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム；または甘味剤、例えば、スクロース、フルクトース、ラクトース、アスパルテム、もしくは着香剤。

【0096】

活性化合物は、輸注または注射によって静脈内または腹腔内に投与されてもよい。活性化合物またはその塩の液剤は、無毒の界面活性剤と任意選択的に組み合わせて水で調製され得る。

20

【0097】

注射または輸注のための例示的な医薬剤形には、無菌水性溶液もしくは分散液、または即座に無菌の注射用もしくは輸注用の溶液もしくは分散液を調製することに適合した有効成分を含む無菌粉末が含まれ得る。あらゆる場合において最終的な剤形は製造及び保存の条件の下で無菌で流動性で安定でなければならない。

【0098】

無菌注射液は、適切な溶媒に所要量の活性化合物を、必要に応じて上に列挙される様々な他成分と共に組み込むこと、及びそれに続いて濾過滅菌することによって調製され得る。無菌注射液を調製するための無菌粉末の場合、好ましい調製方法は真空乾燥及び凍結乾燥技術であり得、これによって、予め滅菌濾過された溶液の中に存在している有効成分及び任意の望ましい追加成分の粉末を得ることができる。

30

【0099】

例示的な固体担体には、微粉化された固体、例えば、タルク、クレイ、微結晶セルロース、シリカ、アルミナなどが含まれ得る。有用な液体担体としては、無毒な界面活性剤を任意選択的に用いて本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を有効な濃度で溶解または分散させることができる、水、アルコールまたはグリコール、または水-アルコール/グリコール混和物が挙げられる。

【0100】

本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の有用な投薬量は、それらの試験管内での活性と、動物モデルにおける生体内での活性とを比較することによって決定され得る。マウス及び他の動物での有効投薬量をヒトに対して外挿する方法は当技術分野で知られており、例えば米国特許第4,938,949号を参照されたく、参照によりこの全体を援用する。

40

【0101】

治療に使用するために必要とされる本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の量は、選択する特定の塩によってだけでなく、投与経路、治療する症状の性質、ならびに患者の年齢及び症状によっても様々であり得、最終的には担当医師または臨床医の裁量に委ねられ得る。しかしながら、通常、用量は1日あたり約0.1～約10mg/kg体重の範囲内とされ得る。

【0102】

50

本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩は、例えば1単位剤形に0.01～10mg、または0.05～1mgの有効成分を含む単位剤形で投与されるのが好都合であり得る。いくつかの実施形態では、5mg/kg以下の用量が好適であり得る。

【0103】

所望の用量は、単回用量、または適切な間隔で投与される分割用量として提供されるのが好都合であり得る。

【0104】

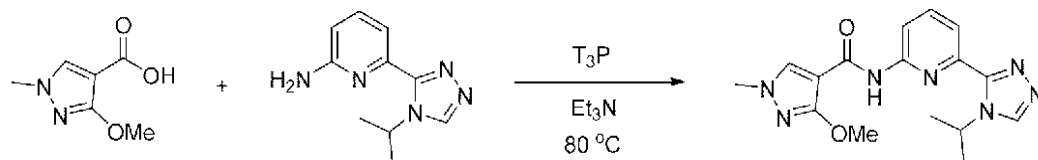
本開示の方法は、本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と、細胞または対象への本明細書に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または本明細書に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩を含む組成物の投与について説明するものであり得る指示書とを含んだキットを含み得る。これは、当業者に知られている他のキットの実施形態、例えば、本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩または組成物を細胞または対象に投与する前に本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩または組成物を溶解または懸濁させるための（例えば無菌の）溶媒を含んだキットを含むと解釈されるべきである。いくつかの実施形態では、対象はヒトであり得る。

【実施例】

【0105】

実施例1：N-（6-（4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル）ピリジン-2-イル）-3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化11】

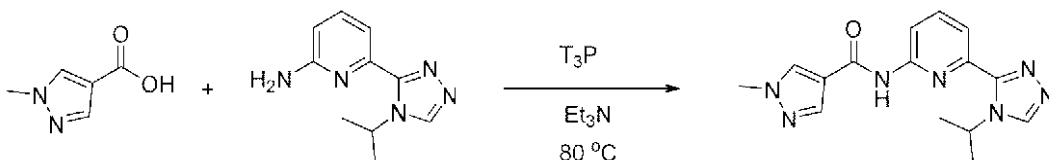


6-（4-イソプロピル-1,2,4-トリアゾール-3-イル）ピリジン-2-アミン（72mg、0.35mmol）と3-メトキシ-1-メチル-ピラゾール-4-カルボン酸（55mg、0.35mmol）との混合物にEt₃N（0.73mL、5.3mmol）及び無水プロピルホスホン酸（EtOAc中50wt%以上、0.63mL）を添加し、反応物を80℃で4時間加熱した。この時間の後、混合物を少量のMeOH（約2mL）で失活させ、次いでそれをEtOAcと水との間で分配した。分離した水層をEtOAcで抽出し、合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物をMeCN（約2mL）と共に細かく碎き、真空中で乾燥させて表題化合物を黄色の固体として得た（22mg、18%）。¹H NMR（500MHz, MeOD）δ ppm 8.85（s, 1H）, 8.34（d, J=7.94Hz, 1H）, 7.93-8.10（m, 2H）, 7.81（d, J=7.94Hz, 1H）, 5.29-5.62（m, 1H）, 4.10（s, 3H）, 3.81（s, 3H）, 1.64（d, J=6.71Hz, 6H）。MS（ESI）：342.2 [M+H]⁺。

【0106】

実施例2：N-（6-（4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル）ピリジン-2-イル）-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化12】



6-（4-イソプロピル-1,2,4-トリアゾール-3-イル）ピリジン-2-アミ

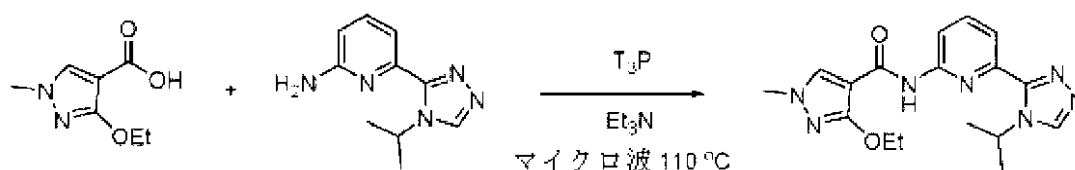
ン (61 mg、0.30 mmol) と 1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (45 mg、0.36 mmol) との混合物に Et₃N (0.5 mL、3.6 mmol) 及び無水プロピルホスホン酸 (EtOAc 中 50 wt % 以上、0.5 mL) を添加し、混合物を 80 °C で 4 時間加熱した。この時間の後、反応物を少量の MeOH (約 2 mL) で失活させ、次いでそれを EtOAc と水との間で分配した。分離した水層を EtOAc で抽出し、合わせた有機抽出物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。生成物を、EtOAc/EtOH (3/1) で溶離させる順相カラムによって精製して表題化合物を得た (34 mg、36%)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.82 (s, 1H), 8.20–8.32 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.98 (t, J = 8.03 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.53 Hz, 1H), 5.75 (五重項, J = 6.71 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 1.54 (d, J = 6.78 Hz, 6H)。MS (ESI): 312.2 [M+H]⁺。

10

【0107】

実施例 3: 3-エトキシ-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化13】



20

6-(4-イソプロピル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-アミン (39 mg、0.19 mmol) と、3-エトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (34 mg、0.20 mmol) との混合物に、Et₃N (0.3 mL、2.16 mmol) 及び無水プロピルホスホン酸 (EtOAc 中 50 wt % 以上、0.3 mL) を添加し、混合物をマイクロ波刺激によって 110 °C で 1 時間加熱した。この時間の後、反応物を少量の MeOH (約 2 mL) で失活させ、次いでそれを EtOAc と水との間で分配した。分離した水層を EtOAc で抽出し、合わせた有機抽出物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を MeCN (約 2 mL) と共に細かく碎き、真空下で乾燥させて表題化合物を灰白色の固体 (20 mg、29%) として得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.84 (s, 1H), 8.38 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 7.93–8.04 (m, 2H), 7.82 (d, J = 7.28 Hz, 1H), 5.54 (五重項, J = 6.78 Hz, 1H), 4.45 (q, J = 7.03 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.60 (d, J = 6.78 Hz, 6H), 1.51 (t, J = 7.03 Hz, 3H)。MS (ESI): 356.2 [M+H]⁺。

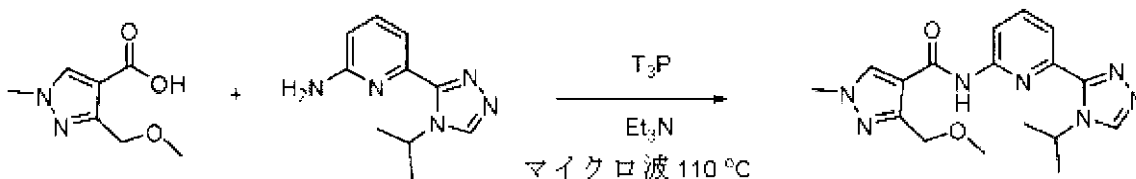
30

【0108】

実施例 4: N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-(メトキシメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

40

【化14】



6-(4-イソプロピル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-アミン (30 mg、0.15 mmol) と 3-(メトキシメチル)-1-メチル-ピラゾール-4-カルボン酸 (27 mg、0.16 mmol) との混合物に Et₃N (328 μL、

50

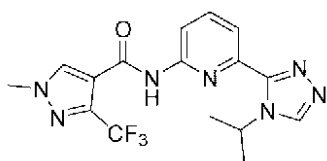
2. 37 mmol) 及び無水プロピルホスホン酸 (EtOAc 中 50 wt % 以上、0. 25 mL) を添加し、反応物をマイクロ波刺激によって 110 °C で 1. 5 時間加熱した。この時間の後、混合物を少量の MeOH (約 1 mL) で失活させ、次いでそれを EtOAc と水との間で分配した。分離した水層を EtOAc で抽出し、合わせた有機抽出物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。生成物を、EtOAc / EtOH (3 / 1) で溶離させる順相カラムによって精製して表題化合物を灰白色の固体 (34 mg、64 %) として得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8. 84 (s, 1H), 8. 31 (d, J = 8. 28 Hz, 1H), 8. 07 (s, 1H), 8. 00 (t, J = 8. 03 Hz, 1H), 7. 84 (d, J = 7. 53 Hz, 1H), 5. 74 (dt, J = 13. 36, 6. 75 Hz, 1H), 4. 94 (s, 2H), 3. 89–4. 06 (m, 3H), 3. 45 (s, 3H), 1. 42–1. 68 (m, 6H)。MS (ESI): 356. 0 [M+H]⁺。

10

【0109】

実施例 5: N- (6- (4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピリジン-2-イル) -1-メチル-3- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化15】



20

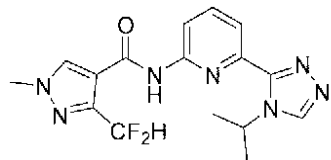
実施例 2 に記載の一般手順に従い、但し、1-メチル-3- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボン酸を 1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸の代わりに使用して生成物を合成して、凍結乾燥後に表題化合物を灰白色の粉末として得た (48 mg、51 %)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8. 82 (s, 1H), 8. 34 (s, 1H), 8. 25 (d, J = 8. 03 Hz, 1H), 8. 00 (t, J = 8. 03 Hz, 1H), 7. 84 (d, J = 7. 03 Hz, 1H), 5. 71 (五重項, J = 6. 71 Hz, 1H), 4. 01 (s, 3H), 1. 53 (d, J = 6. 78 Hz, 6H)。MS (ESI): 380. 1 [M+H]⁺。

30

【0110】

実施例 6: 3- (ジフルオロメチル) -N- (6- (4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピリジン-2-イル) -1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化16】



40

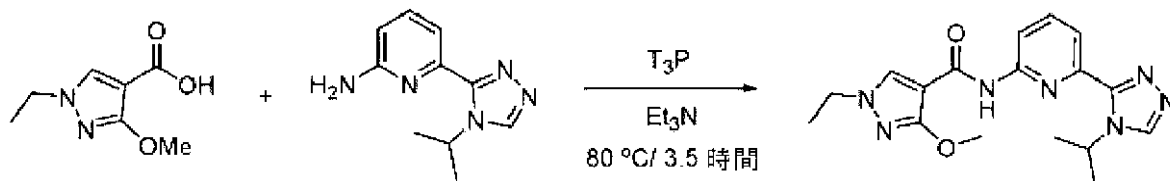
実施例 2 に記載の一般手順に従い、但し、3- (ジフルオロメチル) -1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸を 1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸の代わりに使用して生成物を合成して、凍結乾燥後に表題化合物を灰白色の粉末として得た (48 mg、53 %)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8. 82 (s, 1H), 8. 36 (s, 1H), 8. 28 (d, J = 8. 03 Hz, 1H), 7. 99 (t, J = 8. 03 Hz, 1H), 7. 83 (d, J = 7. 28 Hz, 1H), 6. 97–7. 43 (m, 1H), 5. 69 (dt, J = 13. 49, 6. 68 Hz, 1H), 4. 00 (s, 3H), 1. 55 (d, J = 6. 53 Hz, 6H)。MS (ESI): 362. 1 [M+H]⁺。

【0111】

50

実施例 7：1-エチル-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化 17】

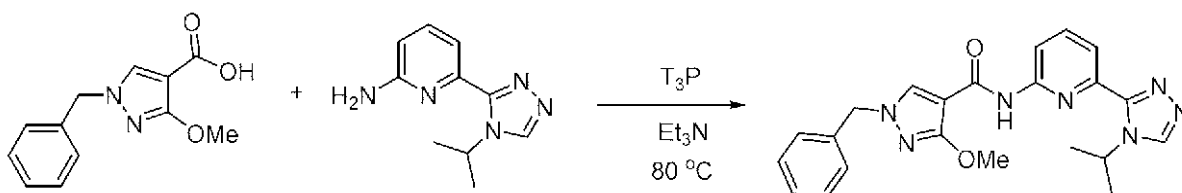


6-(4-イソプロピル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-アミン (102 mg、0.5 mmol) と 1-エチル-3-メトキシ-ピラゾール-4-カルボン酸 (85 mg、0.5 mmol) との混合物に Et_3N (1 mL、7.21 mmol) 及び無水プロピルホスホン酸 (EtOAc 中 50 wt % 以上、1 mL) を添加し、反応物を 80 °C で 3.5 時間加熱した。この時間の後、混合物を少量の MeOH (約 2 mL) で失活させ、次いでそれを EtOAc と水との間で分配した。分離した水層を EtOAc で抽出し、合わせた有機抽出物を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を MeCN (約 2 mL) と共に細かく碎き、真空中で乾燥させて表題化合物を淡褐色の固体として得た (13 mg、7%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.85 (s, 1H), 8.34 (d, $J=8.28$ Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.98 (t, $J=8.03$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J=7.28$ Hz, 1H), 5.44 (五重項, $J=6.78$ Hz, 1H), 3.95–4.17 (m, 5H), 1.64 (d, $J=6.78$ Hz, 6H), 1.46 (t, $J=7.28$ Hz, 3H)。MS (ESI): 356.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0112】

実施例 8：1-ベンジル-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化 18】



6-(4-イソプロピル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-アミン (203 mg、1.00 mmol) と 1-ベンジル-3-メトキシ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (232 mg、1.00 mmol) との混合物に Et_3N (2 mL、14.4 mmol) 及び無水プロピルホスホン酸 (EtOAc 中 50 wt % 以上、2 mL) を添加し、混合物を 80 °C で 4 時間加熱した。この時間の後、反応物を少量の MeOH (約 2 mL) で失活させ、次いでそれを EtOAc と飽和 NaHCO_3 との間で分配した。分離した水層を EtOAc で抽出し、合わせた有機抽出物を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を MeCN (約 5 mL) と共に細かく碎き、 v 下で乾燥させて表題化合物を淡褐色の固体として得た (142 mg、34%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.87 (s, 1H), 8.36 (d, $J=8.03$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.00 (t, $J=8.03$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J=7.03$ Hz, 1H), 7.29–7.45 (m, 5H), 5.46 (五重項, $J=6.78$ Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 1.65 (d, $J=6.78$ Hz, 6H)。MS (ESI): 418.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0113】

実施例 9：1-(tert-ブチル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

10

20

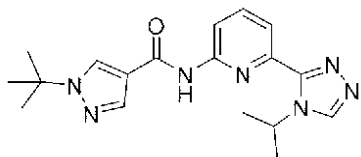
30

40

50

， 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化19】



実施例2に記載の一般手順に従い、但し、1-(tert-ブチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸を1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸の代わりに使用して生成物を合成して、表題化合物を灰白色の固体として得た(63mg、75%)。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ ppm 8.82(s, 1H), 8.47(s, 1H), 8.26(d, J=8.03Hz, 1H), 8.11(s, 1H), 7.98(t, J=8.03Hz, 1H), 7.80(d, J=7.28Hz, 1H), 5.75(d, J=13.49, 6.68Hz, 1H), 1.64(s, 9H), 1.54(d, J=6.78Hz, 6H)。MS(ESI): 354.2 [M+H]⁺。

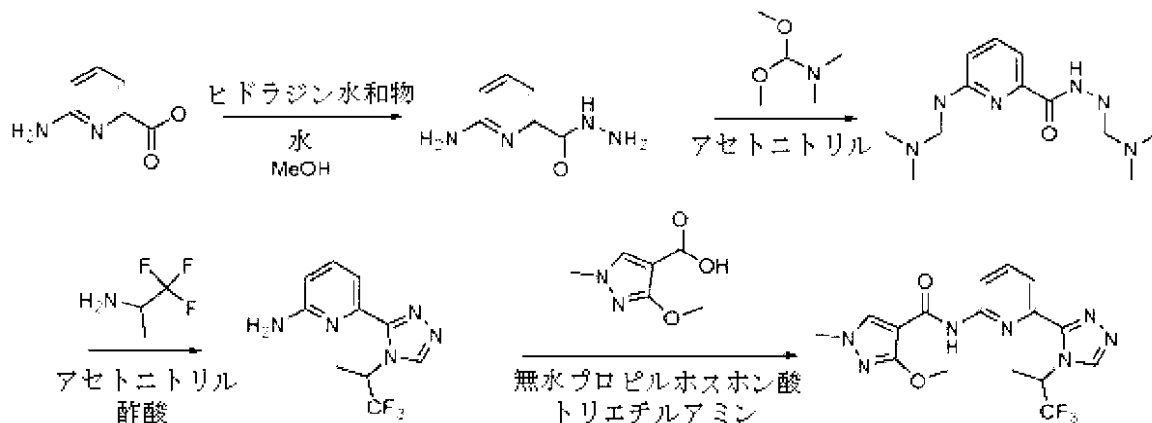
10

【0114】

実施例10: 3-メトキシ-1-メチル-N-(6-(4-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

20

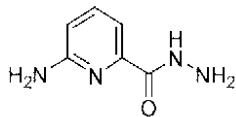
【化20】



30

ステップA: 6-アミノピコリノヒドラジド

【化21】



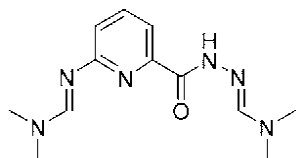
6-アミノピコリン酸メチル(1.0g、6.6mmol)、ヒドラジン水和物(2.3g、23mmol、2.2mL、純度50%)を水(3mL)及びMeOH(3mL)の中含んだ溶液を100℃で2時間加熱した。この時間の後、揮発性物質を減圧下で除去して白色の生成物を得、これをトルエン(40mL)と共蒸発して表題化合物を得た(980mg、98%)。

40

【0115】

ステップB: (E)-N'-(6-(2-((E)-(ジメチルアミノ)メチレン)ヒドラジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-N,N-ジメチルホルムイミドアミド

【化 2 2】



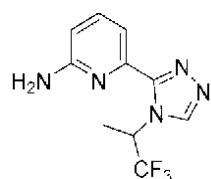
1, 1-ジメトキシ-N, N-ジメチル-メタンアミン (2.6 mL、19.7 mmol) を室温で 6-アミノピコリノヒドラジド (1.0 g、6.6 mmol) 及び MeCN (10 mL) に添加し、反応物を 75℃ で加熱し、4 時間攪拌した。反応物を室温に冷まし、濾過して表題化合物を得た (1.5 g、87%)。MS (ESI): 263.0 [M + H]⁺。

10

【0116】

ステップ C: 6-(4-(1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-アミン

【化 2 3】



20

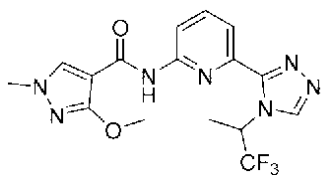
(E)-N'-(6-(2-((E)-(ジメチルアミノ)メチレン)ヒドラジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-N,N-ジメチルホルムイミドアミド (1.5 g、5.7 mmol) 及び 1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-アミン (1.4 g、12.8 mmol) を MeCN (9 mL) に溶解させた。その後、酢酸 (3 mL) を添加し、得られた混合物を密閉チューブ内で 120℃ で一晩加熱した。この時間の後、反応物を濃縮し、EtOAc に溶解させ、NaHCO₃ (飽和水溶液) で洗浄した。分離した有機相を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を無色の油として得た。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製 (EtOAc) によって表題化合物を白色の固体として得た (1.40 g、95%)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.91 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 8.4, 7.4 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 7.3, 0.8 Hz, 1H), 6.99 (五重項, J = 7.3 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 1.84 (d, J = 7.3 Hz, 3H), MS (ESI): 258.2 [M + H]⁺。

30

【0117】

ステップ D: 3-メトキシ-1-メチル-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化 2 4】



40

3-メトキシ-1-メチル-ピラゾール-4-カルボン酸 (704 mg、4.5 mmol) 及び 6-(4-(1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-アミン (1.1 g、4.5 mmol) を Et₃N (6.2 mL、45 mmol) に溶解させた。その後、無水プロピルホスホン酸 (EtOAc 中 50 wt% 以上、4.6 mL) を添加し、反応物を 80℃ で 3 時間加熱した。この時間の後、反応物を室温に冷まし、MeOH (5 mL) の添加によって失活させた。得られた固体を真空下で乾燥させて表題化合物を得た (110 mg、62%)。¹H

50

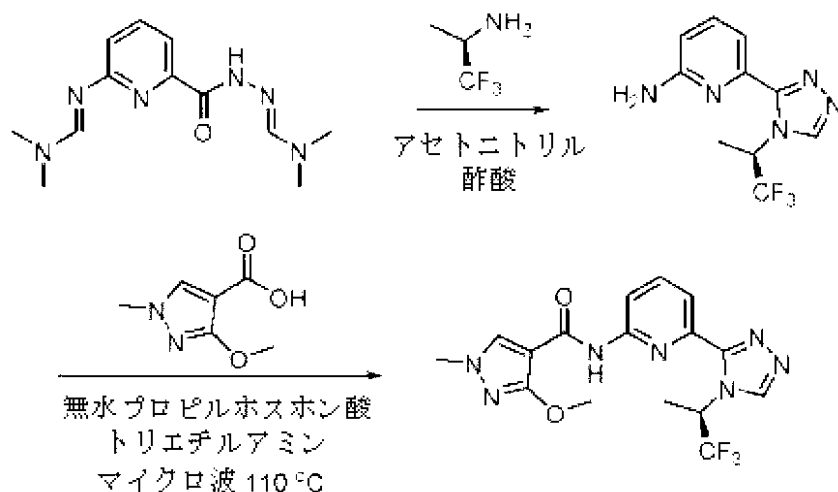
NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.17 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.39 (dd, $J=8.5, 0.8$ Hz, 1H), 8.07 (dd, $J=7.5, 0.8$ Hz, 1H), 7.80–7.94 (m, 2H), 6.74 (五重項, $J=7.2$ Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 1.81 (d, $J=7.0$ Hz, 3H)。MS (ESI): 396.1 [M+H]⁺。

【0118】

実施例 11: (R)-3-メトキシ-1-メチル-N-(6-(4-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化25】

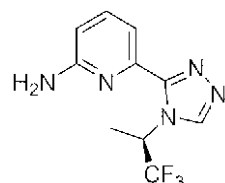
10



20

ステップ A: (R)-6-(4-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-アミン

【化26】



30

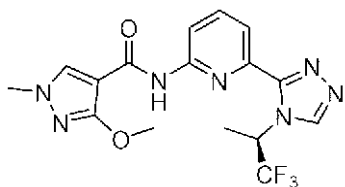
N, 6-ビス [(E)-ジメチルアミノメチレンアミノ] ピリジン-2-カルボキサミド (1.0 g、3.8 mmol) 及び (2R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-アミン (966 mg、8.5 mmol) を MeCN (9 mL) に溶解させた。その後、酢酸 (3 mL) を添加し、得られた混合物を密閉チューブ内で 120°C で一晩加熱した。この時間の後、反応物を濃縮し、EtOAc に溶解させ、NaHCO₃ (飽和水溶液) で洗浄した。分離した有機相を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して粗製表題生成物を無色の油として得た。それをシリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc 100%) によって精製して表題化合物を白色の固体として得た (860 mg、88%)。

40

【0119】

ステップ B: (R)-3-メトキシ-1-メチル-N-(6-(4-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化 27】

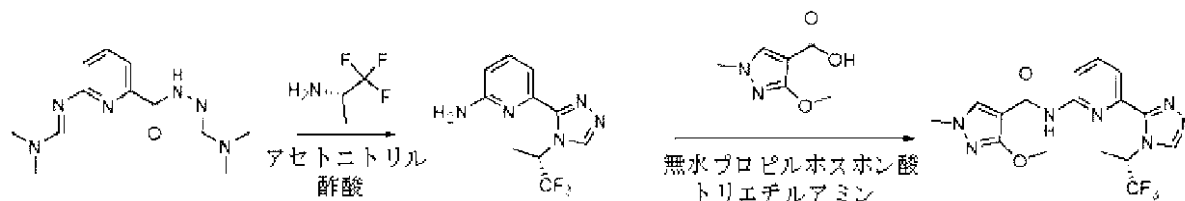


6-[(4R)-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エチル)-1,2,4-トリアゾール-3-イル]ピリジン-2-アミン(48mg、0.19mmol)と3-メトキシ-1-メチル-ピラゾール-4-カルボン酸(32mg、0.21mmol)とをEt₃N(0.3mL、2.2mmol)中に含んだ混合物に、無水プロピルホスホン酸(EtOAc中50wt%以上、0.3mL)を添加した。混合物をマイクロ波刺激によって110℃で1時間加熱した。この時間の後、混合物を少量のMeOH(約0.5mL)で失活させ、次いでそれをEtOAcと水との間で分配した。水層をEtOAcで抽出し、合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物をMeCN(約1mL)と共に細かく碎き、真空下で乾燥させて表題化合物を灰白色の固体として得た(26mg、35%)。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ ppm 9.01(s, 1H), 8.33(dd, J=8.16, 0.88Hz, 1H), 7.81-8.08(m, 3H), 6.79(五重項, J=7.22Hz, 1H), 4.10(s, 3H), 3.81(s, 3H), 1.87(d, J=7.28Hz, 3H)。MS(ESI): 396.1[M+H]⁺。

【0120】

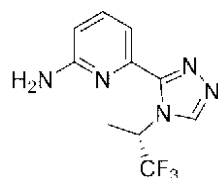
実施例12: (S)-3-メトキシ-1-メチル-N-(6-(4-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化 28】



ステップA: (S)-6-(4-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-アミン

【化 29】



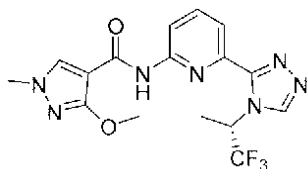
N,6-ビス[(E)-ジメチルアミノメチレンアミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(650mg、2.5mmol)及び(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-アミン(628mg、5.5mmol)をMeCN(9.0mL)に溶解させた。その後、酢酸(3.0mL)を添加し、得られた混合物を密閉チューブ内で120℃で一晩加熱した。この時間の後、反応物を濃縮し、EtOAcに溶解させ、NaHCO₃(飽和水溶液)で洗浄した。分離した有機相をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して粗生成物を無色の油として得た。シリカゲルクロマトグラフィー(EtOAc、100%)による精製によって表題化合物を白色の固体として得た(580mg、91%)。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ ppm 8.91(s, 1H), 7.57(dd, J=8.4, 7.4Hz, 1H), 7.34(dd, J=7.3, 0.8Hz, 1H)

), 6.99 (五重項, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 1H), 6.65 (dd, $J = 8.4, 0.9 \text{ Hz}$, 1H), 1.84 (d, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 3H), MS (ESI): 258.2 $[M+H]^+$ 。

【0121】

ステップB: (S)-3-メトキシ-1-メチル-N-(6-(4-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化30】



10

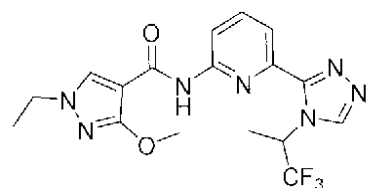
3-メトキシ-1-メチル-ピラゾール-4-カルボン酸 (515 mg、3.3 mmol) 及び (S)-6-(4-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-アミン (850 mg、3.3 mmol) を Et_3N (4.6 mL、33.0 mmol) に溶解させた。その後、無水プロピルホスホン酸 (EtOAc 中 50 wt % 以上、3.4 mL) を添加し、反応物を 80°C で 3 時間加熱した。この時間の後、反応物を室温に冷まし、 MeOH (2 mL) の添加によって失活させた。得られた固体を濾別し、真空中で乾燥させて表題化合物を白色の固体として得た (950 mg、73%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ ppm 9.01 (s, 1H), 8.33 (dd, $J = 8.16, 0.88 \text{ Hz}$, 1H), 7.81–8.08 (m, 3H), 6.79 (五重項, $J = 7.22 \text{ Hz}$, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 1.87 (d, $J = 7.28 \text{ Hz}$, 3H)。MS (ESI): 396.1 $[M+H]^+$ 。

20

【0122】

実施例 13: 1-エチル-3-メトキシ-N-(6-(4-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化31】



30

実施例 2 に記載の一般手順に従い、但し、1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸の代わりとしての 1-エチル-3-メトキシ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、及び 6-(4-イソプロピル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-アミンの代わりとしての 6-(4-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-アミンを使用して生成物を合成して、表題化合物を灰白色の固体として得た (17 mg、22%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ ppm 9.01 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 7.28 \text{ Hz}$, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.81–8.04 (m, 2H), 6.79 (五重項, $J = 7.15 \text{ Hz}$, 1H), 3.99–4.21 (m, 5H), 1.87 (d, $J = 7.28 \text{ Hz}$, 3H), 1.46 (t, $J = 7.28 \text{ Hz}$, 3H)。MS (ESI): 410.0 $[M+H]^+$ 。

40

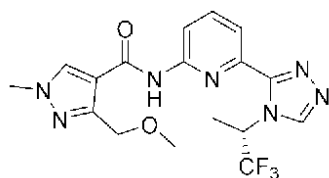
【0123】

実施例 14: ((S)-3-(メトキシメチル)-1-メチル-N-(6-(4-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-

50

イル) ピリジン-2-イル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化 3 2】

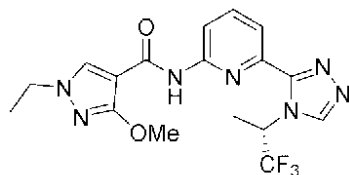


実施例 3 に記載の一般手順に従い、但し、3-エトキシ-1-メチル-ピラゾール-4-カルボン酸の代わりとしての 3-(メトキシメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、及び 6-(4-イソプロピル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-アミンの代わりとしての (S)-6-(4-(1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-アミンを使用して生成物を合成して、表題化合物を灰白色の固体として得た (27 mg、66%)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 9.00 (s, 1H), 8.22 (dd, J=8.16, 0.88 Hz, 1H), 7.81-8.13 (m, 3H), 7.16 (dt, J=14.56, 7.28 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 1.89 (d, J=7.28 Hz, 3H)。MS (ESI): 410.0 [M+H]⁺。

【0124】

実施例 15: (S)-1-エチル-3-メトキシ-N-(6-(4-(1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化 3 3】

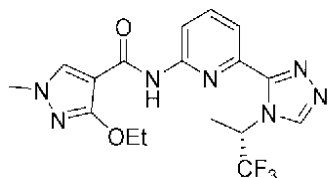


実施例 4 に記載の一般手順に従って、但し、3-(メトキシメチル)-1-メチル-ピラゾール-4-カルボン酸の代わりとしての 1-エチル-3-メトキシ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、及び 6-(4-イソプロピル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-アミンの代わりとしての (S)-6-(4-(1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-アミンを使用して生成物を合成して、表題化合物を灰白色の固体として得た (11 mg、18%)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 9.01 (s, 1H), 8.33 (dd, J=8.16, 0.88 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.84-8.03 (m, 2H), 6.79 (五重項, J=7.22 Hz, 1H), 4.00-4.15 (m, 5H), 1.87 (d, J=7.28 Hz, 3H), 1.46 (t, J=7.28 Hz, 3H)。MS (ESI): 410.2 [M+H]⁺。

【0125】

実施例 16: (S)-3-エトキシ-1-メチル-N-(6-(4-(1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化 3 4】



10

20

30

40

50

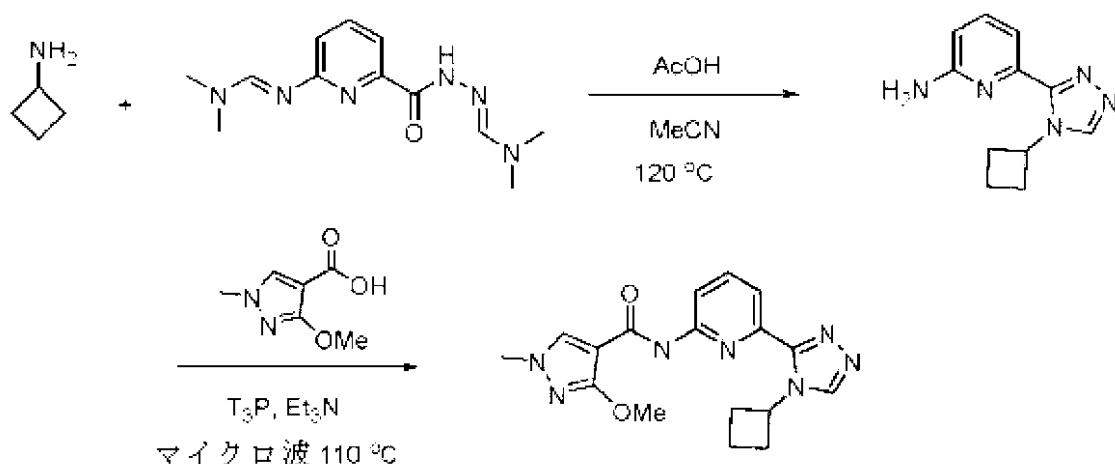
実施例 3 に記載の一般手順に従い、但し、(S)-6-(4-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-アミンを6-(4-イソプロピル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-アミンの代わりに使用して生成物を合成して、表題化合物を灰白色の固体として得た(26mg、49%)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 9.02 (s, 1H), 8.37 (dd, J=8.16, 0.88 Hz, 1H), 7.88-8.10 (m, 3H), 6.75 (五重項, J=7.22 Hz, 1H), 4.46 (dtt, J=10.54, 7.03, 7.03 Hz, 2H), 3.39, 3.39 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.88 (d, J=7.03 Hz, 3H), 1.51 (t, J=7.03 Hz, 3H)。MS (ESI): 410.2 [M+H]⁺。

10

【0126】

実施例 17: N-(6-(4-シクロブチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化 35】

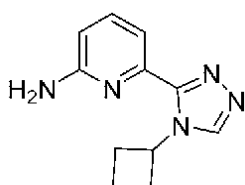


20

ステップ A: 6-(4-シクロブチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-アミン

30

【化 36】



マイクロ波チューブ内の (E)-N'-(6-(2-((E)-(ジメチルアミノ)メチレン)ヒドラジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-N,N-ジメチルホルムイミドアミド (263mg、1.00mmol) とシクロブタンアミン (171 μ L、2.00mmol) との混合物に MeCN (3mL) を添加し、続いて酢酸 (1mL) を添加した。混合物をホットプレートで 120 °C で 24 時間加熱した。この時間の後、反応物を EtOAc と飽和 NaHCO₃ との間で分配した。水層を EtOAc で抽出し、合わせた有機抽出物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。生成物を、100% EtOAc で溶離させる順相カラムクロマトグラフィーによって精製して表題化合物を得た (188mg、87%)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.79 (s, 1H), 7.55 (dd, J=8.28, 7.53 Hz, 1H), 7.17 (d, J=7.28 Hz, 1H), 6.64 (d, J=8.28 Hz, 1H), 5.38-5.59 (m, 1H), 2.48-2.67 (m, 2H), 2.39 (五重項 d, J=9.57, 9.57, 9.57, 2.64 Hz, 2H), 1.79-1.99 (m

40

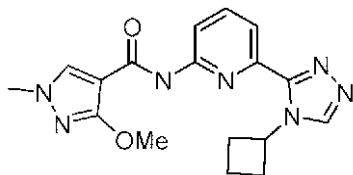
50

, 2 H)。MS (ESI) : 216.0 [M+H]⁺。

【0127】

ステップB : N-(6-(4-シクロブチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化37】



10

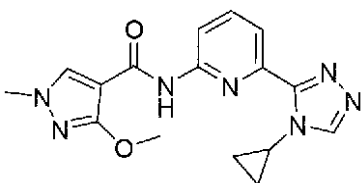
実施例3に記載の一般手順に従い、但し、3-エトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸の代わりとしての3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、及び6-(4-イソプロピル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-アミンの代わりとしての6-(4-シクロブチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-アミンを使用して生成物を合成して、表題化合物を灰白色の固体として得た(18mg、27%)。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 8.88 (s, 1H), 8.34 (d, J=8.28Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.96 (t, J=8.03Hz, 1H), 7.82 (d, J=7.53Hz, 1H), 5.44 (五重項, J=8.53Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.59-2.73 (m, 2H), 2.42-2.59 (m, 2H), 1.86-2.15 (m, 2H)。MS (ESI) : 354.1 [M+H]⁺。

