

(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2008-500336

(P2008-500336A)

(43) 公表日 平成20年1月10日(2008.1.10)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 213/81 (2006.01)	C07D 213/81 C S P	4 C O 5 5
A61K 31/44 (2006.01)	A61K 31/44	4 C O 6 3
A61K 31/5377 (2006.01)	A61K 31/5377	4 C O 6 5
C07D 405/12 (2006.01)	C07D 405/12	4 C O 8 6
A61K 31/4433 (2006.01)	A61K 31/4433	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 206 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2007-514980 (P2007-514980)	(71) 出願人	391008951
(86) (22) 出願日	平成17年5月20日 (2005. 5. 20)		アストラゼネカ・アクチエボラーグ
(85) 翻訳文提出日	平成19年1月19日 (2007. 1. 19)		ASTRAZENECA AKTIEBO
(86) 国際出願番号	PCT/SE2005/000753		LAG
(87) 国際公開番号	W02005/115986		スウェーデン国エスエー 1 5 1 8 5 セ
(87) 国際公開日	平成17年12月8日 (2005. 12. 8)		ーデルテイエ
(31) 優先権主張番号	0401345-4	(74) 代理人	100091731
(32) 優先日	平成16年5月25日 (2004. 5. 25)		弁理士 高木 千嘉
(33) 優先権主張国	スウェーデン (SE)	(74) 代理人	100127926
			弁理士 結田 純次
		(74) 代理人	100105290
			弁理士 三輪 昭次

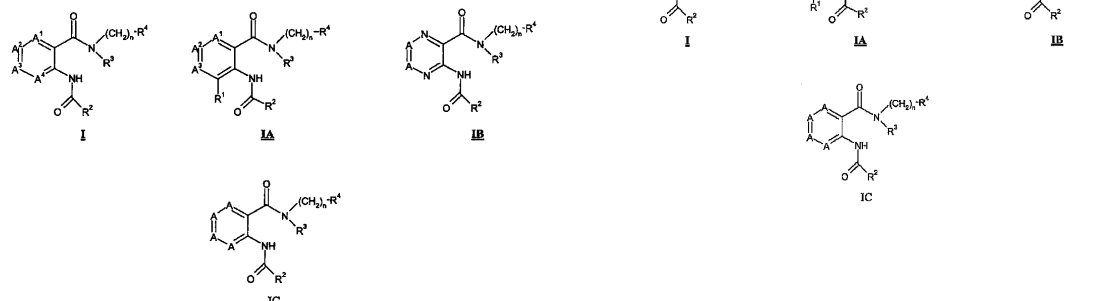
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 治療化合物：骨格としてのピリジン

(57) 【要約】

式 I、I A、I B もしくは I C

【化 1】



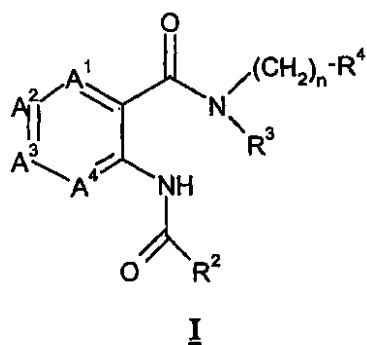
(式中、A、A¹、A²、A³、A⁴、R²、R³、R⁴およびnは塩と同様に、明細書中に定義されるとおりである)の化合物またはその医薬上許容しうる塩およびその化合物を含む医薬組成物が製造される。それらは治療、特に疼痛の治療に有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



10

の化合物、その医薬上許容しうる塩、ジアステレオマー、エナンチオマー、またはそれらの混合物。

式 I 中、

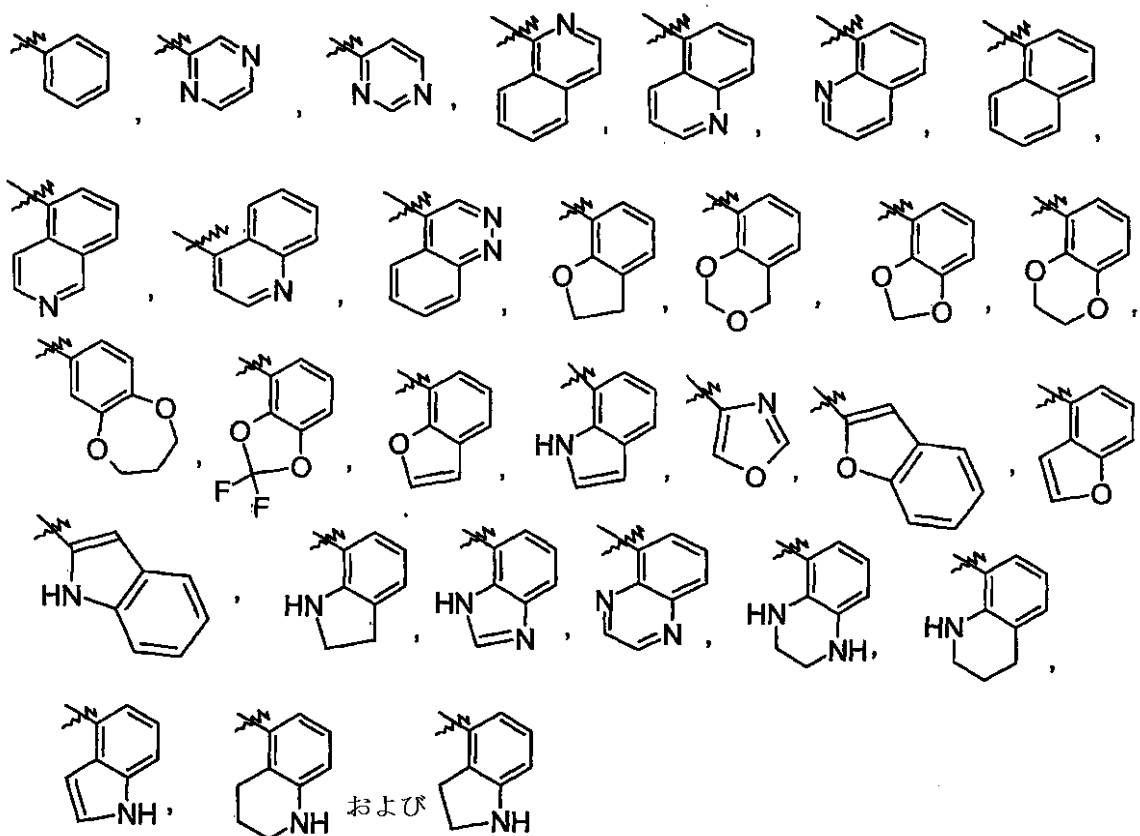
A¹、A²、A³またはA⁴の1つはNであり、そして残りは各々独立してC R¹であり；
そして

R¹は水素、ハロゲン、シアノ、アミノ、アセチルアミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキル、ハロゲン化アルコキシ、アルキレン、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化アルケニルおよびN R⁵ R⁶から独立して選択され；

20

R²は

【化 2】



30

40

から選択され、ここで、R²の定義に用いられる上記基はハロゲン、ハロゲン化アルキル、アルキル、ハロゲン化アルコキシ、シアノ、ニトロ、アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ - アルキル、アミノ、アルキル - アリール、アルコキシ、アルコキシ - アルキル、ア

50

ルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキルアミノ、アミノ - アルキル、アルキル - アミノ - カルボニル、ヘテロアリール - カルボニル、ヘテロシクリル - カルボニル、アリールカルボニル、ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリール、アリール - アルキルおよび - NR^5R^6 から選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換され；

R^3 は水素およびアルキルから選択され；

R^4 はアルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから選択され；ここで R^4 の定義に用いられる上記アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルはハロゲン、ハロゲン化アルキル、アルキル、アルキルカルボニル、シアノ、ニトロ、アミノ、アミノ - アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルコキシ、ヒドロキシ、アルコキシ - アルキル、アルコキシ - アリール、アルコキシ - カルボニル、複素環式部分、アリール、アリール - アルキル、複素環式 - アルキル、ヒドロキシ - アルキル、ヘテロアリール、アルキル - ヘテロアリール、アリール - アルキルおよび - NR^5R^6 から選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換され；そして

n は 0、1、2、3、4 および 5 から選択されるか；または

R^3 および R^4 はそれらが結合する窒素原子と共に、1 またはそれ以上のヘテロ原子を含む 5 または 6 員環と場合により縮合されたヘテロシクリルから選択される基を形成することができ；ここで R^3 および R^4 の定義に用いられる 1 またはそれ以上のヘテロ原子を含む 5 または 6 員環と場合により縮合された上記ヘテロシクリルはハロゲン、ハロゲン化アルキル、アルキル、シアノ、ニトロ、アミノ、アミノ - アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルコキシ、ヒドロキシ、アルコキシ - アルキル、アルコキシ - アリール、アルコキシ - カルボニル、複素環式部分、アリール、アリール - アルキル、複素環式 - アルキル、ヒドロキシ - アルキル、ヘテロアリール、アルキル - ヘテロアリール、アリール - C_{1-6} アルキルおよび - NR^5R^6 から選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換され、

ここで R^5 および R^6 の各々は水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル - C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{3-6} ヘテロシクリルおよび C_{3-6} ヘテロシクリル - C_{1-6} アルキルから独立して選択され；ここで R^5 および R^6 の定義に用いられる上記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル - C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{3-6} ヘテロシクリルおよび C_{3-6} ヘテロシクリル - C_{1-6} アルキルはハロゲン、シアノ、ニトロ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルおよびヒドロキシから選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換され；

但し、 $n = 0$ である場合、 R^4 はチアゾリルまたは 5 - クロロピリジニルでなく；

R^2 がフェニルである場合、 $n = 0$ であり、そして R^4 は非置換メチル、 C_3 アルキルまたは非置換 C_4 アルキルでなく；そして

式 I の上記化合物は以下：

3 - (ベンゾイルアミノ) - N - ベンジルピリジン - 2 - カルボキサミド；

3 - (ベンゾイルアミノ) - N - ピリジン - 3 - イルピリジン - 2 - カルボキサミド；

3 - (ベンゾイルアミノ) - N - フェニルピリジン - 2 - カルボキサミド；

3 - (ベンゾイルアミノ) - N - (3 - ニトロフェニル)ピリジン - 2 - カルボキサミド；

3 - (ベンゾイルアミノ) - N - (4 - メトキシフェニル)ピリジン - 2 - カルボキサミド；

3 - (ベンゾイルアミノ) - N - [4 - (ジメチルアミノ)フェニル]ピリジン - 2 - カルボキサミド；

10

20

30

40

50

N - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - (2 - ナフトイルアミノ) ニコチンアミド ;
 4 - (ベンゾイルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシエチル) ニコチンアミド ;
 3 - (ベンゾイルアミノ) - 2 , 6 - ジメチル - N - フェニルイソニコチンアミド ;
 3 - (ベンゾイルアミノ) - 2 , 6 - ジメチル - N - (3 - ニトロフェニル) イソニコチンアミド ;
 2 - (ベンゾイルアミノ) - N - [シアノ (2 - チエニル) メチル] ニコチンアミド ;
 および
 2 - (ベンゾイルアミノ) - N - [シアノ (フェニル) メチル] ニコチンアミド
 のいずれでもない。