20

【0128】

実施例18 : N-(6-(4-シクロプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化38】



30

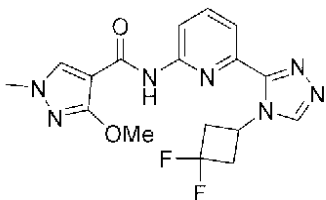
実施例17に記載の一般手順に従い、但し、ステップAでシクロプロパミンをシクロブタンアミンの代わりに使用して生成物を合成して、表題化合物を灰白色の固体として得た(10mg、17%)。¹H NMR (500MHz, MeOD) δ ppm 8.63 (s, 1H), 8.34 (d, J=8.55Hz, 1H), 7.89-8.17 (m, 2H), 7.81 (d, J=7.32Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.86-3.94 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 1.12-1.24 (m, 2H), 0.92-1.12 (m, 2H)。MS (ESI) : 340.1 [M+H]⁺。

40

【0129】

実施例19 : N-(6-(4-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化 3 9】

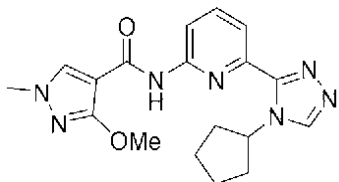


実施例 17 に記載の一般手順に従い、但し、ステップ A で 3, 3-ジフルオロシクロブタン-1-アミンをシクロブタンアミンの代わりに使用して生成物を合成して、表題化合物を灰白色の固体として得た (14 mg、最後のステップで 24%)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.93 (s, 1H), 8.36 (dd, J = 8.16, 0.88 Hz, 1H), 7.76–8.08 (m, 3H), 5.32–5.70 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.00–3.40 (m, 4H)。MS (ESI): 390.0 [M+H]⁺。

【0130】

実施例 20: N-(6-(4-シクロペンチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化 4 0】

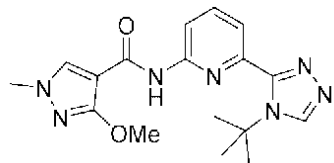


実施例 17 に記載の一般手順に従い、ステップ A でシクロペンタンアミンをシクロブタンアミンの代わりに使用して生成物を合成して、表題化合物を灰白色の固体として得た (22 mg、最後のステップで 40%)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.80 (s, 1H), 8.34 (d, J = 8.28 Hz, 1H), 7.90–8.13 (m, 2H), 7.81 (d, J = 7.53 Hz, 1H), 5.47 (五重項, J = 7.09 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.28–2.47 (m, 2H), 1.54–2.12 (m, 6H)。MS (ESI): 368.0 [M+H]⁺。

【0131】

実施例 21: N-(6-(4-(tert-ブチル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化 4 1】

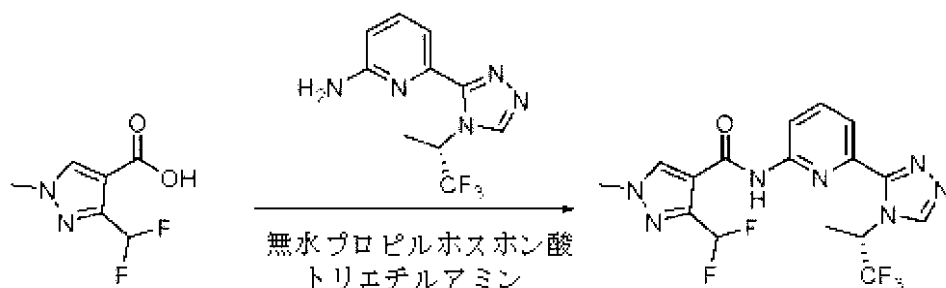


実施例 17 に記載の一般手順に従い、但し、ステップ A で 2-メチルプロパン-2-アミンをシクロブタンアミンの代わりに使用して生成物を合成して、表題化合物を淡黄色の固体として得た (17 mg、最後のステップで 48%)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.76 (s, 1H), 8.39 (d, J = 8.28 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.98 (t, J = 8.03 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.53 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 1.68 (s, 9H)。MS (ESI): 356.2 [M+H]⁺。

【0132】

実施例22：(S)-3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-N-(6-(4-(1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化42】



10

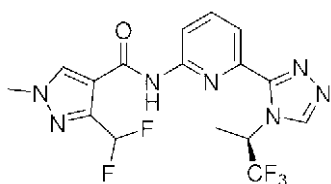
3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-ピラゾール-4-カルボン酸(75mg、0.43mmol)及び(S)-6-(4-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-アミン(110mg、0.43mmol)をEt₃N(0.60mL、4.3mmol)に溶解させた。その後、無水プロピルホスホン酸(EtOAc中50wt%以上、0.44mL)を添加し、反応物を80℃で3時間加熱した。この時間の後、反応物を室温に冷まし、MeOH(2mL)の添加によって失活させた。得られた固体を濾別し、真空中で乾燥させて表題化合物を白色の固体として得た(150mg、85%)。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ ppm 9.01(s, 1H), 8.30-8.38(m, 1H), 8.18-8.26(m, 1H), 7.92-8.05(m, 2H), 7.05-7.41(m, 2H), 4.02(s, 3H), 1.85-1.94(m, 3H)。MS(ESI): 416.0 [M+H]⁺。

20

【0133】

実施例23：(R)-3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-N-(6-(4-(1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化43】



30

3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-ピラゾール-4-カルボン酸(68mg、0.39mmol)及び6-[4-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエチル]-1,2,4-トリアゾール-3-イル]ピリジン-2-アミン(100mg、0.39mmol)をEt₃N(0.54mL、3.9mmol)に溶解させた。その後、無水プロピルホスホン酸(EtOAc中50wt%以上、0.4mL)を添加し、反応物を80℃で3時間加熱した。この時間の後、反応物を室温に冷まし、MeOH(2mL)の添加によって失活させた。得られた固体を濾別し、真空中で乾燥させて表題化合物を得た(92mg、57%)。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ ppm 9.01(s, 1H), 8.30-8.38(m, 1H), 8.18-8.26(m, 1H), 7.92-8.05(m, 2H), 7.05-7.41(m, 2H), 4.02(s, 3H), 1.85-1.94(m, 3H)。MS(ESI): 416.0 [M+H]⁺。

40

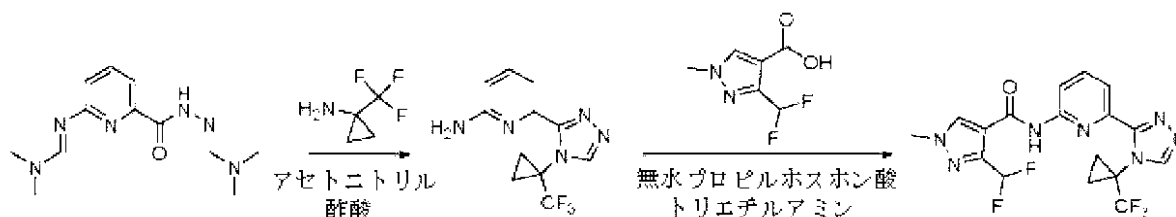
【0134】

実施例24：3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-N-(6-(4-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリ

50

ジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

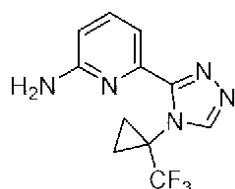
【化44】



ステップA：6-(4-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-アミン

10

【化45】



N, 6-ビス[(E)-ジメチルアミノメチレンアミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (1.0 g、3.8 mmol) 及び 1-(トリフルオロメチル)シクロプロパンアミン (954 mg、0.20 mL、7.6 mmol) を MeCN (6 mL) に溶解させた。その後、酢酸 (2 mL) を添加し、得られた混合物を密閉チューブ内で 120℃ で一晩加熱した。この時間の後、反応物を濃縮し、EtOAc に溶解させ、NaHCO₃ (飽和水溶液) で洗浄した。分離した有機相を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して粗生成物を無色の油として得た。シリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc) による精製によって表題化合物を白色の固体として得た (223 mg、22%)。MS (ESI) : 270.1 [M+H]⁺。

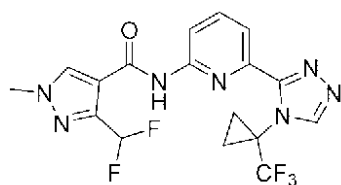
20

【0135】

ステップB：3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-N-(6-(4-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

30

【化46】



3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-ピラゾール-4-カルボン酸 (65 mg、0.37 mmol) 及び 6-[4-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]ピリジン-2-アミン (100 mg、0.37 mmol) を Et₃N (0.50 mL、3.7 mmol) に溶解させた。その後、無水プロピルホスホン酸 (EtOAc 中 50 wt % 以上、0.4 mL) を添加し、反応物を 80℃ で 3 時間加熱した。この時間の後、反応物を室温に冷まし、MeOH (2 mL) の添加によって失活させた。得られた固体を濾別し、真空下で乾燥させて表題化合物を得た (100 mg、63%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.85 (br s, 1H), 8.44 (dd, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.09 (dd, J = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.88 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.70-7.03 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 1.77-1.90 (m, 2H), 1.47-1.59 (m, 2H)。MS (ESI)

40

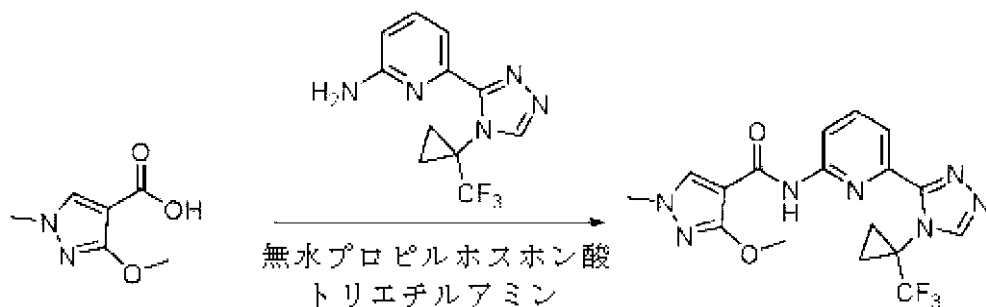
50

) : 428.0 [M+H]⁺。

【0136】

実施例25：3-メトキシ-1-メチル-N-(6-(4-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化47】



10

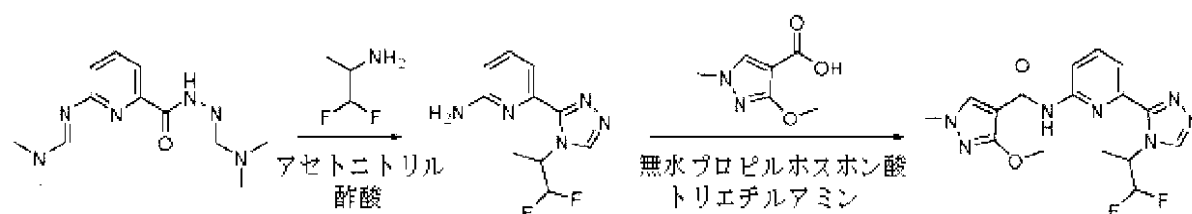
3-メトキシ-1-メチル-ピラゾール-4-カルボン酸 (70 mg、0.45 mmol) 及び 6-[4-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]-1,2,4-トリアゾール-3-イル]ピリジン-2-アミン (120 mg、0.45 mmol) を Et₃N (618 μL、4.5 mmol) に溶解させた。その後、無水プロピルホスホン酸 (EtOAc 中 50 wt % 以上、0.45 mL) を添加し、反応物を 80 °C で 3 時間加熱した。この時間の後、反応物を室温に冷まし、MeOH (2 mL) の添加によって失活させた。得られた固体を濾別し、真空下で乾燥させて表題化合物を得た (110 mg、61%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.17 (s, 1H), 8.41 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.98–8.03 (m, 1H), 7.81–7.88 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.77–3.77 (m, 1H), 1.76–1.85 (m, 2H), 1.48–1.57 (m, 2H)。MS (ESI): 408.0 [M+H]⁺。

20

【0137】

実施例26：N-(6-(4-(1,1-ジフルオロプロパン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化48】

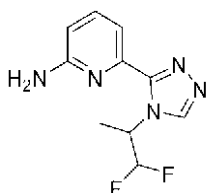


30

ステップA：6-(4-(1,1-ジフルオロプロパン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-アミン

40

【化49】



N,6-ビス[(E)-ジメチルアミノメチレンアミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (600 mg、2.3 mmol) 及び 1,1-ジフルオロプロパン-2-アミン塩酸塩 (435 mg、3.3 mmol) を MeCN (6 mL) 及び酢酸 (2 mL) の溶液に溶解

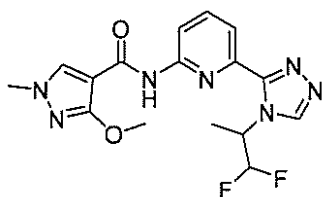
50

させた。反応物を密閉チューブ内で120℃で一晩加熱した。この時間の後、反応物を室温に冷まし、真空中で濃縮した。反応物をEtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃ (×2)で洗浄した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc 100%) による精製によって表題化合物を白色の固体として得た (510mg、93%)。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 8.77 (s, 1H), 7.48–7.63 (m, 1H), 7.29 (dd, J=7.4, 0.9Hz, 1H), 6.56–6.72 (m, 1H), 5.95–6.41 (m, 2H), 1.68 (d, J=7.3Hz, 3H)。MS (ESI): 240.0 [M+H]⁺。

【0138】

ステップB: N-(6-(4-(1, 1-ジフルオロプロパン-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化50】

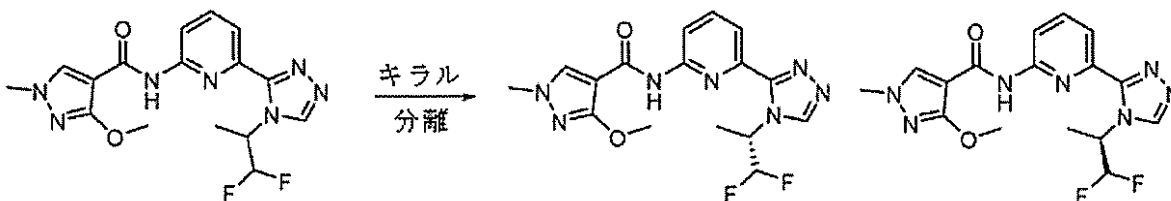


3-メトキシ-1-メチル-ピラゾール-4-カルボン酸 (104mg、0.67mmol) 及び6-[4-(2, 2-ジフルオロ-1-メチル-エチル)-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]ピリジン-2-アミン (160mg、0.67mmol) をEt₃N (0.93mL、6.69mmol) に溶解させた。その後、無水プロピルホスホン酸 (EtOAc中50wt%以上、0.7mL) を添加し、反応物を80℃で3時間加熱した。この時間の後、反応物を室温に冷まし、MeOH (2mL) の添加によって失活させた。得られた固体を濾別し、真空中で乾燥させて表題化合物を白色の固体として得た (83mg、33%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 9.11 (s, 1H), 8.41 (td, J=8.2, 1.0Hz, 2H), 8.06 (dd, J=7.7, 0.9Hz, 1H), 7.85–7.91 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 6.17–6.49 (m, 1H), 5.80–5.93 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 1.73 (d, J=7.3Hz, 3H)。MS (ESI): 378.0 [M+H]⁺。

【0139】

実施例27及び実施例28: (S)-N-(6-(4-(1, 1-ジフルオロプロパン-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、及び(R)-N-(6-(4-(1, 1-ジフルオロプロパン-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化51】



N-(6-(4-(1, 1-ジフルオロプロパン-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドをキラル分取SFC (CHIRALPAK AS-H、5μ

m、30×250mmのカラムを使用し、CO₂中で(Et₂NHを0.1%含有する)30%のMeOHを移動相として流速100mL/分、ABPR 120bar、MBPR 40psiで使用する)によって精製して、溶離順に下記を得た:

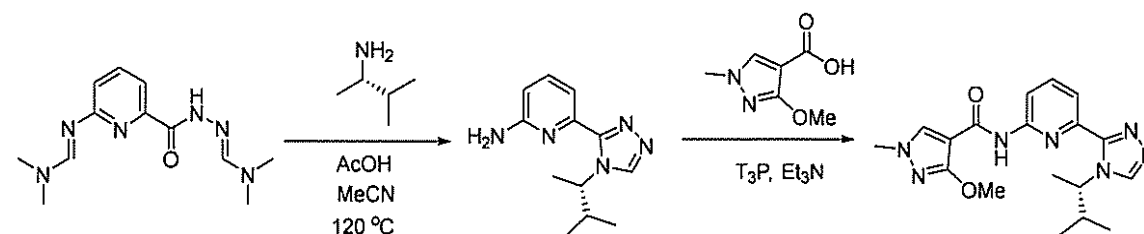
実施例27(絶対立体化学は任意に割り当てた)(11mg、37%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 9.11(s, 1H), 8.41(td, J=8.2, 1.0Hz, 2H), 8.06(dd, J=7.7, 0.9Hz, 1H), 7.85–7.91(m, 1H), 7.83(s, 1H), 6.17–6.49(m, 1H), 5.80–5.93(m, 1H), 4.10(s, 3H), 3.81(s, 3H), 1.73(d, J=7.3Hz, 3H)。MS(ESI): 378.0 [M+H]⁺。

実施例28(絶対立体化学は任意に割り当てた)(12mg、40%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 9.11(s, 1H), 8.41(td, J=8.2, 1.0Hz, 2H), 8.06(dd, J=7.7, 0.9Hz, 1H), 7.85–7.91(m, 1H), 7.83(s, 1H), 6.17–6.49(m, 1H), 5.80–5.93(m, 1H), 4.10(s, 3H), 3.81(s, 3H), 1.73(d, J=7.3Hz, 3H)。MS(ESI): 378.0 [M+H]⁺。

【0140】

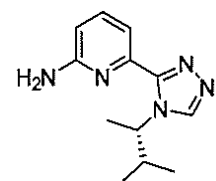
実施例29:(S)-3-メトキシ-1-メチル-N-(6-(4-(3-メチルブタン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化52】



ステップA:(S)-6-(4-(3-メチルブタン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-アミン

【化53】

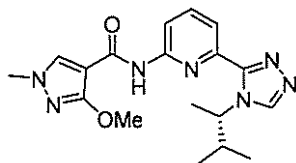


マイクロ波チューブ内の(E)-N'-(6-(2-((E)-(ジメチルアミノ)メチレン)ヒドラジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-N,N-ジメチルホルムイミドアミド(1.05g、4.00mmol)と(S)-3-メチルブタン-2-アミン(1.05mL、9.06mmol)との混合物にMeCN(6mL)を添加し、続いて酢酸(2mL)を添加した。混合物をホットプレートで120℃で24時間加熱した。この時間の後、反応物をEtOAcと飽和NaHCO₃との間で分配した。分離した水層をEtOAcで抽出し、合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。生成物を、EtOAc/EtOH(3/1)で溶離させる順相カラムクロマトグラフィーによって精製して表題化合物を得た(802mg、87%)。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ ppm 8.73(s, 1H), 7.57(dd, J=8.28, 7.53Hz, 1H), 7.17(d, J=7.03Hz, 1H), 6.65(d, J=8.03Hz, 1H), 5.08–5.34(m, 1H), 1.96–2.11(m, 1H), 1.55(d, J=6.78Hz, 3H), 3.09–0.97(m, 3H), 0.67–0.78(m, 3H)。MS(ESI): 232.0 [M+H]⁺。

【0141】

ステップ B: ((S)-3-メトキシ-1-メチル-N-(6-(4-(3-メチルブタン-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化 5 4】

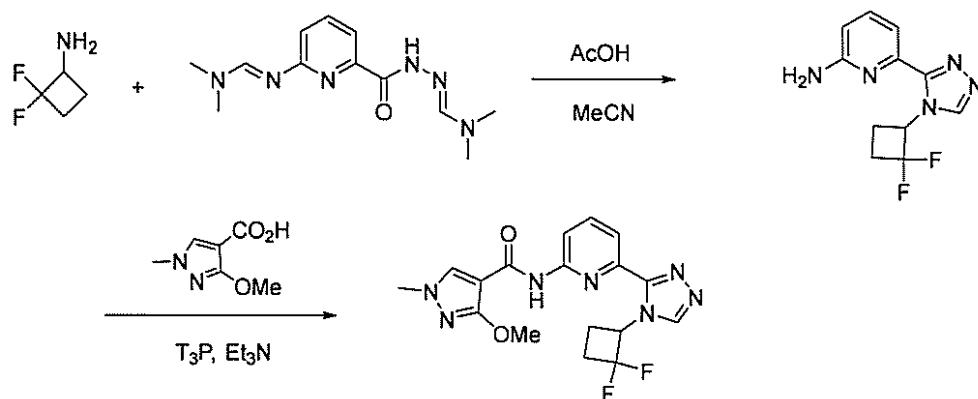


実施例 3 に記載の一般手順に従い、但し、3-エトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸の代わりとしての 3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、及び 6-(4-イソプロピル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-アミンの代わりとしての ((S)-6-(4-(3-メチルブタン-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-アミン) を使用して生成物を合成して、表題化合物を灰白色の固体として得た (50 mg、55%)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.84 (s, 1H), 8.35 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 7.92–8.07 (m, 2H), 7.81 (d, J = 7.28 Hz, 1H), 5.12–5.34 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.08–2.27 (m, 1H), 1.60 (d, J = 7.03 Hz, 3H), 1.04 (d, J = 6.78 Hz, 3H), 0.86 (d, J = 6.78 Hz, 3H)。MS (ESI): 370.0 [M+H]⁺。

【0142】

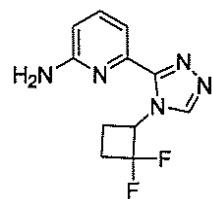
実施例 30: N-(6-(4-(2,2-ジフルオロシクロブチル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化 5 5】



ステップ A: 6-(4-(2,2-ジフルオロシクロブチル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-アミン

【化 5 6】



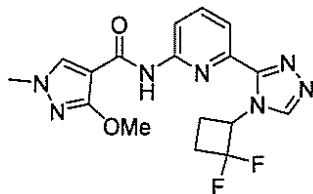
((E)-N'-(6-(2-((E)-(ジメチルアミノ)メチレン)ヒドラジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-N,N-ジメチルホルムイミドアミド (501 mg、1.91 mmol) と 2,2-ジフルオロシクロブタン-1-アミン塩酸塩 (558 mg、3.89 mmol) との混合物に MeCN (3 mL) 及び酢酸 (1 mL) を添加し

、反応物をホットプレートで120℃で24時間加熱した。この時間の後、反応物を室温に冷まし、EtOAcとNaHCO₃（飽和水溶液）との間で分配した。水層をEtOAcで抽出し、合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で蒸発した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって、EtOAcを溶離液として使用して精製して、表題化合物を得た（203mg、42%）。MS（ESI）：252.0 [M+H]⁺。

【0143】

ステップB：N-（6-（4-（2,2-ジフルオロシクロブチル）-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル）ピリジン-2-イル）-3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化57】

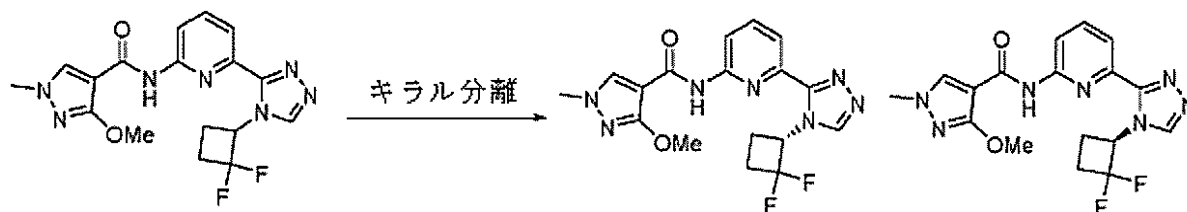


実施例3に記載の一般手順に従い、但し、3-エトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸の代わりとしての3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、及び6-（4-イソプロピル-1,2,4-トリアゾール-3-イル）ピリジン-2-アミンの代わりとしての6-（4-（2,2-ジフルオロシクロブチル）-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル）ピリジン-2-アミンを使用して生成物を合成して、表題化合物を灰白色の固体として得た（19mg、34%）。¹H NMR（400MHz, MeOD）δ ppm 8.95（d, J=2.01Hz, 1H）, 8.38（d, J=8.53Hz, 1H）, 7.91-8.09（m, 2H）, 7.86（d, J=7.28Hz, 1H）, 6.07-6.39（m, 1H）, 4.10（s, 3H）, 3.81（s, 3H）, 2.42-2.80（m, 4H）。MS（ESI）：390.0 [M+H]⁺。

【0144】

実施例31及び実施例32：（S）-N-（6-（4-（2,2-ジフルオロシクロブチル）-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル）ピリジン-2-イル）-3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、及び（R）-N-（6-（4-（2,2-ジフルオロシクロブチル）-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル）ピリジン-2-イル）-3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化58】



N-〔6-〔4-（2,2-ジフルオロシクロブチル）-1,2,4-トリアゾール-3-イル〕-2-ピリジル〕-3-メトキシ-1-メチル-ピラゾール-4-カルボキサミド（34mg、0.087mmol、実施例30からのもの）をキラルHPLC（CHIRALPAK AD-H、5μm、30×250mmのカラムを使用し、CO₂中でEt₂NH0.1%で25%のMeOHを溶離液として流速100mL/分、ABPR 120bar、MBPR 40psiで使用する）によって分離して下記を得た：

実施例31（絶対立体化学は任意に割り当てた）（11mg、32%）：¹H NMR（400MHz, MeOD）δ ppm 8.97（d, J=1.76Hz, 1H）, 8

10

20

30

40

50

. 39 (d, $J = 8.28 \text{ Hz}$, 1H), 7.91–8.08 (m, 2H), 7.87 (d, $J = 7.53 \text{ Hz}$, 1H), 6.10–6.47 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.42–2.84 (m, 4H). (ESI): 390.1 $[M+H]^+$.

実施例 32 (絶対立体化学は任意に割り当てた) (8mg, 24%): ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 8.96 (d, $J = 1.76 \text{ Hz}$, 1H), 8.38 (d, $J = 7.78 \text{ Hz}$, 1H), 7.93–8.08 (m, 2H), 7.86 (d, $J = 7.28 \text{ Hz}$, 1H), 6.14–6.44 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.41–2.81 (m, 4H). (ESI): 390.1 $[M+H]^+$.

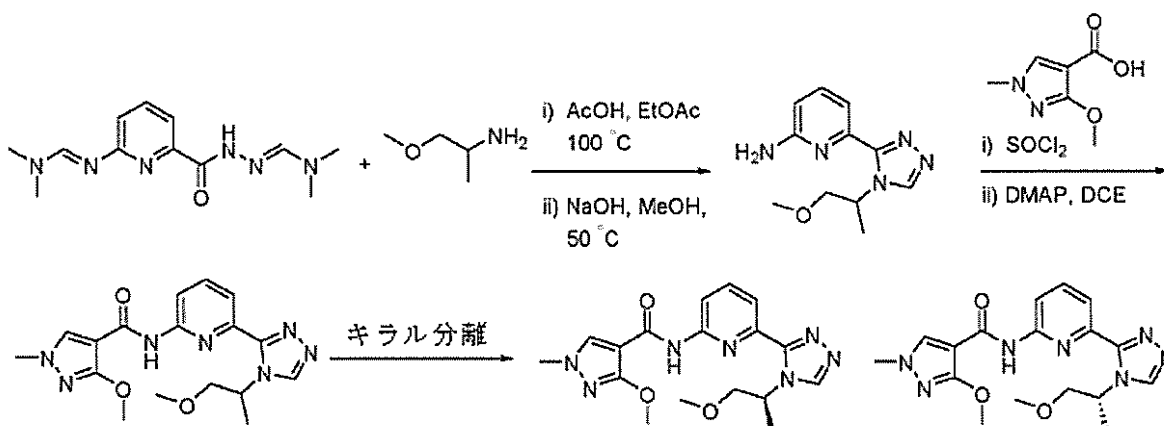
10

【0145】

実施例 33 及び実施例 34: (S)-3-メトキシ-N-(6-(4-(1-メトキシプロパン-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、及び (R)-3-メトキシ-N-(6-(4-(1-メトキシプロパン-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化59】

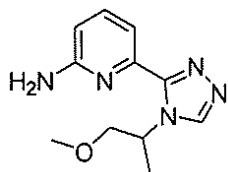
20



30

ステップ A: 6-(4-(1-メトキシプロパン-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-アミン

【化60】



1-メトキシプロパン-2-アミン (0.12 mL, 1.14 mmol) 及び N-[(E)-ジメチルアミノメチレンアミノ]-6-[(Z)-ジメチルアミノメチレンアミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (300 mg, 1.14 mmol) を MeCN (7.5 mL) と酢酸 (4.5 mL) との混合物の中を含む溶液を 90 °C で 20 時間加熱した。この時間の後、得られた淡黄色の溶液を減圧下で濃縮した。残った黄色の油を MeOH に溶解させ、水酸化ナトリウム (120 mg, 3.0 mmol) を添加し、得られた橙色の反応混合物を 50 °C で 2 時間加熱した。この時間の後、揮発性物質を除去し、得られた残渣を分取 HPLC (Sunfire Prep C18 OBD, 5 μm , 30 $\times$ 50 mm のカラムを使用し、移動相として TFA 0.1% の水 100% (初期条件) から水 80% / MeCN 20% までを 20 分掛けて流速 50 mL / 分で使用する) によって精製して表題化合物を得た (156 mg, 68%)。 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 9.17 (s, 1H), 7.78 (dd, $J = 7.3, 8.8 \text{ Hz}$, 1H), 7

40

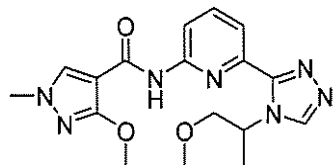
50

. 29 (dd, $J=0.8, 7.3$ Hz, 1H), 6.90 (dd, $J=0.8, 8.8$ Hz, 1H), 5.45 (ダブル五重項, $J=4.1, 6.9$ Hz, 1H), 3.76–3.63 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 1.60 (d, $J=7.0$ Hz, 3H)。MS (ESI): 234.1 $[M+H]^+$ 。

【0146】

ステップB: rac-3-メトキシ-N-(6-(4-(1-メトキシプロパン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化61】

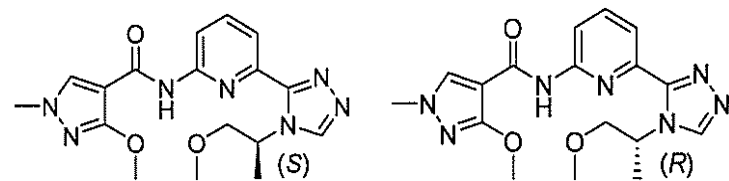


6-[4-(2-メトキシ-1-メチル-エチル)-1,2,4-トリアゾール-3-イル]ピリジン-2-アミン (80 mg, 0.35 mmol) と DMA P (4 mg, 0.03 mmol) とを DCE (2 mL) 及び DIPEA (240 μ L, 1.37 mmol) の中含む溶液に、3-メトキシ-1-メチル-ピラゾール-4-カルボニルクロリド (対応する酸クロリドを塩化チオニル中で15分間加熱すること及び揮発性物質の除去によって得られたもの) (180 mg, 1.0 mmol) を室温で添加した。反応物を室温で30分間攪拌し、この時間の後、混合物を減圧下で濃縮した。生成物を分取HPLC (X Terra Prep RP18 OBD, 10 μ m, 50 $\times$ 250 mmのカラムを使用し、移動相として (0.1%のTFAを含有する) 水/MeCNを90/10から10/90まで流速50 mL/分で使用する) によって精製して表題化合物を得た (10 mg, 8%)。 1 H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 9.20 (br s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.29 (dd, $J=1.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.93–7.88 (m, 2H), 7.87–7.82 (m, 1H), 5.59 (ダブル五重項, $J=4.5, 6.8$ Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.74–3.70 (m, 1H), 3.70–3.65 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 1.56 (d, $J=7.0$ Hz, 3H)。MS (ESI): 372.2 $[M+H]^+$ 。

【0147】

ステップC: (S)-3-メトキシ-N-(6-(4-(1-メトキシプロパン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、及び (R)-3-メトキシ-N-(6-(4-(1-メトキシプロパン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。

【化62】



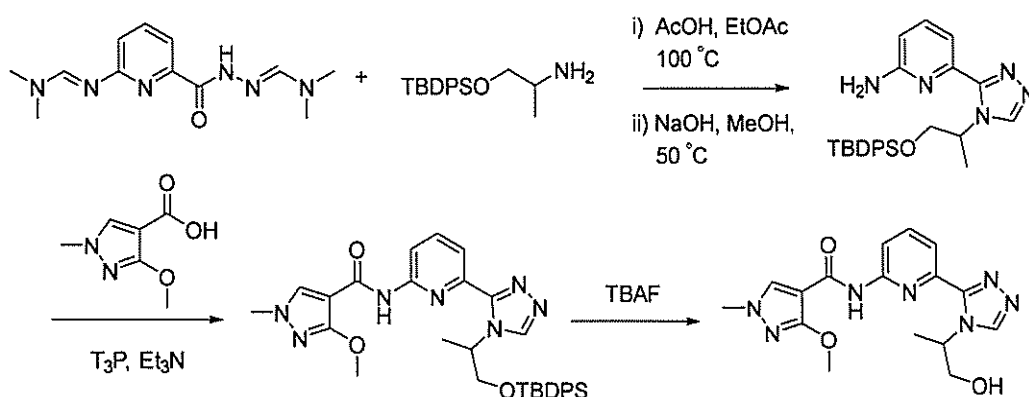
3-メトキシ-N-(6-(4-(1-メトキシプロパン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (10 mg) を SFC (Chiralpak IG, 5 μ m, 30 $\times$ 250 mmのカラムを使用し、 CO_2 中で Et_2NH 0.1% で40%のMeOHを移動相として流速100 mL/分、ABPR 120 bar、MBPR 40 psiで使用する) によって精製して、溶離順に: (S)-3-メトキシ-N-(6-(4-(1-メ

トキシプロパン-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (4 mg、0.01 mmol、3%；立体化学は任意に割り当てた)、及び (R)-3-メトキシ-N-(6-(4-(1-メトキシプロパン-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (4 mg、0.01 mmol、3%；立体化学は任意に割り当てた)を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 9.20 (br s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.29 (dd, J=1.0, 8.0 Hz, 1H), 7.93-7.88 (m, 2H), 7.87-7.82 (m, 1H), 5.59 (ダブル五重項, J=4.5, 6.8 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.74-3.70 (m, 1H), 3.70-3.65 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 1.56 (d, J=7.0 Hz, 3H)。MS (ESI): 372.2 [M+H]⁺。

【0148】

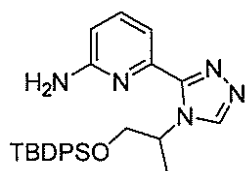
実施例 35: rac-N-(6-(4-(1-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化63】



ステップ A: 6-(4-(1-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)プロパン-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-アミン

【化64】

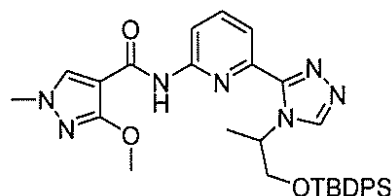


1-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)プロパン-2-アミン (2.5 g、8.0 mmol) 及び N-[(E)-ジメチルアミノメチレンアミノ]-6-[(Z)-ジメチルアミノメチレンアミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (2.1 g mg、1.14 mmol) を MeCN (24 mL) と酢酸 (8 mL) との混合物の中に入れた溶液を 2 つの等しいバッチに分けて biotage マイクロ波で 120 °C で 1 時間加熱した。得られた淡黄色の溶液を減圧下で濃縮し、残った黄色の油を EtOAc (100 mL) に溶解させ、飽和 NaHCO₃ (2 × 20 mL) で洗浄した。有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗製油を MeOH (70 mL) に溶解させ、水酸化ナトリウム (840 mg、21.0 mmol) を添加し、得られた橙色の反応混合物を 70 °C で 6 時間加熱した。揮発性物質を除去し、得られた残渣をさらに精製することなく次のステップに使用した。

【0149】

ステップ B: N-(6-(4-(1-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)プロパン-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-

イル) - 3 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド
【化 6 5】



反応バイアル内の 6 - [4 - [2 - [t e r t - ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ
- 1 - メチル - エチル] - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル] ピリジン - 2 - アミン
(6 0 0 m g 、 1 . 3 1 m m o l) と 3 - メトキシ - 1 - メチル - ピラゾール - 4 - カル
ボン酸 (4 1 0 m g 、 2 . 6 m m o l) との混合物に E t ₃ N (3 . 6 m L 、 2 6 m m o
l) 及び無水プロピルホスホン酸 (E t O A c 中 5 0 w t % 以上、 4 m L) を添加し、混
合物を 8 0 ° C で 4 時間加熱した。この時間の後、反応物を M e O H で失活させ、 M e O H
/ M e C N との共蒸発を数回行った。粗残渣を飽和 N a H C O ₃ と E t O A c との間で分
配した。有機層を分離し、 N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して表題化
合物を得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。

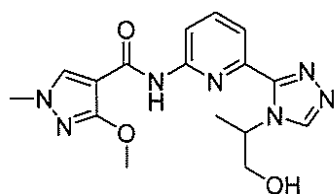
10

【 0 1 5 0 】

ステップ C : r a c - N - (6 - (4 - (1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 4 H
- 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - メトキシ - 1 - メ
チル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド

20

【化 6 6】



N - [6 - [4 - [2 - [t e r t - ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ - 1 - メチル
- エチル] - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル] - 2 - ピリジル] - 3 - メトキシ -
1 - メチル - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (2 2 2 m g 、 0 . 3 7 m m o l) の T H
F (4 m L) 溶液に T B A F (1 M 、 0 . 4 1 m L) の溶液を 0 ° C で添加した。 1 5 分後
、反応物を飽和 N a H C O ₃ 溶液の添加によって失活させた。その後、 E t O A c を添加
し、生成物を水層と有機層との間で拡散させた。濾過によって表題化合物を白色の固体と
して単離した (7 2 m g 、 5 4 %) 。 ¹ H N M R (4 0 0 M H z , M e O D) δ p p
m 8 . 8 2 (s , 1 H) , 8 . 3 2 (d d , J = 0 . 9 , 8 . 4 H z , 1 H) , 8 . 0
1 (s , 1 H) , 7 . 9 8 (d d , J = 7 . 5 , 8 . 3 H z , 1 H) , 7 . 8 2 (d d ,
J = 0 . 9 , 7 . 7 H z , 1 H) , 5 . 4 8 - 5 . 3 9 (m , 1 H) , 4 . 1 1 (s , 3
H) , 3 . 9 7 - 3 . 8 6 (m , 2 H) , 3 . 8 1 (s , 3 H) , 1 . 6 4 (d , J = 7
. 0 H z , 3 H) 。 M S (E S I) : 3 5 8 . 2 [M + H] ⁺ 。

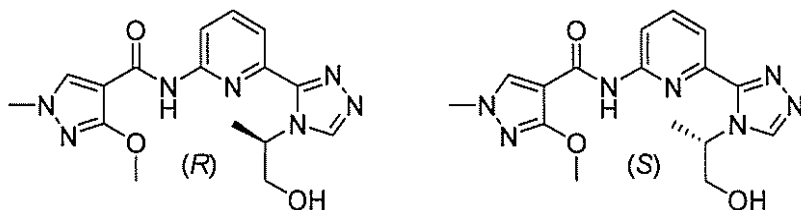
30

40

【 0 1 5 1 】

実施例 3 6 及び実施例 3 7 : (R) - N - (6 - (4 - (1 - ヒドロキシプロパン - 2
- イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - メ
トキシ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、及び (S) - N - (6 -
(4 - (1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 -
イル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カル
ボキサミド

【化 6 7】

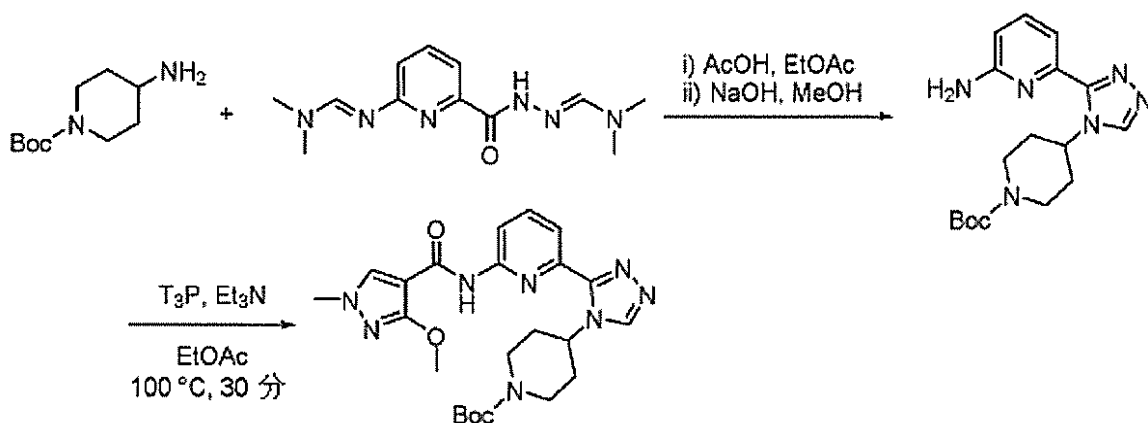


rac-N-(6-(4-(1-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4H-1,2,4-
 トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-1-メチル-1H-
 ピラゾール-4-カルボキサミド (16 mg) を SFC (Chiralpak OX-H
 、5 μ m、30 $\times$ 250 mm のカラムを使用し、CO₂ 中で Et₂NH 0.1% で 45%
 の MeOH を移動相として流速 100 mL/分、ABPR 120 bar、MBPR 4
 0 psi で使用する) によって精製して、溶離順に：(R)-N-(6-(4-(1-ヒ
 ドロキシプロパン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン
 -2-イル)-3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (8
 mg、立体化学は任意に割り当てた)、及び (S)-N-(6-(4-(1-ヒドロキシ
 プロパン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イ
 ル)-3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (8 mg、立
 体化学は任意に割り当てた) を得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm
 8.82 (s, 1H), 8.32 (dd, J = 0.9, 8.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 7.5, 8.3 Hz, 1H), 7.82 (dd,
 J = 0.9, 7.7 Hz, 1H), 5.48–5.39 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.97–3.86 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.64 (d, J = 7.
 0 Hz, 3H)。MS (ESI) : 358.2 [M+H]⁺。

【0152】

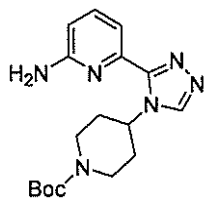
実施例 38 : 4-(3-(6-(3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-
 カルボキサミド)ピリジン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)
 ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

【化 6 8】



ステップ A : 4-(3-(6-アミノピリジン-2-イル)-4H-1,2,4-トリア
 ズール-4-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

【化 6 9】



10

20

30

40

50

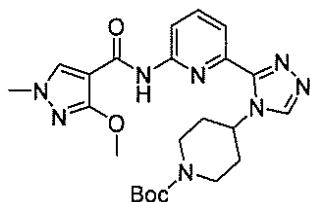
4-アミノピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (916 mg、4.6 mmol) 及び *N*-[(*E*)-ジメチルアミノメチレンアミノ]-6-[(*Z*)-ジメチルアミノメチレンアミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (1.0 g、3.8 mmol) を MeCN (24 mL) と酢酸 (8 mL) との混合物の中に入れた溶液を2つの等しいバッチに分けて *bio*tag マイクロ波で 100 °C で 1 時間加熱した。得られた淡黄色の溶液を減圧下で濃縮し、残った黄色の油を EtOAc (100 mL) に溶解させ、飽和 NaHCO₃ (2 × 20 mL) で洗浄した。有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られた粗製油を MeOH (70 mL) に溶解させ、水酸化ナトリウム (470 mg、12 mmol) を添加し、得られた橙色の反応混合物を 70 °C で 1 時間で加熱した。揮発性物質を除去し、得られた残渣をさらに精製することなく次のステップに使用した。

10

【0153】

ステップ B: 4-(3-(6-(3-メトキシ-1-メチル-1*H*-ピラゾール-4-カルボキサミド)ピリジン-2-イル)-4*H*-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル

【化70】



20

3-メトキシ-1-メチル-1*H*-ピラゾール-4-カルボン酸 (136 mg、0.9 mmol)、4-(3-(6-アミノピリジン-2-イル)-4*H*-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (250 mg、0.7 mmol)、Et₃N (0.80 mL、5.8 mmol) 及び無水プロピルホスホン酸 (EtOAc 中 50 wt % 以上、0.5 mL) の EtOAc (0.5 mL) 溶液を *bio*tag マイクロ波で 100 °C で 1 時間加熱した。この時間の後、反応物を MeOH (5 mL) の添加によって失活させた。その後、シリカゲル (2 g) を添加し、揮発性物質を除去した。カラムクロマトグラフィー (12 g、SiO₂、(5 % の NH₄OH を含有する) DCM 中 0 ~ 15 % の MeOH を溶離液として使用する)、及びそれに続く質量分析 HPLC 精製 (5 ~ 65 % の MeCN を含む H₂O (4 % の NH₄OH を含有する) を溶離液として使用する) を行って表題化合物を得た (28 mg、8 %)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.93 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.89-7.83 (m, 2H), 5.35 (tt, *J* = 3.7, 11.9 Hz, 1H), 4.39 (br s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.00-2.84 (m, 2H), 2.28 (br d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 2.01-1.78 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)。MS (ESI): 483.1 [M+H]⁺。

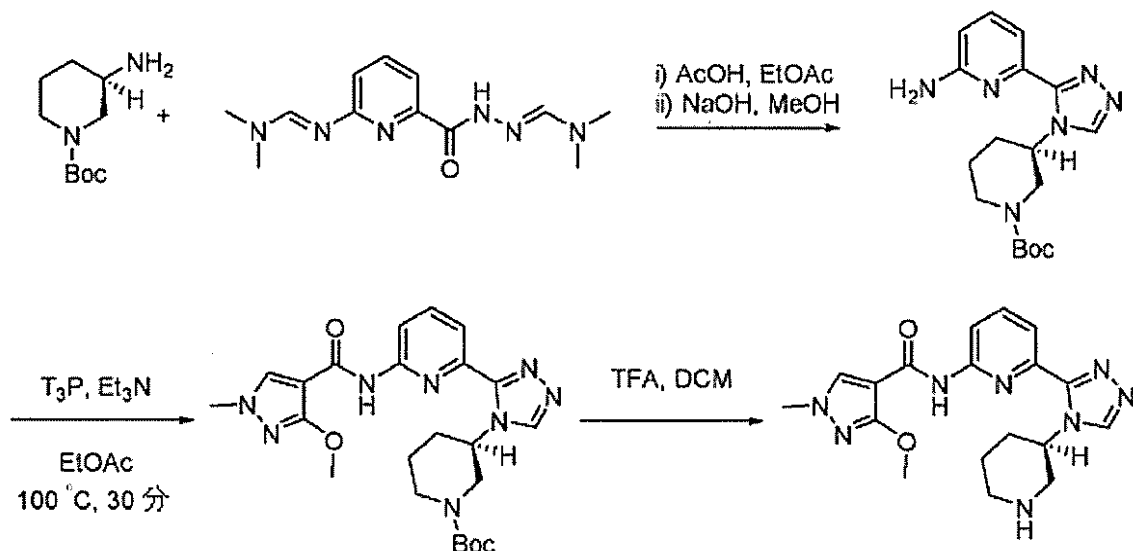
30

【0154】

実施例 39: (R)-3-メトキシ-1-メチル-N-(6-(4-(ピペリジン-3-イル)-4*H*-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1*H*-ピラゾール-4-カルボキサミド

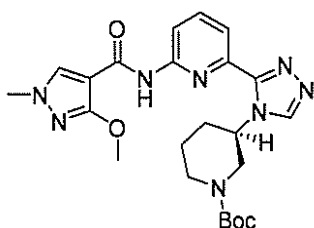
40

【化 7 1】



ステップ A 及び B: (R)-3-(3-(6-(3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)ピリジン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

【化 7 2】

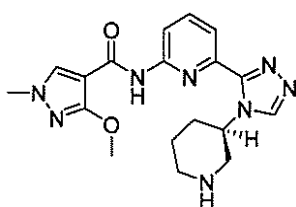


実施例 38 のステップ A 及び B に記載の一般手順に従い、但し、(3R)-3-アミノピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (916 mg、4.57 mmol) を 4-アミノピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの代わりに使用して生成物を合成して、表題化合物を得た (90 mg、最後のステップで 25%)。¹H NMR (500 MHz, CD₃CN) δ ppm 9.11 (br s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.30 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.89 (m, J=7.9 Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 5.55-4.87 (m, 1H), 4.54-4.12 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.04-2.94 (m, 1H), 2.94-2.79 (m, 1H), 2.33 (br s, 1H), 2.05-1.79 (m, 3H), 1.69-1.58 (m, 1H), 1.24 (br s, 9H)。MS (ESI): 483.2 [M+H]⁺。

【0155】

ステップ C: (R)-3-メトキシ-1-メチル-N-(6-(4-(ピペリジン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化 7 3】



(R)-3-(3-(6-(3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カル

ボキサミド) ピリジン-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル) ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (84 mg、0.17 mmol) の DCM (1.2 mL) 溶液に TFA (300 μ L) を室温で添加した。得られた混合物を1時間にわたって攪拌した。揮発性物質を除去し、粗残渣を質量分析 HPLC (5~65% の MeCN を含む H₂O (4% の NH₄OH を含有する) を溶離液として使用する) によって精製して表題化合物を無色の膜として得た (35 mg、52%)。¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 8.91 (s, 1H), 8.34 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.01-7.95 (m, 1H), 7.81 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.24-5.02 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.33 (br s, 1H), 3.06 (br d, J=12.2 Hz, 1H), 2.94 (t, J=11.3 Hz, 1H), 2.70 (br t, J=12.2 Hz, 1H), 2.39 (br d, J=12.2 Hz, 1H), 2.08-1.91 (m, 2H), 1.81-1.70 (m, 1H)。MS (ESI): 383.3 [M+H]⁺。

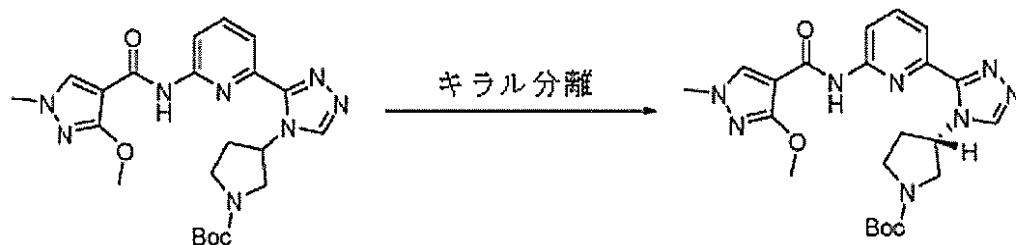
10

【0156】

実施例 40: 3-(3-(6-(3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)ピリジン-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)ピロリジン-1-カルボン酸 (S)-*tert*-ブチル

【化74】

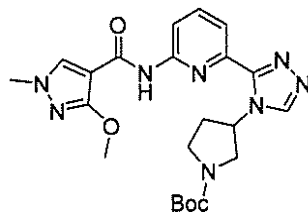
20



ステップ A: 3-(3-(6-(3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)ピリジン-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル

【化75】

30



3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (141 mg、0.9 mmol)、(S)-3-(3-(6-アミノピリジン-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (250 mg、0.7 mmol)、Et₃N (840 μ L、6 mmol) 及び無水プロピルホスホン酸 (EtOAc 中 50 wt% 以上、0.5 mL) の EtOAc (0.5 mL) 溶液を biotage マイクロ波で 100 °C で 1 時間加熱した。反応物を MeOH (5 mL) の添加によって失活させ、その後、シリカゲル (2 g) を添加し、揮発性物質を除去した。カラムクロマトグラフィー (12 g、SiO₂、DCM 中 0~15% の MeOH (5% の NH₄OH)) によってラセミ体の表題化合物を得た (28 mg、8%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.11 (s, 1H), 8.40-8.34 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.02 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.87 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 6.00-5.78 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.98-3.83 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.76-3.53 (m, 2H), 2.59-2.46 (m, 1H), 2.46-2.32 (

40

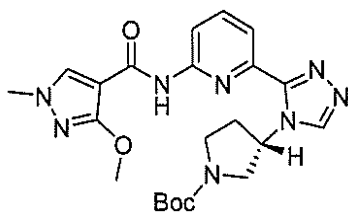
50

m, 1H), 1.49 (br s, 9H)。MS (ESI): 469.2 [M+H]⁺。

【0157】

ステップB: (S)-3-(3-(6-(3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)ピリジン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート

【化76】

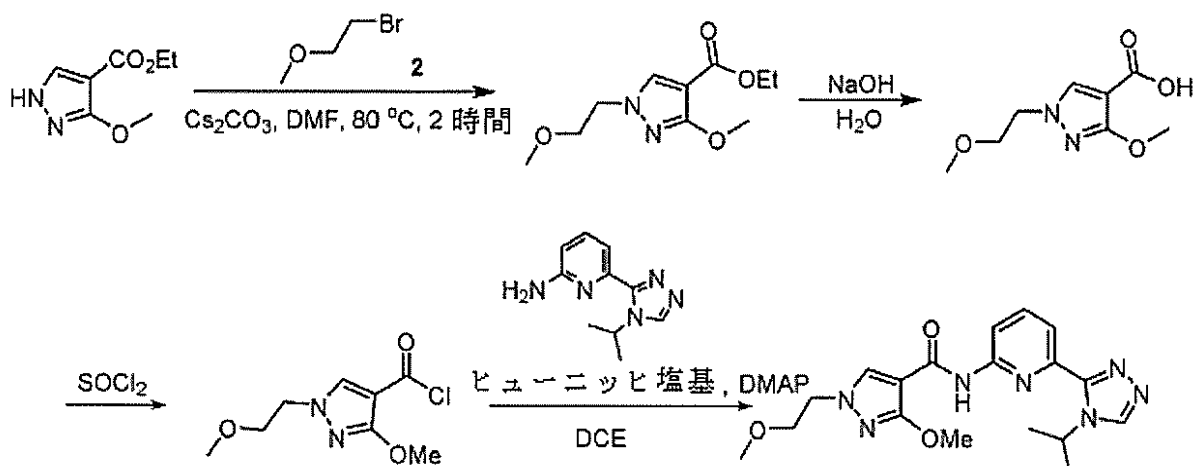


rac-3-(3-(6-(3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)ピリジン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(28mg、0.06mmol)をSFC(CHiralpak IA-H、5μm、30×250mmのカラムを使用し、CO₂中でEt₂NH0.1%で40%のイソプロパノールを移動相として流速100mL/分、ABPR 120bar、MBPR 60psiで使用する)によって精製して、溶離順に: (R)-3-(3-(6-(3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)ピリジン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(13mg、0.02mmol、立体化学は任意に割り当てた)、及び(S)-3-(3-(6-(3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)ピリジン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(10mg、立体化学は任意に割り当てた)を得た。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ ppm 9.11 (s, 1H), 8.40-8.34 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.02 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.87 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 6.00-5.78 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.98-3.83 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.76-3.53 (m, 2H), 2.59-2.46 (m, 1H), 2.46-2.32 (m, 1H), 1.49 (br s, 9H)。MS (ESI): 469.2 [M+H]⁺。

【0158】

実施例41: N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

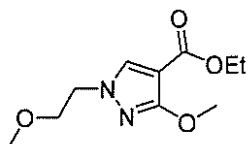
【化77】



ステップA: 3-メトキシ-1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-カ

ルボン酸エチル

【化 78】

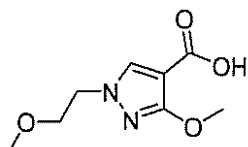


3-メトキシ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (30 g、176 mmol) の DMF (350 mL) 溶液に 1-ブロモ-2-メトキシエタン (31.8 g、229 mmol) 及び Cs_2CO_3 (57.4 g、176 mmol) を添加し、混合物を 80 °C で 2 時間攪拌した。この時間の後、混合物を真空中で濃縮して粘性物質を得、これに EtOAc (900 mL) を注ぎ入れ、飽和 NaCl (500 mL × 2) で洗浄した。分離した有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、生成物をカラムクロマトグラフィーによって石油エーテル/EtOAc (4/1 ~ 1/1) を溶離液として使用してシリカゲルで精製して、表題化合物を黄色の油として得た (28 g、70%)。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.90 (s, 1H), 4.21 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.11–4.15 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.70 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 1.29 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。

【0159】

ステップ B: 3-メトキシ-1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

【化 79】

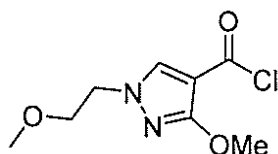


NaOH (9.8 g、245.3 mmol) の H_2O (300 mL) 溶液に 3-メトキシ-1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (28 g、122.6 mmol) を添加し、100 °C で 2 時間攪拌した。この時間の後、混合物を 2 N の HCl (30 mL) で酸性化し、DCM/MeOH (500 mL/50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して表題化合物を白色の固体として得た (15 g、61%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.94 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 4.12 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.65 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H)。MS (ESI): 201.0 [M+H]⁺。

【0160】

ステップ C: 3-メトキシ-1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボニルクロリド

【化 80】

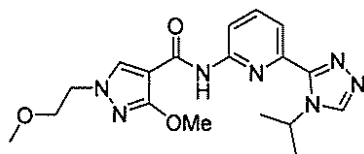


3-メトキシ-1-(2-メトキシエチル)ピラゾール-4-カルボン酸 (81 mg、0.40 mmol) を塩化チオニル (0.5 mL、6.85 mmol) 中に含む混合物を 80 °C で 5 分間加熱した。この時間の後、混合物を MeCN と共蒸発濃縮して表題化合物を得た (85 mg、98%)。

【0161】

ステップD：N-（6-（4-イソプロピル-4H-1，2，4-トリアゾール-3-イル）ピリジン-2-イル）-3-メトキシ-1-（2-メトキシエチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化81】



10

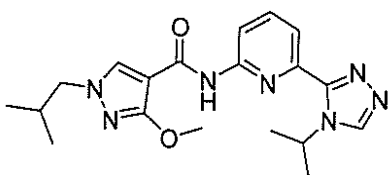
3-メトキシ-1-（2-メトキシエチル）-1H-ピラゾール-4-カルボニルクロリド（85mg、0.39mmol）と、6-（4-イソプロピル-4H-1，2，4-トリアゾール-3-イル）ピリジン-2-アミン（80mg、0.39mmol）と、DMAP（48mg、0.39mmol）とをDCE（1.00mL）の中に入れた混合物に、ヒューニツヒ塩基（340μL、1.94mmol）を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。この時間の後、反応物をEtOAcと飽和NaHCO₃との間で分配した。分離した水層をEtOAc（×3）で再抽出し、合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で蒸発した。生成物をカラムクロマトグラフィーによってEtOAc/EtOH（3/1）を溶離液として使用して精製して、凍結乾燥後に表題化合物を白色の粉末として得た（35mg、23%）。¹H NMR（400MHz，MeOD）δ ppm 8.85（s，1H），8.28-8.42（m，1H），8.06（s，1H），7.92-8.04（m，1H），7.81（d，J=7.28Hz，1H），5.25-5.64（m，1H），4.20（t，J=5.02Hz，2H），4.11（s，3H），3.74（t，J=5.02Hz，2H），3.34（s，3H），1.64（d，J=6.78Hz，6H）。MS（ESI）：386.2 [M+H]⁺。

20

【0162】

実施例42：1-イソブチル-N-（6-（4-イソプロピル-4H-1，2，4-トリアゾール-3-イル）ピリジン-2-イル）-3-メトキシ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化82】



30

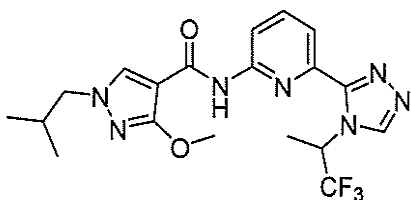
実施例41に記載の一般手順に従い、但し、ステップAで1-クロロ-2-メチルプロパンを1-ブロモ-2-メトキシエタンの代わりに使用して表題化合物を合成して、表題化合物を灰白色の固体として得た（27mg、最後のステップで19%）。¹H NMR（400MHz，MeOD）δ ppm 8.85（s，1H），8.34（d，J=8.28Hz，1H），8.04（s，1H），7.98（t，J=8.03Hz，1H），7.81（d，J=7.53Hz，1H），5.45（五重項，J=6.78Hz，1H），4.11（s，3H），3.85（d，J=7.03Hz，2H），2.22（dt，J=13.74，6.81Hz，1H），1.64（d，J=6.78Hz，6H），0.93（d，J=6.78Hz，6H）。MS（ESI）：384.0 [M+H]⁺。

40

【0163】

実施例43：1-イソブチル-3-メトキシ-N-（6-（4-（1，1，1-トリフルオロプロパン-2-イル）-4H-1，2，4-トリアゾール-3-イル）ピリジン-2-イル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

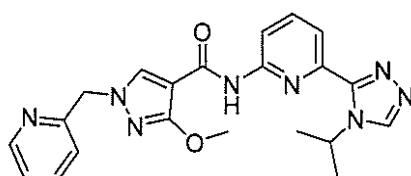
10



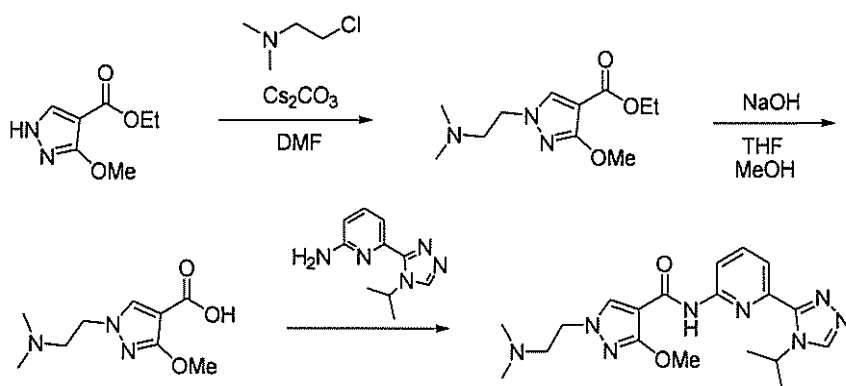
20

30

40



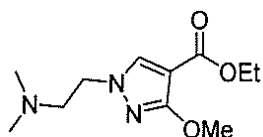
50



ステップ A: 1 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 3 - メトキシ - 1 H - ピラゾール

ル-4-カルボン酸エチル

【化86】



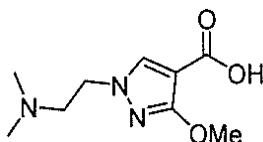
3-メトキシ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (85 mg、0.50 mmol) と、2-クロロ-N,N-ジメチルエタン-1-アミン HCl (108 mg、0.75 mmol) と、Cs₂CO₃ (326 mg、1.0 mmol) とを DMF (1 mL) 中に含んだ混合物を反応バイアル内で 80 °C で 6 時間加熱した。この時間の後、反応物を EtOAc と水との間で分配した。分離した水層を EtOAc で抽出し、合わせた有機抽出物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。生成物を順相カラム ((1%の Et₃N を含有する) EtOAc / EtOH、3 / 1 で溶離させる) で精製して表題化合物を白色の固体として得た (70 mg、58%)。MS (ESI): 242.1 [M+H]⁺。

10

【0166】

ステップ B: 1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-メトキシ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

【化87】



20

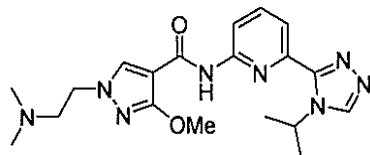
1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-メトキシ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (99 mg、0.41 mmol) を THF (1 mL) 及び MeOH (1 mL) の中に含んだ混合物を 1 N の水酸化ナトリウム (0.5 mL) で処理し、反応混合物を 60 °C で 1.5 時間加熱した。この時間の後、反応物を 1 N の HCl (0.5 mL) の添加によって中和し、真空中で蒸発して表題化合物を固体として得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。MS (ESI): 214.0 [M+H]⁺。

30

【0167】

ステップ C: 1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化88】



40

実施例 2 に記載の一般手順に従い、但し、1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-メトキシ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸を 1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸の代わりに使用して生成物を合成した。生成物を順相カラム ((1%の Et₃N を含有する) EtOAc / EtOH、3 / 1 で溶離させる) によって精製して表題化合物を淡褐色の油として得た (28 mg、17%)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.84 (s, 1H), 8.32 (d, J = 7.78 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.96 (t, J = 7.91 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.28 Hz, 1H), 5.34-5.53 (m, 1H), 4.15-4.23 (m, 2H), 4.1 (s, 3H), 2.84 (t, J = 6.53 Hz, 2H), 2.32 (s, 6H), 1.64 (d, J = 6.78 Hz, 6H)。MS (ESI): 399.2 [M+H]⁺。

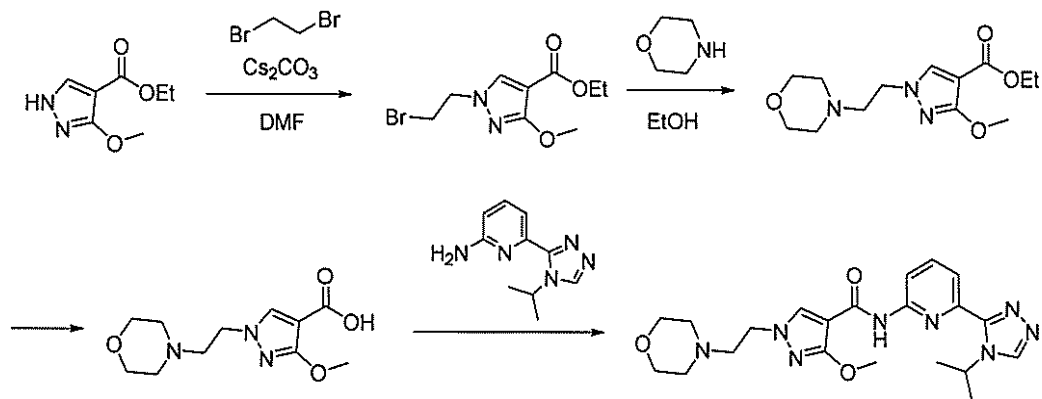
50

+。

【0168】

実施例46：N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-1-(2-モルホリノエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

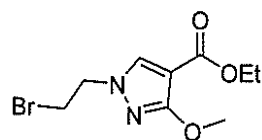
【化89】



10

ステップA：1-(2-ブロモエチル)-3-メトキシ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル

【化90】



20

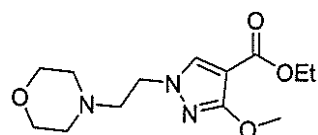
3-メトキシ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(85mg、0.5mmol)と、1,2-ジブロモエタン(86mL、1.0mmol)と、Cs₂CO₃(163mg、0.5mmol)とをDMF(1mL)中に含んだ混合物を反応バイアル内で80℃で3時間加熱した。反応を同じ条件の下で繰り返し、合わせた粗製混合物をEtOAcと水との間で分配した。分離した水層をEtOAc(×2)で抽出し、合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。生成物を、50%のEtOAcを含むヘプタンで溶離させる順相クロマトグラフィーによって精製して表題化合物を得た(78mg、28%)。MS(ESI)：277.0[M+H(⁷⁹Br)]⁺。

30

【0169】

ステップB：3-メトキシ-1-(2-モルホリノエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル

【化91】



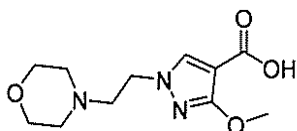
40

1-(2-ブロモエチル)-3-メトキシ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(78mg、0.28mmol)とモルホリン(0.8mL、9.2mmol)とをEtOH(0.8mL)中に含んだ混合物を反応バイアル内で60℃で1時間加熱した。この時間の後、反応混合物をEtOAcと水との間で分配した。分離した水層をEtOAcで抽出し、合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して表題化合物を得た(80mg、100%)。

【0170】

ステップC：3-メトキシ-1-(2-モルホリノエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

【化 9 2】



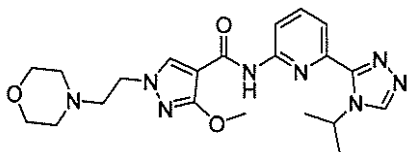
3-メトキシ-1-((2-モルホリノエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(80mg、0.28mmol)をTHF(0.5mL)及びMeOH(0.5mL)の中に入れた混合物を1Nの水酸化ナトリウム(0.5mL)で処理し、反応混合物を60℃で1.5時間加熱した。この時間の後、混合物を1NのHCl(0.5mL)の添加によって中和し、次いでそれを真空中で濃縮して表題化合物を固体として得た(71mg、100%)。MS(ESI):256.0[M+H]⁺。

10

【0171】

ステップD:N-((6-((4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-1-((2-モルホリノエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化 9 3】



20

3-メトキシ-1-((2-モルホリノエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(71mg、0.28mmol)と6-((4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-アミン(57mg、0.28mmol)との混合物にEt₃N(38μL、0.28mmol)及び無水プロピルホスホン酸(EtOAc中50wt%以上、0.8mL)を添加し、混合物を80℃で2.5時間加熱した。この時間の後、反応物を少量のMeOH(約2mL)で失活させ、次いでそれをEtOAcと水との間で分配した。水層をEtOAcで抽出し、合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。生成物を、EtOAc/EtOH(3/1)で溶離させる順相クロマトグラフィーによって精製して表題化合物を得た(24mg、20%)。¹H

30

NMR(400MHz,MeOD) δ ppm 8.85(s,1H),8.34(d,J=8.03Hz,1H),8.11(s,1H),7.98(t,J=8.03Hz,1H),7.81(d,J=7.28Hz,1H),5.44(dt,J=13.49,6.68Hz,1H),4.15-4.25(m,2H),4.12(s,3H),3.59-3.76(m,4H),3.46(q,J=7.03Hz,2H),2.36-2.62(m,4H),1.64(d,J=6.78Hz,6H),MS(ESI):441.2[M+H]⁺。

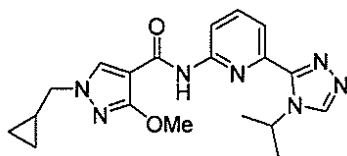
【0172】

実施例47:1-((シクロプロピルメチル)-N-((6-((4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

40

ラゾール-4-カルボキサミド

【化97】

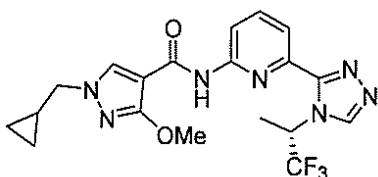


6-((4-イソプロピル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-アミン (61 mg、0.3 mmol) と、1-(シクロプロピルメチル)-3-メトキシ-ピラゾール-4-カルボン酸 (59 mg、0.3 mmol) との混合物に Et₃N (1.1 mL、7.91 mmol) 及び無水プロピルホスホン酸 (EtOAc 中 50 wt% 以上、0.8 mL) を添加し、混合物を 80℃ で 2 時間加熱した。この時間の後、混合物を少量の MeOH (約 0.5 mL) で失活させ、次いでそれを EtOAc と水との間で分配した。分離した水層を EtOAc で抽出し、合わせた有機抽出物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。生成物を、EtOAc/EtOH (1/0~3/1) で溶離させる順相クロマトグラフィーによって精製して表題化合物を淡黄色の固体として得た (24 mg、21%)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.85 (s, 1H), 8.34 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.97 (t, J = 7.91 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.28 Hz, 1H), 5.44 (dt, J = 13.36, 6.75 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.86-3.98 (m, 2H), 1.60-1.69 (m, 6H), 1.19-1.41 (m, 1H), 0.51-0.81 (m, 2H), 0.19-0.50 (m, 2H)。MS (ESI) : 382.0 [M+H]⁺。

【0175】

実施例 48 : (S)-1-(シクロプロピルメチル)-3-メトキシ-N-(6-((1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化98】

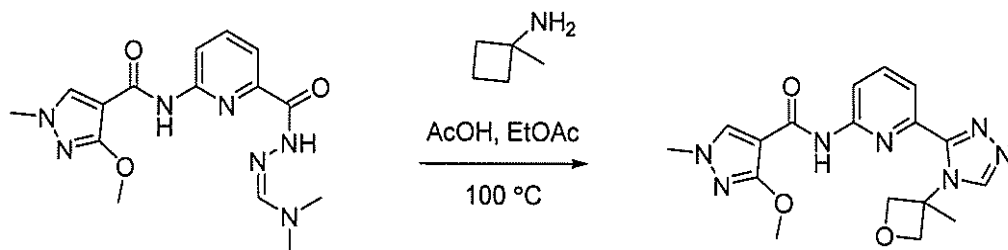


実施例 47 に記載の一般手順に従い、但し、ステップ C で (S)-6-((1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-アミンを 6-((4-イソプロピル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-アミン)の代わりに使用して生成物を合成して、表題化合物を灰白色の固体として得た (12 mg、35%)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.92 (s, 1H), 8.24 (dd, J = 8.03, 0.75 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.75-7.98 (m, 3H), 6.70 (dt, J = 14.37, 7.25 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.81 (d, J = 7.28 Hz, 2H), 1.78 (d, J = 7.03 Hz, 3H), 1.05-1.36 (m, 1H), 0.42-0.71 (m, 2H), 0.13-0.42 (m, 2H)。MS (ESI) : 436.0 [M+H]⁺。

【0176】

実施例 49 : 3-メトキシ-1-メチル-N-(6-((3-メチルオキセタン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化 9 9】

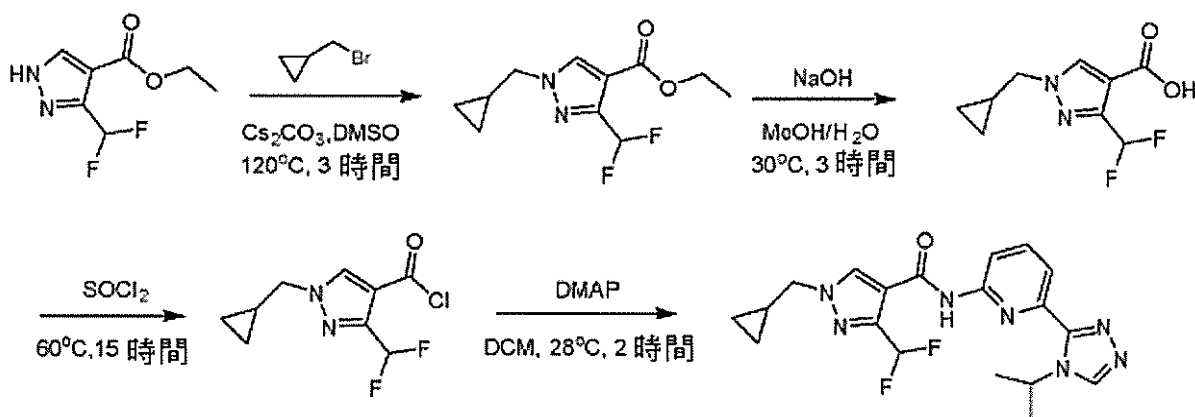


N-（6-（2-（（ジメチルアミノ）メチレン）ヒドラジン-1-カルボニル）ピリジン-2-イル）-3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（50 mg、0.15 mmol）と、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン（30 mg、0.29 mmol）と、MeCN（2 mL）と、酢酸（0.7 mL）との混合物を反応バイアルに充填した。得られた混合物を1時間にわたって加熱還流した。質量分析HPLC（5～65%のMeCNを含むH₂O（4%のNH₄OHを含有する）を溶離液として使用する）による精製によって表題化合物を得た（7 mg、13%）。¹H NMR（500 MHz, MeOD） δ ppm 8.91（br s, 1H）, 8.07（br d, J=9.2 Hz, 1H）, 7.94（s, 1H）, 7.70（br t, J=7.9 Hz, 1H）, 7.47（br d, J=6.7 Hz, 1H）, 5.41（d, J=15.3 Hz, 1H）, 4.37（br d, J=14.7 Hz, 1H）, 3.93（s, 3H）, 3.76（s, 3H）, 3.74（m, 2H）, 1.73（s, 3H）。MS（ESI）：370.2 [M+H]⁺。