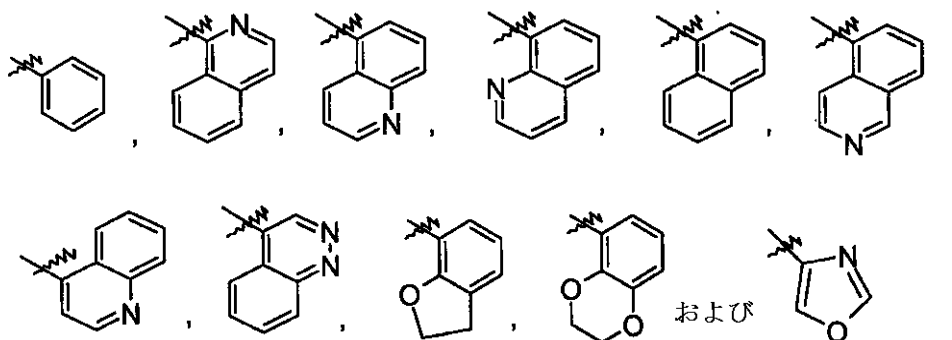
【請求項 2】

10

R¹ が水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキル、ハロゲン化アルコキシ、およびハロゲン化アルキルから独立して選択され ; そして

R² が

【化 3】



20

から選択され、ここで R² の定義に用いられる上記基はハロゲン、ハロゲン化アルキル、アルキル、ハロゲン化アルコキシ、シアノ、ニトロ、アルキル - アルコキシ、ヒドロキシ - アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルキルアミノ、アミノ - アルキル、アルキル - アミノ - カルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリール - アルキルおよび - NR⁵R⁶ から選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換され ;

30

R³ が水素およびアルキルから選択され ;

R⁴ がアルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから選択され ; ここで R⁴ の定義に用いられる上記アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルはハロゲン、ハロゲン化アルキル、アルキル、アルキル - カルボニル、シアノ、ニトロ、アミノ、アミノ - アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルコキシ、ヒドロキシ、アルコキシ - アルキル、アルコキシ - アリール、アルコキシ - カルボニル、複素環式部分、アリール、アリール - アルキル、複素環式 - アルキル、ヒドロキシ - アルキル、ヘテロアリール、アルキル - ヘテロアリール、および - NR⁵R⁶ から選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換され ; そして

40

n が 0、1、2、3、4 および 5 から選択されるか ; または

R³ および R⁴ がそれらが結合する窒素原子と共に、1 またはそれ以上のヘテロ原子を含む 5 または 6 員環と場合により縮合されたヘテロシクリルから選択される基を形成することができ ; ここで R³ および R⁴ の定義に用いられる 1 またはそれ以上のヘテロ原子を含む 5 または 6 員環と場合により縮合された上記ヘテロシクリルはハロゲン、ハロゲン化アルキル、アルキル、シアノ、ニトロ、アミノ、アミノ - アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルコキシ、ヒドロキシ、アルコキシ - アルキル、アルコキシ - アリール、アルコキシ - カルボニル、複素環式部分、アリール、アリール - アルキル、複素環式 - アルキル、ヒドロキシ - アルキル、ヘテロアリール、アルキル - ヘテロアリール、アリール - C₁₋₆ アルキルおよび - NR⁵R⁶ から選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換され、

50

ここで R^5 および R^6 の各々が水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル - C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{3-6} ヘテロシクリルおよび C_{3-6} ヘテロシクリル - C_{1-6} アルキルから独立して選択され；ここで R^5 および R^6 の定義に用いられる上記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル - C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{3-6} ヘテロシクリルおよび C_{3-6} ヘテロシクリル - C_{1-6} アルキルはハロゲン、シアノ、ニトロ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルおよびヒドロキシから選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換される、
請求項 1 記載の化合物。

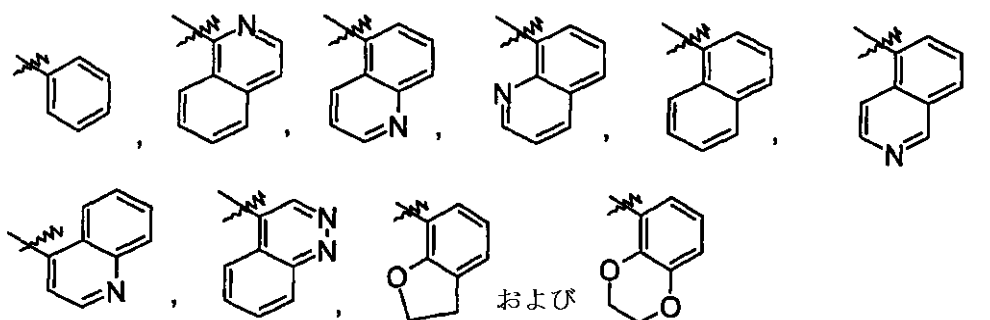
10

【請求項 3】

R^1 が水素、フルオロ、クロロ、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキル、ハロゲン化アルコキシ、およびハロゲン化アルキルから独立して選択され；そして

R^2 が

【化 4】



20

から選択され、ここで R^2 の定義に用いられる上記基はハロゲン、ハロゲン化アルキル、アルキル、ハロゲン化アルコキシ、アルキル - アルコキシ、ヒドロキシ - アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルキルアミノ、アミノ - アルキル、アルキル - アミノ - カルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルおよび - NR^5 R^6 から選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換され；

30

R^3 が水素およびアルキルから選択され；

R^4 がアルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから選択され；ここで R^4 の定義に用いられる上記アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルはハロゲン、ハロゲン化アルキル、アルキル、アルキル - カルボニル、シアノ、アミノ、アミノ - アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルコキシ、ヒドロキシ、アルコキシ - アルキル、アルコキシ - アリール、アルコキシ - カルボニル、複素環式部分、アリール、アリール - アルキル、複素環式 - アルキル、ヒドロキシ - アルキル、ヘテロアリール、アルキル - ヘテロアリール、および - $NR^5 R^6$ から選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換され；そして

40

n が 0、1、2、3、4 および 5 から選択されるか；または

R^3 および R^4 はそれらが結合する窒素原子と共に、1 またはそれ以上のヘテロ原子を含む 5 または 6 員環と場合により縮合されたヘテロシクリルから選択される基を形成することができ；ここで R^3 および R^4 の定義に用いられる 1 またはそれ以上のヘテロ原子を含む 5 または 6 員環と場合により縮合された上記ヘテロシクリルはハロゲン、ハロゲン化アルキル、アルキル、シアノ、ニトロ、アミノ、アミノ - アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルコキシ、ヒドロキシ、アルコキシ - アルキル、アルコキシ - アリール、アルコキシ - カルボニル、複素環式部分、アリール、アリール - アルキル、複素環式 - アルキル、ヒド

50

ロキシ - アルキル、ヘテロアリール、アルキル - ヘテロアリール、アリール - C_{1-6} アルキルおよび $-NR^5R^6$ から選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換され、

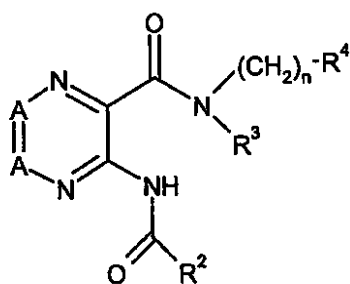
ここで R^5 および R^6 の各々は水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル - C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{3-6} ヘテロシクリルおよび C_{3-6} ヘテロシクリル - C_{1-6} アルキルから独立して選択され；ここで R^5 および R^6 の定義に用いられる上記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル - C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{3-6} ヘテロシクリルおよび C_{3-6} ヘテロシクリル - C_{1-6} アルキルはハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルおよびヒドロキシから選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換される、請求項 1 または 2 記載の化合物。

10

【請求項 4】

式 I B :

【化 5】



20

IB

の化合物またはその医薬上許容しうる塩、ジアステレオマー、エナンチオマー、またはそれらの混合物。

式 I B 中 :

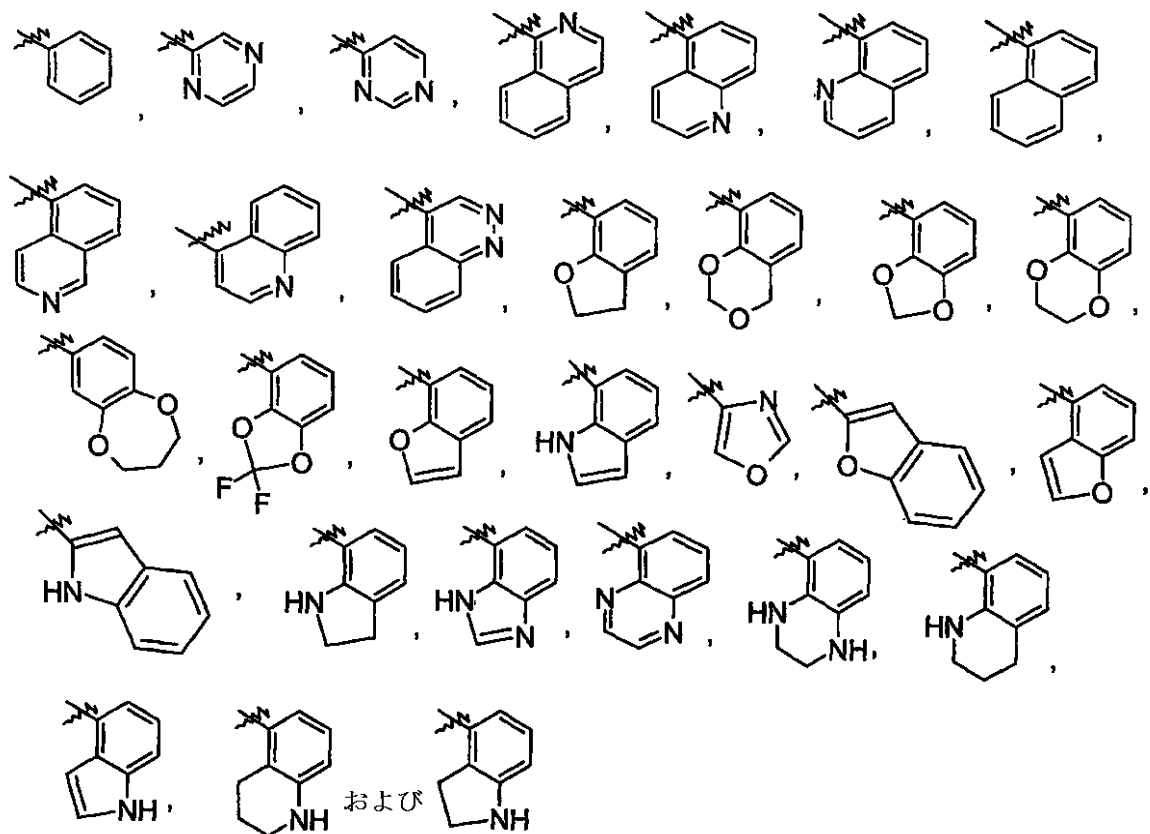
A は各々独立して CR^1 であり；そして

R^1 は水素、ハロゲン、シアノ、アミノ、アセチルアミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキル、ハロゲン化アルコキシ、アルキレン、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化アルケニルおよび NR^5R^6 から独立して選択され；

R^2 は

30

【化 6】



10

20

から選択され、ここで R^2 の定義に用いられる上記基はハロゲン、ハロゲン化アルキル、アルキル、ハロゲン化アルコキシ、シアノ、ニトロ、アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ-アルキル、アミノ、アルキル-アリール、アルコキシ、アルコキシ-アルキル、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキルアミノ、アミノ-アルキル、アルキル-アミノ-カルボニル、ヘテロアリール-カルボニル、ヘテロシクリル-カルボニル、アリールカルボニル、ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリール、アリール-アルキルおよび $-NR^5R^6$ から選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換され；

30

R^3 は水素およびアルキルから選択され；

R^4 はアルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから選択され；ここで R^4 の定義に用いられる上記アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルはハロゲン、ハロゲン化アルキル、アルキル、アルキルカルボニル、シアノ、ニトロ、アミノ、アミノ-アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルコキシ、ヒドロキシ、アルコキシ-アルキル、アルコキシ-アリール、アルコキシ-カルボニル、複素環式部分、アリール、アリール-アルキル、複素環式-アルキル、ヒドロキシ-アルキル、ヘテロアリール、アルキル-ヘテロアリール、アリール-アルキルおよび $-NR^5R^6$ から選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換され；そして

40

n は 0、1、2、3、4 および 5 から選択されるか；または

R^3 および R^4 はそれらが結合する窒素原子と共に、1 またはそれ以上のヘテロ原子を含む 5 または 6 員環と場合により縮合されたヘテロシクリルから選択される基を形成することができ；ここで R^3 および R^4 の定義に用いられる 1 またはそれ以上のヘテロ原子を含む 5 または 6 員環と場合により縮合された上記ヘテロシクリルはハロゲン、ハロゲン化アルキル、アルキル、シアノ、ニトロ、アミノ、アミノ-アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルコキシ、ヒドロキシ、アルコキシ-アルキル、アルコキシ-アリール、アルコキシ-

50

カルボニル、複素環式部分、アリール、アリール - アルキル、複素環式 - アルキル、ヒドロキシ - アルキル、ヘテロアリール、アルキル - ヘテロアリール、アリール - C_{1-6} アルキルおよび $-NR^5R^6$ から選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換され、

ここで R^5 および R^6 の各々は水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル - C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{3-6} ヘテロシクリルおよび C_{3-6} ヘテロシクリル - C_{1-6} アルキルから独立して選択され；ここで R^5 および R^6 の定義に用いられる上記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル - C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{3-6} ヘテロシクリルおよび C_{3-6} ヘテロシクリル - C_{1-6} アルキルはハロゲン、シアノ、ニトロ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルおよびヒドロキシから選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換され；

10

但し、式 I B の上記化合物は 3 - [(4 - tert - ブチルベンゾイル) アミノ] - N - (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド；N - [2 - (1 H - イミダゾール - 2 - イル) エチル] - 3 - [[4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) ベンゾイル] アミノ] - 2 - ピラジンカルボキサミドおよび 3 - (ベンゾイルアミノ) - N - (メトキシカルボニルメチル) ピラジン - 2 - カルボキサミドのいずれでもない。

20

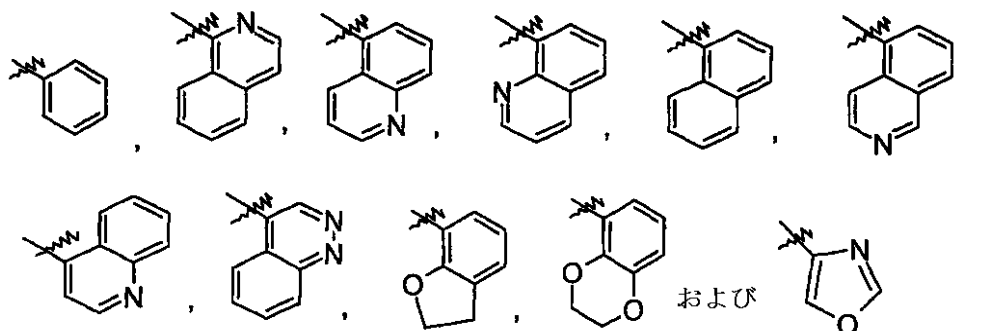
【請求項 5】

A が各々独立して CR^1 であり；

R^1 が水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキル、ハロゲン化アルコキシ、およびハロゲン化アルキルから独立して選択され；

R^2 が

【化 7】



30

から選択され、ここで R^2 の定義に用いられる上記基はハロゲン、ハロゲン化アルキル、アルキル、ハロゲン化アルコキシ、シアノ、ニトロ、アルキル - アルコキシ、ヒドロキシ - アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルキルアミノ、アミノ - アルキル、アルキル - アミノ - カルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリール - アルキルおよび $-NR^5R^6$ から選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換され；

40

R^3 は水素およびアルキルから選択され；

R^4 はアルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから選択され；ここで R^4 の定義に用いられる上記アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルはハロゲン、ハロゲン化アルキル、アルキル、アルキル - カルボニル、シアノ、ニトロ、アミノ、アミノ - アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルコキシ、ヒドロキシ、アルコキシ - アルキル、アルコキシ - アリール、アルコキシ - カルボニル、複素環式部分、アリール、アリール - アルキル、複素環式 - アルキル、ヒドロキシ - アルキル、ヘテロアリール、アルキル - ヘテロアリール、および $-NR^5$

50

R^6 から選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換され；そして

n は 0、1、2、3、4 および 5 から選択されるか；または

R^3 および R^4 はそれらが結合する窒素原子と共に、1 またはそれ以上のヘテロ原子を含む 5 または 6 員環と場合により縮合されたヘテロシクリルから選択される基を形成することができ；ここで R^3 および R^4 の定義に用いられる 1 またはそれ以上のヘテロ原子を含む 5 または 6 員環と場合により縮合された上記ヘテロシクリルはハロゲン、ハロゲン化アルキル、アルキル、シアノ、ニトロ、アミノ、アミノ - アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルコキシ、ヒドロキシ、アルコキシ - アルキル、アルコキシ - アリール、アルコキシ - カルボニル、複素環式部分、アリール、アリール - アルキル、複素環式 - アルキル、ヒドロキシ - アルキル、ヘテロアリール、アルキル - ヘテロアリール、アリール - C_{1-6} アルキルおよび - NR^5R^6 から選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換され、

ここで R^5 および R^6 の各々は水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル - C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{3-6} ヘテロシクリルおよび C_{3-6} ヘテロシクリル - C_{1-6} アルキルから独立して選択され；ここで R^5 および R^6 の定義に用いられる上記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル - C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{3-6} ヘテロシクリルおよび C_{3-6} ヘテロシクリル - C_{1-6} アルキルはハロゲン、シアノ、ニトロ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルおよびヒドロキシから選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換される、

請求項 4 記載の化合物。

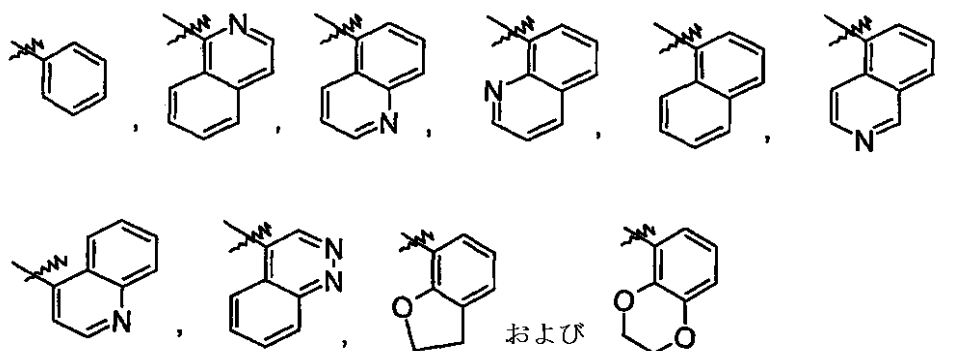
【請求項 6】

A が各々独立して CR^1 であり；

R^1 が水素、フルオロ、クロロ、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキル、ハロゲン化アルコキシ、およびハロゲン化アルキルから独立して選択され；

R^2 が

【化 8】



から選択され、ここで R^2 の定義に用いられる上記基はハロゲン、ハロゲン化アルキル、アルキル、ハロゲン化アルコキシ、アルキル - アルコキシ、ヒドロキシ - アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルキルアミノ、アミノ - アルキル、アルキル - アミノ - カルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルおよび - NR^5R^6 から選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換され；

R^3 が水素およびアルキルから選択され；

R^4 がアルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから選択され；ここで R^4 の定義に用いられる上記アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルはハロゲン、ハロゲン化アルキル、アルキル、アルキル - カルボニル、シアノ、アミノ、アミノ - アルキル、アルコキシ、ハロゲン化ア

ルコキシ、ヒドロキシ、アルコキシ - アルキル、アルコキシ - アリール、アルコキシ - カルボニル、複素環式部分、アリール、アリール - アルキル、複素環式 - アルキル、ヒドロキシ - アルキル、ヘテロアリール、アルキル - ヘテロアリール、および - NR^5R^6 から選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換され；そして

n が 0、1、2、3、4 および 5 から選択されるか；または

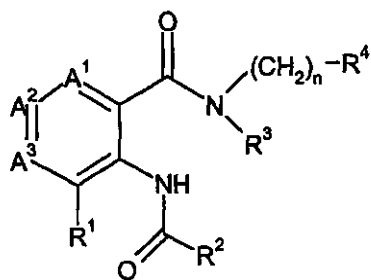
R^3 および R^4 がそれらが結合する窒素原子と共に、1 またはそれ以上のヘテロ原子を含む 5 または 6 員環と場合により縮合されたヘテロシクリルから選択される基を形成することができ；ここで R^3 および R^4 の定義に用いられる 1 またはそれ以上のヘテロ原子を含む 5 または 6 員環と場合により縮合された上記ヘテロシクリルはハロゲン、ハロゲン化アルキル、アルキル、シアノ、ニトロ、アミノ、アミノ - アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルコキシ、ヒドロキシ、アルコキシ - アルキル、アルコキシ - アリール、アルコキシ - カルボニル、複素環式部分、アリール、アリール - アルキル、複素環式 - アルキル、ヒドロキシ - アルキル、ヘテロアリール、アルキル - ヘテロアリール、アリール - C_{1-6} アルキルおよび - NR^5R^6 から選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換され、

ここで R^5 および R^6 の各々は水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル - C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{3-6} ヘテロシクリルおよび C_{3-6} ヘテロシクリル - C_{1-6} アルキルから独立して選択され；ここで R^5 および R^6 の定義に用いられる上記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル - C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{3-6} ヘテロシクリルおよび C_{3-6} ヘテロシクリル - C_{1-6} アルキルはハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルおよびヒドロキシから選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換される、請求項 4 または 5 記載の化合物。