【0177】

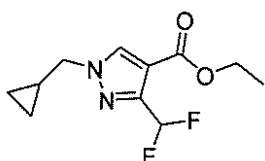
実施例 50：1-（シクロプロピルメチル）-3-（ジフルオロメチル）-N-（6-（4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル）ピリジン-2-イル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化 100】



ステップ A：1-（シクロプロピルメチル）-3-（ジフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル

【化 101】



3-（ジフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル（2 g、10.5 mmol）のDMSO（30 mL）溶液に（ブロモメチル）シクロプロパン（5.68 g、42.0 mmol）及びCs₂CO₃（6.85 g、21.0 mmol）を添加し、混合物を120 °Cで3時間加熱した。この時間の後、混合物を真空中で濃縮してHPLC

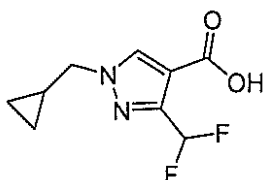
(Phenomenex Synergi Max-RP、 $10\mu\text{m}$ 、 $150\times 50\text{mm}$ のカラムを使用し、水(0.225%の HCOOH を含有する)及び25%から55%までの MeCN を移動相として流速 $120\text{mL}/\text{分}$ で使用する)によって精製して表題化合物を白色の固体として得た(1.1g、47%)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz , $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.48 (s, 1H), 7.35–7.03 (m, 1H), 4.32–4.19 (m, 2H), 4.05 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 1.34–1.24 (m, 4H), 0.57–0.50 (m, 2H), 0.43–0.36 (m, 2H)。MS (ESI): 245.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0178】

ステップB: 1-(シクロプロピルメチル)-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

10

【化102】



1-(シクロプロピルメチル)-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(1g、 4.09mmol)の $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (40mL 、1/1)溶液に NaOH (819mg 、 20.5mmol)を添加し、混合物を 30°C で3時間攪拌した。この時間の後、混合物を真空中で濃縮し、 H_2O (100mL)に溶解させた。 HCl (3N)の水溶液の添加によって混合物の pH を3~4に調整し、 EtOAc ($300\text{mL}\times 3$)で抽出した。合わせた有機層をブライン(300mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して表題化合物を褐色の固体として得た(800mg 、89%)。MS (ESI): 217.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

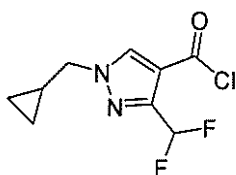
20

【0179】

ステップC: 1-(シクロプロピルメチル)-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボニルクロリド

【化103】

30



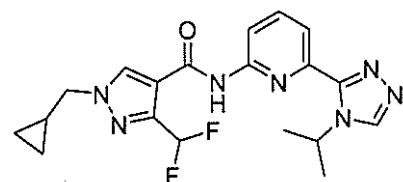
1-(シクロプロピルメチル)-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(200mg 、 0.93mmol)の SOCl_2 (4mL)溶液を 60°C で15時間攪拌した。この時間の後、混合物を真空中で濃縮して表題化合物を得た(200mg 、91%)。

【0180】

40

ステップD: 1-(シクロプロピルメチル)-3-(ジフルオロメチル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化104】

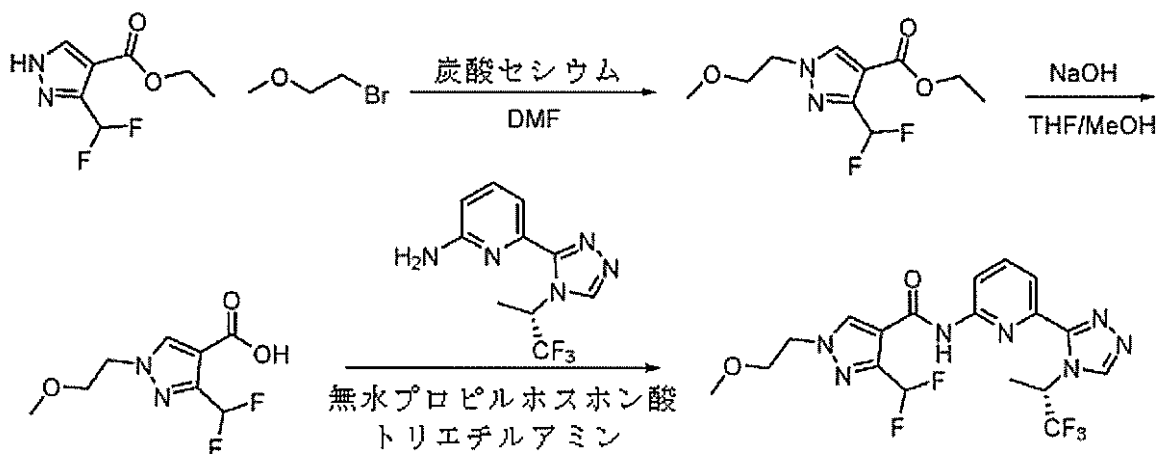


50

1-(シクロプロピルメチル)-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボニルクロリド(200mg、0.85mmol)のDCM(10mL)溶液を28℃で30分間攪拌した。この時間の後、混合物をピリジンでpH7~8に調整し、DMA P(260mg、2.13mmol)を添加し、混合物を28℃で2時間攪拌した。この時間の後、反応物を真空中で濃縮し、分取HPLC(Waters Xbridge Prep OBD C18、5μm、150×30mmのカラムを使用し、水(0.05%のNH₃・H₂Oを含有する)及び24%から54%までのMeCNを移動相として流速25mL/分で使用する)によって精製して表題化合物を得た(91mg、26%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.56(s, 1H), 8.88(s, 1H), 8.72(s, 1H), 8.16(dd, J=0.8, 8.3Hz, 1H), 8.05-7.98(m, 1H), 7.80(dd, J=0.8, 8.8Hz, 1H), 7.49-7.19(m, 1H), 5.51(m, 1H), 4.11(d, J=7.2Hz, 2H), 1.44(d, J=6.4Hz, 6H), 1.36-1.24(m, 1H), 0.64-0.58(m, 2H), 0.47-0.42(m, 2H)。MS(ESI): 402.2 [M+H]⁺。

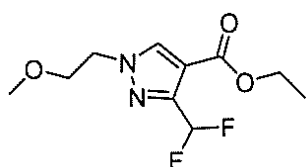
【0181】

実施例51: (S)-3-(ジフルオロメチル)-1-(2-メトキシエチル)-N-(6-(4-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド【化105】



ステップA: 3-(ジフルオロメチル)-1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル

【化106】



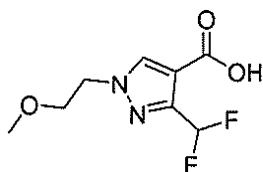
3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(250mg、1.3mmol)及び1-ブロモ-2-メトキシエタン(237mg、1.7mmol、160μL)をDMF(2.0mL)に溶解させ、混合物を80℃で3時間加熱した。この時間の後、反応物を室温に冷まし、EtOAcで希釈し、水(×2)で洗浄した。分離した有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(50~100%のEtOAcを含むヘプタン)による精製によって表題化合物を得た(325mg、61%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.00(t, J=1.1Hz, 1H), 6.96-7.26(m, 1H), 4.27-4.37(m, 4H), 3.69-3.80(m, 2H), 3.34(s, 3H),

1. 36 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI): 249.1 [M+H]⁺.

【0182】

ステップB: 3-(ジフルオロメチル)-1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

【化107】



10

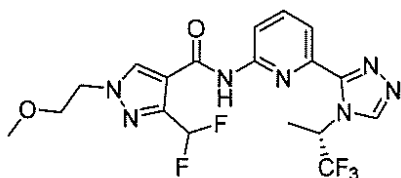
3-(ジフルオロメチル)-1-(2-メトキシエチル)ピラゾール-4-カルボン酸エチル (200 mg, 0.81 mmol) を THF (4.0 mL) 及び MeOH (4.0 mL) の溶液に溶解させた。その後、NaOH (1 M, 1 mL) を添加し、反応物を 60 °C で 1 時間加熱した。この時間の後、反応物を 1 N の HCl の添加によって酸性化し、混合物を EtOAc と水との間で分配した。分離した有機相を MgSO₄ で乾燥、濾過し、真空中で濃縮して表題化合物を得た (170 mg, 96%)。MS (ESI): 221.0 [M+H]⁺。

【0183】

ステップC: (S)-3-(ジフルオロメチル)-1-(2-メトキシエチル)-N-(6-(4-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

20

【化108】



3-(ジフルオロメチル)-1-(2-メトキシエチル)ピラゾール-4-カルボン酸 (178 mg, 0.81 mmol) 及び 6-[4-[(1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エチル]-1,2,4-トリアゾール-3-イル]ピリジン-2-アミン (208 mg, 0.81 mmol) を Et₃N (1.1 mL, 8.1 mmol) に溶解させた。その後、無水プロピルホスホン酸 (EtOAc 中 50 wt % 以上, 825 µL) を添加し、反応物を 80 °C で 3 時間加熱した。この時間の後、反応物を室温に冷まし、MeOH (3 mL) の添加によって失活させた。得られた固体を濾過し、真空中で乾燥させて表題化合物を得た (290 mg, 75%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.87 (br t, J = 5.1 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.38 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.13 (dd, J = 7.8, 0.8 Hz, 1H), 7.92 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.69-7.09 (m, 2H), 4.34 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.73-3.84 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 1.80 (d, J = 7.3 Hz, 3H)。MS (ESI): 460.1 [M+H]⁺。

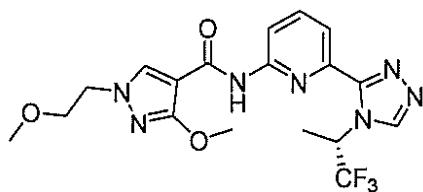
30

40

【0184】

実施例 52: (S)-3-メトキシ-1-(2-メトキシエチル)-N-(6-(4-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化 109】

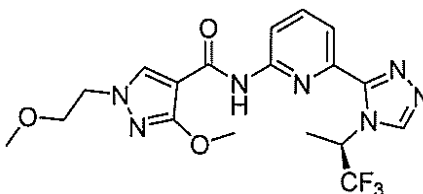


実施例 41 に記載の一般手順に従い、但し、ステップ D で (S) - 6 - (4 - (1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - アミンを 6 - (4 - イソプロピル - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - アミンの代わりに使用して表題化合物を合成して、表題化合物を白色の粉末として得た (23 mg、51%)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 9.01 (s, 1H), 8.33 (dd, J = 8.16, 0.88 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.87 - 8.03 (m, 2H), 6.79 (dt, J = 14.49, 7.18 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 5.15 Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.74 (t, J = 5.15 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 1.87 (d, J = 7.28 Hz, 3H)。MS (ESI): 440.1 [M+H]⁺。

【0185】

実施例 53: (R) - 3 - メトキシ - 1 - (2 - メトキシエチル) - N - (6 - (4 - (1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド

【化 110】

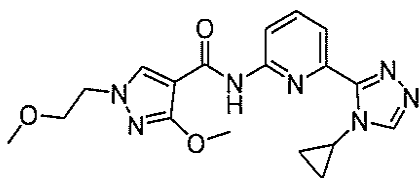


実施例 41 に記載の一般手順に従い、但し、ステップ D で (R) - 6 - (4 - (1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - アミンを 6 - (4 - イソプロピル - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - アミンの代わりに使用して表題化合物を合成して、表題化合物を白色の粉末として得た (23 mg、52%)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 9.01 (s, 1H), 8.33 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.83 - 8.02 (m, 2H), 6.59 - 6.90 (m, 1H), 4.20 (t, J = 5.02 Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.74 (t, J = 5.15 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 1.88 (d, J = 7.28 Hz, 3H)。MS (ESI): 440.1 [M+H]⁺。

【0186】

実施例 54: N - (6 - (4 - シクロプロピル - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - メトキシ - 1 - (2 - メトキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド

【化 111】



実施例 41 に記載の一般手順に従い、但し、ステップ D で 6 - (4 - シクロプロピル -

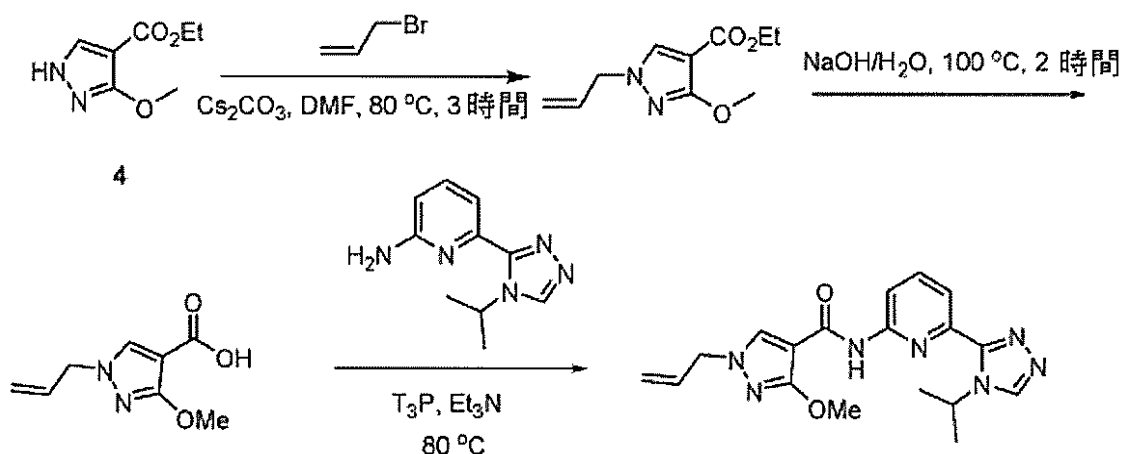
4 H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピリジン-2-アミンを6-(4-イソプロピル-4 H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピリジン-2-アミンの代わりに使用して表題化合物を合成して、表題化合物を灰白色の固体として得た(19 mg、26%)。¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 8.63 (s, 1H), 8.35 (d, J=8.55 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.97 (t, J=7.94 Hz, 1H), 7.81 (d, J=7.94 Hz, 1H), 4.20 (t, J=5.19 Hz, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.81-4.00 (m, 1H), 3.74 (t, J=4.88 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 1.18 (q, J=6.92 Hz, 2H), 0.94-1.11 (m, 2H)。MS (ESI): 384.2 [M+H]⁺。

10

【0187】

実施例55: 1-アリル-N-(6-(4-イソプロピル-4 H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化112】

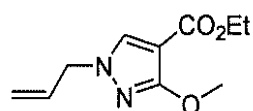


20

ステップA: 1-アリル-3-メトキシ-1 H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル

【化113】

30



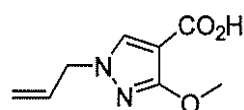
3-メトキシ-1 H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(1.72 g、10.1 mmol)と、3-ブロモプロパー1-エン(1.59 g、13.1 mmol)と、Cs₂CO₃(3.29 g、10.1 mmol)とをDMF(50 mL)中に含んだ混合物を80 °Cで3時間撹拌した。この時間の後、反応物を水(50 mL)で失活させ、EtOAc(50 mL×3)で抽出し、合わせた有機抽出物を水(50 mL)、ブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して表題化合物を黄色の油として得た(1.5 g、68%)。

40

【0188】

ステップB: 1-アリル-3-メトキシ-1 H-ピラゾール-4-カルボン酸

【化114】



1-アリル-3-メトキシ-1 H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(19 g、90 mmol)と、NaOH(7.23 g、180 mmol)とをH₂O(190 mL)中に

50

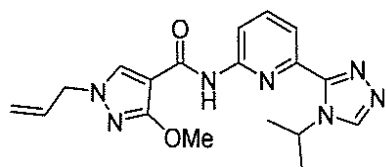
含む混合物を100℃で3時間攪拌した。この時間の後、反応物を室温に冷まし、次いでそれをHCl(3M)の水溶液の添加によって酸性化した。得られた沈澱物を濾過し、水で洗浄し、真空下で乾燥(凍結乾燥)させて表題化合物を白色の固体として得た(13g、79%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.96(s, 1H), 8.03(s, 1H), 6.16–5.83(m, 1H), 5.45–5.01(m, 2H), 4.61(d, J=6.0Hz, 2H), 3.81(s, 3H)。MS(ESI): 182.9 [M+H]⁺。

【0189】

ステップC: 1-アリル-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

10

【化115】



1-アリル-3-メトキシ-ピラゾール-4-カルボン酸(182mg、1.0mmol)と、6-(4-イソプロピル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-アミン(203mg、1.0mmol)との混合物にEt₃N(2mL、14.4mmol)及び無水プロピルホスホン酸(EtOAc中50wt%以上、2mL)を添加し、混合物を80℃で4時間加熱した。この時間の後、反応物を少量のMeOH(約2mL)で失活させ、次いでそれをEtOAcと水との間で分配した。分離した水層をEtOAcで抽出し、合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。EtOAc/EtOH(3/1)で溶離させる順相カラムによる精製によって表題化合物を得た(200mg、54%)。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ ppm 8.85(s, 1H), 8.34(d, J=8.53Hz, 1H), 8.06(s, 1H), 7.98(t, J=7.91Hz, 1H), 7.81(d, J=7.78Hz, 1H), 5.91–6.16(m, 1H), 5.39–5.56(m, 1H), 5.16–5.36(m, 2H), 4.67(d, J=5.77Hz, 2H), 4.11(s, 3H), 1.64(d, J=6.78Hz, 6H)。MS(ESI): 368.0 [M+H]⁺。

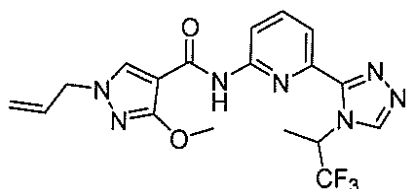
20

30

【0190】

実施例56: 1-アリル-3-メトキシ-N-(6-(4-(1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化116】



40

実施例55に記載の一般手順に従い、但し、6-(4-(1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-アミンを6-(4-イソプロピル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-アミンの代わりに使用して生成物を合成して、表題化合物を灰白色の固体として得た(168mg、40%)。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ ppm 9.01(s, 1H), 8.33(dd, J=8.16, 0.88Hz, 1H), 8.06(s, 1H), 7.75–8.04(m, 2H), 6.79(五重項, J=7.22Hz, 1H), 6.05(ddt, J=16.78, 10.57, 5.90, 5.90Hz, 1H), 5.

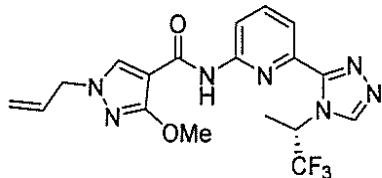
50

2.1–5.34 (m, 2H), 4.68 (d, $J=5.77$ Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 1.87 (d, $J=7.28$ Hz, 3H)。MS (ESI): 421.9 [M+H]⁺。

【0191】

実施例 57: (S)-1-アリル-3-メトキシ-N-(6-(4-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化117】



10

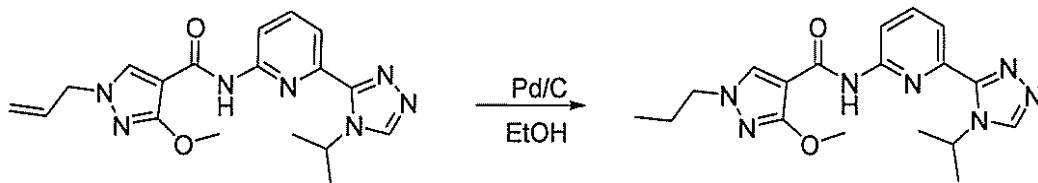
実施例 55に記載の一般手順に従い、但し、(S)-6-(4-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-アミンを6-(4-イソプロピル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-アミンの代わりに使用して生成物を合成して、表題化合物を灰白色の固体として得た(10mg、19%)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 9.01 (s, 1H), 8.33 (dd, $J=8.16, 0.88$ Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.81–8.04 (m, 2H), 6.79 (dt, $J=14.37, 7.25$ Hz, 1H), 6.05 (ddt, $J=16.82, 10.54, 5.90, 5.90$ Hz, 1H), 5.16–5.34 (m, 2H), 4.67 (d, $J=6.02$ Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 1.87 (d, $J=7.28$ Hz, 3H)。MS (ESI): 422.1 [M+H]⁺。

20

【0192】

実施例 58: N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-1-プロピル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化118】



30

1-アリル-N-[6-(4-イソプロピル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-ピリジル]-3-メトキシ-ピラゾール-4-カルボキサミド(37mg、0.1mmol)のEtOH(5mL)溶液に10%のPd/C(11mg、0.01mmol)を添加し、懸濁液を(バルーンを使って)H₂雰囲気下で3時間攪拌した。この時間の後、固体を濾別し、濾液を濃縮して表題化合物を灰白色の固体として得た(35mg、96%)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.85 (s, 1H), 8.34 (d, $J=8.03$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.98 (t, $J=8.03$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J=7.28$ Hz, 1H), 5.44 (五重項, $J=6.71$ Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.01 (t, $J=6.90$ Hz, 2H), 1.88 (sxt, $J=7.18$ Hz, 2H), 1.64 (d, $J=6.78$ Hz, 6H), 0.92 (t, $J=7.40$ Hz, 3H)。MS (ESI): 370.2 [M+H]⁺。

40

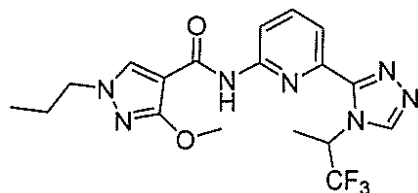
【0193】

実施例 59: 3-メトキシ-1-プロピル-N-(6-(4-(1,1,1-トリフル

50

オロプロパン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化119】

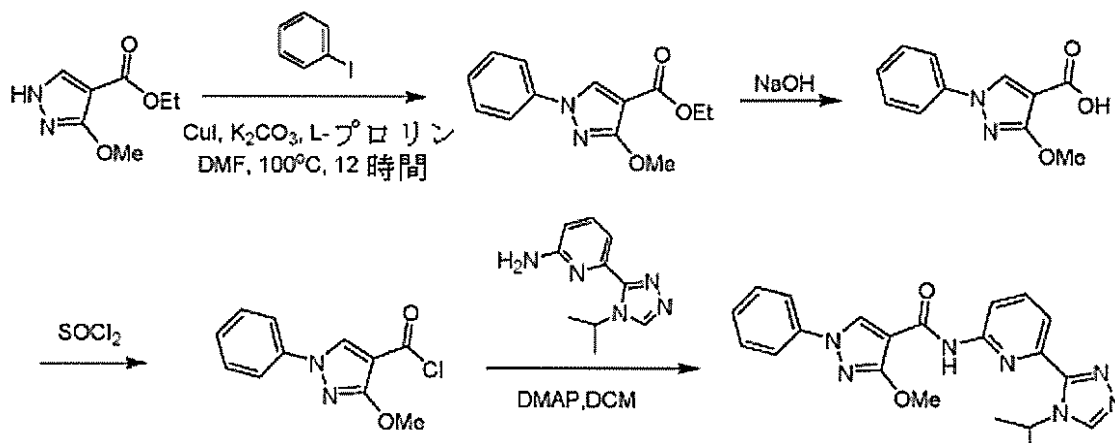


実施例58に記載の一般手順に従い、但し、1-アリル-3-メトキシ-N-(6-(4-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドを1-アリル-N-[6-(4-イソプロピル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-ピリジル]-3-メトキシ-ピラゾール-4-カルボキサミドの代わりに使用して生成物を合成して、表題化合物を灰白色の固体として得た(48mg、65%)。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ ppm 9.01(s, 1H), 8.33(dd, J=8.03, 0.75Hz, 1H), 8.05(s, 1H), 7.84-8.03(m, 2H), 6.79(五重項, J=7.22Hz, 1H), 4.10(s, 3H), 4.01(t, J=6.90Hz, 2H), 1.68-2.00(m, 5H), 0.92(t, J=7.40Hz, 3H)。MS(ESI): 423.9[M+H]⁺。

【0194】

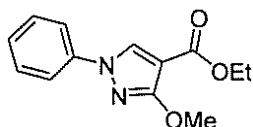
実施例60: N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化120】



ステップA: 3-メトキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル

【化121】



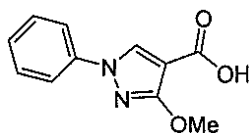
3-メトキシ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(440mg、2.59mmol)と、ヨードベンゼン(791mg、3.88mmol)と、CuI(49mg、0.26mmol)と、K₂CO₃(714mg、5.17mmol)と、L-プロリン(59mg、0.52mmol)とをDMF(4mL)中に含んだ混合物をN₂で脱気し、混合物を100℃で12時間攪拌した。この時間の後、混合物を室温に冷まし、濾過した。濾液をカラムクロマトグラフィーによってEtOAc/石油エーテル(1/20~1/1)を溶離液として使用して精製して、表題化合物を黄色の固体として得た(390mg

、61%）。MS（ESI）：247.0 [M+H]⁺。

【0195】

ステップB：3-メトキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

【化122】

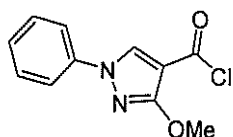


3-メトキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル（190mg、0.77mmol）のMeOH（7.5mL）溶液に、NaOH（93mg、2.3mmol）を含んだH₂O（1.5mL）を添加し、混合物を50℃で2時間撹拌した。この時間の後、混合物を真空中で濃縮し、HCl（1M）の水溶液の添加によってpH2～3に酸性化した。固体を濾過によって回収し、EtOAc（15mL）に溶解させ、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して表題化合物を白色の固体として得た（152mg、90%）。MS（ESI）：219.2 [M+H]⁺。

【0196】

ステップC：3-メトキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボニルクロリド

【化123】

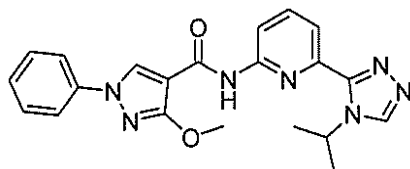


3-メトキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（100mg、0.46mmol）とSOCl₂（6mL）との混合物を60℃で1.5時間撹拌した。この時間の後、混合物を真空中で濃縮して、表題化合物を黄色の固体として得た（108mg、粗製物）。

【0197】

ステップD：N-（6-（4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル）ピリジン-2-イル）-3-メトキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化124】



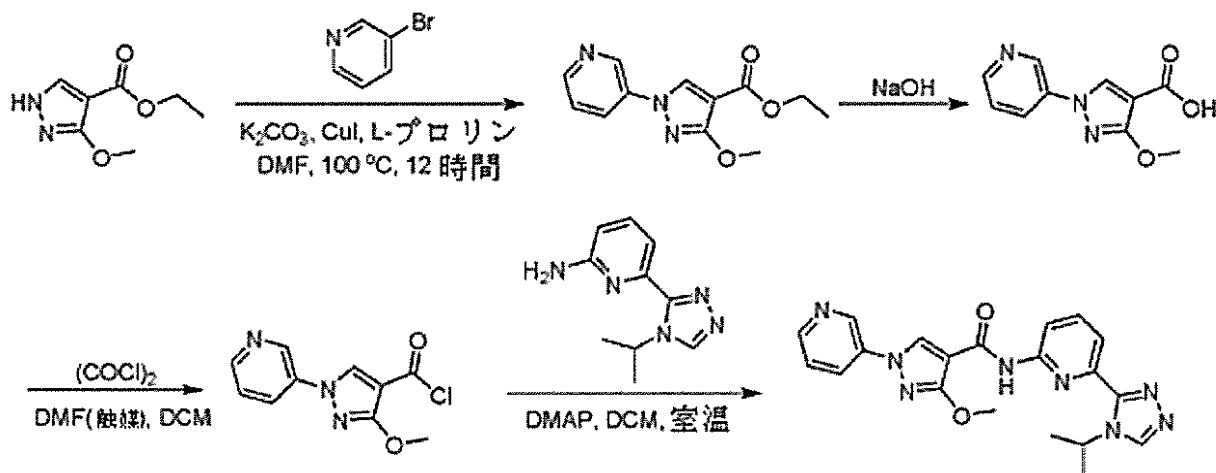
3-メトキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボニルクロリド（217mg、0.91mmol）のDCM（10mL）溶液にN₂下で6-（4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル）ピリジン-2-アミン（370mg、1.82mmol）及びDMAP（222mg、1.82mmol）を添加し、混合物を29℃で16時間撹拌した。この時間の後、混合物を真空中で濃縮して分取HPLC（Phenomenex Synergi C18、4μm、150×30mmのカラムを使用し、水（0.225%のHCOOHを含有する）及び48%から78%までのMeCNを移動相として流速25mL/分で使用する）によって精製して表題化合物を白色の固体として得た（24mg、13%）。¹H NMR（400MHz, CDCl₃）δ ppm 9.25（s, 1H）, 8.46（s, 1H）, 8.38–8.45（m, 2H）, 7.99（d, J=7.2Hz, 1H）, 7.89（t, J=8.0Hz, 1H）, 7.69（d, J=7.0Hz, 2H）, 7.49（t, J=8.0Hz, 2H）, 7.30–7.

3.7 (m, 1H), 5.47–5.58 (m, 1H), 4.22 (s, 3H), 1.65 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H)。MS (ESI): 404.2 $[M+H]^+$ 。

【0198】

実施例 61: N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化125】

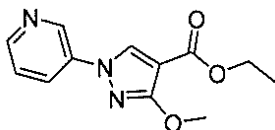


10

20

ステップ A: 3-メトキシ-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル

【化126】



3-メトキシ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (2 g, 11.8 mmol)、3-ブロモピリジン (2.79 g, 17.6 mmol)、L-プロリン (270 mg, 2.36 mmol)、CuI (224 mg, 1.18 mmol) 及び K_2CO_3 (4.06 g, 29.4 mmol) を DMF (30 mL) 中に含んだ溶液を 100°C で N_2 下で 17 時間攪拌した。この時間の後、混合物を H_2O (100 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して粗製物を得、これを HPLC (Phenomenex Synergi C18、4 μ m、150 $\times$ 30 mm のカラムを使用し、水 (0.05% HCl を含有する) 及び 16% から 36% までの MeCN を移動相として流速 25 mL/分で使用する) によって精製して表題化合物を白色の固体として得た (600 mg, 21%)。MS (ESI): 248.0 $[M+H]^+$ 。

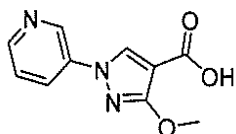
30

【0199】

ステップ B: 3-メトキシ-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

40

【化127】



3-メトキシ-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (500 mg, 2.02 mmol) と、NaOH (243 mg, 6.06 mmol) とを MeOH/ H_2O (6 mL, 5/1) 中に含んだ混合物を 50°C で 3 時間攪拌した。この時間の後、混合物を真空中で濃縮し、水 (10 mL) で希釈した。混合物の pH を HC

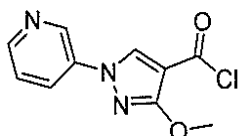
50

1 (3 M) 水溶液の添加によって 3 ~ 4 に調整し、次いでそれを EtOAc (300 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ 乾燥させ、濾過及び濃縮して表題化合物を白色の固体として得た (300 mg、68%)。

【0200】

ステップ C : 3-メトキシ-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニルクロリド

【化128】



10

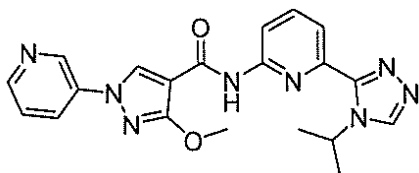
3-メトキシ-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (150 mg、0.68 mmol) の DCM (10 mL) 溶液に N₂ 下で (COCl)₂ (174 mg、1.37 mmol) を添加し、続いて DMF (5 滴) を添加し、混合物を 25 °C で 2 時間攪拌した。この時間の後、混合物を減圧下で濃縮して表題化合物 (162 mg、粗製物) を得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。

【0201】

ステップ D : N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

20

【化129】



3-メトキシ-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニルクロリド (162 mg、0.68 mmol) 及び 6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-アミン (277 mg、1.36 mmol) の DCM (10 mL) 溶液に N₂ 雰囲気下で DMAP (166 mg、1.36 mmol) を添加し、混合物を 25 °C で 17 時間攪拌した。この時間の後、混合物を真空中で濃縮し、分取 HPLC (Waters Xbridge Prep OBD C18、5 µm、150 × 30 mm のカラムを使用し、水 (0.05% の NH₃ · H₂O を含有する) 及び 20% から 50% までの MeCN を移動相として流速 25 mL/分で使用する) によって精製して表題化合物を白色の固体として得た (29 mg、5%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.46 (s, 1H), 9.19–9.16 (m, 1H), 9.13 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.53 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.30–8.20 (m, 2H), 8.02 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 4.6, 8.1 Hz, 1H), 5.45–5.25 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 1.53 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。MS (ESI): 405.1 [M+H]⁺。

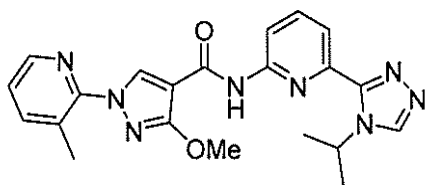
30

40

【0202】

実施例 62 : N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-1-(3-メチルピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化 1 3 0】

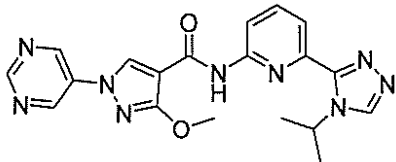


実施例 61 に記載の一般手順に従い、但し、2-フルオロ-3-メチルピリジン-3-プロモピリジンの代わりに使用して表題化合物を合成した。最終生成物を分取 HPLC (Xtimate C18、5 μ m、150 $\times$ 25 mm のカラムを使用し、水 (10 mM の NH_4HCO_3 を含有する) 及び 30 % から 60 % までの MeCN を移動相として流速 25 mL / 分で使用する) によって精製して表題化合物を白色の固体として得た (14 mg、最後の 2 ステップで 9 %)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.89 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.04 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84–7.90 (m, 2H), 7.39 (dd, J = 4.4, 7.2 Hz, 1H), 5.46–5.54 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.68 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。MS (ESI) : 419.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0203】

実施例 63 : N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-1-(ピリミジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化 1 3 1】

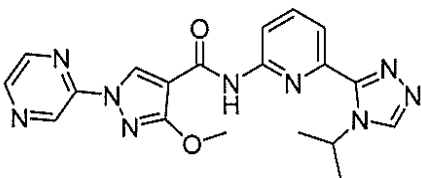


実施例 61 に記載の一般手順に従い、但し、5-プロモピリミジン-3-プロモピリジンの代わりに使用して表題化合物を合成した。最終生成物を分取 HPLC (Xtimate C18、5 μ m、150 $\times$ 25 mm のカラムを使用し、水 (10 mM の NH_4HCO_3 を含有する) 及び 23 % から 53 % までの MeCN を移動相として流速 25 mL / 分で使用する) によって精製して表題化合物を白色の固体として得た (34 mg、最後の 2 ステップで 9 %)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.49 (s, 1H), 9.36 (s, 2H), 9.27 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.05 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.31–5.48 (m, 1H), 4.18 (s, 3H), 1.56 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。MS (ESI) : 406.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0204】

実施例 64 : N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-1-(ピラジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化 1 3 2】



10

20

30

40

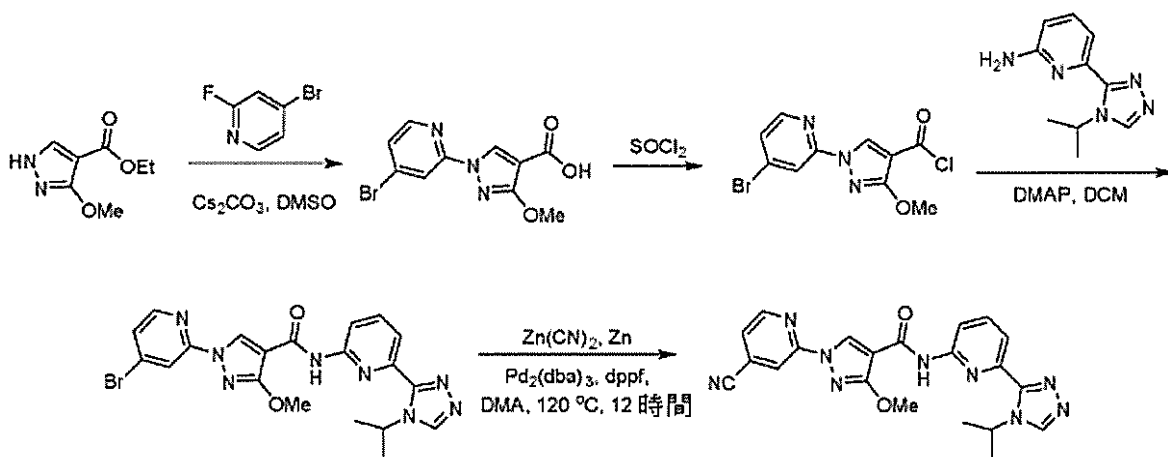
50

実施例 61 に記載の一般手順に従い、但し、2-クロロピラジンを 3-ブロモピリジンの代わりに使用して表題化合物を合成した。最終生成物を分取 HPLC (Waters Xbridge Prep OBD C18、5 μ m、150 $\times$ 30 mm のカラムを使用し、水 (0.05% の $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ を含有する) 及び 24% から 54% までの MeCN を移動相として流速 25 mL/分 で使用する) によって精製して表題化合物を白色の固体として得た (22 mg、最後の 2 ステップで 8%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.74 (s, 1H), 9.17 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.67 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.61 (m, 1H), 8.23 (dd, $J=3.6$ Hz, 0.8 Hz, 1H), 8.04 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J=7.6$, 0.8 Hz, 1H), 5.49–5.39 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 1.53 (d, $J=6.8$ Hz, 6H)。MS (ESI): 406.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0205】