【請求項 7】

式 I A：

【化 9】



IA

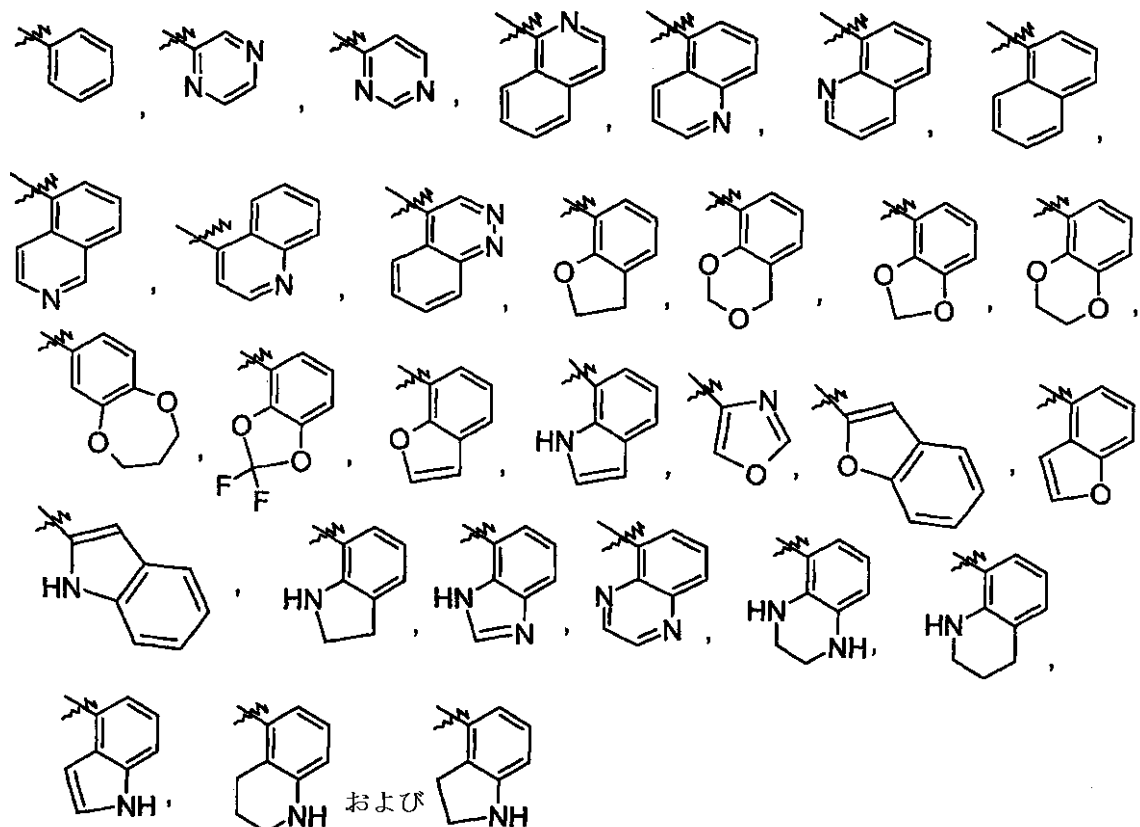
の化合物またはその医薬上許容しうる塩、ジアステレオマー、エナンチオマー、またはそれらの混合物。

式 I A 中、

A^1 、 A^2 または A^3 の 1 つは N であり、そして残りは各々独立して CR^1 であり；そして R^1 は水素、ハロゲン、シアノ、アミノ、アセチルアミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキル、ハロゲン化アルコキシ、アルキレン、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化アルケニルおよび NR^5R^6 から独立して選択され；

R^2 は

【化 10】



10

20

から選択され、ここで R^2 の定義に用いられる上記基はハロゲン、ハロゲン化アルキル、アルキル、ハロゲン化アルコキシ、シアノ、ニトロ、アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ - アルキル、アミノ、アルキル - アリール、アルコキシ、アルコキシ - アルキル、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキルアミノ、アミノ - アルキル、アルキル - アミノ - カルボニル、ヘテロアリール - カルボニル、ヘテロシクリル - カルボニル、アリールカルボニル、ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル - 、アリール、アリール - アルキルおよび - NR^5R^6 から選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換され；

30

R^3 は水素およびアルキルから選択され；

R^4 はアルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから選択され；ここで R^4 の定義に用いられる上記アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルはハロゲン、ハロゲン化アルキル、アルキル、アルキルカルボニル、シアノ、ニトロ、アミノ、アミノ - アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルコキシ、ヒドロキシ、アルコキシ - アルキル、アルコキシ - アリール、アルコキシ - カルボニル、複素環式部分、アリール、アリール - アルキル、複素環式 - アルキル、ヒドロキシ - アルキル、ヘテロアリール、アルキル - ヘテロアリール、アリール - アルキルおよび - NR^5R^6 から選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換され；そして

40

n は 0、1、2、3、4 および 5 から選択されるか；または

R^3 および R^4 はそれらが結合する窒素原子と共に、1 またはそれ以上のヘテロ原子を含む 5 または 6 員環と場合により縮合されたヘテロシクリルから選択される基を形成することができ；ここで R^3 および R^4 の定義に用いられる 1 またはそれ以上のヘテロ原子を含む 5 または 6 員環と場合により縮合された上記ヘテロシクリルはハロゲン、ハロゲン化アルキル、アルキル、シアノ、ニトロ、アミノ、アミノ - アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルコキシ、ヒドロキシ、アルコキシ - アルキル、アルコキシ - アリール、アルコキシ - カルボニル、複素環式部分、アリール、アリール - アルキル、複素環式 - アルキル、ヒド

50

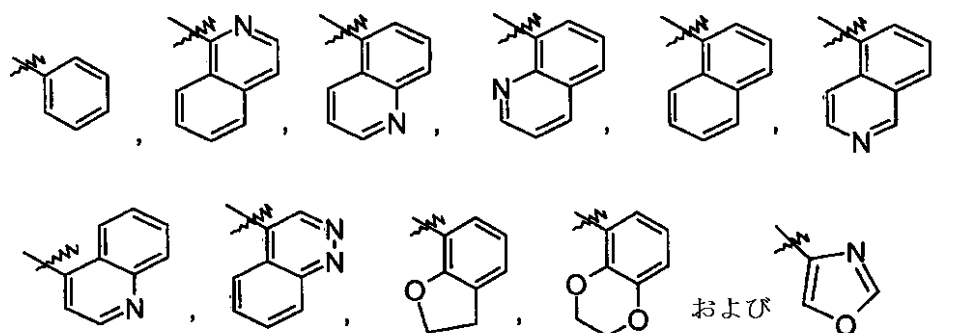
ここで R^5 および R^6 の各々は水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル - C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{3-6} ヘテロシクリルおよび C_{3-6} ヘテロシクリル - C_{1-6} アルキルから独立して選択され；ここで R^5 および R^6 の定義に用いられる上記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル - C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{3-6} ヘテロシクリルおよび C_{3-6} ヘテロシクリル - C_{1-6} アルキルはハロゲン、シアノ、ニトロ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルおよびヒドロキシから選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換され；

R^2 がフェニルである場合、 $n = 0$ であり、そして R^4 は非置換メチル、 C_3 アルキルまたは非置換 C_4 アルキルでなく；そして

のいずれでもない。

R¹が水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキル、ハロゲン化アルコキシおよびハロゲン化アルキルから独立して選択され；そして

【化 1 1】



から選択され、ここで R^2 の定義に用いられる上記基はハロゲン、ハロゲン化アルキル、アルキル、ハロゲン化アルコキシ、シアノ、ニトロ、アルキル - アルコキシ、ヒドロキシ

- アルキル、アルコキシ、アルコシアルキル、アルキルアミノ、アミノ - アルキル、アルキル - アミノ - カルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、- ヘテロアリールアルキル - 、アリール - アルキルおよび - NR^5R^6 から選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換され；

R^3 が水素およびアルキルから選択され；

R^4 がアルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから選択され；ここで R^4 の定義に用いられる上記アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルはハロゲン、ハロゲン化アルキル、アルキル、アルキル - カルボニル、シアノ、ニトロ、アミノ、アミノ - アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルコキシ、ヒドロキシ、アルコキシ - アルキル、アルコキシ - アリール、アルコキシ - カルボニル、複素環式部分、アリール、アリール - アルキル、複素環式 - アルキル、ヒドロキシ - アルキル、ヘテロアリール、アルキル - ヘテロアリール、および - NR^5R^6 から選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換され；そして

n が 0、1、2、3、4 および 5 から選択されるか；または

R^3 および R^4 がそれらが結合する窒素原子と共に、1 またはそれ以上のヘテロ原子を含む 5 または 6 員環と場合により縮合されたヘテロシクリルから選択される基を形成することができ；ここで R^3 および R^4 の定義に用いられる 1 またはそれ以上のヘテロ原子を含む 5 または 6 員環と場合により縮合された上記ヘテロシクリルはハロゲン、ハロゲン化アルキル、アルキル、シアノ、ニトロ、アミノ、アミノ - アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルコキシ、ヒドロキシ、アルコキシ - アルキル、アルコキシ - アリール、アルコキシ - カルボニル、複素環式部分、アリール、アリール - アルキル、複素環式 - アルキル、ヒドロキシ - アルキル、ヘテロアリール、アルキル - ヘテロアリール、アリール - C_{1-6} アルキルおよび - NR^5R^6 から選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換され、

ここで R^5 および R^6 の各々は水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル - C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{3-6} ヘテロシクリルおよび C_{3-6} ヘテロシクリル - C_{1-6} アルキルから独立して選択され；ここで R^5 および R^6 の定義に用いられる上記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル - C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{3-6} ヘテロシクリルおよび C_{3-6} ヘテロシクリル - C_{1-6} アルキルはハロゲン、シアノ、ニトロ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルおよびヒドロキシから選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換される、

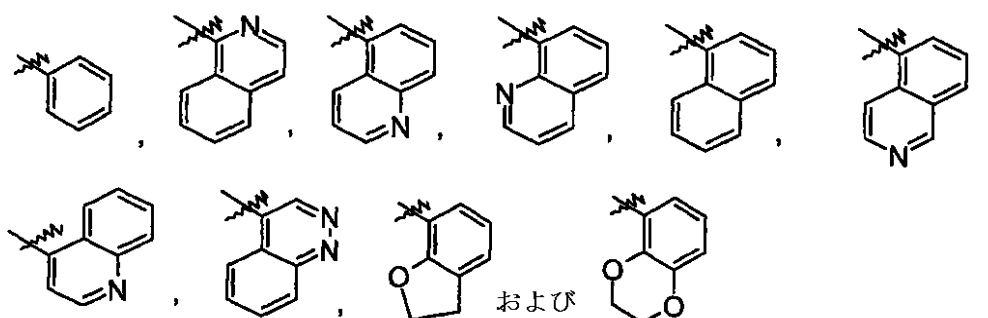
請求項 7 記載の化合物。

【請求項 9】

R^1 が水素、フルオロ、クロロ、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキル、ハロゲン化アルコキシ、およびハロゲン化アルキルから独立して選択され；そして

R^2 が

【化 12】



10

20

30

40

50

から選択され、ここで R^2 の定義に用いられる上記基はハロゲン、ハロゲン化アルキル、アルキル、ハロゲン化アルコキシ、アルキル - アルコキシ、ヒドロキシ - アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルキルアミノ、アミノ - アルキル、アルキル - アミノ - カルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、-ヘテロアリールアルキル - および - NR^5R^6 から選択される1またはそれ以上の基により場合により置換され；

R^3 は水素およびアルキルから選択され；

R^4 はアルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから選択され；ここで R^4 の定義に用いられる上記アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルはハロゲン、ハロゲン化アルキル、アルキル、アルキル - カルボニル、シアノ、アミノ、アミノ - アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルコキシ、ヒドロキシ、アルコキシ - アルキル、アルコキシ - アリール、アルコキシ - カルボニル、複素環式部分、アリール、アリール - アルキル、複素環式 - アルキル、ヒドロキシ - アルキル、ヘテロアリール、アルキル - ヘテロアリール、および - NR^5R^6 から選択される1またはそれ以上の基により場合により置換され；そして

n は0、1、2、3、4および5から選択されるか；または

R^3 および R^4 はそれらが結合する窒素原子と共に、1またはそれ以上のヘテロ原子を含む5または6員環と場合により縮合されたヘテロシクリルから選択される基を形成することができ；ここで R^3 および R^4 の定義に用いられる1またはそれ以上のヘテロ原子を含む5または6員環と場合により縮合された上記ヘテロシクリルはハロゲン、ハロゲン化アルキル、アルキル、シアノ、ニトロ、アミノ、アミノ - アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルコキシ、ヒドロキシ、アルコキシ - アルキル、アルコキシ - アリール、アルコキシ - カルボニル、複素環式部分、アリール、アリール - アルキル、複素環式 - アルキル、ヒドロキシ - アルキル、ヘテロアリール、アルキル - ヘテロアリール、アリール - C_{1-6} アルキルおよび - NR^5R^6 から選択される1またはそれ以上の基により場合により置換され、

ここで R^5 および R^6 の各々は水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル - C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{3-6} ヘテロシクリルおよび C_{3-6} ヘテロシクリル - C_{1-6} アルキルから独立して選択され；ここで R^5 および R^6 の定義に用いられる上記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル - C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{3-6} ヘテロシクリルおよび C_{3-6} ヘテロシクリル - C_{1-6} アルキルはハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルおよびヒドロキシから選択される1またはそれ以上の基により場合により置換される、

請求項7または8記載の化合物。

【請求項10】

以下：

N - (シクロブチルメチル) - 3 - [(1 - ナフタレニルカルボニル) アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド；

N - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 3 - [(1 - ナフタレニルカルボニル) アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド；

N - 4 - モルホリニル - 3 - [(1 - ナフタレニルカルボニル) アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド；

3 - [(1 - ナフタレニルカルボニル) アミノ] - N - [(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) メチル] - 2 - ピリジンカルボキサミド；

N - シクロヘキシル - 3 - [(1 - ナフタレニルカルボニル) アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド；

N - (3 - メチルシクロヘキシル) - 3 - [(1 - ナフタレニルカルボニル) アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド；

N - シクロブチル - 3 - [(1 - ナフタレニルカルボニル) アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド ;

N - (シクロヘキシルメチル) - 3 - [(1 - ナフタレニルカルボニル) アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド ;

3 - [(1 - ナフタレニルカルボニル) アミノ] - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 2 - ピリジンカルボキサミド ;

3 - [(1 - ナフタレニルカルボニル) アミノ] - N - [2 - (1 - ピペリジニル) エチル] - 2 - ピリジンカルボキサミド ;

N - (2 - ヒドロキシプロピル) - 3 - [(1 - ナフタレニルカルボニル) アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド ;

10

N - (2 - ヒドロキシブチル) - 3 - [(1 - ナフタレニルカルボニル) アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド ;

N - (シクロペンチルメチル) - 3 - [(1 - ナフタレニルカルボニル) アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド ;

3 - [(1 - ナフタレニルカルボニル) アミノ] - N - (2 - ピペリジニルメチル) - 2 - ピリジンカルボキサミド ;

N - (2 , 2 - ジメチルプロピル) - 3 - (1 - ナフトイルアミノ) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

N - (2 - メトキシ - 1 - メチルエチル) - 3 - (1 - ナフトイルアミノ) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

20

N - [(1 - ヒドロキシシクロヘキシル) メチル] - 3 - (1 - ナフトイルアミノ) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

N - (シクロブチルメチル) - 3 - [[(4 - メチル - 1 - ナフタレニル) カルボニル] アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド ;

3 - [[(4 - メチル - 1 - ナフタレニル) カルボニル] アミノ] - N - [(テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル] - 2 - ピリジンカルボキサミド ;

3 - [(4 - メチル - 1 - ナフトイル) アミノ] - N - (ピペリジン - 2 - イルメチル) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

N - (シクロブチルメチル) - 3 - [[(4 - メトキシ - 1 - ナフタレニル) カルボニル] アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド ;

30

3 - [(4 - メトキシ - 1 - ナフトイル) アミノ] - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

N - (シクロヘキシルメチル) - 3 - [[[4 - (ジメチルアミノ) - 1 - ナフタレニル] カルボニル] アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド ;

3 - [[[4 - (ジメチルアミノ) - 1 - ナフタレニル] カルボニル] アミノ] - N - [(テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル] - 2 - ピリジンカルボキサミド ;

N - (シクロブチルメチル) - 3 - [[[4 - (ジメチルアミノ) - 1 - ナフタレニル] カルボニル] アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド ;

N - (シクロブチルオキシ) - 3 - [(1 - ナフタレニルカルボニル) アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド ;

40

N - (シクロペンチルオキシ) - 3 - [(1 - ナフタレニルカルボニル) アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド ;

N - (シクロヘキシルオキシ) - 3 - [(1 - ナフタレニルカルボニル) アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド ;

N - (シクロヘキシルオキシ) - 3 - [(4 - メトキシ - 1 - ナフタレニルカルボニル) アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド ;

N - (シクロブチルメチル) - 3 - [(2 - メトキシベンゾイル) アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド ;

N - [2 - [[(シクロブチルメチル) アミノ] カルボニル] - 3 - ピリジニル] - 4 - キノリンカルボキサミド ;

50

- N - [2 - [[(シクロブチルメチル) アミノ] カルボニル] - 3 - ピリジニル] - 5
- イソキノリンカルボキサミド ;
- N - (シクロブチルメチル) - 3 - [[(2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシ
ン - 5 - イル) カルボニル] アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド ;
- N - (シクロブチルメチル) - 3 - [[(2 , 3 - ジヒドロ - 7 - ベンゾフラニル) カ
ルボニル] アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド ;
- N - (シクロブチルメチル) - 3 - [(3 - メトキシ - 2 - メチルベンゾイル) アミノ
] - 2 - ピリジンカルボキサミド ;
- N - (2 - { [(テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) アミノ] カルボニル
} ピリジン - 3 - イル) キノリン - 4 - カルボキサミド ; 10
- N - (2 - { [(テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) アミノ] カルボニル
} ピリジン - 3 - イル) イソキノリン - 5 - カルボキサミド ;
- N - (2 - { [(テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) アミノ] カルボニル
} ピリジン - 3 - イル) キノリン - 5 - カルボキサミド ;
- N - (シクロヘキシルメチル) - 4 - (1 - ナフトイルアミノ) ニコチンアミド ;
- N - (シクロブチルメチル) - 4 - (1 - ナフトイルアミノ) ニコチンアミド ;
- N - (シクロヘキシルメチル) - 3 - (1 - ナフトイルアミノ) イソニコチンアミド ;
- N - シクロブチル - 3 - (1 - ナフトイルアミノ) イソニコチンアミド ;
- 3 - (1 - ナフトイルアミノ) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル
) ピラジン - 2 - カルボキサミド ; 20
- N - (シクロヘキシルメチル) - 3 - (1 - ナフトイルアミノ) ピラジン - 2 - カルボ
キサミド ;
- N - (シクロブチルメチル) - 3 - (1 - ナフトイルアミノ) ピラジン - 2 - カルボキ
キサミド ;
- N - (シクロペンチルメチル) - 3 - (1 - ナフトイルアミノ) ピラジン - 2 - カルボ
キサミド ;
- N - (2 - シクロヘキシルエチル) - 3 - (1 - ナフトイルアミノ) ピラジン - 2 - カ
ルボキサミド ;
- 3 - [(4 - メチル - 1 - ナフトイル) アミノ] - N - ペンチルピラジン - 2 - カルボ
キサミド ; 30
- N - (3 - メチルブチル) - 3 - [(4 - メチル - 1 - ナフトイル) アミノ] ピラジン
- 2 - カルボキサミド ;
- N - (シクロブチルメチル) - 3 - [(4 - メチル - 1 - ナフトイル) アミノ] ピラジ
ン - 2 - カルボキサミド ;
- 3 - [(4 - メチル - 1 - ナフトイル) アミノ] - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン
- 4 - イルメチル) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;
- N - (シクロブチルメチル) - 3 - [(4 - エチル - 1 - ナフトイル) アミノ] ピラジ
ン - 2 - カルボキサミド ;
- N - (シクロヘキシルメチル) - 3 - [(4 - エチル - 1 - ナフトイル) アミノ] ピラ
ジン - 2 - カルボキサミド ; 40
- 3 - [(4 - エチル - 1 - ナフトイル) アミノ] - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン
- 4 - イルメチル) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;
- N - (シクロブチルメチル) - 3 - { [4 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 -
イルメチル) - 1 - ナフトイル] アミノ } ピラジン - 2 - カルボキサミド ;
- N - (シクロヘキシルメチル) - 3 - { [4 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1
- イルメチル) - 1 - ナフトイル] アミノ } ピラジン - 2 - カルボキサミド ;
- N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 3 - { [4 - (1 H - 1 , 2
, 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフトイル] アミノ } ピラジン - 2 - カル
ボキサミド ;
- N - (3 - メチルブチル) - 3 - { [4 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イ 50

- ルメチル) - 1 - ナフトイル] アミノ} ピラジン - 2 - カルボキサミド ;
- 3 - { [4 - (メトキシメチル) - 1 - ナフトイル] アミノ } - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;
- N - (シクロブチルメチル) - 3 - { [4 - (メトキシメチル) - 1 - ナフトイル] アミノ } ピラジン - 2 - カルボキサミド ;
- N - (シクロヘキシルメチル) - 3 - [(4 - メトキシ - 1 - ナフトイル) アミノ] ピラジン - 2 - カルボキサミド ;
- 3 - { [5 - プロモ - 4 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフトイル] アミノ } - N - (シクロヘキシルメチル) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;
- 3 - [(4 - メトキシ - 1 - ナフトイル) アミノ] - N - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;
- N - (1 , 4 - ジオキサン - 2 - イルメチル) - 3 - [(4 - メトキシ - 1 - ナフトイル) アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド ;
- 3 - [(4 - メトキシ - 1 - ナフトイル) アミノ] - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;
- 3 - [(4 - メトキシ - 1 - ナフトイル) アミノ] - N - [2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) エチル] ピリジン - 2 - カルボキサミド ;
- 3 - [(4 - メトキシ - 1 - ナフトイル) アミノ] - N - [(2 R) - ピペリジン - 2 - イルメチル] ピリジン - 2 - カルボキサミド ;
- 3 - [(4 - メトキシ - 1 - ナフトイル) アミノ] - N - (モルホリン - 3 - イルメチル) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;
- N - [(1 - ヒドロキシシクロヘキシル) メチル] - 3 - [(4 - メトキシ - 1 - ナフトイル) アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド ;
- N - (シクロヘキシルメチル) - 3 - [(4 - エトキシ - 1 - ナフトイル) アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド ;
- 3 - [(4 - エトキシ - 1 - ナフトイル) アミノ] - N - ペンチルピリジン - 2 - カルボキサミド ;
- 3 - [(4 - エトキシ - 1 - ナフトイル) アミノ] - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;
- N - (シクロペンチルメチル) - 3 - [(4 - エトキシ - 1 - ナフトイル) アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド ;
- 3 - [(4 - エトキシ - 1 - ナフトイル) アミノ] - N - [2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) エチル] ピリジン - 2 - カルボキサミド ;
- N - (シクロブチルメチル) - 3 - [(4 - エトキシ - 1 - ナフトイル) アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド ;
- N - シクロブチル - 3 - [(5 - メチル - 1 - ナフトイル) アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド ;
- 3 - (1 - ナフトイルアミノ) - N - [(2 R) - ピペリジン - 2 - イルメチル] ピリジン - 2 - カルボキサミド ;
- 3 - (1 - ナフトイルアミノ) - N - [(2 S) - ピペリジン - 2 - イルメチル] ピリジン - 2 - カルボキサミド ;
- 3 - (1 - ナフトイルアミノ) - N - (ピリジン - 2 - イルメチル) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;
- 3 - (4 - メチル 1 - ナフトイルアミノ) - N - (ピリジン - 2 - イルメチル) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;
- 3 - [(4 - アミノ - 1 - ナフトイル) アミノ] - N - (シクロヘキシルメチル) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;
- N - (シクロヘキシルメチル) - 3 - [(4 - メチル - 1 - ナフタレニルカルボニル) アミノ] - 2 - ピリジニカルボキサミド ;