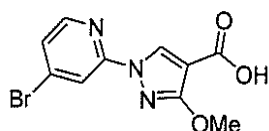
実施例 65: 1-(4-シアノピリジン-2-イル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化133】



ステップ A: 1-(4-ブロモピリジン-2-イル)-3-メトキシ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

【化134】

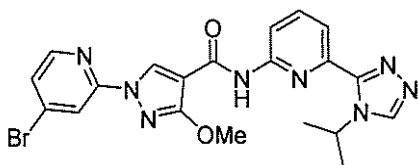


3-メトキシ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (1 g、5.88 mmol) の DMSO (20 mL) 溶液に 4-ブロモ-2-フルオロピリジン (1.03 g、5.88 mmol) 及び Cs_2CO_3 (7.66 g、23.5 mmol) を添加し、混合物を 120 $^{\circ}\text{C}$ で 17 時間、 N_2 下で攪拌した。この時間の後、混合物を水 (100 mL) に注ぎ入れ、EtOAc (100 mL) で洗浄した。水相を 3 M の HCl で pH 約 3~4 に調整し、固体を濾過し、真空下で乾燥させて表題化合物を白色の固体として得た (320 mg、18%)。

【0206】

ステップ B: 1-(4-ブロモピリジン-2-イル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化 1 3 5】



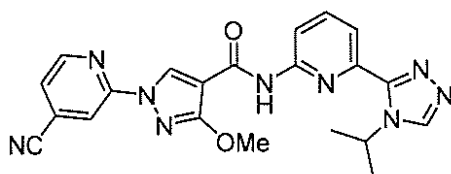
実施例 60 のステップ B 及び C に記載の一般手順に従い、但し、1-(4-ブロモピリジン-2-イル)-3-メトキシ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸を 3-メトキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルの代わりに使用して生成物を合成した。最終生成物を、シリカゲルで DCM/MeOH (1/0~20/1) によって溶離させるカラムクロマトグラフィーで精製して表題化合物を白色の固体として得た (237 mg、2 ステップで 49%)。

10

【0207】

ステップ C: 1-(4-シアノピリジン-2-イル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化 1 3 6】



20

1-(4-ブロモピリジン-2-イル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (200 mg、0.41 mmol) の DMA (10 mL) 溶液に N₂ 雰囲気下でシアン化亜鉛 (97 mg、0.83 mmol) 及び亜鉛 (16 mg、0.25 mmol) を添加し、続いて Pd₂(dba)₃ (38 mg、0.041 mmol) 及び dppf (46 mg、0.083 mmol) を添加し、得られた混合物を 110 °C で 1 時間攪拌した。この時間の後、反応物を室温に冷まし、濾過した。濾液を分取 HPLC (Waters Xbridge Prep OBD C18、5 µm、150 × 30 mm のカラムを使用し、MeCN 及び 26% から 56% までの H₂O (0.05% の NH₃・H₂O を含有する) を移動相として流速 25 mL/分で使用する) によって精製して表題化合物を白色の固体として得た (31 mg、18%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.69 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.72 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.22–8.20 (m, 2H), 8.00 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.83–7.82 (m, 2H), 5.43–5.41 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 1.51 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。MS (ESI): 430.2 [M+H]⁺。

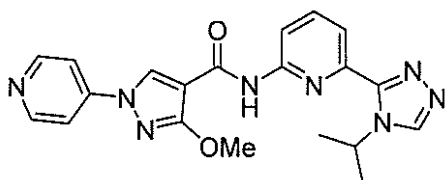
30

【0208】

実施例 66: N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-1-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

40

【化 1 3 7】



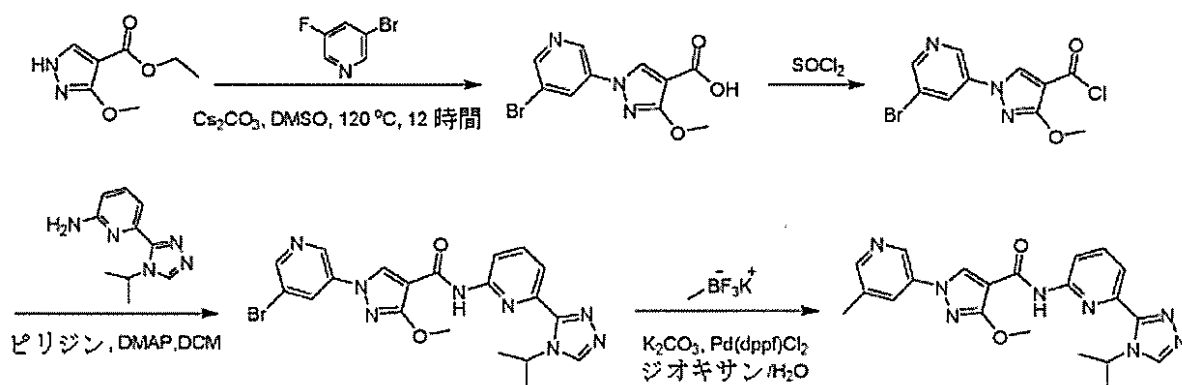
50

実施例 61 に記載の一般手順に従い、但し、ステップ A で 4-ブロモピリジンを 3-ブロモピリジンの代わりに使用して生成物を合成した。最終生成物を MeOH (20 mL) と共に細かく砕くことによって精製して表題化合物を灰色の固体として得た (120 mg、最後の 2 ステップで 65%)。¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ ppm 9.72 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.62 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.97–8.09 (m, 3H), 7.81 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.23–5.56 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 1.56 (br d, J = 6.8 Hz, 6H)。MS (ESI): 405.2 [M+H]⁺。

【0209】

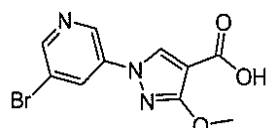
実施例 67: N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-1-(5-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化138】



ステップ A: 1-(5-ブロモピリジン-3-イル)-3-メトキシ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

【化139】

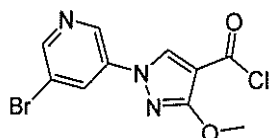


3-メトキシ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (10 g、59 mmol) の DMSO (100 mL) 溶液に Cs₂CO₃ (58.6 g、0.18 mol) 及び 3-ブロモ-5-フルオロピリジン (10.3 g、59 mmol) を添加し、混合物を 120 °C で 18 時間攪拌した。この時間の後、混合物を水 (500 mL) に注ぎ込み、2 N の HCl で pH 約 3 に調整した。得られた固体を濾過し、回収及び凍結乾燥を行って表題化合物を黄色の固体として得た (10 g、57%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.53 (br, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.54 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H)。

【0210】

ステップ B: 1-(5-ブロモピリジン-3-イル)-3-メトキシ-1H-ピラゾール-4-カルボニルクロリド

【化140】



10

20

30

40

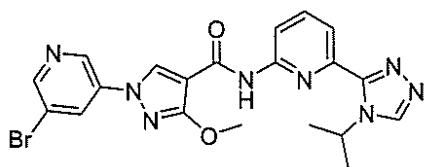
50

1-(5-ブロモピリジン-3-イル)-3-メトキシ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(9.5g、3.1mmol)を SOCl_2 (90mL)で処理し、混合物を60℃で2時間撹拌した。この時間の後、混合物を真空中で濃縮して粗製表題化合物を灰白色の固体として得た(10g、粗製物)。

【0211】

ステップC: 1-(5-ブロモピリジン-3-イル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化141】

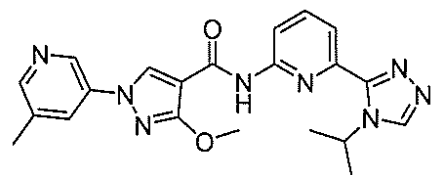


1-(5-ブロモピリジン-3-イル)-3-メトキシ-1H-ピラゾール-4-カルボニクロリド(10g、粗製物、3.1mmol)のDCM(120mL)溶液に6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-アミン(6.3g、3.1mmol)を添加した。その後、ピリジン(10mL)及びDMAc(7.6g、6.2mmol)を添加し、混合物を29℃で0.5時間撹拌した。この時間の後、混合物を濾過し、固体を水及びMeOHで洗浄し、次いでそれを凍結乾燥させて粗製表題化合物を白色の固体として得た(12g、80%、2ステップ)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.20(s, 1H), 8.89(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.62(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.49(s, 1H), 8.39-8.36(m, 2H), 8.22(t, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.01(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.92-7.89(m, 1H), 5.51-5.47(m, 1H), 4.22(s, 3H), 1.63(d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H)。

【0212】

ステップD: N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-1-(5-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化142】



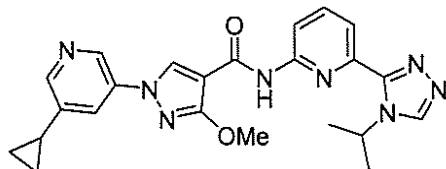
1-(5-ブロモピリジン-3-イル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(150mg、0.31mmol)のジオキサン/ H_2O (5/1、6mL)溶液に N_2 下でトリフルオロ(メチル)ホウ酸カリウム(76mg、0.62mmol)、 K_2CO_3 (86mg、0.62mmol)及びPd(dppf) Cl_2 (22mg、0.03mmol)を添加し、混合物を90℃で18時間撹拌した。この時間の後、反応物を真空下で濃縮し、分取HPLC(Waters Xbridge Prep OBD C18、5mm、150×30mmのカラムを使用し、MeCN及び23%から53%までの H_2O (0.05%の $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ を含有する)を移動相として流速25mL/分で使用する)によって精製して表題化合物を灰白色の固体として得た(37mg、28%)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.45(s, 1H), 9.13(s, 1H), 8.92(d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.90(s, 1H), 8.37(s, 1H), 8.23(d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 8.11(s, 1H), 8.02(t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.82(d, $J=7.$

2 H z, 1 H), 5.39–5.31 (m, 1 H), 4.13 (s, 3 H), 2.37 (s, 3 H), 1.53 (d, J = 6.4 H z, 6 H)。MS (ESI): 419.2 [M + H]⁺。

【0213】

実施例68: N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化143】



10

1-(5-ブロモピリジン-3-イル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (100 mg、0.2 mmol) のトルエン/水 (10 mL、10:1) 溶液に N₂ 下でシクロプロピルボロン酸 (107 mg、1.24 mmol)、PCy₃ (58 mg、0.2 mmol) 及び Cs₂CO₃ (404 mg、1.24 mmol) を添加し、続いて Pd(OAc)₂ (23 mg、0.1 mmol) を添加し、混合物を 110℃ で 2 時間攪拌した。この時間の後、混合物を真空中で濃縮して分取 HPLC (Waters Xbridge Prep OBD C18、5 μm、150×30 mm のカラムを使用し、水 (0.05% の NH₃・H₂O を含有する) 及び 30% から 60% までの MeCN を移動相として流速 25 mL/分で使用することによって精製して表題化合物を得た (46 mg、50%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.42 (s, 1 H), 9.18 (s, 1 H), 8.94–8.84 (m, 2 H), 8.37 (s, 1 H), 8.24 (d, J = 8.4 H z, 1 H), 8.02 (t, J = 8 H z, 1 H), 7.88–7.80 (m, 2 H), 5.36 (m, 1 H), 4.14 (s, 3 H), 2.10–1.97 (m, 1 H), 1.55 (d, J = 6.6 H z, 6 H), 1.12–0.97 (m, 2 H), 0.89 (d, J = 3.6 H z, 2 H)。MS (ESI): 445.2 [M + H]⁺。

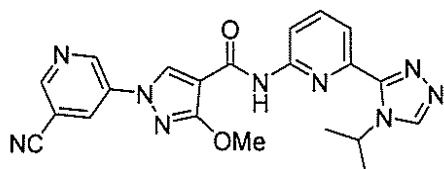
20

30

【0214】

実施例69: 1-(5-シアノピリジン-3-イル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化144】



40

1-(5-ブロモピリジン-3-イル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (150 mg、0.31 mmol) 及び Zn(CN)₂ (44 mg、0.37 mmol) を DMA (3.5 mL) 中に含んだ溶液に、Zn (14 mg、0.21 mmol)、Pd₂(dba)₃ (32 mg、0.035 mmol) 及び dppf (17 mg、0.070 mmol) を添加し、混合物を N₂ 雰囲気下、120℃ で 20 時間攪拌した。この時間の後、混合物を真空中で濃縮して分取 HPLC (Phenomenex Synergi C18、4 μm、150×30 mm のカラムを使用し、水 (0.225% の HCOOH を含有する) 及び 33% から 53% までの MeCN を移動相とし

50

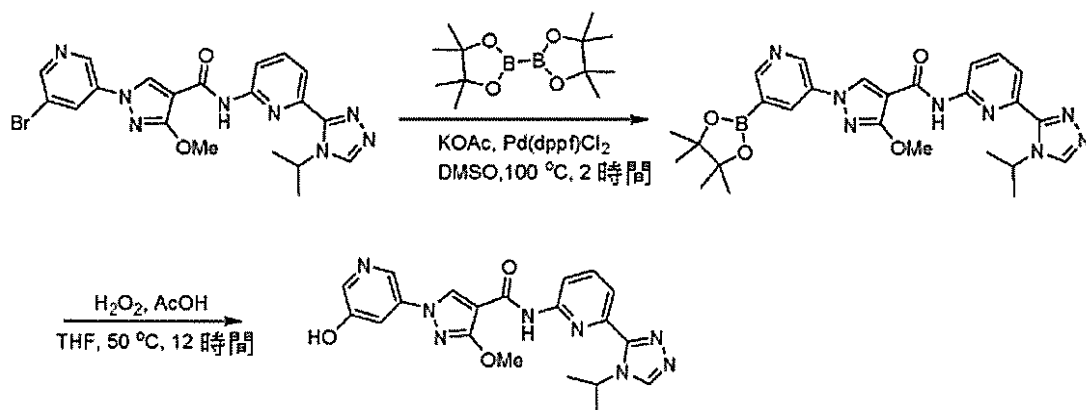
て流速 25 mL/分で使用する) によって精製して表題化合物を白色の固体として得た (50 mg、37%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.48 (s, 1H), 9.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.05 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.34–5.44 (m, 1H), 4.18 (s, 3H), 1.56 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。MS (ESI): 430.2 [M+H]⁺。

【0215】

実施例 70: 1-(5-ヒドロキシピリジン-3-イル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

10

【化145】

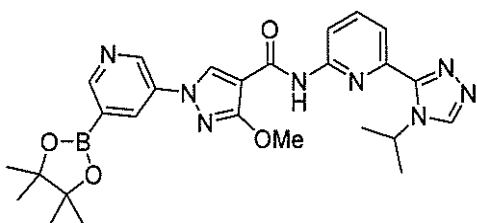


20

ステップ A: N-(6-(4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-1-(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)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化146】

30



1-(5-ブロモピリジン-3-イル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (1 g、2.07 mmol) と、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ(1, 3, 2-ジオキサボロラン) (1.58 g、6.21 mmol) と、KOAc (406 mg、4.14 mmol) と、Pd(dppf)Cl₂ (454 mg、0.62 mmol) とをジオキサン (20 mL) 中に含んだ混合物を N₂ で脱気し、100 °C で 17 時間攪拌した。この時間の後、溶媒を真空中で蒸発させ、残渣を DCM (100 mL) に溶解させ、H₂O (100 mL × 2) で洗浄した。分離した有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して表題化合物 (2.5 g、粗製物) を得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。

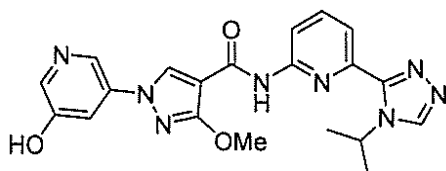
40

【0216】

ステップ B: 1-(5-ヒドロキシピリジン-3-イル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

50

【化 1 4 7】



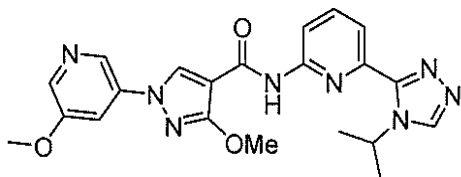
N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-1-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (2.3 g、5.13 mmol) を THF (50 mL) 中に含んだ混合物を AcOH (2.5 mL) 及び H₂O₂ (2.5 mL、30%) で処理し、反応物を 50℃で2時間攪拌した。この時間の後、混合物を濾過し、濾過ケーキを真空中で濃縮して表題化合物を褐色の固体として得た (450 mg、21%)。MS (ESI): 443.2 [M+Na]⁺。

10

【0217】

実施例 71: N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-1-(5-メトキシピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化 1 4 8】



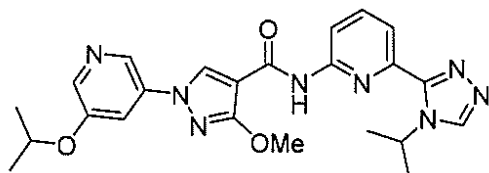
1-(5-ヒドロキシピリジン-3-イル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (100 mg、0.24 mmol) と、MeI (41 mg、0.29 mmol) と、K₂CO₃ (66 mg、0.48 mmol) と、KI (40 mg、0.24 mmol) とを DMF (4 mL) 中に含んだ混合物を 25℃で2時間攪拌した。この時間の後、混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮し、分取 HPLC (Water s Xbridge Prep OBD C18、5 μm、150×30 mm のカラムを使用し、水 (0.04% の NH₃H₂O 及び 10 mM の NH₄HCO₃ を含有する) 及び 27% から 54% までの MeCN を移動相として流速 25 mL/分で使用する) によって精製して表題化合物を白色の固体として得た (3.5 mg、3.4%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.44 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.27-8.20 (m, 2H), 8.02 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.89-7.79 (m, 2H), 5.41-5.30 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 1.53 (d, J=6.8 Hz, 6H)。MS (ESI): 435.1 [M+H]⁺。

30

【0218】

実施例 72: 1-(5-イソプロポキシピリジン-3-イル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化 1 4 9】



1-(5-ヒドロキシピリジン-3-イル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-

50

1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (100mg、0.24mmol) と、2-ヨードプロパン (81mg、0.46mmol) と、 K_2CO_3 (66mg、0.48mmol) と、KI (40mg、0.24mmol) とをDMF (2mL) 中に含んだ混合物を80℃で2時間攪拌した。この時間の後、DMF (3mL) を添加し、混合物を分取HPLC (Waters Xbridge Prep OBD C18、5 μ m、150 $\times$ 30mmのカラムを使用し、水 (0.04%の NH_3H_2O 及び10mMの NH_4HCO_3 を含有する) 及び32%から62%までのMeCNを移動相として流速25mL/分で使用する) によって精製して表題化合物を白色の固体として得た (37mg、34%)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.44 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.69 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.34-8.13 (m, 2H), 8.02 (t, J=8.1Hz, 1H), 7.89-7.80 (m, 2H), 5.40-5.31 (m, 1H), 4.88-4.79 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 1.53 (d, J=6.6Hz, 6H), 1.31 (d, J=5.7Hz, 6H)。MS (ESI): 463.2 [M+H] $^+$ 。

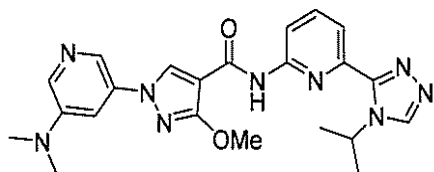
10

【0219】

実施例73: 1-(5-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化150】

20



1-(5-プロモピリジン-3-イル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (100mg、0.21mmol)、ジメチルアミン塩酸塩 (20mg、0.25mmol)、RuPhos (19mg、0.041mmol)、NaOtBu (79mg、0.83mmol) 及び $Pd_2(dba)_3$ (19mg、0.021mmol) をトルエン (8mL) 中に含んだ溶液を N_2 雰囲気下、100℃で12時間攪拌した。この時間の後、混合物を濃縮し、分取HPLC (Waters Xbridge Prep OBD C18、5mm、150 $\times$ 30mmのカラムを使用し、水 (0.04%の NH_3H_2O 及び10mMの NH_4HCO_3 を含有する) 及び29%から43%までのMeCNを移動相として流速25mL/分で使用する) によって精製して表題化合物を白色の固体として得た (15mg、16%)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.47 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.42 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.27 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.10-8.01 (m, 2H), 7.85 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.48 (t, J=2.4Hz, 1H), 5.38 (五重項, J=6.4Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.03 (s, 6H), 1.56 (d, J=6.8Hz, 6H)。MS (ESI): 448.1 [M+H] $^+$ 。

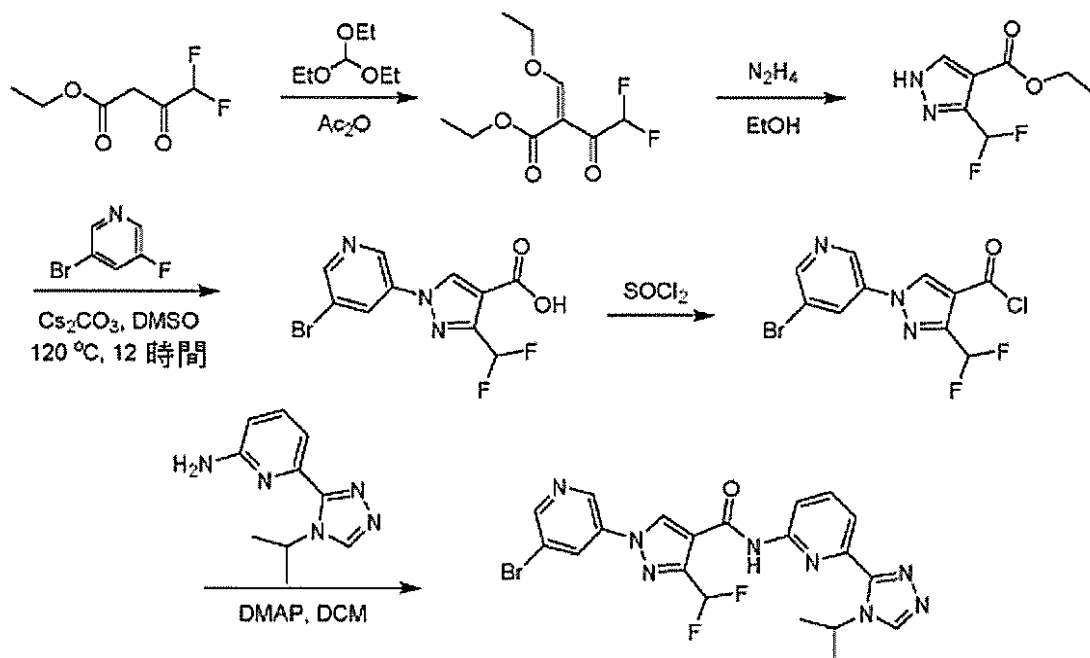
30

40

【0220】

実施例74: 1-(5-プロモピリジン-3-イル)-3-(ジフルオロメチル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化 1 5 1】

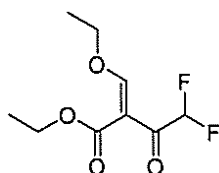


10

ステップ A : (Z) - 2 - (エトキシメチレン) - 4, 4 - ジフルオロ - 3 - オキソブタン酸エチル

20

【化 1 5 2】



Ac₂O (50 mL) を、4, 4 - ジフルオロ - 3 - オキソブタン酸エチル (10.0 g、60.2 mmol) とトリエトキシメタン (18.3 g、123 mmol) との混合物に添加し、混合物を 100 °C で 8.5 時間攪拌した。この時間の後、Dean-Stark

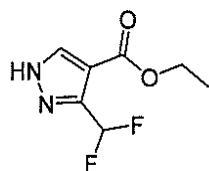
30

トラップ装置を使用して EtOAc を除去して、表題化合物を黄色の粘性物質として得た (12 g、90%)。

【0 2 2 1】

ステップ B : 3 - (ジフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル

【化 1 5 3】



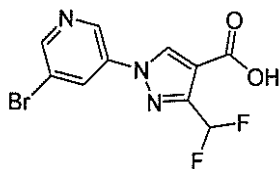
40

(Z) - 2 - (エトキシメチレン) - 4, 4 - ジフルオロ - 3 - オキソブタン酸エチル (11 g、49.5 mmol) の MeOH (100 mL) 溶液に 0 °C で N₂H₄ · H₂O (7.6 g、149 mmol) を滴加し、混合物を 70 °C で 3 時間攪拌した。この時間の後、混合物を真空中で濃縮して表題化合物を黄色の粘性物質として得た (10 g、粗製物)。MS (ESI) : 190.9 [M+H]⁺。

【0 2 2 2】

ステップ C : 1 - (5 - ブロモピリジン - 3 - イル) - 3 - (ジフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸

【化 1 5 4】



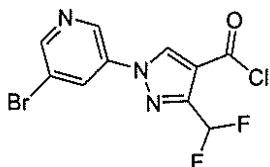
3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (5.00 g、26.3 mmol) と、3-ブロモ-5-フルオロピリジン (4.63 g、26.3 mmol) と、 Cs_2CO_3 (34.27 g、105 mmol) とを DMSO (100 mL) 中に含んだ混合物を 120℃ で 12 時間撹拌した。この時間の後、混合物を水 (100 mL) に注ぎ込み、EtOAc (100 mL) で洗浄した。水相を 3 M の HCl によって pH 3~4 に調整した。固体を濾別し、真空下で乾燥させて表題化合物を白色の固体として得た (4.4 g、81%)。MS (ESI): 317.9 [(M+H) (^{79}Br)]⁺。

10

【0 2 2 3】

ステップ D: 1-(5-ブロモピリジン-3-イル)-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボニルクロリド

【化 1 5 5】



20

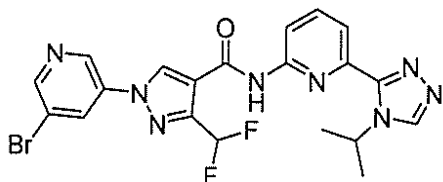
1-(5-ブロモピリジン-3-イル)-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (3.80 g、11.95 mmol) の SOCl_2 (100 mL) 溶液を 60℃ で 12 時間撹拌した。この時間の後、混合物を真空中で濃縮して表題化合物を黄色の固体として得た (4.00 g、粗製物)。

【0 2 2 4】

ステップ E: 1-(5-ブロモピリジン-3-イル)-3-(ジフルオロメチル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

30

【化 1 5 6】



1-(5-ブロモピリジン-3-イル)-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボニルクロリド (4.00 g、11.9 mmol) 及び 6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-アミン (4.83 g、23.8 mmol) を DCM (110 mL) 中に含んだ溶液をピリジンで pH 7~8 に調整し、その後、DMAP (2.90 g、23.8 mmol) を添加した。混合物を 28℃ で 3 時間撹拌した。この時間の後、混合物を飽和 NH_4Cl (100 mL) で希釈し、水層を DCM (100 mL × 2) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。混合物を、シリカゲルで DCM/MeOH (100/1~10/1) によって溶離させるカラムクロマトグラフィーで精製して表題化合物を白色の固体として得た (5.00 g、83.6%)。MS (ESI): 503.0 [(M+H) (^{79}Br)]⁺。

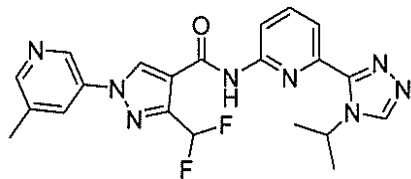
40

【0 2 2 5】

50

実施例 75：3-(ジフルオロメチル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-(5-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化 157】



10

1-(5-ブロモピリジン-3-イル)-3-(ジフルオロメチル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (150 mg、0.30 mmol) のジオキサン/H₂O (5/1、3 mL) 溶液に N₂ 雰囲気下でトリフルオロ(メチル)ホウ酸カリウム (73 mg、0.60 mmol) 及び K₂CO₃ (82 mg、0.60 mmol) を添加し、続いて Pd(dppf)Cl₂ (21.8 mg、0.03 mmol) を添加し、混合物を 100℃ で 48 時間加熱した。この時間の後、混合物を水 (10 mL) に注ぎ込み、DCM/MeOH (10/1、10 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (15 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。混合物を分取 HPLC (Waters Xbridge Prep OBD C18 5 μm、150×30 mm のカラムを使用し、MeCN 及び 20% から 50% までの H₂O (0.05% の NH₃・H₂O を含有する) を移動相として流速 25 mL/分で使用する) によって精製して表題化合物を灰色の固体として得た (28 mg、22%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.69 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.50–8.49 (m, 1H), 8.19–8.16 (m, 1H), 8.12–8.01 (m, 1H), 7.82–7.79 (m, 1H), 7.41 (t, J = 53.6 Hz, 1H), 5.56–5.48 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.41 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。MS (ESI): 439.0 [M+H]⁺。

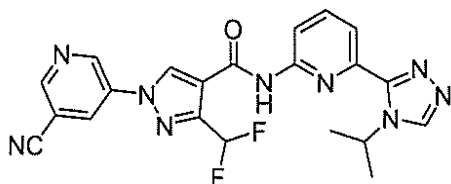
20

【0226】

30

実施例 76：1-(5-シアノピリジン-3-イル)-3-(ジフルオロメチル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化 158】



40

1-(5-ブロモピリジン-3-イル)-3-(ジフルオロメチル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (150 mg、0.30 mmol) の DMA (4 mL) 溶液に Zn(CN)₂ (43 mg、0.36 mmol)、Zn (12 mg、0.18 mmol)、dppf (34 mg、0.06 mmol) 及び Pd₂(dba)₃ (28 mg、0.03 mmol) を 30℃ で添加した。混合物を N₂ で脱気し、120℃ で 20 時間攪拌した。この時間の後、混合物を真空中で濃縮して分取 HPLC (Waters Xbridge Prep OBD C18 5 μm、150×30 mm のカラムを使用し、水 (0.04% の NH₃・H₂O 及び 10 mM の NH₄HCO₃ を含有する) 及び 33% から 53% までの MeCN を移動相として流速 25 mL/分で使用する) によって精製

50

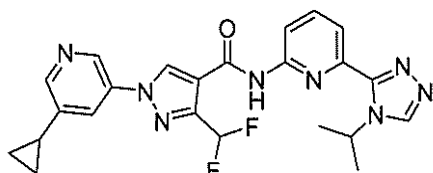
して表題化合物を白色の固体として得た (80 mg、60%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.73 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.40 (d, J=2.4 Hz, 1H), 9.13 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.84 (t, J=2.0 Hz, 1H), 8.21 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.06 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.30–7.61 (m, 1H), 5.490–5.59 (m, 1H), 1.45 (d, J=6.8 Hz, 6H)。MS (ESI): 450.1 [M+H]⁺。

【0227】

実施例 77: 1-(5-シクロプロピルピリジン-3-イル)-3-(ジフルオロメチル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

10

【化159】



1-(5-ブロモピリジン-3-イル)-3-(ジフルオロメチル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (100 mg、0.20 mmol) と、シクロプロピルボロン酸 (51 mg、0.60 mmol) と、Pd(OAc)₂ (18 mg、0.060 mmol) と、PCy₃ (45 mg、0.16 mmol) と、Cs₂CO₃ (129 mg、0.40 mmol) とをトルエン/H₂O (11 mL、10/1) 中に含んだ混合物を 110℃ で 12 時間攪拌した。この時間の後、溶媒を真空中で除去し、混合物を、シリカゲルで DCM/MeOH (100/1~30/1) によって溶離させるカラムクロマトグラフィーで精製して表題化合物を白色の固体として得た (21 mg、23%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.66 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.85 (s, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.16 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.02 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.89–7.74 (m, 2H), 7.60–7.22 (m, 1H), 5.57–5.43 (m, 1H), 2.18–2.01 (m, 1H), 1.41 (d, J=6.6 Hz, 6H), 1.13–1.01 (m, 2H), 0.91–0.82 (m, 2H)。MS (ESI): 465.2 [M+H]⁺。

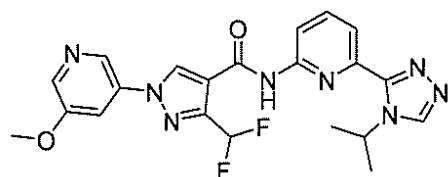
20

30

【0228】

実施例 78: 3-(ジフルオロメチル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-(5-メトキシピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化160】



40

1-(5-ブロモピリジン-3-イル)-3-(ジフルオロメチル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (300 mg、0.59 mmol) の NMP (6 mL) 溶液に NaOMe (0.5 mL、30% の MeOH) を添加し、混合物を 90℃ で 30 分間攪拌した。この時間の後、混合物を水 (10 mL) に注ぎ込み、MeOH/DCM (1/10、20 mL×3) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を分取 HPLC (

50

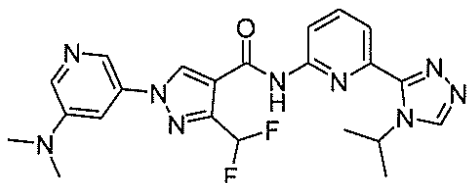
Waters Xbridge Prep OBD C18、5 μ m、150 $\times$ 30 mmのカラムを使用し、水（0.04%の $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 及び10 mMの NH_4HCO_3 を含有する）及び27%から57%までのMeCNを移動相として流速25 mL/分で使用する）によって精製して表題化合物を白色の固体として得た（67 mg、24%）。 ^1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ） δ ppm 10.98–10.49（br s, 1H），9.56（s, 1H），8.87（s, 1H），8.73（d, $J=1.8$ Hz, 1H），8.39（d, $J=2.4$ Hz, 1H），8.18（d, $J=8.4$ Hz, 1H），8.03（t, $J=8.0$ Hz, 1H），7.92–7.74（m, 2H），7.59–7.23（m, 1H），5.59（td, $J=6.8, 13.3$ Hz, 1H），3.95（s, 3H），1.43（d, $J=6.8$ Hz, 6H）。MS（ESI）：455.1 [M+H] $^+$ 。

10

【0229】

実施例79：3-（ジフルオロメチル）-1-（5-（ジメチルアミノ）ピリジン-3-イル）-N-（6-（4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）ピリジン-2-イル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化161】



20

1-（5-ブロモピリジン-3-イル）-3-（ジフルオロメチル）-N-（6-（4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）ピリジン-2-イル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（100 mg、0.20 mmol）と、ジメチルアミン塩酸塩（24 mg、0.30 mmol）と、RuPhos（18 mg、0.04 mmol）と、NaOtBu（95 mg、0.99 mmol）と、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ （18 mg、0.02 mmol）とをDMF（5 mL）中に含んだ混合物を100 $^\circ\text{C}$ で12時間攪拌した。この時間の後、混合物を濾過し、分取HPLC（Waters Xbridge Prep OBD C18、5 μ m、150 $\times$ 30 mmのカラムを使用し、水（0.04%の $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 及び10 mMの NH_4HCO_3 を含有する）及び23%から53%までのMeCNを移動相として流速25 mL/分で使用する）によって精製して表題化合物を黄色の固体として得た（8.0 mg、8.6%）。 ^1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ） δ ppm 10.67（s, 1H），9.38（s, 1H），8.87（s, 1H），8.35（d, $J=1.6$ Hz, 1H），8.20–8.13（m, 2H），8.03（t, $J=7.6$ Hz, 1H），7.81（dd, $J=0.8, 8.0$ Hz, 1H），7.57–7.24（m, 2H），5.52（五重項, $J=6.6$ Hz, 1H），3.04（s, 6H），1.43（d, $J=6.8$ Hz, 6H）。MS（ESI）：468.2 [M+H] $^+$ 。

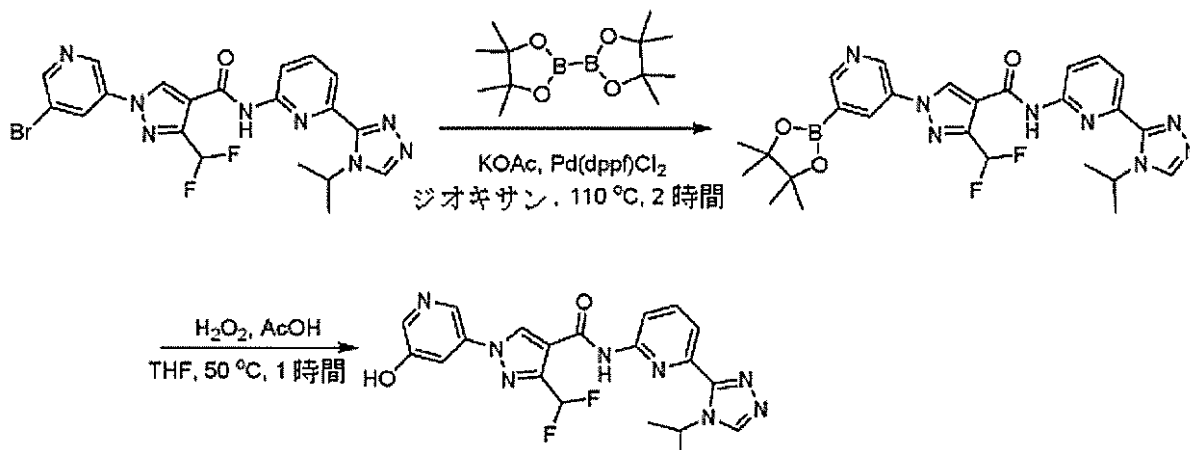
30

【0230】

実施例80：3-（ジフルオロメチル）-1-（5-ヒドロキシピリジン-3-イル）-N-（6-（4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）ピリジン-2-イル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