- N - (シクロヘキシルメチル) - 3 - [(2 , 2 - ジメチルブタノイル) アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド ;
- 3 - [(4 - アミノ - 1 - ナフトイル) アミノ] - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;
- 3 - { [4 - (アセチルアミノ) - 1 - ナフトイル] アミノ } - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;
- 3 - [(4 - { [(メチルアミノ) カルボニル] アミノ } - 1 - ナフトイル) アミノ] - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;
- メチル (4 - { [(2 - { [(テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 3 - イル) アミノ] カルボニル } - 1 - ナフチル) カルバメート ;
- N - (シクロヘキシルオキシ) - 3 - [(4 - メチル - 1 - ナフトイル) アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド ;
- 3 - [(4 - メチル - 1 - ナフトイル) アミノ] - N - [(1 - メチルピペリジン - 2 - イル) メチル] ピリジン - 2 - カルボキサミド ;
- 3 - [(4 - エチル - 1 - ナフトイル) アミノ] - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;
- 3 - [(4 - エチル - 1 - ナフトイル) アミノ] - N - (ピペリジン - 2 - イルメチル) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;
- 3 - [(4 - イソプロピル - 1 - ナフトイル) アミノ] - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;
- N - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - (1 - ナフトイルアミノ) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;
- 3 - [(4 - イソプロピル - 1 - ナフトイル) アミノ] - N - (ピペリジン - 2 - イルメチル) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;
- 3 - { [4 - (メトキシメチル) - 1 - ナフトイル] アミノ } - N - (ピペリジン - 2 - イルメチル) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;
- 3 - { [4 - (エトキシメチル) - 1 - ナフトイル] アミノ } - N - (ピペリジン - 2 - イルメチル) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;
- N - (ピペリジン - 2 - イルメチル) - 3 - { [4 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフトイル] アミノ } ピリジン - 2 - カルボキサミド ;
- N - (ピペリジン - 2 - イルメチル) - 3 - { [4 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフトイル] アミノ } ピリジン - 2 - カルボキサミド ;
- N - (ピペリジン - 2 - イルメチル) - 3 - { [4 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イルメチル) - 1 - ナフトイル] アミノ } ピリジン - 2 - カルボキサミド ;
- 3 - [(4 - メチル - 1 - ナフトイル) アミノ] - N - [2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) エチル] ピリジン - 2 - カルボキサミド ;
- 3 - { [4 - (メトキシメチル) - 1 - ナフトイル] アミノ } - N - [2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) エチル] ピリジン - 2 - カルボキサミド ;
- 3 - [(4 - メチル - 1 - ナフトイル) アミノ] - N - (モルホリン - 3 - イルメチル) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;
- N - シクロペンチル - 3 - [(1 - ナフタレニルカルボニル) アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド ;
- N - ブチル - 3 - [[[4 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフタレニル] カルボニル] アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド ;
- N - (シクロプロピルメチル) - 3 - [[[4 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフタレニル] カルボニル] アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド ;
- N - (シクロペンチルメチル) - 3 - [[[4 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール -

1 - イルメチル) - 1 - ナフタレニル]カルボニル]アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド;

N - ヘキシル - 3 - [[[4 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフタレニル]カルボニル]アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド;

N - [3 - (ジメチルアミノ)プロピル] - 3 - [[[4 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフタレニル]カルボニル]アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド;

N - [2 - (4 - モルホリニル)エチル] - 3 - [[[4 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフタレニル]カルボニル]アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド;

10

N - (シクロヘキシルメチル) - 3 - { [4 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ}ピリジン - 2 - カルボキサミド;

N - (シクロヘキシルメチル) - 3 - { [4 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イルメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ}ピリジン - 2 - カルボキサミド;

N - ペンチル - 3 - { [4 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ}ピリジン - 2 - カルボキサミド;

N - [2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)エチル] - 3 - { [4 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ}ピリジン - 2 - カルボキサミド;

N - [2 - (1 H - ピロール - 1 - イル)エチル] - 3 - { [4 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ}ピリジン - 2 - カルボキサミド;

20

N - [3 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル)プロピル] - 3 - { [4 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ}ピリジン - 2 - カルボキサミド;

N - [3 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル)プロピル] - 3 - { [4 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ}ピリジン - 2 - カルボキサミド;

N - [2 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル)エチル] - 3 - { [4 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ}ピリジン - 2 - カルボキサミド;

30

N - [2 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル)エチル] - 3 - { [4 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ}ピリジン - 2 - カルボキサミド;

N - (2 - メトキシエチル) - 3 - { [4 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ}ピリジン - 2 - カルボキサミド;

N - (2 - エトキシエチル) - 3 - { [4 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ}ピリジン - 2 - カルボキサミド;

N - (2 - プロボキシエチル) - 3 - { [4 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ}ピリジン - 2 - カルボキサミド;

40

N - (3 - メトキシプロピル) - 3 - { [4 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ}ピリジン - 2 - カルボキサミド;

N - (3 - エトキシプロピル) - 3 - { [4 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ}ピリジン - 2 - カルボキサミド;

N - アリル - 3 - { [4 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ}ピリジン - 2 - カルボキサミド;

N - プロピル - 3 - { [4 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ}ピリジン - 2 - カルボキサミド;

N - [(テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)メチル] - 3 - [[[4 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフタレニル]カルボニル]アミノ

50

] - 2 - ピリジンカルボキサミド ;

N - [(テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル] - 3 - [[[4 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イルメチル) - 1 - ナフタレニル] カルボニル] アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド ;

N - [(テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル] - 3 - [[[4 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフタレニル] カルボニル] アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド ;

3 - [[[4 - (1 - ピロリジニルメチル) - 1 - ナフタレニル] カルボニル] アミノ] - N - [(テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル] - 2 - ピリジンカルボキサミド ;

3 - [[[4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフタレニル] カルボニル] アミノ] - N - [(テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル] - 2 - ピリジンカルボキサミド ;

N - [(テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル] - 3 - [[[4 - (2 H - テトラゾール - 2 - イルメチル) - 1 - ナフタレニル] カルボニル] アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド ;

N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 - [[[4 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフタレニル] カルボニル] アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド ;

3 - [[[4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフタレニル] カルボニル] アミノ] - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 2 - ピリジンカルボキサミド ;

3 - [[[4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフタレニル] カルボニル] アミノ] - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 2 - ピリジンカルボキサミド ;

3 - [[[4 - (メトキシメチル) - 1 - ナフタレニル] カルボニル] アミノ] - N - [(テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル] - 2 - ピリジンカルボキサミド ;

3 - [[[4 - (メトキシメチル) - 1 - ナフタレニル] カルボニル] アミノ] - N - [(テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル] - 2 - ピリジンカルボキサミド ;

3 - [(4 - ベンジル - 1 - ナフトイル) アミノ] - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - [[[4 - (3 - フラニルメチル) - 1 - ナフタレニル] カルボニル] アミノ] - N - [(テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル] - 2 - ピリジンカルボキサミド ;

3 - [[[4 - (2 - フラニルメチル) - 1 - ナフタレニル] カルボニル] アミノ] - N - [(テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル] - 2 - ピリジンカルボキサミド ;

N - [(テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル] - 3 - [[[4 - (2 - チエニルメチル) - 1 - ナフタレニル] カルボニル] アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド ;

N - [(テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル] - 3 - [[[4 - (3 - チエニルメチル) - 1 - ナフタレニル] カルボニル] アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド ;

N - (2 - メチルシクロヘキシル) - 3 - [(1 - ナフタレニルカルボニル) アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド ;

3 - [(1 - ナフタレニルカルボニル) アミノ] - N - [2 - (1 - ピロリジニル) エチル] - 2 - ピリジンカルボキサミド ;

N - (シクロブチルメチル) - 3 - [[2 - (4 - モルホリニル) ベンゾイル] アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド ;

N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 3 - ({ 4 - [(3 H - [1

10

20

30

40

50

, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 3 - イルオキシ) メチル] - 1 - ナフト
イル} アミノ) ピリジン - 2 - カルボキサミド;

3 - (1 - ナフトイルアミノ) - N - (ピロリジン - 2 - イルメチル) ピリジン - 2 -
カルボキサミド;

N - [(1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (1 - ナフトイルアミノ)
ピリジン - 2 - カルボキサミド;

N - [(1 - メチルピペリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (1 - ナフトイルアミノ)
ピリジン - 2 - カルボキサミド;

N - [(1 - アセチルピペリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (1 - ナフトイルアミノ)
) ピリジン - 2 - カルボキサミド;

メチル 2 - [({ [3 - (1 - ナフトイルアミノ) ピリジン - 2 - イル] カルボニル }
アミノ) メチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート;

N - (シクロペンチルメチル) - 4 - (1 - ナフトイルアミノ) ニコチンアミド;

N - シクロペンチル - 4 - (1 - ナフトイルアミノ) ニコチンアミド;

N - (シクロプロピルメチル) - 4 - (1 - ナフトイルアミノ) ニコチンアミド;

N - イソブチル - 4 - (1 - ナフトイルアミノ) ニコチンアミド;

N - (シクロブチルメチル) - 4 - [(4 - メチル - 1 - ナフトイル) アミノ] ニコチ
ンアミド;

N - (シクロペンチルメチル) - 4 - [(4 - メチル - 1 - ナフトイル) アミノ] ニコ
チンアミド;

3 - { [4 - (ヒドロキシメチル) - 1 - ナフトイル] アミノ } - N - (テトラヒドロ
- 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 - カルボキサミド;

3 - { [4 - (ピペリジン - 1 - イルメチル) - 1 - ナフトイル] アミノ } - N - (テ
トラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 - カルボキサミド;

3 - [(4 - { [(2 - ヒドロキシエチル) アミノ] メチル } - 1 - ナフトイル) アミ
ノ] - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 - カルボキサ
ミド;

3 - ({ 4 - [(ジメチルアミノ) メチル] - 1 - ナフトイル } アミノ) - N - (テト
ラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 - カルボキサミド;

3 - { [4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフトイル] アミノ } -
N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 - カルボキサミド;

3 - { [4 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) - 1 - ナフトイル] アミノ } - N - (テ
トラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 - カルボキサミド;

メチル 4 - { [(2 - { [(テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) アミノ]
カルボニル } ピリジン - 3 - イル) アミノ] カルボニル } - 1 - ナフトエート;

N, N - ジメチル - N' - (2 - { [(テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル)
アミノ] カルボニル } ピリジン - 3 - イル) ナフタレン - 1, 4 - ジカルボキサミド;

2 - ヒドロキシエチル 4 - { [(2 - { [(テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメ
チル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 3 - イル) アミノ] カルボニル } - 1 - ナフトエ
ート;

3 - [(1 - ベンゾフラン - 2 - イルカルボニル) アミノ] - N - (テトラヒドロ - 2
H - ピラン - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 - カルボキサミド;

N - (シクロヘキシルメチル) - 3 - [(4 - ヨード - 1 - ナフトイル) アミノ] ピリ
ジン - 2 - カルボキサミド;

N - (シクロヘキシルメチル) - 3 - [(4 - ピペリジン - 1 - イル - 1 - ナフトイル)
アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド;

3 - [(4 - アゼチジン - 1 - イル - 1 - ナフトイル) アミノ] - N - (シクロヘキシ
ルメチル) ピリジン - 2 - カルボキサミド;

N - (シクロヘキシルメチル) - 3 - ({ 4 - [エチル (メチル) アミノ] - 1 - ナフ
トイル } アミノ) ピリジン - 2 - カルボキサミド;

10

20

30

40

50

N - (シクロヘキシルメチル) - 3 - [(4 - ピロリジン - 1 - イル - 1 - ナフトイル) アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

N - (シクロヘキシルメチル) - 3 - { [4 - (4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) - 1 - ナフトイル] アミノ } ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

N - (シクロヘキシルメチル) - 3 - ({ 4 - [3 - (ジエチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル] - 1 - ナフトイル } アミノ) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

N' - (2 - { [(シクロヘキシルメチル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 3 - イル) - N, N - ジメチルナフタレン - 1, 4 - ジカルボキサミド ;

N - (シクロヘキシルメチル) - 3 - { [4 - (メトキシメチル) - 1 - ナフトイル] アミノ } ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

N - (シクロヘキシルメチル) - 3 - ({ 4 - [(ジメチルアミノ) メチル] - 1 - ナフトイル } アミノ) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

N - (シクロブチルメチル) - 3 - { [4 - (1H - ピロール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフトイル] アミノ } ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

N - (シクロブチルメチル) - 3 - { [4 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフトイル] アミノ } ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

N - (シクロブチルメチル) - 3 - { [4 - (1H - ピラゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフトイル] アミノ } ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

N - (シクロブチルメチル) - 3 - [(4 - { [エチル (メチル) アミノ] メチル } - 1 - ナフトイル) アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

N - (シクロブチルメチル) - 3 - { [4 - (1H - イミダゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフトイル] アミノ } ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

N - (シクロブチルメチル) - 3 - ({ 4 - [(ジメチルアミノ) メチル] - 1 - ナフトイル } アミノ) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

N - (シクロブチルメチル) - 3 - { [4 - (メトキシメチル) - 1 - ナフトイル] アミノ } ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

N - (シクロブチルメチル) - 3 - { [4 - (エトキシメチル) - 1 - ナフトイル] アミノ } ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

N' - (2 - { [(シクロブチルメチル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 3 - イル) - N, N - ジメチルナフタレン - 1, 4 - ジカルボキサミド ;

N - (シクロヘキシルメチル) - 3 - { [4 - (ジメチルアミノ) - 1 - ナフトイル] アミノ } ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

N - (シクロヘキシルメチル) - 3 - { [5 - (ジメチルアミノ) - 1 - ナフトイル] アミノ } ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - { [4 - (ジメチルアミノ) - 1 - ナフトイル] アミノ } - N - (ピペリジン - 2 - イルメチル) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - { [4 - (ジメチルアミノ) - 1 - ナフトイル] アミノ } - N - ペンチルピリジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - { [4 - (ジメチルアミノ) - 1 - ナフトイル] アミノ } - N - ヘキシルピリジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - { [4 - (ジメチルアミノ) - 1 - ナフトイル] アミノ } - N - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - { [4 - (ジメチルアミノ) - 1 - ナフトイル] アミノ } - N - プロピルピリジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - { [4 - (ジメチルアミノ) - 1 - ナフトイル] アミノ } - N - (2 - エチルブチル) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

N - (シクロヘキシルメチル) - 3 - { [(5 - フェニル - 1, 3 - オキサゾール - 4 - イル) カルボニル] アミノ } ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

N - ブチル - 3 - { [4 - (ジメチルアミノ) - 1 - ナフトイル] アミノ } ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

10

20

30

40

50

3 - { [(5 - フェニル - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル) カルボニル] アミノ } -
 N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;
 3 - { [4 - (ジメチルアミノ) - 1 - ナフトイル] アミノ } - N - [3 - (1 H - イ
 ミダゾール - 1 - イル) プロピル] ピリジン - 2 - カルボキサミド ;
 N - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - 3 - (1 - ナフトイルアミノ) ピリジン
 - 2 - カルボキサミド ;
 N - (3 , 5 - ジフルオロベンジル) - 3 - (1 - ナフトイルアミノ) ピリジン - 2 -
 カルボキサミド ;
 N - (4 - モルホリン - 4 - イルベンジル) - 3 - (1 - ナフトイルアミノ) ピリジン
 - 2 - カルボキサミド ;
 6 - メトキシ - 3 - [(4 - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 1 - イルメチル - ナフタレ
 ン - 1 - カルボニル) - アミノ] - ピリジン - 2 - カルボン酸シクロヘキシルメチル - ア
 ミド ;
 6 - ヒドロキシ - 3 - [(4 - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 1 - イルメチル - ナフタ
 レン - 1 - カルボニル) - アミノ] - ピリジン - 2 - カルボン酸シクロヘキシルメチル -
 アミド ;
 6 - メトキシ - 3 - [(4 - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 1 - イルメチル - ナフタレ
 ン - 1 - カルボニル) - アミノ] - ピリジン - 2 - カルボン酸 (テトラヒドロ - ピラン -
 4 - イルメチル) - アミド ;
 6 - ヒドロキシ - 3 - [(4 - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 1 - イルメチル - ナフタ
 レン - 1 - カルボニル) - アミノ] - ピリジン - 2 - カルボン酸 (テトラヒドロ - ピラン
 - 4 - イルメチル) - アミド ;
 6 - プロポキシ - 3 - [(4 - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 1 - イルメチル - ナフタ
 レン - 1 - カルボニル) - アミノ] - ピリジン - 2 - カルボン酸シクロヘキシルメチル -
 アミド ;
 から選択される化合物およびその医薬上許容しうる塩。

10

20

30

40

50

【請求項 1 1】

医薬としての使用のための請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 2】

疼痛の治療のための医薬の製造における、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の化合
 物の使用。

【請求項 1 3】

機能性胃腸障害の治療のための医薬の製造における、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に
 記載の化合物の使用。

【請求項 1 4】

過敏性腸症候群の治療のための医薬の製造における、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に
 記載の化合物の使用。

【請求項 1 5】

不安症、癌、多発性硬化症、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、アルツハイマー病
 、および心臓血管障害の治療のための医薬の製造における、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1
 項に記載の化合物の使用。

【請求項 1 6】

胃食道逆流性疾患の治療のための医薬の製造における、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項
 に記載の化合物の使用。

【請求項 1 7】

請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の化合物および医薬上許容しうる担体を含有する
 医薬組成物。

【請求項 1 8】

治療的有効量の請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の化合物を機能性胃腸障害の治療
 を必要とする温血動物に投与することを含む、温血動物における機能性胃腸障害の治療方

法。

【請求項 19】

治療の有効量の請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物を過敏性腸症候群の治療を必要とする温血動物に投与することを含む、温血動物における過敏性腸症候群の治療方法。

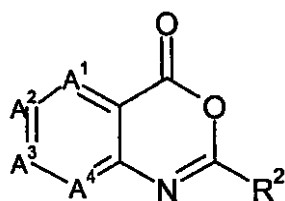
【請求項 20】

治療の有効量の請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物を胃食道逆流性疾患の治療を必要とする温血動物に投与することを含む、温血動物における胃食道逆流性疾患の治療方法。

【請求項 21】

式 I I

【化 13】

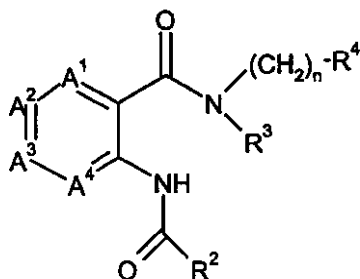


II

の化合物を $R^3(CH_2)_nR^4NH$ の化合物と、塩基、例えば DIPEA、溶媒、例えば DMF の存在下で反応させる工程を含む、

式 I

【化 14】



I

の化合物を製造する方法。

式中、

A^1 、 A^2 、 A^3 または A^4 の 1 つは N であり、そして残りは各々独立して CR^1 であり；
そして

R^1 は水素、ハロゲン、シアノ、アミノ、アセチルアミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキル、ハロゲン化アルコキシ、アルキレン、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化アルケニルおよび NR^5R^6 から独立して選択され；

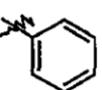
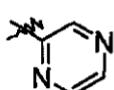
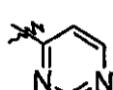
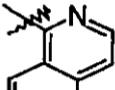
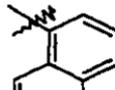
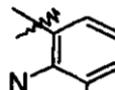
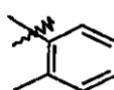
R^2 は

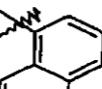
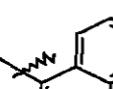
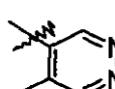
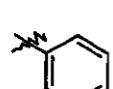
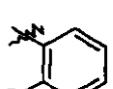
10

20

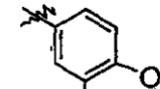
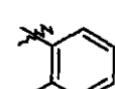
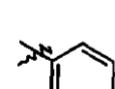
30

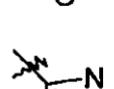
40

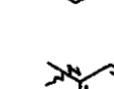








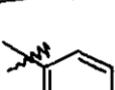
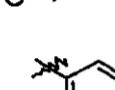


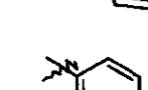
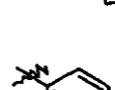
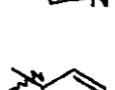










および

ここで、 R^2 の定義に用いられる上記基はハロゲン、ハロゲン化アルキル、アルキル、ハロゲン化アルコキシ、シアノ、ニトロ、アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ - アルキル、アミノ、アルキル - アリール、アルコキシ、アルコキシ - アルキル、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキルアミノ、アミノ - アルキル、アルキル - アミノ - カルボニル、ヘテロアリール - カルボニル、ヘテロシクリル - カルボニル、アリールカルボニル、ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル - 、アリール、アリール - アルキルおよび $-NR^5R^6$ から選択される1またはそれ以上の基により場合により置換され；

R⁴はアルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから選択され；ここでR⁴の定義に用いられ上記アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルはハロゲン、ハロゲン化アルキル、アルキル、ルキルカルボニル、シアノ、ニトロ、アミノ、アミノ-アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルコキシ、ヒドロキシ、アルコキシ-アルキル、アルコキシ-アリール、アルコキシ-カルボニル、複素環式部分、アリール、アリール-アルキル、複素環式-アルキル、ドロキシ-アルキル、ヘテロアリール、アルキル-ヘテロアリール、アリール-アルキルおよび-NR⁵R⁶から選択される1またはそれ以上の基により場合により置換され；そして

R³およびR⁴はそれらが結合する窒素原子と共に、1またはそれ以上のヘテロ原子を含む5または6員環と場合により縮合されたヘテロシクリルから選択される基を形成することができ；ここでR³およびR⁴の定義に用いられる1またはそれ以上のヘテロ原子を含む5または6員環と場合により縮合された上記ヘテロシクリルはハロゲン、ハロゲン化アルキル、アルキル、シアノ、ニトロ、アミノ、アミノ-アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルコキシ、ヒドロキシ、アルコキシ-アルキル、アルコキシ-アリール、アルコキシ-