40

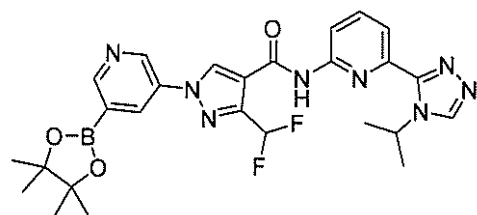
【化 1 6 2】



10

ステップ A : 3 - (ジフルオロメチル) - N - (6 - (4 - イソプロピル - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 - (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) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド

【化 1 6 3】



20

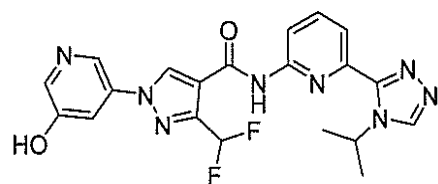
1 - (5 - ブロモピリジン - 3 - イル) - 3 - (ジフルオロメチル) - N - (6 - (4 - イソプロピル - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (300 mg, 0.59 mmol) のジオキサン (5 mL) 溶液に 4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5' - オクタメチル - 2, 2' - ビ (1, 3, 2 - ジオキサボロラン) (454 mg, 1.79 mmol)、KOAc (117 mg, 1.19 mmol) 及び Pd (dppf) Cl₂ (43.6 mg, 0.059 mmol) を N₂ 下で添加し、混合物を 110 °C で 2 時間攪拌した。この時間の後、混合物を真空中で濃縮し、DCM (20 mL) に溶解させ、水 (20 mL × 2) で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮し、表題化合物を黒色の固体として得た (600 mg、粗製物)。

30

【0 2 3 1】

ステップ B : 3 - (ジフルオロメチル) - 1 - (5 - ヒドロキシピリジン - 3 - イル) - N - (6 - (4 - イソプロピル - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド

【化 1 6 4】



40

3 - (ジフルオロメチル) - N - (6 - (4 - イソプロピル - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 - (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) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (500 mg, 1.07 mmol) の THF (10 mL) 溶液に H₂O₂ / AcOH (1 mL, 1 : 1) を添加し、混合物を 50 °C で 1 時間、N₂ 下で攪

50

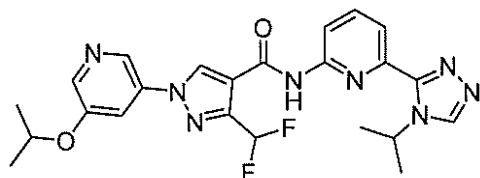
拌した。この時間の後、混合物を水（20 mL）で希釈し、DCM/MeOH（10：1、60 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（50 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物をシリカゲルでDCM/MeOH（20／1）によって溶離させるカラムクロマトグラフィーで精製して表題化合物を白色の固体として得た（110 mg、23%）。MS（ESI）：441.2 [M+H]⁺。

【0232】

実施例 81：3-（ジフルオロメチル）-1-（5-イソプロポキシピリジン-3-イル）-N-（6-（4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）ピリジン-2-イル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

10

【化165】



3-（ジフルオロメチル）-1-（5-ヒドロキシピリジン-3-イル）-N-（6-（4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）ピリジン-2-イル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（90 mg、0.21 mmol）のDMF（3 mL）溶液に2-ヨードプロパン（69.5 mg、0.42 mmol）、K₂CO₃（54 mg、0.42 mmol）及びKI（34 mg、0.21 mmol）を添加し、混合物を80℃で2時間、N₂下で攪拌した。この時間の後、混合物を濾過し、濾液を分取HPLC（Xtimate C18、5 μm、150×25 mmのカラムを使用し、水（10 mMのNH₄HCO₃を含有する）及び35%から54%までのMeCNを移動相として流速25 mL/分で使用する）によって精製して表題化合物を白色の固体として得た（42 mg、43%）。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） δ ppm 10.66（s, 1H）, 9.41（s, 1H）, 8.86（s, 1H）, 8.67（d, J=2.0 Hz, 1H）, 8.34（d, J=2.4 Hz, 1H）, 8.17-8.15（m, 1H）, 8.04-7.99（t, J=8.0 Hz, 1H）, 7.82-7.79（m, 2H）, 7.53-7.28（m, 1H）, 5.54-5.37（m, 1H）, 4.84（m, 1H）, 1.42-1.40（d, J=6.6 Hz, 6H）, 1.32-1.31（d, J=6.0 Hz, 6H）。MS（ESI）：483.1 [M+H]⁺。

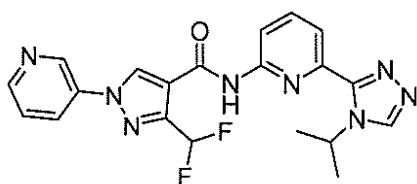
20

30

【0233】

実施例 82：3-（ジフルオロメチル）-N-（6-（4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）ピリジン-2-イル）-1-（ピリジン-3-イル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化166】



40

1-（5-ブロモピリジン-3-イル）-3-（ジフルオロメチル）-N-（6-（4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）ピリジン-2-イル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（100 mg、0.21 mmol）のMeOH（25 mL）溶液にPd/C（98 mg）を添加し、混合物を28℃でH₂（15 psi）下で4時間攪拌した。この時間の後、混合物を濾過し、真空中で濃縮した。得られた固体を減圧下で乾燥させて表題化合物を白色の固体として得た（40 mg、46%）。¹H

50

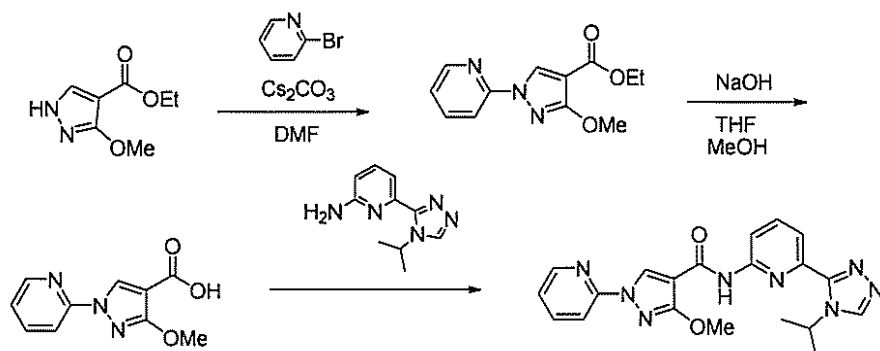
NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.74 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 9.14 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 8.33–8.27 (m, 1H), 8.22–8.16 (m, 1H), 8.04 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 0.8, 7.6$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J = 4.8, 8.4$ Hz, 1H), 7.58–7.31 (s, 1H), 5.59 (td, $J = 6.8, 13.6$ Hz, 1H), 1.44 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H)。MS (ESI): 425.1 $[M+H]^+$ 。

【0234】

実施例 83: N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

10

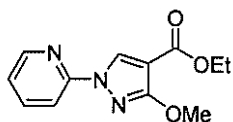
【化167】



20

ステップ A: 3-メトキシ-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル

【化168】



3-メトキシ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (170 mg、1.0 mmol) と、2-ブロモピリジン (174 mg、1.1 mmol) と、 Cs_2CO_3 (326 mg、1.0 mmol) とを DMF (1 mL) 中に含んだ混合物を密閉チューブ内で 120 °C で一晩加熱した。この時間の後、混合物を EtOAc と水との間で分配し、水層を EtOAc で抽出し、合わせた有機抽出物を $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られた粗製混合物を、10~20% の EtOAc を含むヘプタンで溶離させる順相カラムによって精製して表題化合物を白色の固体として得た (36 mg、15%)。MS (ESI): 248.1 $[M+H]^+$ 。

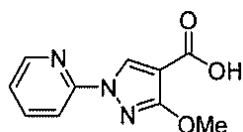
30

【0235】

ステップ B: 3-メトキシ-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

40

【化169】



3-メトキシ-1-(2-ピリジル)ピラゾール-4-カルボン酸エチル (36 mg、0.145 mmol) を THF (0.5 mL) 及び MeOH (0.5 mL) の中に含んだ溶液を反応バイアル内で攪拌する中に 1 N の水酸化ナトリウム (0.3 mL) を添加した。反応混合物を 60 °C で 1.5 時間加熱した。この時間の後、混合物を 1 N の HCl 水溶液の添加によって酸性化し、真空中で濃縮して、表題化合物を固体として得、これをさら

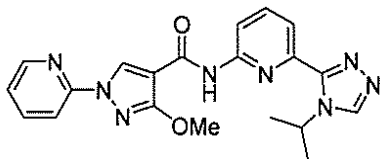
50

に精製することなく次のステップに使用した。

【0236】

ステップC：N-（6-（4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）ピリジン-2-イル）-3-メトキシ-1-（ピリジン-2-イル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化170】



10

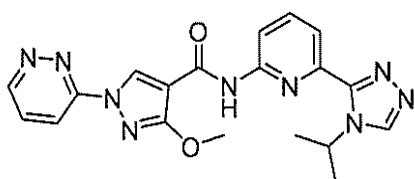
6-（4-イソプロピル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）ピリジン-2-アミン（30 mg、0.15 mmol）と、3-メトキシ-1-（2-ピリジル）ピラゾール-4-カルボン酸（32 mg、0.15 mmol）との混合物を反応バイアル内で攪拌する中にEt₃N（0.5 mL、3.61 mmol）及び無水プロピルホスホン酸（EtOAc中50 wt %以上、0.5 mL）を添加し、混合物を80℃で1.5時間加熱した。この時間の後、反応混合物を室温に冷まし、MeOH及び水で失活させた。得られた懸濁液を濾過し、水、EtOAc及びMeOHで洗浄して表題化合物を白色の固体として得た（9 mg、15%）。¹H NMR（400 MHz, MeOD）δ ppm 10.47（s, 1H）, 9.87（s, 1H）, 9.72（s, 1H）, 9.34（d, J=3.7 Hz, 1H）, 9.06（d, J=8.03 Hz, 1H）, 8.77-8.94（m, 2H）, 8.67（t, J=8.78 Hz, 2H）, 8.23（dd, J=6.78, 5.02 Hz, 1H）, 5.94-6.46（m, 1H）, 4.96（s, 3H）, 2.35（d, J=6.53 Hz, 6H）。MS（ESI）：405.2 [M+H]⁺。

20

【0237】

実施例84：N-（6-（4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）ピリジン-2-イル）-3-メトキシ-1-（ピリダジン-3-イル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化171】



30

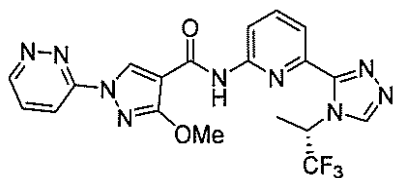
実施例83に記載の一般手順に従い、但し、ステップAで3-クロロピリダジンを2-ブロモピリジンの代わりに使用して表題化合物を合成して、表題化合物を灰白色の固体として得た（43 mg、最後のステップで63%）。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ ppm 9.76（s, 1H）, 9.27-9.35（m, 1H）, 9.25（dd, J=4.77, 1.25 Hz, 1H）, 8.90（s, 1H）, 8.11-8.34（m, 2H）, 8.04（t, J=7.91 Hz, 1H）, 7.95（dd, J=9.04, 4.77 Hz, 1H）, 7.85（d, J=7.53 Hz, 1H）, 5.46（五重項, J=6.65 Hz, 1H）, 4.15（s, 3H）, 1.53（d, J=6.53 Hz, 6H）。MS（ESI）：406.2 [M+H]⁺。

40

【0238】

実施例85：（S）-3-メトキシ-1-（ピリダジン-3-イル）-N-（6-（1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル）-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）ピリジン-2-イル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化 1 7 2】

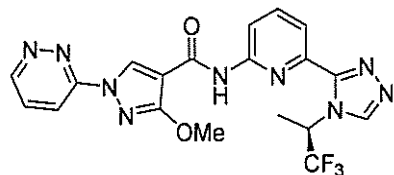


実施例 83 に記載の一般手順に従い、但し、ステップ A では 3-クロロピリダジンを 2-ブロモピリジンの代わりに使用し、ステップ C では (S)-6-(4-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-アミンを 6-(4-イソプロピル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-アミンの代わりに使用して表題化合物を合成して、表題化合物を灰白色の固体として得た (12 mg、最後のステップで 46%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.95 (s, 1H), 9.19–9.42 (m, 2H), 9.15 (s, 1H), 8.10–8.33 (m, 2H), 8.06 (t, J=7.91 Hz, 1H), 7.83–8.01 (m, 2H), 6.77–6.99 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 1.85 (d, J=7.28 Hz, 3H)。MS (ESI): 460.1 [M+H]⁺。

【0239】

実施例 86: (R)-3-メトキシ-1-(ピリダジン-3-イル)-N-(6-(4-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化 1 7 3】

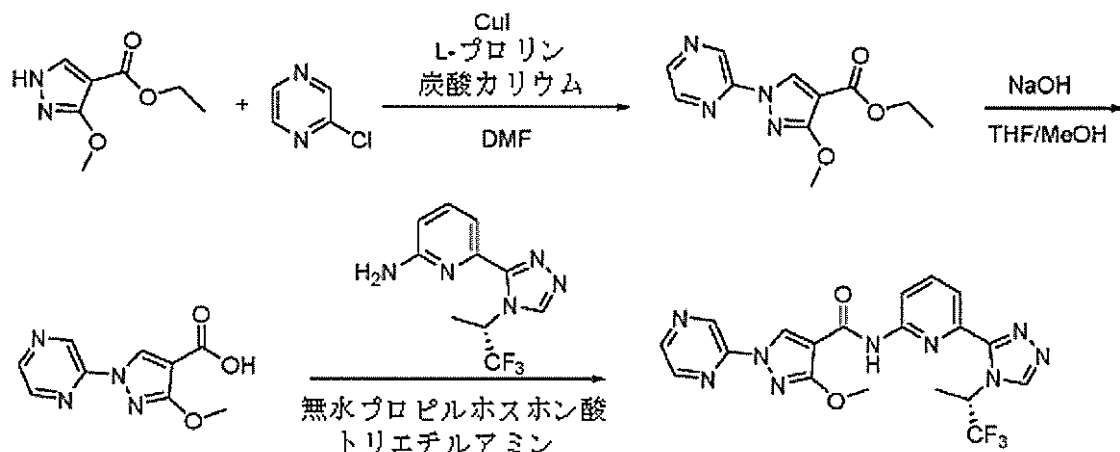


実施例 83 に記載の一般手順に従い、但し、ステップ A では 3-クロロピリダジンを 2-ブロモピリジンの代わりに使用し、ステップ C では (R)-6-(4-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-アミンを 6-(4-イソプロピル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-アミンの代わりに使用して表題化合物を合成して、表題化合物を灰白色の固体として得た (11 mg、最後のステップで 43%)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 9.23 (s, 1H), 9.11–9.17 (m, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.37 (d, J=8.28 Hz, 1H), 8.25 (dd, J=8.91, 1.13 Hz, 1H), 7.94–8.11 (m, 2H), 7.89 (dd, J=8.78, 4.77 Hz, 1H), 6.85 (五重項, J=7.15 Hz, 1H), 4.25 (s, 3H), 1.90 (d, J=7.03 Hz, 3H)。MS (ESI): 460.1 [M+H]⁺。

【0240】

実施例 87: (S)-3-メトキシ-1-(ピラジン-2-イル)-N-(6-(4-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。

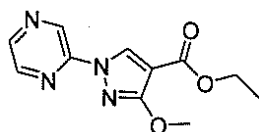
【化 1 7 4】



10

ステップ A：3-メトキシ-1-(ピラジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル

【化 1 7 5】



20

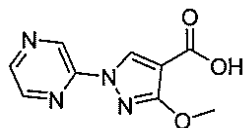
3-メトキシ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (250 mg、1.5 mmol) と、2-クロロピラジン (202 mg、1.8 mmol) と、CuI (28 mg、0.15 mmol) と、L-プロリン (34 mg、0.29 mmol) と、炭酸カリウム (447 mg、3.2 mmol) との混合物を DMF (6 mL) に溶解させ、反応物を 100 °C で一晩、N₂ 下で加熱した。この時間の後、反応物を濾過し、濾液を真空中で蒸発し、カラムクロマトグラフィーによって CH₂Cl₂ を溶離液として使用して精製して、表題化合物を得た (275 mg、75%)。MS (ESI)：249.0 [M+H]⁺。

【0 2 4 1】

ステップ B：3-メトキシ-1-(ピラジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

30

【化 1 7 6】



3-メトキシ-1-(ピラジン-2-イル)-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (220 mg、0.89 mmol) を THF (2 mL) 及び MeOH (2 mL) の溶液に溶解させた。NaOH (1 M、1.1 mL) を添加し、反応物を 60 °C で 1 時間加熱した。この時間の後、反応物を室温に冷まし、1 N の HCl の水溶液の添加によって酸性化した。得られた混合物を EtOAc と水との間で分配し、分離した有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して表題化合物を白色の固体として得た (165 mg、85%)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 9.17 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.89 (s, 1 H), 8.55 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 8.49 (dd, J = 2.6, 1.4 Hz, 1 H), 4.11 (s, 3 H)。MS (ESI)：221.0 [M+H]⁺。

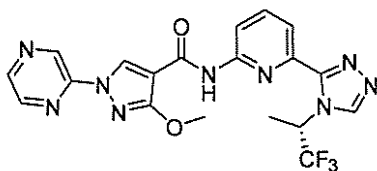
40

【0 2 4 2】

ステップ C：(S)-3-メトキシ-1-(ピラジン-2-イル)-N-(6-(4-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

50

【化 1 7 7】

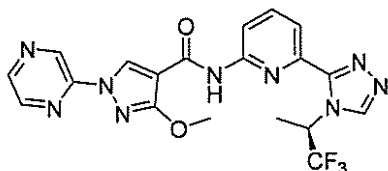


3-メトキシ-1-ピラジン-2-イル-ピラゾール-4-カルボン酸 (80 mg、0.36 mmol) 及び 6-[4-[(1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエチル]-1,2,4-トリアゾール-3-イル]ピリジン-2-アミン (93 mg、0.36 mmol) を Et₃N (503 μL、3.6 mmol) に溶解させた。その後、無水プロピルホスホン酸 (346 mg、0.4 mL、1.1 mmol) を添加し、反応混合物を 80℃ で 3 時間加熱した。この時間の後、反応物を室温に冷まし、MeOH (2 mL) の添加によって失活させた。得られた固体を濾別し、真空中で乾燥させて表題化合物を得た (95 mg、57%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.23 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 9.03 (s, 1H), 8.54 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.41–8.47 (m, 2H), 8.40 (dd, J = 2.5, 1.5 Hz, 1H), 8.08–8.14 (m, 1H), 7.92 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.73 (五重項, J = 7.2 Hz, 1H), 4.25 (s, 3H), 1.83 (d, J = 7.3 Hz, 3H)。MS (ESI): 460.1 [M+H]⁺。

【0243】

実施例 88: (R)-3-メトキシ-1-(ピラジン-2-イル)-N-(6-(4-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化 1 7 8】

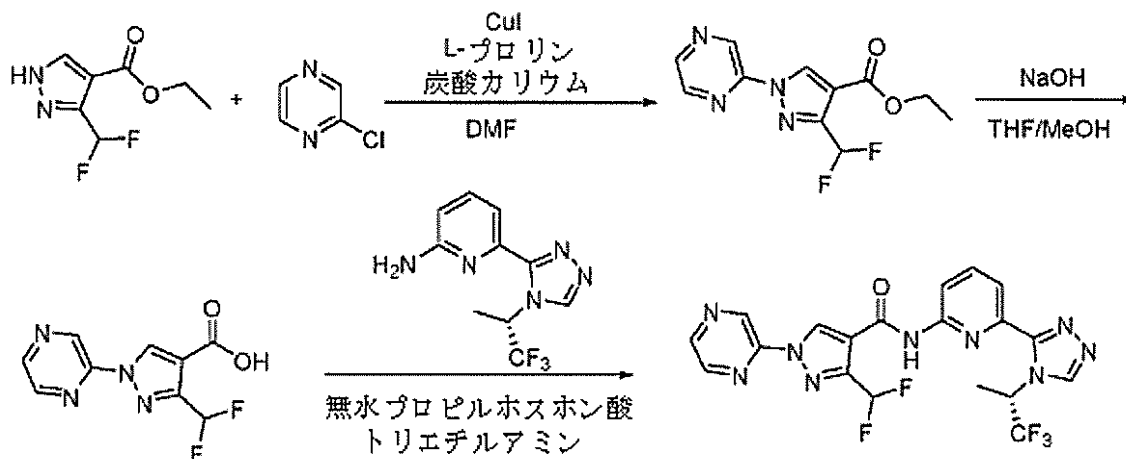


3-メトキシ-1-ピラジン-2-イル-ピラゾール-4-カルボン酸 (147 mg、0.67 mmol) 及び (R)-6-(4-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-アミン (110 mg、0.43 mmol) を Et₃N (593 μL、4.3 mmol) に溶解させた。無水プロピルホスホン酸 (EtOAc 中 50 wt% 以上、0.4 mL) を添加し、反応物を 80℃ で 3 時間加熱した。この時間の後、反応物を室温に冷まし、MeOH (2 mL) の添加によって失活させた。得られた固体を濾別し、真空中で乾燥させて表題化合物を得た (114 mg、58%)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 9.19 (s, 1H), 9.06 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 8.58 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92–8.10 (m, 2H), 6.86 (dt, J = 14.4, 7.3 Hz, 1H), 4.28 (s, 3H), 1.92 (d, J = 7.3 Hz, 3H)。MS (ESI): 460.1 [M+H]⁺。

【0244】

実施例 89: (S)-3-(ジフルオロメチル)-1-(ピラジン-2-イル)-N-(6-(4-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

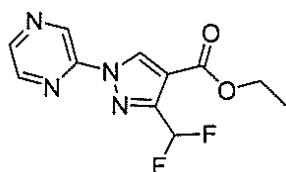
【化 1 7 9】



10

ステップ A：3-（ジフルオロメチル）-1-（ピラジン-2-イル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル

【化 1 8 0】



20

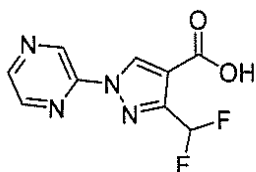
3-（ジフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル（350 mg、1.8 mmol）と、2-クロロピラジン（253 mg、2.2 mmol）と、CuI（35 mg、0.18 mmol）と、L-プロリン（42 mg、0.37 mmol）と、炭酸カリウム（559 mg、4 mmol）との混合物を DMF（12 mL）に溶解させ、100℃で一晩、N₂ 雰囲気下で加熱した。この時間の後、反応物を室温に冷まし、濾過し、溶媒を真空下で蒸発させた。粗製物をカラムクロマトグラフィーによって CH₂Cl₂ を溶離液として使用して精製して、表題化合物を得た（350 mg、71%）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ ppm 9.42（d, J=1.3 Hz, 1H）, 9.03（s, 1H）, 8.64（d, J=2.5 Hz, 1H）, 8.44（dd, J=2.3, 1.5 Hz, 1H）, 7.16-7.28（m, 1H）, 4.38（q, J=7.0 Hz, 2H）, 1.40（t, J=7.2 Hz, 3H）。MS（ESI）：269.0 [M+H]⁺。

30

【0 2 4 5】

ステップ B：3-（ジフルオロメチル）-1-（ピラジン-2-イル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

【化 1 8 1】



40

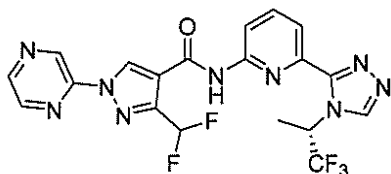
3-（ジフルオロメチル）-1-ピラジン-2-イル-ピラゾール-4-カルボン酸エチル（345 mg、1.3 mmol）を THF（4 mL）及び MeOH（4 mL）の溶液に溶解させた。NaOH（1 M、1.6 mL）を添加し、反応物を 60℃で1時間加熱した。この時間の後、溶液を 1 N の HCl の添加によって酸性化し、混合物を EtOAc と水との間で分配した。有機相を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で蒸発して表題化

50

合物を白色の固体として得た（296mg、96%）。MS（ESI）：240.9 [M+H]⁺。

【0246】

ステップC：（S）-3-（ジフルオロメチル）-1-（ピラジン-2-イル）-N-（6-（4-（1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル）-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル）ピリジン-2-イル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
【化182】



10

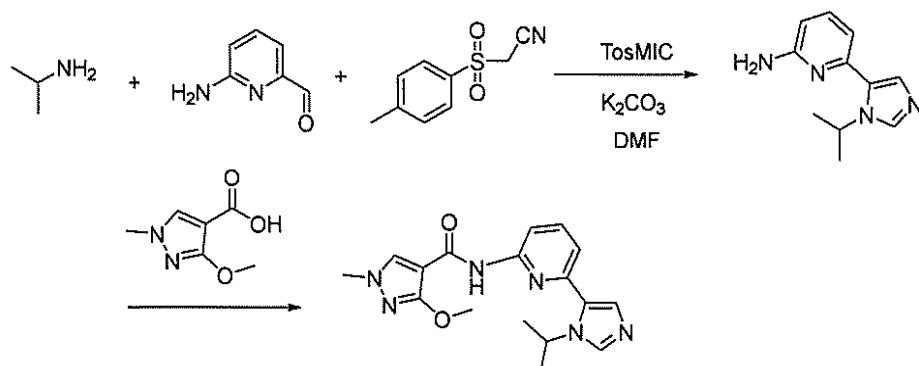
3-（ジフルオロメチル）-1-ピラジン-2-イル-ピラゾール-4-カルボン酸（95mg、0.40mmol）及び6-〔4-〔（1S）-2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エチル〕-1,2,4-トリアゾール-3-イル〕ピリジン-2-アミン（102mg、0.40mmol）をEt₃N（543μL、4mmol）に溶解させた。無水プロピルホスホン酸（EtOAc中50wt%以上、404μL）を添加し、反応混合物を80℃で3時間加熱した。この時間の後、反応物を室温に冷まし、MeOH（2mL）の添加によって失活させた。得られた固体を濾別し、真空下で乾燥させて表題化合物を得た（80mg、42%）。¹H NMR（400MHz, MeOD）δ ppm 9.41（t, J=1.3Hz, 1H）, 9.36（d, J=1.5Hz, 1H）, 9.00（s, 1H）, 8.67（d, J=3.0Hz, 1H）, 8.57（dd, J=2.5, 1.5Hz, 1H）, 8.23（dd, J=7.9, 1.4Hz, 1H）, 7.90-8.06（m, 2H）, 7.21-7.51（m, 1H）, 7.15（五重項, J=7.3Hz, 1H）, 1.90（d, J=7.0Hz, 3H）。MS（ESI）：480.0 [M+H]⁺。

20

【0247】

実施例90：N-（6-（1-イソプロピル-1H-イミダゾール-5-イル）ピリジン-2-イル）-3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
【化183】

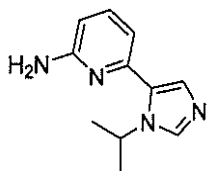
30



40

ステップA：6-（1-イソプロピル-1H-イミダゾール-5-イル）ピリジン-2-アミン

【化184】



50

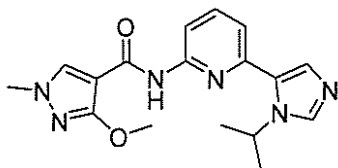
プロパン-2-アミン（1.4 mL、16 mmol）と、6-アミノピリジン-2-カルボアルデヒド（997 mg、8.16 mmol）とをDMF（8 mL）中に含んだ混合物を30分間、100℃に加熱して暗色の溶液を得た。この時間の後、混合物を室温に冷まし、 K_2CO_3 （2.26 g、16.3 mmol）及びTosMIC（1.59 g、8.16 mmol）を添加した。得られた混合物を100℃で一晩攪拌した。この時間の後、反応混合物をEtOAcと飽和NaHCO₃との間で分配し、有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。混合物を順相カラムによってEtOAc/EtOH（3/1）で溶離させて精製して、生成物を暗褐色の固体として得た。この固体をMeCN（5 mL）と共に細かく砕いて表題化合物を灰色の結晶質固体として得た（402 mg、24%）。¹H NMR（400 MHz, MeOD） δ ppm 7.89（s, 1 H）, 7.50（dd, J=8.16, 7.66 Hz, 1 H）, 7.19（d, J=1.00 Hz, 1 H）, 6.83（d, J=7.28 Hz, 1 H）, 6.52（d, J=8.28 Hz, 1 H）, 5.32（dt, J=13.36, 6.75 Hz, 1 H）, 1.49（d, J=6.78 Hz, 6 H）。MS（ESI）：203.0 [M+H]⁺。

10

【0248】

ステップB：N-（6-（1-イソプロピル-1H-イミダゾール-5-イル）ピリジン-2-イル）-3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化185】



20

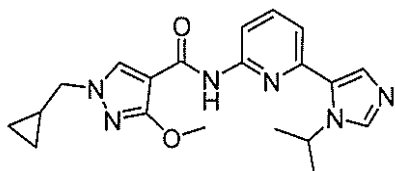
実施例2に記載の一般手順に従い、但し、6-（1-イソプロピル-1H-イミダゾール-5-イル）ピリジン-2-アミンを6-（4-イソプロピル-1,2,4-トリアゾール-3-イル）ピリジン-2-アミンの代わりに使用して表題化合物を合成して、表題化合物を灰白色の固体として得た（80 mg、29%）。¹H NMR（400 MHz, MeOD） δ ppm 8.13（d, J=8.28 Hz, 1 H）, 7.95-8.06（m, 2 H）, 7.84（t, J=8.03 Hz, 1 H）, 7.35-7.54（m, 2 H）, 5.31-5.49（m, 1 H）, 4.12（s, 3 H）, 3.83（s, 3 H）, 1.62（d, J=6.78 Hz, 6 H）。MS（ESI）：341.0 [M+H]⁺。

30

【0249】

実施例91：1-（シクロプロピルメチル）-N-（6-（1-イソプロピル-1H-イミダゾール-5-イル）ピリジン-2-イル）-3-メトキシ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化186】



40

実施例2に記載の一般手順に従い、但し、1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸の代わりとしての1-（シクロプロピルメチル）-3-メトキシ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、及び6-（4-イソプロピル-1,2,4-トリアゾール-3-イル）ピリジン-2-アミンの代わりとしての6-（1-イソプロピル-1H-イミダゾール-5-イル）ピリジン-2-アミンを使用して表題化合物を合成して、表題化合物を灰白色の固体として得た（4 mg、14%）。¹H NMR（400 MHz, MeOD） δ ppm 8.06-8.20（m, 2 H）, 7.98（s, 1 H）, 7.82（t, J=7.91 Hz, 1 H）, 7.25-7.47（m, 2 H）, 5.39（五重項, J=6.78 Hz, 1 H）, 4.12（s, 3 H）, 3.83（s, 3 H）, 1.62（d, J=6.78 Hz, 6 H）。MS（ESI）：341.0 [M+H]⁺。

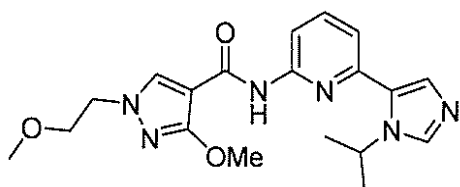
50

7.1 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.90 (d, $J=7.03$ Hz, 2H), 1.54–1.65 (m, 6H), 1.25–1.41 (m, 1H), 0.57–0.74 (m, 2H), 0.26–0.48 (m, 2H)。MS (ESI): 381.0 $[M+H]^+$ 。

【0250】

実施例 92: N-(6-(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化187】



10

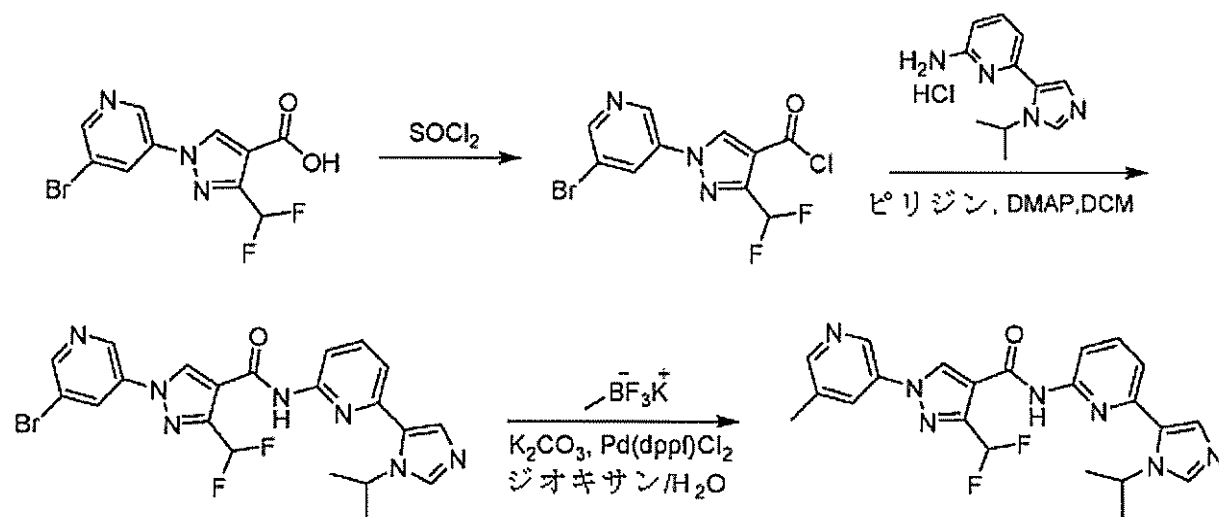
実施例 4 に記載の一般手順に従い、但し、3-(メトキシメチル)-1-メチル-ピラゾール-4-カルボン酸の代わりとしての 3-メトキシ-1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、及び 6-(4-イソプロピル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-アミンの代わりとしての 6-(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)ピリジン-2-アミンを使用して表題化合物を合成して、表題化合物を灰白色の固体として得た (23 mg、42%)。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.12 (d, $J=8.28$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.83 (t, $J=8.03$ Hz, 1H), 7.27–7.47 (m, 2H), 5.31–5.46 (m, 1H), 4.20–4.29 (m, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.76 (t, $J=5.15$ Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 1.61 (d, $J=6.78$ Hz, 6H)。MS (ESI): 385.0 $[M+H]^+$ 。

20

【0251】

実施例 93: 3-(ジフルオロメチル)-N-(6-(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-1-(5-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

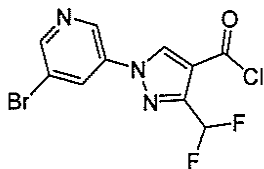
【化188】



40

ステップ A: 1-(5-ブロモピリジン-3-イル)-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボニルクロリド

【化 1 8 9】



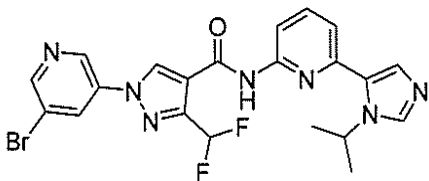
1 - (5 - ブロモピリジン - 3 - イル) - 3 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 (3.8 g、12 mmol) の SOCl_2 (50 mL) 溶液を 50°C で 1 時間加熱した。この時間の後、混合物を真空中で濃縮して表題化合物を黄色の粘性物質として得た (4 g、粗製物)。

10

【0 2 5 2】

ステップ B: 1 - (5 - ブロモピリジン - 3 - イル) - 3 - (ジフルオロメチル) - N - (6 - (1 - イソプロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド

【化 1 9 0】



20

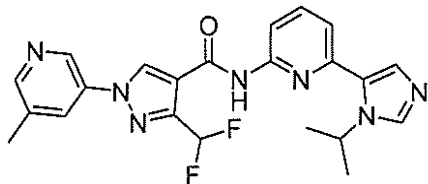
1 - (5 - ブロモピリジン - 3 - イル) - 3 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニルクロリド (4 g、粗製物、12.5 mmol) の DCM (100 mL) 溶液に 6 - (1 - イソプロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - アミン塩酸塩 (4 g、15 mmol) 及びピリジン (6 mL) を添加し、続いて DMAP (3 g、25 mmol) を添加し、混合物を 24°C で 1 時間攪拌した。この時間の後、混合物を真空中で濃縮し、フラッシュカラムによって DCM/MeOH (1/0 ~ 20/1) を溶離液として使用して精製して、表題化合物を褐色の固体として得た (2.6 g、41%、2 ステップ)。MS (ESI): 504.1 [(M+H) (^{80}Br)]⁺。

30

【0 2 5 3】

ステップ C: 3 - (ジフルオロメチル) - N - (6 - (1 - イソプロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 - (5 - メチルピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド

【化 1 9 1】



40

1 - (5 - ブロモピリジン - 3 - イル) - 3 - (ジフルオロメチル) - N - (6 - (1 - イソプロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (80 mg、159 mmol) と、カリウムトリフルオロ(メチル)ボラヌイド (39 mg、0.32 mmol) と、 K_2CO_3 (44 mg、0.32 mmol) と、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (23 mg、0.032 mmol) とをジオキサン/ H_2O (2 mL、5/1) 中に含んだ混合物を 90°C で 17 時間攪拌した。この時間の後、混合物を真空中で濃縮し、混合物を分取 HPLC (Xtimate C18、5 μm 、150 × 25 mm のカラムを使用し、水及び 37% から 67% までの MeCN を移動相として流速 25 mL/分で使用する) によって精製して表題化合物を緑色の固体として

50

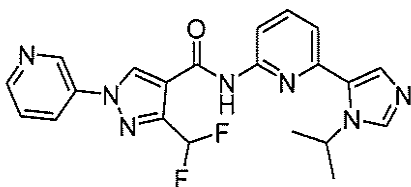
得た (7 mg、8%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.52 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.90 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.00 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.88 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.57–7.27 (t, J = 53.6 Hz, 1H), 7.44–7.41 (m, 1H), 7.38 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 5.42 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.38 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。MS (ESI): 438.2 [M+H]⁺。

【0254】

実施例 94: 3-(ジフルオロメチル)-N-(6-(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

10

【化192】



1-(5-ブロモピリジン-3-イル)-3-(ジフルオロメチル)-N-(6-(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (80 mg、0.16 mmol) を MeOH (6 mL) 中に含んだ混合物に Pd/C (50 mg、0.47 mmol) を添加し、混合物を 20℃ で 3 時間、H₂ (15 psi) 下で攪拌した。この時間の後、混合物を濾過し、濾液を分取 HPLC (Waters Xbridge Prep OBD C18、5 μm、150 × 30 mm のカラムを使用し、水 (0.04% の NH₃ H₂O 及び 10 mM の NH₄ HCO₃ を含有する) 及び 32% から 62% までの MeCN を移動相として流速 25 mL/分で使用) によって精製して表題化合物を白色の固体として得た (12 mg、14%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.54 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.70–8.62 (m, 1H), 8.26 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.88 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 4.8, 8.0 Hz, 1H), 7.44–7.38 (m, 3H), 5.48–5.38 (m, 1H), 1.38 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。MS (ESI): 424.1 [M+H]⁺。

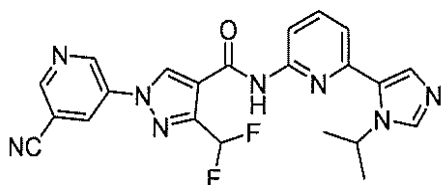
20

30

【0255】

実施例 95: 1-(5-シアノピリジン-3-イル)-3-(ジフルオロメチル)-N-(6-(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化193】



40

1-(5-ブロモピリジン-3-イル)-3-(ジフルオロメチル)-N-(6-(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (40 mg、0.079 mmol) の DMA (2.0 mL) 溶液に Pd₂(dba)₃ (7.3 mg、0.0079 mmol)、dppf (8.8 mg、0.015 mmol)、Zn(CN)₂ (5.6 mg、0.047 mmol) 及び Zn

50

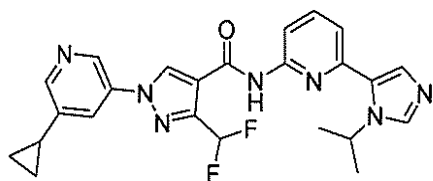
(6.3 mg、0.095 mmol)を30℃で添加した。混合物をN₂で脱気し、120℃で20時間撹拌した。この時間の後、混合物を真空中で濃縮し、混合物を分取HPLC (Xtimate C18、5 μm、150×25 mmのカラムを使用し、水(10 mMのNH₄HCO₃を含有する)及び40%から70%までのMeCNを移動相として流速25 mL/分で使用する)によって精製して表題化合物を黄色の固体として得た(5 mg、14%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.58 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.40 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.03 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.91 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.31–7.48 (m, 3H), 5.41–5.51 (m, 1H), 1.41 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。MS (ESI): 449.1 [M+H]⁺。

10

【0256】

実施例96: 1-(5-シクロプロピルピリジン-3-イル)-3-(ジフルオロメチル)-N-(6-(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化194】



20

1-(5-ブロモピリジン-3-イル)-3-(ジフルオロメチル)-N-(6-(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(200 mg、0.39 mmol)のトルエン/水(5.5 mL、10:1)溶液にシクロプロピルボロン酸(68 mg、0.79 mmol)、Cs₂CO₃(259 mg、0.79 mmol)を添加した。その後、PCy₃(56 mg、0.2 mmol)、Pd(OAc)₂(22 mg、0.09 mmol)をN₂下で添加し、混合物を110℃で2時間撹拌した。この時間の後、溶媒を減圧下で除去し、混合物を分取HPLC (Xtimate C18、5 μm、150×25 mmのカラムを使用し、水及び39%から69%までのMeCNを移動相として流速25 mL/分で使用する)によって精製して表題化合物を白色の固体として得た(71 mg、38%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.55 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.93–7.88 (m, 1H), 7.88–7.85 (m, 1H), 7.47–7.41 (m, 2H), 5.46–5.43 (m, 1H), 2.16–2.07 (m, 1H), 1.75 (s, 1H), 1.40 (d, J = 6.6 Hz, 7H), 1.13–1.04 (m, 2H), 0.93–0.85 (m, 2H)。MS (ESI): 464.2 [M+H]⁺。

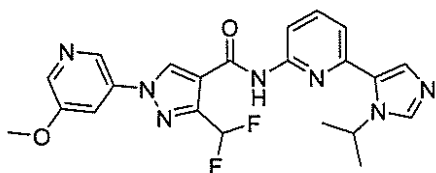
30

【0257】

40

実施例97: 3-(ジフルオロメチル)-N-(6-(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-1-(5-メトキシピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化195】



50

1-(5-ブロモピリジン-3-イル)-3-(ジフルオロメチル)-N-(6-(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (200 mg、0.40 mmol) と NaOMe (500 μ L、MeOH 中 25% の純度) とを NMP (2 mL) 中に含んだ混合物を 90 °C で 30 分間攪拌した。この時間の後、混合物を DMF (5.0 mL) で希釈し、固体を濾別した。濾液を分取 HPLC (Waters Xbridge Prep OBD C18、5 μ m、150 $\times$ 30 mm のカラムを使用し、水 (0.04% の $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 及び 10 mM の NH_4HCO_3 を含有する) 及び 32% から 62% までの MeCN を移動相として流速 25 mL/分で使用することによって精製して表題化合物を白色の固体として得た (21 mg、11%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.55 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.73 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 8.01–8.04 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.90 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.85 (t, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.30–7.58 (m, 3H), 5.42–5.48 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 1.41 (d, $J=6.4$ Hz, 6H)。MS (ESI): 454.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

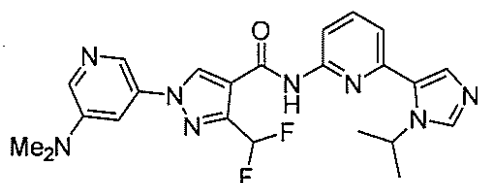
10

【0258】

実施例 98: 3-(ジフルオロメチル)-1-(5-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)-N-(6-(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化196】

20



1-(5-ブロモピリジン-3-イル)-3-(ジフルオロメチル)-N-(6-(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (100 mg、0.20 mmol) と、ジメチルアミン塩酸塩 (32.5 mg、0.40 mmol) と、RuPhos (18.6 mg、0.04 mmol) と、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (18.2 mg、0.02 mmol) と、 $t\text{BuONa}$ (76.5 mg、0.80 mmol) とを DMF (5 mL) 中に含んだ混合物を 100 °C で N_2 下、3 時間攪拌した。この時間の後、混合物を濾過し、濾液を分取 HPLC (Waters Xbridge Prep OBD、5 μ m、C18、150 $\times$ 30 mm のカラムを使用し、水 (0.04% の $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 及び 10 mM の NH_4HCO_3 を含有する) 及び 38% から 61% までの MeCN を移動相として流速 25 mL/分で使用することによって精製して表題化合物を白色の固体として得た (21 mg、22%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.55 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.36 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 8.05–8.02 (m, 2H), 7.92–7.90 (m, 1H), 7.46–7.42 (m, 4H), 5.49–5.42 (m, 1H), 3.05 (s, 6H), 1.40 (d, $J=6.8$ Hz, 6H)。MS (ESI): 467.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

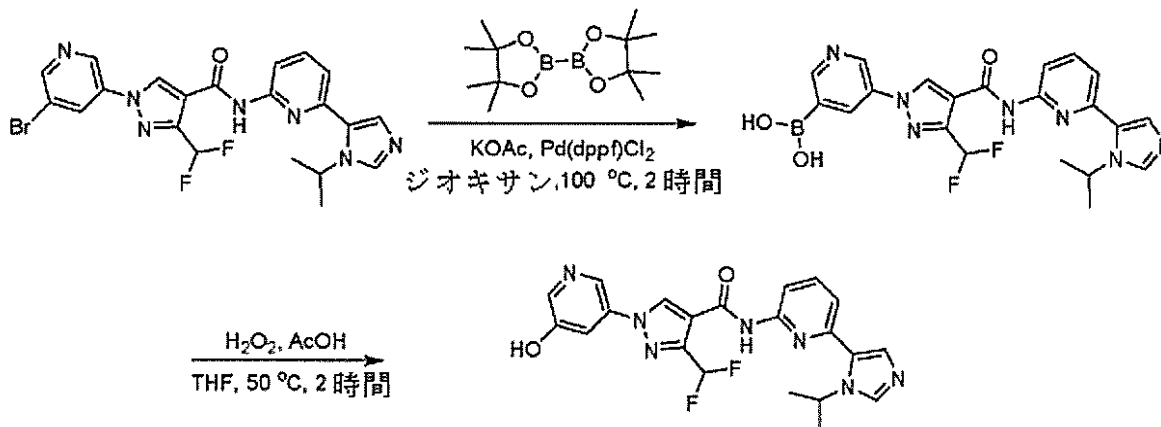
30

40

【0259】

実施例 99: 3-(ジフルオロメチル)-1-(5-ヒドロキシピリジン-3-イル)-N-(6-(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

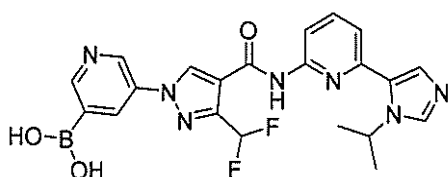
【化 1 9 7】



10

ステップ A : (5-(3-(ジフルオロメチル)-4-((6-(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ボロン酸

【化 1 9 8】



20

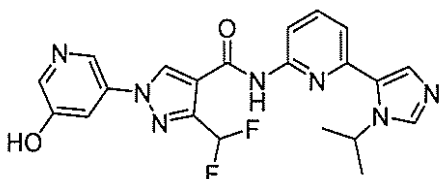
1-(5-ブロモピリジン-3-イル)-3-(ジフルオロメチル)-N-(6-(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (400 mg、0.80 mmol) と、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ(1, 3, 2-ジオキサボロラン) (607 mg、2.4 mmol) と、KOAc (156 mg、1.6 mmol) と、Pd(dppf)Cl₂ (175 mg、0.24 mmol) とをジオキサン (10 mL) 中に含んだ混合物を 100 °C で 17 時間、N₂ 雰囲気下で攪拌した。この時間の後、混合物を真空中で濃縮し、DCM (20 mL) に溶解させた。得られた混合物を H₂O (20 mL × 2) で洗浄し、有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して表題化合物 (1.20 g、粗製物) を得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。MS (ESI) : 468.2 [M+H]⁺。

30

【0 2 6 0】

ステップ B : 3-(ジフルオロメチル)-1-(5-ヒドロキシピリジン-3-イル)-N-(6-(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化 1 9 9】



40

(5-(3-(ジフルオロメチル)-4-((6-(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ボロン酸 (1.2 g、2.57 mmol) を THF (20 mL) 中に含んだ混合物に AcOH (1 mL) 及び H₂O₂ (1 mL、30%) を添加し、混合物を 50 °C で 2 時間攪拌した。この時間の後、混合物を濾過し、濾過ケーキを真空中で濃

50

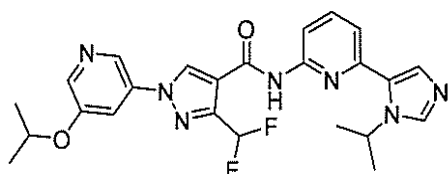
縮して表題化合物を得た (200 mg、18%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.52 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.55 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.87 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 7.43–7.38 (m, 3H), 5.47–5.40 (m, 1H), 1.38 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。MS (ESI): 440.2 [M+H]⁺。

【0261】

実施例100: 3-(ジフルオロメチル)-1-(5-イソプロポキシピリジン-3-イル)-N-(6-(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

10

【化200】



3-(ジフルオロメチル)-1-(5-ヒドロキシピリジン-3-イル)-N-(6-(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (80 mg、0.18 mmol) と、2-ヨードプロパン (62 mg、0.36 mmol) と、K₂CO₃ (50 mg、0.36 mmol) と、KI (30 mg、0.18 mmol) とをDMF (2 mL) 中に含んだ混合物を80℃で2時間攪拌した。この時間の後、混合物を濾過し、濾液を分取HPLC (Waters Xbridge Prep OBD C18、5 μm、150×30 mmのカラムを使用し、水 (0.04%のNH₃H₂O及び10 mMのNH₄HCO₃を含有する) 及び35%から65%までのMeCNを移動相として流速25 mL/分で使用する) によって精製して表題化合物を白色の固体として得た (6.3 mg、6%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.50 (br s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.02–7.92 (m, 2H), 7.87 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.56–7.25 (m, 3H), 5.46–5.39 (m, 1H), 4.87–4.80 (m, 1H), 1.38 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.32 (d, J = 6.0 Hz, 6H)。MS (ESI): 482.2 [M+H]⁺。

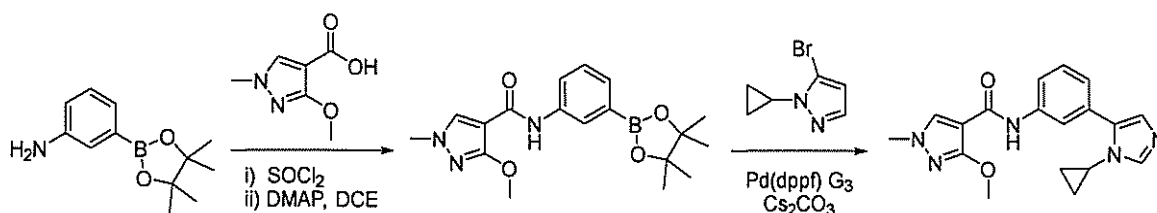
20

30

【0262】

実施例101: N-(3-(1-シクロプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)-3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

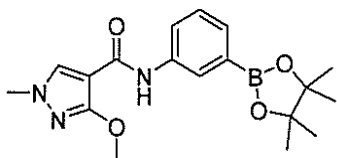
【化201】



40

ステップA: 3-メトキシ-1-メチル-N-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化 202】

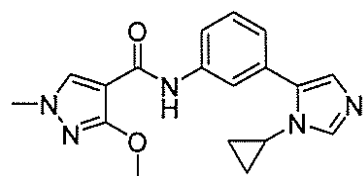


3-メトキシ-1-メチル-ピラゾール-4-カルボン酸 (2.00 g、12.8 mmol) を塩化チオニル (7.0 mL、96.1 mmol) 中に含んだ混合物を15分間、加熱還流した。この時間の後、揮発性物質を減圧下で除去して対応する酸クロリドをベージュ色の固体として得た。固体をDCM (7 mL) に溶解させ、3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) アニリン (3.1 g、14.1 mmol)、DMAP (78 mg、0.64 mmol) 及び Et₃N (3.55 mL、25.6 mmol) をDCM (7 mL) 中に含んだ溶液に0℃で滴加した。反応物を室温で一晩攪拌したまま保った。この時間の後、揮発性物質を除去し、残渣をDCM (25 mL) に溶解させ、飽和 NaHCO₃ (10 mL) で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過及び濃縮して表題化合物 (4.50 g、98%) を得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。

【0263】

ステップB: N-(3-(1-シクロプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)-3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化 203】



マイクロ波バイアルに5-ブロモ-1-シクロプロピル-1H-イミダゾール (40 mg、0.21 mmol)、3-メトキシ-1-メチル-N-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (75 mg、0.21 mmol)、炭酸セシウム (137 mg、0.42 mmol) 及び Pd(dppf)G3 (20 mg、0.02 mmol) を充填した。ジオキサン (1.5 mL) 及び水 (75 µL) を添加した。バイアルをN₂でパージし、密閉し、biotageマイクロ波で120℃で1時間照射した。この時間の後、揮発性物質を減圧下で除去し、得られた黒色の残渣をDMSOに取り込み、分取HPLC (Sunfire Prep C18 OBD、5 µm、30×50 mmのカラムを使用し、移動相としてTFA 0.1%で95%の水/5%のMeCN (初期条件) から50%の水/50%のMeCNまでを20分掛けて流速50 mL/分で使用する) に供した。生成物を含有する画分を合わせ、蒸発によって乾燥させ、得られた残渣をDCM (20 mL) に溶解させ、飽和 NaHCO₃ (10 mL) で洗浄した。有機層を分離し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過及び濃縮して表題化合物を白色の固体として得た (28 mg、40%)。

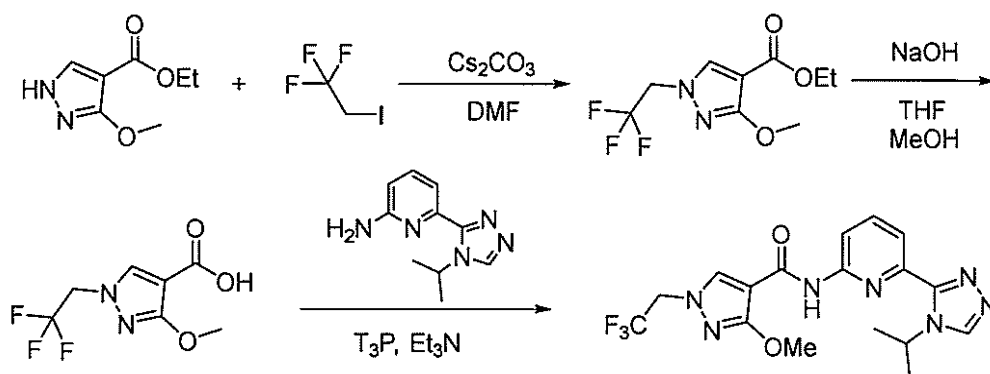
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.53 (s, 1H), 8.01 (t, J=1.8 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.57 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.46-7.41 (m, 1H), 7.36 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.25 (td, J=1.4, 7.8 Hz, 1H), 7.11 (d, J=1.3 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.42 (tt, J=3.7, 7.2 Hz, 1H), 1.06-0.98 (m, 2H), 0.90-0.82 (m, 2H)。MS (ESI): 338.1 [M+H]⁺。

【0264】

実施例102: N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル

) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

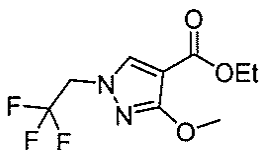
【化204】



10

ステップA：3-メトキシ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル

【化205】



20

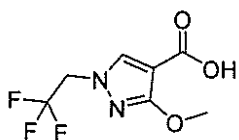
3-メトキシ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (170 mg、1.0 mmol) と、1,1,1-トリフルオロ-2-ヨードエタン (108 μ L、1.1 mmol) と、 Cs_2CO_3 (284 mg、0.087 mmol) とをDMF (2 mL) 中に含んだ混合物をマイクロ波刺激によって100℃で30分間加熱した。同じ条件下で反応を2回行い、合わせた粗製混合物をEtOAcと水との間で分配した。水層をEtOAcで抽出し、合わせた有機抽出物を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、30%のEtOAcを含むヘプタンで溶離させる順相カラムによって精製して表題化合物を白色の固体として得た (220 mg、44%)。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.08 (s, 1H), 4.71–4.82 (m, 2H), 4.25 (q, $J=7.11$ Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 1.31 (t, $J=7.15$ Hz, 3H)。MS (ESI): 252.9 [M+H] $^+$ 。

30

【0265】

ステップB：3-メトキシ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

【化206】



40

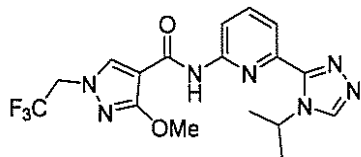
3-メトキシ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (203 mg、0.8 mmol) をTHF (0.5 mL) 及びMeOH (0.5 mL) の中に含んだ溶液に1NのNaOH (1 mL) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。この時間の後、混合物を1NのHCl水溶液の添加によって酸性化し、混合物をEtOAcと水との間で分配した。有機層を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して表題化合物を白色の固体として得た (170 mg、95%)。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.05 (s, 1H), 4.72–4.80 (m, 2H), 3.93 (s, 3H)。

【0266】

50

ステップC：N－（6－（4－イソプロピル－4H－1，2，4－トリアゾール－3－イル）ピリジン－2－イル）－3－メトキシ－1－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド

【化207】

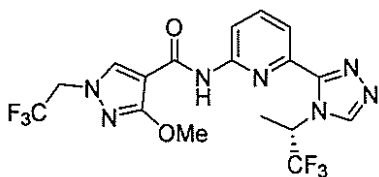


6－（4－イソプロピル－1，2，4－トリアゾール－3－イル）ピリジン－2－アミン（41mg、0.20mmol）と、3－メトキシ－1－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1H－ピラゾール－4－カルボン酸（45mg、0.21mmol）との混合物にEt₃N（0.4mL、2.9mmol）及び無水プロピルホスホン酸（EtOAc中50wt%以上、0.4mL）を添加した。混合物をマイクロ波刺激によって110℃で90分間加熱した。この時間の後、混合物を少量のMeOH（約1mL）で失活させ、次いでそれをEtOAcと水との間で分配した。水層をEtOAcで抽出し、合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を、EtOAc/EtOH（7/1）で溶離させる順相カラムによって精製して表題化合物を灰白色の固体として得た（39mg、48%）。¹H NMR（400MHz，MeOD）δ ppm 8.85（s，1H），8.35（d，J=7.78Hz，1H），8.22（s，1H），7.99（t，J=8.03Hz，1H），7.83（d，J=7.28Hz，1H），5.45（五重項，J=6.71Hz，1H），4.87－4.96（m，2H），4.13（s，3H），1.64（d，J=6.78Hz，6H）。MS（ESI）：409.9 [M+H]⁺。

【0267】

実施例103：（S）－3－メトキシ－1－（2，2，2－トリフルオロエチル）－N－（6－（4－（1，1，1－トリフルオロプロパン－2－イル）－4H－1，2，4－トリアゾール－3－イル）ピリジン－2－イル）－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド

【化208】

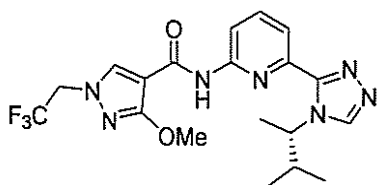


実施例102に記載の一般手順に従い、但し、ステップCで（S）－6－（4－（1，1，1－トリフルオロプロパン－2－イル）－4H－1，2，4－トリアゾール－3－イル）ピリジン－2－アミンを6－（4－イソプロピル－1，2，4－トリアゾール－3－イル）ピリジン－2－アミンの代わりに使用して生成物を合成して、表題化合物を灰白色の固体として得た（48mg、57%）。¹H NMR（400MHz，MeOD）δ ppm 9.01（s，1H），8.31－8.42（m，1H），8.22（s，1H），7.85－8.08（m，2H），6.79（五重項，J=7.22Hz，1H），4.87－4.95（m，2H），4.12（s，3H），1.87（d，J=7.28Hz，3H）。MS（ESI）：463.9 [M+H]⁺。

【0268】

実施例104：（S）－3－メトキシ－N－（6－（4－（3－メチルブタン－2－イル）－4H－1，2，4－トリアゾール－3－イル）ピリジン－2－イル）－1－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド

【化 209】

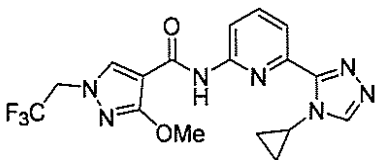


実施例 102 に記載の一般手順に従い、但し、ステップ C で (S) - 6 - (4 - (3 - メチルブタン - 2 - イル) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - アミンを 6 - (4 - イソプロピル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - アミンの代わりに使用して生成物を合成して、表題化合物を灰白色の固体として得た (50 mg、67%)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.84 (s, 1H), 8.36 (d, J = 7.78 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.99 (t, J = 8.03 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.28 Hz, 1H), 5.16 - 5.34 (m, 1H), 4.88 - 4.97 (m, 2H), 4.14 (s, 3H), 2.08 - 2.27 (m, 1H), 1.60 (d, J = 7.03 Hz, 3H), 1.04 (d, J = 6.78 Hz, 3H), 0.86 (d, J = 6.78 Hz, 3H)。MS (ESI): 438.0 [M+H]⁺。

【0269】

実施例 105: N - (6 - (4 - シクロプロピル - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - メトキシ - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド

【化 210】

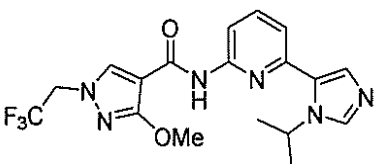


実施例 102 に記載の一般手順に従い、但し、ステップ C で 6 - (4 - シクロプロピル - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - アミンを 6 - (4 - イソプロピル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - アミンの代わりに使用して生成物を合成して、表題化合物を灰白色の固体として得た (18 mg、43%)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.64 (s, 1H), 8.36 (d, J = 7.78 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.99 (t, J = 7.91 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.28 Hz, 1H), 4.87 - 4.94 (m, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.91 (dt, J = 7.53, 3.51 Hz, 1H), 1.12 (s, 2H), 0.95 - 1.09 (m, 2H)。MS (ESI): 407.9 [M+H]⁺。

【0270】

実施例 106: N - (6 - (1 - イソプロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - メトキシ - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド

【化 211】



実施例 102 に記載の一般手順に従い、但し、ステップ C で 6 - (1 - イソプロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - アミンを 6 - (4 - イソプロピル - 1,

10

20

30

40

50

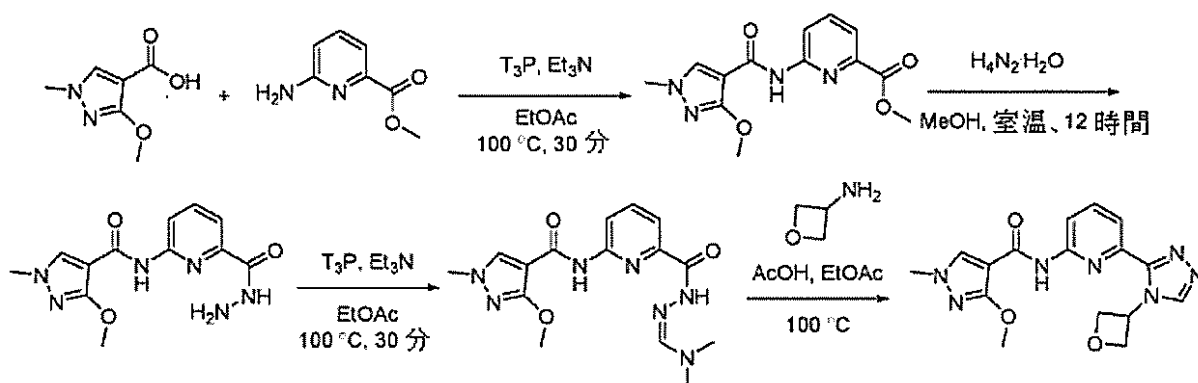
2, 4-トリアゾール-3-イル) ピリジン-2-アミンの代わりに使用して生成物を合成して、表題化合物を灰白色の固体として得た (11 mg、46%)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.21 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.84 (t, J = 7.91 Hz, 1H), 7.28–7.48 (m, 2H), 5.40 (dt, J = 13.55, 6.78 Hz, 1H), 4.88–4.96 (m, 2H), 4.14 (s, 3H), 1.61 (d, J = 6.78 Hz, 6H)。MS (ESI): 408.9 [M+H]⁺。

【0271】

実施例 107: 3-メトキシ-1-メチル-N-(6-(4-(オキセタン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

10

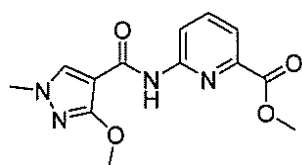
【化212】



20

ステップ A: 6-(3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)ピコリン酸メチル

【化213】



30

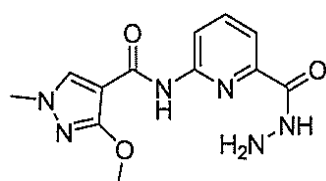
3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (1.23 g、7.9 mmol) と、6-アミノピコリン酸メチル (1.0 g、6.7 mmol) と、無水プロピルホスホン酸 (4.38 mL、EtOAc 中 3 M) と、Et₃N (5.5 mL、40 mmol) とを EtOAc (2 mL) 中に含んだ混合物を 110 °C で 30 分間加熱した。この時間の後、反応混合物を室温に冷まし、表題化合物を濾過によってベージュ色の固体として得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。

【0272】

ステップ B: N-(6-(ヒドラジンカルボニル)ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

40

【化214】



粗製 6-(3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)ピコリン酸メチル (2 g、6.89 mmol) とヒドラジン水和物 (1.8 mL、水中 55 wt%) とを MeOH (2 mL) 中に含んだ溶液を室温で 12 時間攪拌した。濾過によって

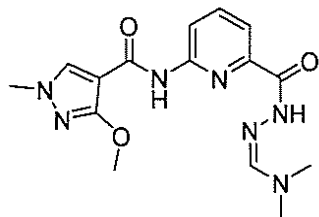
50

所望の生成物が未反応出発物質との2：1混合物として得られた。粗製混合物をさらに精製することなく次のステップに供した。

【0273】

ステップC：N-（6-（2-（（ジメチルアミノ）メチレン）ヒドラジン-1-カルボニル）ピリジン-2-イル）-3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化215】



10

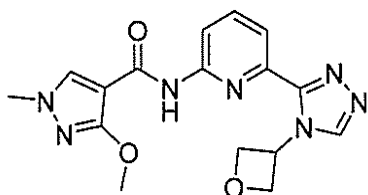
ステップBからの粗製混合物（1.5 g）をN，N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール（3.8 mL、29 mmol）に溶解させ、室温で一晩攪拌した。揮発性物質を除去し、残渣をMeOHに溶解させ、シリカゲル（4 g）で蒸発させ、カラムクロマトグラフィー（12 g、SiO₂、0～15%のMeOH（5%のNH₄OHを含有する）を含むDCMを溶離液として使用する）によって精製して表題化合物を白色の固体として得た（550 mg、46%）。¹H NMR（500 MHz，CDCl₃） δ ppm 9.78（s，1H），9.01（br s，1H），8.45（d，J=1.2 Hz，1H），8.44-8.39（m，1H），7.93-7.90（m，1H），7.86（d，J=7.9 Hz，1H），7.83（s，1H），4.15（s，3H），3.81（s，3H），2.99（s，6H）。MS（ESI）：346.2 [M+H]⁺。

20

【0274】

ステップD：3-メトキシ-1-メチル-N-（6-（4-（オキセタン-3-イル）-4H-1，2，4-トリアゾール-3-イル）ピリジン-2-イル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化216】



30

N-（6-（2-（（ジメチルアミノ）メチレン）ヒドラジン-1-カルボニル）ピリジン-2-イル）-3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（138 mg、0.4 mmol）と、オキセタン-3-アミン（44 mg、0.6 mmol）と、MeCN（3 mL）と、酢酸（1 mL）との混合物を反応バイアルに充填した。得られた混合物を12時間にわたって加熱還流した。この時間の後、揮発性物質を減圧下で除去し、得られた残渣を質量分析HPLC（5～65%のMeCNを含むH₂O（4%のNH₄OHを含有する）を溶離液として使用する）に供して表題化合物を得た（12 mg、8%）。¹H NMR（500 MHz，CDCl₃） δ ppm 8.51-8.44（m，1H），8.48（s，1H），8.02（d，J=9.2 Hz，1H），7.77-7.64（m，1H），7.41（t，J=8.0 Hz，1H），7.25（dd，J=1.2，6.7 Hz，1H），5.24-5.13（m，1H），4.74-4.66（m，1H），4.52（br d，J=14.7 Hz，1H），4.02（br dd，J=4.9，12.2 Hz，1H），3.95（s，3H），3.91（br dd，J=6.7，11.6 Hz，1H），3.75（s，3H）。MS（ESI）：356.2 [M+H]⁺。

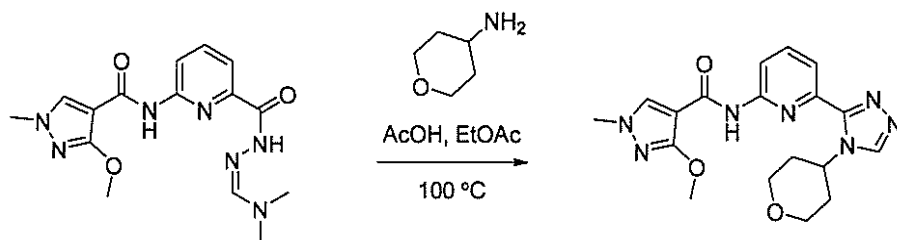
40

50

【0275】

実施例108：3-メトキシ-1-メチル-N-(6-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化217】



10

N-(6-(2-((ジメチルアミノ)メチレン)ヒドラジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (50 mg、0.15 mmol) と、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン (30 mg、0.29 mmol) と、MeCN (2 mL) と、酢酸 (0.7 mL) との混合物を反応バイアルに充填した。得られた混合物を1時間にわたって加熱還流した。粗製表題化合物を濾過によって反応混合物から単離し、質量分析HPLC (5~65%のMeCNを含むH₂O (4% NH₄OH)) によってさらに精製して表題化合物を得た (7 mg、13%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.95 (br s, 1H), 8.46-8.30 (m, 2H), 8.05 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 7.92-7.76 (m, 2H), 5.50 (br t, J=11.6 Hz, 1H), 4.27-4.16 (m, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.61 (br t, J=11.9 Hz, 2H), 2.23 (br d, J=11.0 Hz, 2H), 2.16-1.95 (m, 2H)。MS (ESI): 384.2 [M+H]⁺。

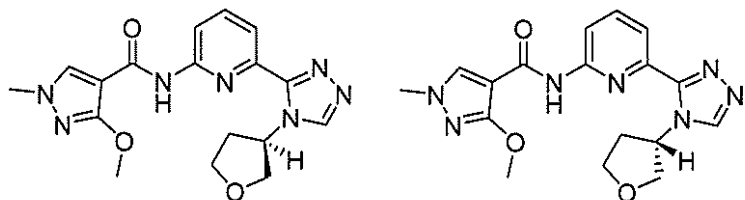
20

【0276】

実施例109及び実施例110：(R)-3-メトキシ-1-メチル-N-(6-(4-(テトラヒドロフラン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、及び (S)-3-メトキシ-1-メチル-N-(6-(4-(テトラヒドロフラン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

30

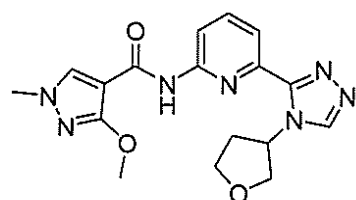
【化218】



ステップA：rac-3-メトキシ-1-メチル-N-(6-(4-(テトラヒドロフラン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

40

【化219】



N-(6-(2-((ジメチルアミノ)メチレン)ヒドラジン-1-カルボニル)ピリ

50

ジン-2-イル)-3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (50 mg、0.15 mmol) と、テトラヒドロフラン-3-アミン (25 mg、0.29 mmol) と、MeCN (2 mL) と、酢酸 (0.7 mL) との混合物を反応バイアルに充填した。得られた混合物を1時間にわたって加熱還流した。粗製化合物を濾過によって反応混合物から単離し、質量分析HPLC (5~65%のMeCNを含むH₂O (4%のNH₄OHを含有する) を溶離液として使用する) によってさらに精製して表題化合物を得た (24 mg、24%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.74 (s, 1H), 8.35-8.30 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.00-7.95 (m, 1H), 7.87-7.84 (m, 1H), 5.81 (tdd, J = 2.6, 5.3, 7.8 Hz, 1H), 4.27-4.19 (m, 1H), 4.17-4.11 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.00 (dt, J = 5.8, 9.0 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.68 (dddd, J = 6.7, 7.8, 9.2, 14.2 Hz, 1H), 2.42-2.34 (m, 1H)。MS (ESI): 370.2 [M+H]⁺。

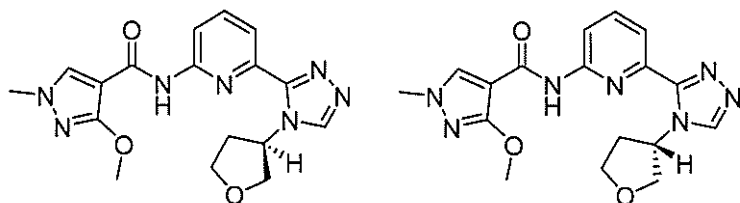
10

【0277】

ステップB: (R)-3-メトキシ-1-メチル-N-(6-(4-(テトラヒドロフラン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、及び (S)-3-メトキシ-1-メチル-N-(6-(4-(テトラヒドロフラン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

20

【化220】



rac-3-メトキシ-1-メチル-N-(6-(4-(テトラヒドロフラン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (24 mg、0.06 mmol) をSFC (Chiralpak AD-H、5 μm、30×250 mmのカラムを使用し、CO₂中でEt₂NH 0.1%で30%のMeOHを移動相として流速100 mL/分の流速で使用する) によって精製して、溶離順に: (R)-3-メトキシ-1-メチル-N-(6-(4-(テトラヒドロフラン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (12 mg、立体化学は任意に割り当てた)、及び (S)-3-メトキシ-1-メチル-N-(6-(4-(テトラヒドロフラン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (10 mg、立体化学は任意に割り当てた) を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.74 (s, 1H), 8.35-8.30 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.00-7.95 (m, 1H), 7.87-7.84 (m, 1H), 5.81 (tdd, J = 2.6, 5.3, 7.8 Hz, 1H), 4.27-4.19 (m, 1H), 4.17-4.11 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.00 (dt, J = 5.8, 9.0 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.68 (dddd, J = 6.7, 7.8, 9.2, 14.2 Hz, 1H), 2.42-2.34 (m, 1H)。MS (ESI): 370.2 [M+H]⁺。

30

40

【0278】

実施例111: ASK1 TR-FRETアッセイの簡単な説明

本明細書に記載の化合物のプロテインキナーゼ阻害活性を、Reaction Biology Corp. (Malvern, PA) によるASK1/MAP3K5アッセイを用いて試験した。アッセイ手順は以下に従う (Reaction Biology C

50

o r p. のウェブサイトでも入手可能である)。

ベース反応緩衝液：20 mMのHepes (pH 7.5)、10 mMのMgCl₂、1 mMのEGTA、0.02%のBrij 35、0.02 mg/mLのBSA、0.1 mMのNa₃VO₄、2 mMのDTT、1%のDMSO；

基質：20 μMのミエリン塩基性タンパク質 (MBP) 及び10 μMのATP；

プロテインキナーゼ：ASK1/MAP3K5。

反応手順：

1. 示された基質を、新しく調製したベース反応緩衝液に配合する。
2. 任意の所要の補因子を基質溶液に供給する。
3. 示されたキナーゼを基質溶液に供給し、穏やかに混合する。
4. 化合物を含んだDMSOを、Acoustic技術 (Echo 550、ナノリットル範囲) によってキナーゼ反応混合物に供給し、室温で20分間インキュベートする。
5. ³³P-ATP (比活性10 μCi/μL) を反応混合物に供給して反応を開始する。
6. キナーゼ反応物を室温で2時間インキュベートする。
7. 反応物をP81イオン交換紙上にスポットする。
8. フィルター結合法によってキナーゼ活性を検出する。

10

【0279】

結果を以下に示すが、化合物番号は上記実施例に示される番号に対応し、「+」は、IC₅₀が10 μM未満であるが1 μMよりも大きいことを表し、「++」は、IC₅₀が1 μM以下であるが0.1 μMよりも大きいことを表し、「+++」は、IC₅₀が0.1 μM以下であることを表す。

20

【表1】

表1.

IC ₅₀	化合物
+++	1, 3, 7, 8, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 33, 35, 36, 37, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 50, 51, 52, 54, 55, 56, 57, 59, 61, 62, 63, 64, 65, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 87, 89, 90, 92, 93, 94, 95, 97, 99, 100, 102, 103, 104, 105, 106, 109, 110
++	2, 4, 5, 6, 9, 11, 14, 32, 34, 38, 40, 53, 86, 88, 96, 98, 108
+	22, 39, 101
10 μM 以上	49, 107

30

【0280】

実施例112：ASK1 (AUTO PHOS T838) アッセイの簡単な説明

HEK-293T細胞においてASK1のT838自己リン酸化を、MSDアッセイフォーマットを用いて測定した。15 cmのプレートに、細胞を1800万個とし、10%のFBS、Pen/Strep培地を含むDMEMを20 mLとする密度でHEK293T細胞を播種した。プレートを37℃で一晩インキュベートした。プレート上の培地を無血清培地OPTI-MEMに変更し、Lipofectamine 2000 (Invitrogen) を使用して9 μgのASK1-V5タグ付き完全長プラスミドを細胞にトランスフェクトし、プレートを37℃で一晩インキュベートした。細胞をトリプシン処理し、Nexcelomometerで計数し、100,000細胞/ウェル、及び培地200 μLとして96ウェル組織培養プレートに播種した。細胞を37℃で4時間インキュベートし、その後、HP300eを使用してASK1化合物を添加した。化合物を3倍の10点の希釈点によって20 μMで試験し、その後、37℃で1時間インキュベートした。溶

40

50

解用緩衝液 (Cell Signaling) をプロテアーゼ及びホスファターゼ阻害剤と配合し、使用時まで 4℃ で維持した。細胞からの培地を捨て、120 μL の低温溶解用緩衝液を細胞に添加し、プレートを 4℃ で 1 時間振盪した。A p r i c o t リキッドハンドラを使用して 50 μL の体積を用いて吸込み及び吐出しを高速で 16 回行うことによって溶解物を混合した。50 μL の細胞溶解物を、マウス抗 V5 抗体 (1 : 500 希釈) を含有する事前被覆 MSD プレートに移し、MSD 洗浄緩衝液 (T B S T) で 3 回洗浄し、3 % の B S A 溶液でブロッキングした。その後、プレートをプレート振盪器で一晩 4℃ でインキュベートした。プレートを MSD 洗浄緩衝液で 3 回洗浄し、50 μL のウサギ抗 p A S K 1 T 8 3 8 抗体をウェルに添加し、プレート振盪器上で 2 時間、室温でインキュベートした。その後、プレートを洗浄し、50 μL のヤギ抗ウサギ s u l f a タグ (1 : 500 希釈) をウェルに添加し、プレート振盪器上で 1 時間、室温でインキュベートした。プレートを 3 回洗浄し、150 μL の 2 X M S D 読取り用緩衝液をウェルに添加した。プレートをすぐさま、化学発光信号を測定する MSD I n s t r u m e n t リーダーで読み取った。G r a p h P a d または G e n e d a t a を使用してデータを解析し、データを正規化し、化合物濃度の対数に対する活性 % をプロットした。I C ₅₀ 値を 4 パラメータ近似によって得た。

【0281】

本明細書に記載の化合物を上記細胞ベースアッセイで試験した。以下に結果を示すが、化合物番号は上記実施例に示される番号に対応し、「†」は、I C ₅₀ が 10 μM より大きいことを表し、「††」は、I C ₅₀ が 10 μM 以下であるが 1 μM よりも大きいことを表し、「†††」は、I C ₅₀ が 1 μM 以下であることを表す。

【表 2】

表 2.

IC ₅₀	化合物
†††	1, 3, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 36, 38, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 67, 68, 69, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 87, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 102, 103, 104, 105, 106, 109, 110
††	2, 4, 5, 22, 35, 37, 39, 40, 66, 70, 86, 88, 108.
†	49, 101, 107,

【0282】

実施例 113 : 生体内での脳透過性

本明細書に記載の化合物の C N S 透過性を評価するために、生体内でのラット K_{p u u} 試験のためのいくつかの化合物を選択した。これらの実験では、4 時間にわたる頸動脈への (N, N-ジメチルアセトアミド : エタノール : 1, 2-プロピレングリコール : 水を 1 : 1 : 3 : 5 の比でビヒクルとして使用する) I V 輸注 (1 mg / kg, 0.1 mg / mL) によって化合物を投与して定常状態に達した。この時間の後、血漿中及び脳内濃度レベルを定量し、血漿及び脳ホモジネートにおいて測定されたタンパク質結合によって値を調整して K_{p u u} を以下の等式に従って算出した (D i, L. ; K e r n s, E. H. B l o o d - B r a i n B a r r i e r i n D r u g D i s c o v e r y (W i l e y) を参照されたい)。

$$K_{p u u} = C_{u, b} / C_{u, p}$$

式中、

C_{u, b} = 脳内での未結合濃度 (C × f_{u, b})。 (C = 定常状態での濃度 ; f_{u, b} = 脳内での未結合率)

10

20

30

40

50

また、 $C_{u,p}$ = 血漿中での未結合濃度 ($C \times f_{u,p}$)。 (C = 定常状態での濃度； $f_{u,p}$ = 血漿中での未結合率)。

【0283】

血漿及び脳におけるタンパク質結合値は高速平衡透析法によって得られた。100mMのリン酸カリウム／150mMの塩化ナトリウム、pH7.4の緩衝区画に対向する、BioIVT (Westbury, NY) から購入した K_2EDTA 血漿及び脳ホモジネート (1:7 (w:v) で1×PBS中にホモジナイズされたもの) の中で、それぞれ4時間及び6時間、1 μ Mの目的の化合物をインキュベートした。インキュベーション終了時にマトリックス区画及び緩衝区画の両方から試料を採り、ブランクの緩衝液及びマトリックスを使用してマトリックスを一致させ、アセトニトリルで抽出し、水で希釈し、AB Sciex 5500を介してMS/MS検出と結合したAgilent RapidFire 365高処理能LCを使用して分析した。その後、マトリックス区画及び緩衝区画の内部標準／分析物ピーク面積比率を比較することによって遊離率 (f_u) を算出した。遊離率を算出する目的のために、交差種による脳タンパク質結合は等価であるとみなした (Di, L., et al., (2011a) Species Independence in Brain Tissue Binding Using Brain Homogenates, Drug Metab Dispos 39:1270-1277を参照されたい)。

【0284】

血漿及び脳組織の総薬物濃度を、十分に確立された生物分析的抽出 (タンパク質沈澱) 及び検出方法 (LC-MS/MS) によって測定した。MP Biomedicals Lysing Matrix Dチューブ内でMP Biomedicals Fast Prep-24 (商標) ホモジナイザーによって脳組織を1×PBSで1:4 (w:v) にホモジナイズし、その後、(BioIVTから購入した) ブランク K_2EDTA 血漿でマトリックスを一致させることによって血漿試料と並行して抽出を行い、続いてアセトニトリルによるタンパク質析出／抽出を行い、上清を窒素下で乾燥させ、酸性化水性／有機混合物で再構成した後、血漿中に配合された目的の化合物の検量線と対比して測定を行い、(BioIVTから購入した脳を使用して作り出した) ブランク脳ホモジネートでマトリックスを一致させ、同様に抽出した。その後、再構成された抽出物をLC-MS/MS (AB Sciex 5500) によって、二元HPLC構成 (Shimadzu LC-20ADvp) 及び逆相クロマトグラフィー勾配 (ACE 3 C18-AR) を用いて分析した。ピーク面積比及び $1/x^2$ 回帰近似を用いて試料濃度値を生成し、それを血漿及び脳のタンパク質結合値と組み合わせて使用して遊離薬物濃度値及び分配係数 ($K_{p,u}$) を生成した。

【0285】

この実験を、上記実施例に記載の様々な化合物について行い、 $K_{p,u}$ 値を以下に示す。

【表 3】

表 3.

実施例	ラット K_{puu}
12	0.26
23	0.14
41	0.047
56	0.33
62	0.16
64	0.38
87	0.32
90	0.61

10

20

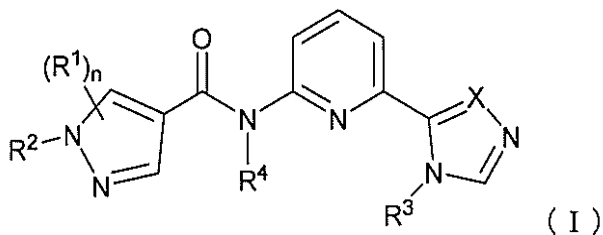
【0286】

本発明の態様を以下に列挙される実施形態にさらに示す。

【0287】

1。式 (I) の化合物：

【化221】



30

〔式中、

XはCHまたはNであり、

nは1または2であり、

R^1 は出現毎に独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ハロ、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)N(R^{1a})_2$ 、 $-N(R^{1a})_2$ 、 $-N(R^{1a})C(O)R^{1a}$ 、 $-N(R^{1a})C(O)OR^{1a}$ 、 $-N(R^{1a})C(O)N(R^{1a})_2$ 、 $-N(R^{1a})S(O)_2R^{1a}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)N(R^{1a})_2$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)N(R^{1a})_2$ 、及び $-S(O)_2N(R^{1a})_2$ から選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル及びヘテロシクリルは1つ以上の R^{10} で任意選択的に置換されており、

40

R^{1a} は出現毎に独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル及びヘテロシクリルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル及びヘテロシクリルは出現毎に

50

独立して1つ以上の R^{10} で任意選択的に置換されており、

R^{10} は出現毎に独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ハロ、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{10a}$ 、 $-C(O)OR^{10a}$ 、 $-C(O)N(R^{10a})_2$ 、 $-N(R^{10a})_2$ 、 $-N(R^{10a})C(O)R^{10a}$ 、 $-N(R^{10a})C(O)OR^{10a}$ 、 $-N(R^{10a})C(O)N(R^{10a})_2$ 、 $-N(R^{10a})S(O)_2R^{10a}$ 、 $-OR^{10a}$ 、 $-OC(O)R^{10a}$ 、 $-OC(O)N(R^{10a})_2$ 、 $-SR^{10a}$ 、 $-S(O)R^{10a}$ 、 $-S(O)_2R^{10a}$ 、 $-S(O)N(R^{10a})_2$ 、及び $-S(O)_2N(R^{10a})_2$ から選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル及びヘテロシクリルは出現毎に独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{10a}$ 、 $-C(O)OR^{10a}$ 、 $-C(O)N(R^{10a})_2$ 、 $-N(R^{10a})_2$ 、 $-N(R^{10a})C(O)R^{10a}$ 、 $-N(R^{10a})C(O)OR^{10a}$ 、 $-N(R^{10a})C(O)N(R^{10a})_2$ 、 $-N(R^{10a})S(O)_2R^{10a}$ 、 $-OR^{10a}$ 、 $-OC(O)R^{10a}$ 、 $-OC(O)N(R^{10a})_2$ 、 $-SR^{10a}$ 、 $-S(O)R^{10a}$ 、 $-S(O)_2R^{10a}$ 、 $-S(O)N(R^{10a})_2$ 、及び $-S(O)_2N(R^{10a})_2$ から独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、

R^{10a} は出現毎に独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル及びヘテロシクリルから選択され、

R^2 は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル及びヘテロシクリルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル及びヘテロシクリルは独立して1つ以上の R^{20} で任意選択的に置換されており、

R^{20} は出現毎に独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ハロ、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{20a}$ 、 $-C(O)OR^{20a}$ 、 $-C(O)N(R^{20a})_2$ 、 $-N(R^{20a})_2$ 、 $-N(R^{20a})C(O)R^{20a}$ 、 $-N(R^{20a})C(O)OR^{20a}$ 、 $-N(R^{20a})C(O)N(R^{20a})_2$ 、 $-N(R^{20a})S(O)_2R^{20a}$ 、 $-OR^{20a}$ 、 $-OC(O)R^{20a}$ 、 $-OC(O)N(R^{20a})_2$ 、 $-SR^{20a}$ 、 $-S(O)R^{20a}$ 、 $-S(O)_2R^{20a}$ 、 $-S(O)N(R^{20a})_2$ 、及び $-S(O)_2N(R^{20a})_2$ から選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル及びヘテロシクリルは出現毎に独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{20a}$ 、 $-C(O)OR^{20a}$ 、 $-C(O)N(R^{20a})_2$ 、 $-N(R^{20a})_2$ 、 $-N(R^{20a})C(O)R^{20a}$ 、 $-N(R^{20a})C(O)OR^{20a}$ 、 $-N(R^{20a})C(O)N(R^{20a})_2$ 、 $-N(R^{20a})S(O)_2R^{20a}$ 、 $-OR^{20a}$ 、 $-OC(O)R^{20a}$ 、 $-OC(O)N(R^{20a})_2$ 、 $-SR^{20a}$ 、 $-S(O)R^{20a}$ 、 $-S(O)_2R^{20a}$ 、 $-S(O)N(R^{20a})_2$ 、及び $-S(O)_2N(R^{20a})_2$ から独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、

R^{20a} は出現毎に独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル及びヘテロシクリルから選択され、

R^3 は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル及びヘテロシクリルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル及びヘテロシクリルは1つ以上の R^{30} で任意選択的に置換されており、

R^{30} は出現毎に独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ハロ、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{30a}$ 、 $-C(O)OR^{30a}$ 、 $-C(O)N(R^{30a})_2$ 、 $-N(R^{30a})_2$ 、 $-N(R^{30a})C(O)R^{30a}$ 、 $-N(R^{30a})C(O)OR^{30a}$ 、 $-N(R^{30a})C(O)N(R^{30a})_2$ 、 $-N(R^{30a})S(O)_2R^{30a}$ 、 $-OR^{30a}$ 、 $-OC(O)R^{30a}$ 、 $-OC(O)N(R^{30a})_2$ 、 $-SR^{30a}$ 、 $-S(O)R^{30a}$ 、 $-S(O)_2R^{30a}$ 、 $-S(O)N(R^{30a})_2$ 、及び $-S(O)_2N(R^{30a})_2$ から選択

10

20

30

40

50

され、前記 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、カルボシクリル及びヘテロシクリルは出現毎に独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{30a}$ 、 $-C(O)OR^{30a}$ 、 $-C(O)N(R^{30a})_2$ 、 $-N(R^{30a})_2$ 、 $-N(R^{30a})C(O)R^{30a}$ 、 $-N(R^{30a})C(O)OR^{30a}$ 、 $-N(R^{30a})C(O)N(R^{30a})_2$ 、 $-N(R^{30a})S(O)_2R^{30a}$ 、 $-OR^{30a}$ 、 $-OC(O)R^{30a}$ 、 $-OC(O)N(R^{30a})_2$ 、 $-SR^{30a}$ 、 $-S(O)R^{30a}$ 、 $-S(O)_2R^{30a}$ 、 $-S(O)N(R^{30a})_2$ 、及び $-S(O)_2N(R^{30a})_2$ から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、

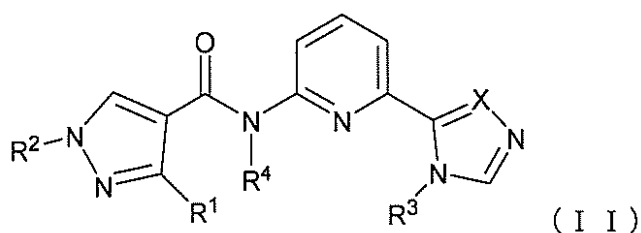
R^{30a} は出現毎に独立して、 H 、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、カルボシクリル及びヘテロシクリルから選択され、前記カルボシクリル及びヘテロシクリルは各々、 $C_1 - 4$ アルキルまたはハロで任意選択的に置換されており、

R^4 は H または $C_1 - 6$ アルキルである」、
またはその薬学的に許容される塩。

【0288】

2. 前記化合物が、式 (I I) :

【化222】

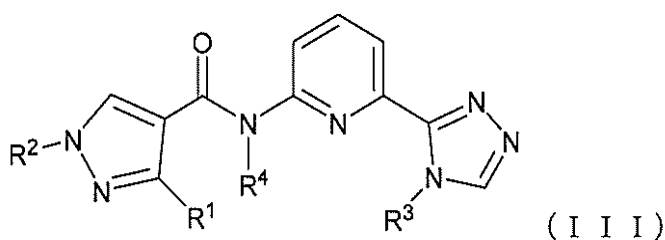


で表される、またはその薬学的に許容される塩である、実施形態 1 に記載の化合物。

【0289】

3. 前記化合物が、式 (I I I) :

【化223】

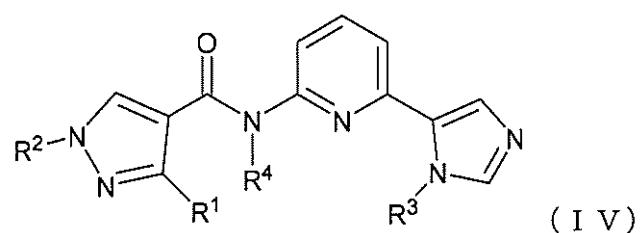


で表される、またはその薬学的に許容される塩である、実施形態 1 または実施形態 2 に記載の化合物。

【0290】

4. 前記化合物が、式 (I V) :

【化224】



で表される、またはその薬学的に許容される塩である、実施形態 1 または実施形態 2 に記載の化合物。

【0291】

5. R^1 が、 H 、 $C_1 - 6$ アルキル、または $-OR^{1a}$ であり、前記 $C_1 - 6$ アルキル

10

20

30

40

50

が 1 ～ 3 個の R^{10} で任意選択的に置換されており、

R^{1a} が出現毎に独立して H または C_{1-6} アルキルであり、

R^{10} が出現毎に独立してハロまたは $-OR^{1a}$ である、

実施形態 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0292】

6。 R^1 が、H、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、または $-CHF_2$ である、実施形態 5 に記載の化合物。

【0293】

7。 R^2 が、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、及び 5 員または 6 員ヘテロアリールから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、及び 5 員または 6 員ヘテロアリールが独立して 1 ～ 3 個の R^{20} で任意選択的に置換されており、

R^{20} が出現毎に独立して、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、4 ～ 7 員単環式飽和ヘテロシクリル、5 員または 6 員ヘテロアリール、ハロ、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{20a}$ 、 $-C(O)OR^{20a}$ 、 $-C(O)N(R^{20a})_2$ 、 $-N(R^{20a})_2$ 、 $-N(R^{20a})C(O)R^{20a}$ 、 $-N(R^{20a})C(O)OR^{20a}$ 、 $-N(R^{20a})C(O)N(R^{20a})_2$ 、 $-N(R^{20a})S(O)_2R^{20a}$ 、 $-OR^{20a}$ 、 $-OC(O)R^{20a}$ 、 $-OC(O)N(R^{20a})_2$ 、 $-SR^{20a}$ 、 $-S(O)R^{20a}$ 、 $-S(O)_2R^{20a}$ 、 $-S(O)N(R^{20a})_2$ 、及び $-S(O)_2N(R^{20a})_2$ から選択され、前記 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、4 ～ 7 員単環式飽和ヘテロシクリル、5 員または 6 員ヘテロアリールが出現毎に独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{20a}$ 、 $-C(O)OR^{20a}$ 、 $-C(O)N(R^{20a})_2$ 、 $-N(R^{20a})_2$ 、 $-N(R^{20a})C(O)R^{20a}$ 、 $-N(R^{20a})C(O)OR^{20a}$ 、 $-N(R^{20a})C(O)N(R^{20a})_2$ 、 $-N(R^{20a})S(O)_2R^{20a}$ 、 $-OR^{20a}$ 、 $-OC(O)R^{20a}$ 、 $-OC(O)N(R^{20a})_2$ 、 $-SR^{20a}$ 、 $-S(O)R^{20a}$ 、 $-S(O)_2R^{20a}$ 、 $-S(O)N(R^{20a})_2$ 、及び $-S(O)_2N(R^{20a})_2$ から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、

R^{20a} が出現毎に独立して H または C_{1-4} アルキルである、

実施形態 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0294】

8。 R^2 が、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、及び 5 員または 6 員ヘテロアリールから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、及び 5 員または 6 員ヘテロアリールが独立して 1 ～ 3 個の R^{20} で任意選択的に置換されており、

R^{20} が出現毎に独立して、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、4 ～ 7 員単環式飽和ヘテロシクリル、5 員または 6 員ヘテロアリール、ハロ、 $-CN$ 、 $-N(R^{20a})_2$ 、及び $-OR^{20a}$ から選択され、

R^{20a} が出現毎に独立して H または C_{1-4} アルキルである、

実施形態 7 に記載の化合物。

【0295】

9。前記 5 員または 6 員ヘテロアリールが、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル及びピリダジニルから選択される、実施形態 7 または実施形態 8 に記載の化合物。

【0296】

10。前記 4 ～ 7 員単環式飽和ヘテロシクリルが、アゼチジニル、ピペリジニル、オキセタニル、ピペラジニル及びモルホリニルから選択される、実施形態 8 または実施形態 9 に記載の化合物。

【0297】

11。 R^2 が、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-C$

10

20

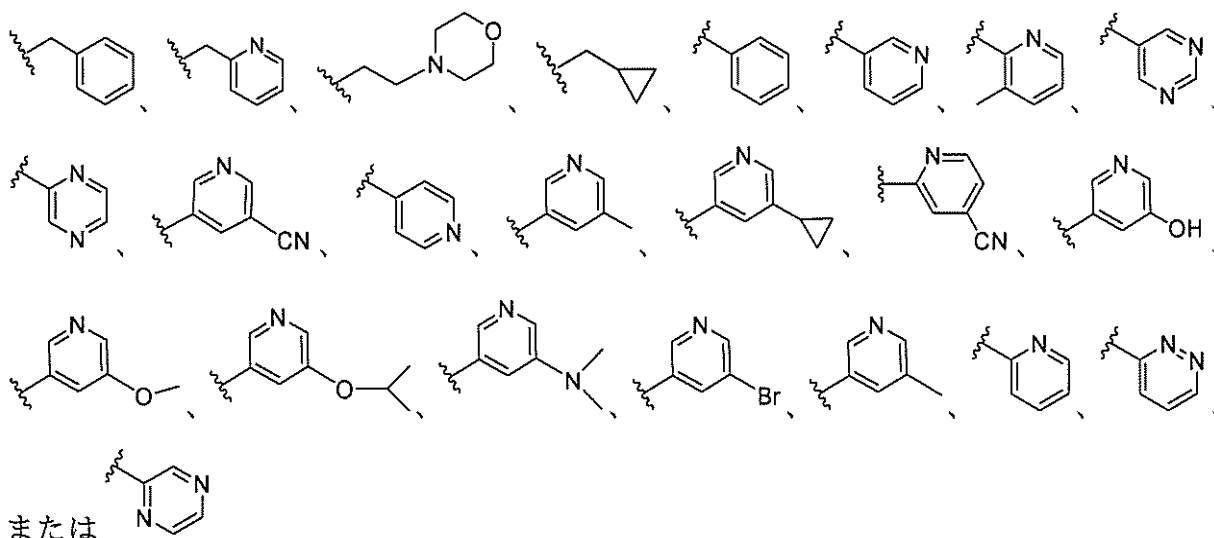
30

40

50

$\text{H}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、

【化 2 2 5】



10

である、実施形態 7 に記載の化合物。

【0 2 9 8】

1 2。R³ が、H、C₁ - 6 アルキル、C₃ - 6 シクロアルキル、及び 4 ~ 7 員単環式飽和ヘテロシクリルから選択され、前記 C₁ - 6 アルキル、C₃ - 6 シクロアルキル、及び 4 ~ 7 員単環式飽和ヘテロシクリルが 1 ~ 3 個の R^{3 0} で任意選択的に置換されており、

20

R^{3 0} が出現毎に独立して、C₁ - 6 アルキル、ハロ、-CN、-C(O)R^{3 0 a}、-C(O)OR^{3 0 a}、-C(O)N(R^{3 0 a})₂、-N(R^{3 0 a})₂、-N(R^{3 0 a})C(O)R^{3 0 a}、-N(R^{3 0 a})C(O)OR^{3 0 a}、-N(R^{3 0 a})C(O)N(R^{3 0 a})₂、-N(R^{3 0 a})S(O)₂R^{3 0 a}、-OR^{3 0 a}、-OC(O)R^{3 0 a}、-OC(O)N(R^{3 0 a})₂、-SR^{3 0 a}、-S(O)R^{3 0 a}、-S(O)₂R^{3 0 a}、-S(O)N(R^{3 0 a})₂、及び-S(O)₂N(R^{3 0 a})₂ から選択され、前記 C₁ - 6 アルキルが出現毎に独立して、C₁ - 4 アルキル及びハロから独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で任意選択的に置換されており、

30

R^{3 0 a} が出現毎に独立して H 及び C₁ - 6 アルキルから選択され、C₁ - 6 アルキルが、C₁ - 4 アルキル及びハロから独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で任意選択的に置換されている、

実施形態 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0 2 9 9】

1 3。R³ が、C₁ - 6 アルキル、C₃ - 6 シクロアルキル、または 4 ~ 7 員単環式飽和ヘテロシクリルであり、前記 C₁ - 6 アルキル、C₃ - 6 シクロアルキル、及び 4 ~ 7 員単環式飽和ヘテロシクリルが各々、1 ~ 3 個の R^{3 0} で任意選択的に置換されており、

R^{3 0} が出現毎に独立して、C₁ - 3 アルキル、ハロ、-C(O)OR^{3 0 a}、または -OR^{3 0 a} であり、前記 C₁ - 3 アルキルが 1 ~ 3 個のハロで任意選択的に置換されており、

40

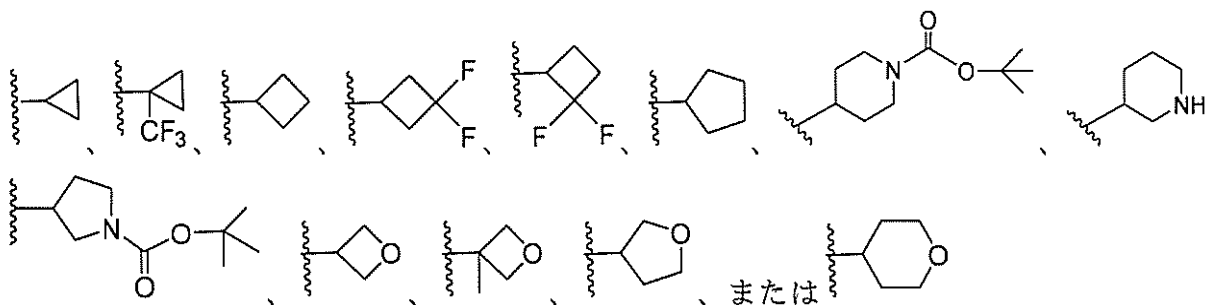
R^{3 0 a} が出現毎に独立して H または C₁ - 4 アルキルである、

実施形態 1 2 に記載の化合物。

【0 3 0 0】

1 4。R³ が、-CH(CH₃)₂、-CH(CH₃)CF₃、-C(CH₃)₃、-CH(CH₃)CHF₂、-CH(CH₃)CH(CH₃)₂、-CH(CH₃)CH₂OCH₃、-CH(CH₃)CH₂OH、

【化 2 2 6】



10

である、実施形態 13 に記載の化合物。

【0301】

15。R⁴ が H または -CH₃ である、実施形態 1～14 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0302】

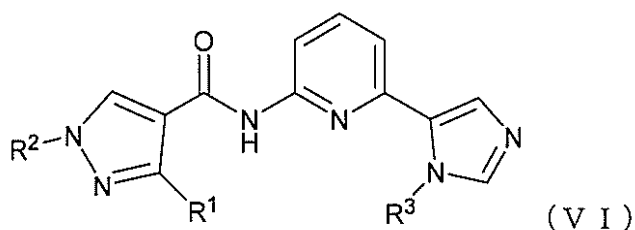
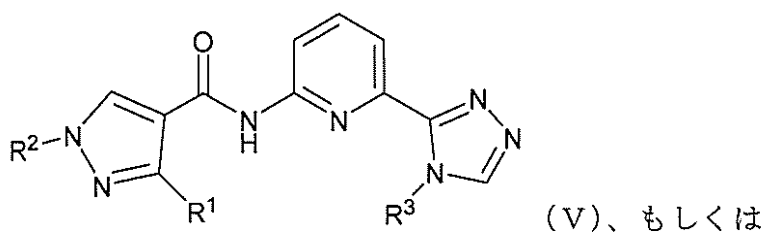
16。R⁴ が H である、実施形態 15 に記載の化合物。

【0303】

17。前記化合物が、式 (V) もしくは (VI) :

【化 2 2 7】

20



30

〔式中、

R¹ は C₁ - 4 アルキルまたは -OR^{1a} であり、前記 C₁ - 4 アルキルは 1～3 個のハロで任意選択的に置換されており、

R^{1a} は出現毎に独立して H または C₁ - 4 アルキルであり、

R² は、C₁ - 4 アルキル、C₂ - 4 アルケニル、または 5 員もしくは 6 員ヘテロアリールであり、前記 C₁ - 4 アルキル、C₂ - 4 アルケニル、及び 5 員または 6 員ヘテロアリールは独立して 1～3 個の R²⁰ で任意選択的に置換されており、

R²⁰ は出現毎に独立して、C₃ - 6 シクロアルキル、ハロ及び -OR^{20a} から選択され、

40

R^{20a} は出現毎に独立して H または C₁ - 4 アルキルであり、

R³ は C₁ - 4 アルキルまたは C₃ - 6 シクロアルキルであり、前記 C₁ - 4 アルキル及び C₃ - 6 シクロアルキルは各々、1～3 個の R³⁰ で任意選択的に置換されており、

R³⁰ は出現毎に独立して C₁ - 3 アルキルまたはハロであり、前記 C₁ - 3 アルキルは 1～3 個のハロで任意選択的に置換されている〕

で表される、またはその薬学的に許容される塩である、実施形態 1 に記載の化合物。

【0304】

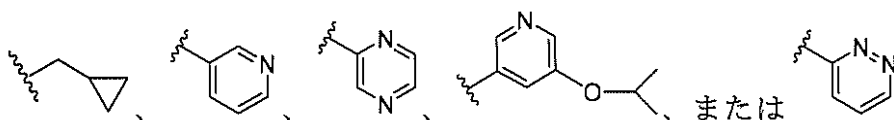
18。R¹ が、-OCH₃、-OCH₂CH₃、または -CHF₂ であり、

R² が、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂CF₃、-C

50

$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2$ 、

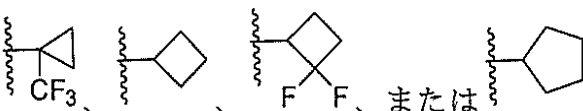
【化 2 2 8】



であり、

R^3 が、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CHF}_2$ 、

【化 2 2 9】



である、

実施形態 17 に記載の化合物。

【0 3 0 5】

19。実施形態 1～18 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物。

【0 3 0 6】

20。対象におけるアポトーシスシグナル調節キナーゼ 1 (ASK1) の阻害に応答する障害を治療する方法であって、有効量の実施形態 1～18 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を前記対象に投与することを含む、前記方法。

【0 3 0 7】

21。対象における神経変性障害、心血管疾患、代謝障害、炎症性疾患、自己免疫障害、破壊性骨障害、ポリグルタミン病、グルタミン酸神経毒性、疼痛、外傷性脳損傷、出血性脳卒中、虚血、急性低酸素症、腎線維化（腎線維症）、腎損傷、糖尿病性腎臓病、糖尿病性腎症、非アルコール性脂肪肝炎（NAFLD）、肺動脈性肺高血圧症（PAH）、視神経炎、肝疾患、呼吸器疾患、心臓再灌流障害、心肥大、心臓線維症、エネルギー代謝障害、がんまたは感染症を治療する方法であって、有効量の実施形態 1～18 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を前記対象に投与することを含む、前記方法。

【0 3 0 8】

22。対象における神経変性障害を治療する方法であって、有効量の実施形態 1～18 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を前記対象に投与することを含む、前記方法。

【0 3 0 9】

23。前記神経変性障害が、アルツハイマー病（AD）、パーキンソン病、ハンチントン病または筋萎縮性側索硬化症（ALS）である、実施形態 22 に記載の方法。

【0 3 1 0】

24。対象における自己免疫疾患を治療する方法であって、有効量の実施形態 1～18 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を前記対象に投与することを含む、前記方法。

【0 3 1 1】

25。前記自己免疫疾患が多発性硬化症である、実施形態 24 に記載の方法。

【0 3 1 2】

26。対象における心血管疾患を治療する方法であって、有効量の実施形態 1～18 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を前記対象に投与することを含む、前記方法。

【0 3 1 3】

27。前記心血管疾患が虚血である、実施形態 26 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2019/046334

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D401/12 C07D405/12 A61P3/00 A61P9/00 A61P25/28
A61P37/00 A61K31/4439

ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2017/196844 A1 (GRAUPE MICHAEL [US] ET AL) 13 July 2017 (2017-07-13) claims 1, 34-36	1-23
A	FRANK LOVERING ET AL: "Rational approach to highly potent and selective apoptosis signal-regulating kinase 1 (ASK1) inhibitors", EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 145, 1 February 2018 (2018-02-01), pages 606-621, XP055611432, AMSTERDAM, NL ISSN: 0223-5234, DOI: 10.1016/j.ejmech.2017.12.041 abstract; table 2	1-23

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 November 2019

Date of mailing of the international search report

21/11/2019

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Grégoire, Ariane

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2019/046334

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2017196844 A1	13-07-2017	AR 077564 A1	07-09-2011
		AU 2010273597 A1	02-02-2012
		BR 112012000894 A2	23-02-2016
		CA 2767894 A1	20-01-2011
		CN 102482257 A	30-05-2012
		CY 1119889 T1	27-06-2018
		DK 2454250 T3	20-04-2015
		DK 2933252 T3	16-04-2018
		EP 2454250 A1	23-05-2012
		EP 2933252 A1	21-10-2015
		EP 3363797 A1	22-08-2018
		ES 2533796 T3	14-04-2015
		ES 2662397 T3	06-04-2018
		HK 1170482 A1	14-08-2015
		HK 1216426 A1	11-11-2016
		HR P20150185 T1	10-04-2015
		HR P20180413 T1	20-04-2018
		HU E038529 T2	29-10-2018
		JP 5745721 B2	08-07-2015
		JP 2012532931 A	20-12-2012
		JP 2015098500 A	28-05-2015
		JP 2017071647 A	13-04-2017
		JP 2018184464 A	22-11-2018
		KR 20120034735 A	12-04-2012
		KR 20170081722 A	12-07-2017
		KR 20180077338 A	06-07-2018
		LT 2933252 T	12-03-2018
		ME 02104 B	20-06-2016
		NO 2933252 T3	02-06-2018
		NZ 597533 A	28-03-2014
		PL 2933252 T3	29-06-2018
		PT 2454250 E	09-04-2015
		PT 2933252 T	15-03-2018
		SI 2454250 T1	30-04-2015
		SI 2933252 T1	28-02-2018
		SM T201500090 B	05-05-2015
		TW 201113271 A	16-04-2011
		TW 201604189 A	01-02-2016
		TW 201737914 A	01-11-2017
		US 2011009410 A1	13-01-2011
		US 2013012521 A1	10-01-2013
		US 2013035339 A1	07-02-2013
		US 2014018370 A1	16-01-2014
		US 2016130251 A1	12-05-2016
		US 2017196844 A1	13-07-2017
		UY 32786 A	28-02-2011
		WO 2011008709 A1	20-01-2011

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 19/08 (2006.01)	A 6 1 P 19/08	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 31/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/00	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
C 0 7 D 405/14 (2006.01)	C 0 7 D 405/14	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/497	
A 6 1 K 31/501 (2006.01)	A 6 1 K 31/501	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. B R I J

(72)発明者 ゴンザレス・ロペス・デ・トゥリソ, フェリックス
アメリカ合衆国マサチューセッツ州02142, ケンブリッジ, ビニー・ストリート 225, バイオジェン・エムエイ・インコーポレイテッド

(72)発明者 シン, ジーリ
アメリカ合衆国マサチューセッツ州02142, ケンブリッジ, ビニー・ストリート 225, バイオジェン・エムエイ・インコーポレイテッド

(72)発明者 ヒンメルバウアー, マーティン
アメリカ合衆国マサチューセッツ州02142, ケンブリッジ, ビニー・ストリート 225, バイオジェン・エムエイ・インコーポレイテッド

(72)発明者 ジョーンズ, ジョン・エイチ
アメリカ合衆国マサチューセッツ州02142, ケンブリッジ, ビニー・ストリート 225, バイオジェン・エムエイ・インコーポレイテッド

Fターム(参考) 4C063 AA03 AA05 BB09 CC25 CC41 CC72 DD03 DD10 DD12 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC36 BC60 BC73 GA02 GA07 GA08 GA09