カルボニル、複素環式部分、アリール、アリール - アルキル、複素環式 - アルキル、ヒドロキシ - アルキル、ヘテロアリール、アルキル - ヘテロアリール、アリール - C_{1-6} アルキルおよび $-NR^5R^6$ から選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換され、ここで R^5 および R^6 の各々は水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル - C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{3-6} ヘテロシクリルおよび C_{3-6} ヘテロシクリル - C_{1-6} アルキルから独立して選択され；ここで R^5 および R^6 の定義に用いられる上記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル - C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{3-6} ヘテロシクリルおよび C_{3-6} ヘテロシクリル - C_{1-6} アルキルはハロゲン、シアノ、ニトロ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルおよびヒドロキシから選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換され；

10

但し、 $n = 0$ である場合、 R^4 はチアゾリルまたは 5 - クロロピリジニルでなく；

R^2 がフェニルである場合、 $n = 0$ であり、そして R^4 は非置換メチル、 C_3 アルキルまたは非置換 C_4 アルキルでなく；そして

式 I の上記化合物は以下：

3 - (ベンゾイルアミノ) - N - ベンジルピリジン - 2 - カルボキサミド；

3 - (ベンゾイルアミノ) - N - ピリジン - 3 - イルピリジン - 2 - カルボキサミド；

20

3 - (ベンゾイルアミノ) - N - フェニルピリジン - 2 - カルボキサミド；

3 - (ベンゾイルアミノ) - N - (3 - ニトロフェニル)ピリジン - 2 - カルボキサミド；

3 - (ベンゾイルアミノ) - N - (4 - メトキシフェニル)ピリジン - 2 - カルボキサミド；

3 - (ベンゾイルアミノ) - N - [4 - (ジメチルアミノ)フェニル]ピリジン - 2 - カルボキサミド；

N - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - (2 - ナフトイルアミノ)ニコチンアミド；

4 - (ベンゾイルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシエチル)ニコチンアミド；

3 - (ベンゾイルアミノ) - 2, 6 - ジメチル - N - フェニルイソニコチンアミド；

30

3 - (ベンゾイルアミノ) - 2, 6 - ジメチル - N - (3 - ニトロフェニル)イソニコチンアミド；

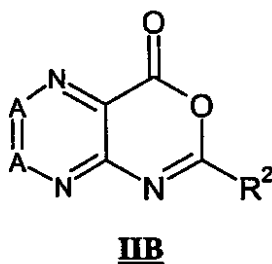
2 - (ベンゾイルアミノ) - N - [シアノ(2 - チエニル)メチル]ニコチンアミド；および

2 - (ベンゾイルアミノ) - N - [シアノ(フェニル)メチル]ニコチンアミド
のいずれでもない。

【請求項 22】

式 I I B

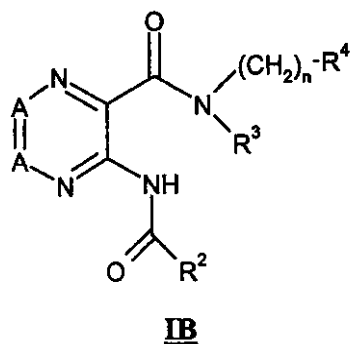
【化 16】



40

の化合物を $R^3(CH_2)_nR^4NH$ の化合物と、塩基、例えば DIPEA、溶媒、例えば DMF の存在下で反応させる工程を含む、式 I B

【化 17】



10

の化合物を製造する方法。

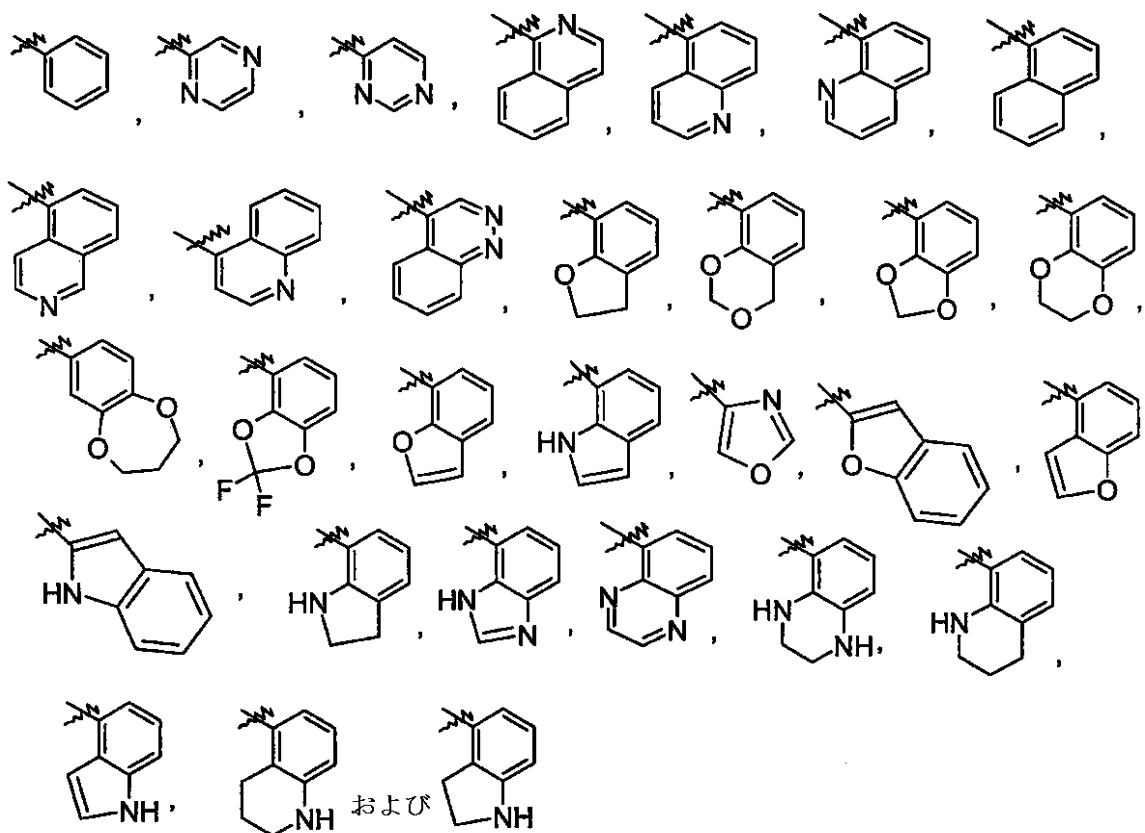
式中、

A は各々独立して C R¹ であり；そして

R¹ は水素、ハロゲン、シアノ、アミノ、アセチルアミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキル、ハロゲン化アルコキシ、アルキレン、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化アルケニルおよび N R⁵ R⁶ から独立して選択され；

R² は

【化 18】



20

30

40

から選択され、ここで R² の定義に用いられる上記基はハロゲン、ハロゲン化アルキル、アルキル、ハロゲン化アルコキシ、シアノ、ニトロ、アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ - アルキル、アミノ、アルキル - アリール、アルコキシ、アルコキシ - アルキル、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキルアミノ、アミノ - アルキル、アルキル - アミノ - カルボニル、ヘテロアリール - カルボニル、ヘテロシクリル - カルボニル、アリールカルボニル、ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル - 、アリール、アリール - アルキルおよび - N R⁵ R⁶ から選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換され；

50

R^3 は水素およびアルキルから選択され；

R^4 はアルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから選択され；ここで R^4 の定義に用いられる上記アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルはハロゲン、ハロゲン化アルキル、アルキル、アルキルカルボニル、シアノ、ニトロ、アミノ、アミノ - アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルコキシ、ヒドロキシ、アルコキシ - アルキル、アルコキシ - アリール、アルコキシ - カルボニル、複素環式部分、アリール、アリール - アルキル、複素環式 - アルキル、ヒドロキシ - アルキル、ヘテロアリール、アルキル - ヘテロアリール、アリール - アルキルおよび - NR^5R^6 から選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換され；そして

n は 0、1、2、3、4 および 5 から選択されるか；または

R^3 および R^4 はそれらが結合する窒素原子と共に、1 またはそれ以上のヘテロ原子を含む 5 または 6 員環と場合により縮合されたヘテロシクリルから選択される基を形成することができ；ここで R^3 および R^4 の定義に用いられる 1 またはそれ以上のヘテロ原子を含む 5 または 6 員環と場合により縮合された上記ヘテロシクリルはハロゲン、ハロゲン化アルキル、アルキル、シアノ、ニトロ、アミノ、アミノ - アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルコキシ、ヒドロキシ、アルコキシ - アルキル、アルコキシ - アリール、アルコキシ - カルボニル、複素環式部分、アリール、アリール - アルキル、複素環式 - アルキル、ヒドロキシ - アルキル、ヘテロアリール、アルキル - ヘテロアリール、アリール - C_{1-6} アルキルおよび - NR^5R^6 から選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換され、

ここで R^5 および R^6 の各々は水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル - C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{3-6} ヘテロシクリルおよび C_{3-6} ヘテロシクリル - C_{1-6} アルキルから独立して選択され；ここで R^5 および R^6 の定義に用いられる上記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル - C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{3-6} ヘテロシクリルおよび C_{3-6} ヘテロシクリル - C_{1-6} アルキルはハロゲン、シアノ、ニトロ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルおよびヒドロキシから選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換され；

但し、式 I B の上記化合物は 3 - [(4 - tert - ブチルベンゾイル) アミノ] - N - (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド；N - [2 - (1 H - イミダゾール - 2 - イル) エチル] - 3 - [[4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) ベンゾイル] アミノ] - 2 - ピラジンカルボキサミドおよび 3 - (ベンゾイルアミノ) - N - (メトキシカルボニルメチル) ピラジン - 2 - カルボキサミドのいずれでもない。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、治療化合物、これらの化合物を含む医薬組成物、その製造方法およびその使用に関する。特に、本発明は、疼痛、癌、多発性硬化症、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、アルツハイマー病、不安障害、胃腸障害および / または心臓血管障害の治療に有効であろう化合物に関する。

【背景技術】

【0002】

疼痛の処置は、長年重要な研究分野であった。アゴニスト、アンタゴニストおよびインバースアゴニストを含むカンナビノイド受容体（例えば CB_1 受容体、 CB_2 受容体）リガンドは、 CB_1 および / または CB_2 受容体と相互作用することによって、種々の動物モデルにおいて疼痛を軽減することがよく知られている。一般に、 CB_1 受容体は、主に中枢

10

20

30

40

50

神経系に所在するのに対して、 CB_2 受容体は、主として末梢に所在し、主として免疫系から誘導される細胞および組織に限定される。

【0003】

CB_1 受容体アゴニスト、例えば⁹-テトラヒドロカンナビノール(⁹-THC)およびアナダミドは、動物の抗侵害受容モデルにおいて有用であるが、それらは、望ましくないCNS副作用、例えば精神に影響作用性の副作用、潜在的な濫用、薬物依存および耐性、等を生じる傾向がある。これらの望ましくない副作用は、CNSに所在する CB_1 受容体が介在することが知られている。しかしながら、末梢部位でまたは限定されたCNS曝露により作用する CB_1 アゴニストは、全体として非常に改善された生体内プロファイルでヒトまたは動物の疼痛を処置できることを示唆する根拠がある。

10

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

従って、新しい CB_1 受容体リガンド、例えば疼痛の処置または他の関連症状または疾患の治療に有用であり、望ましくないCNS副作用が減少したまたは最小限化されるアゴニストが必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明は、疼痛および/または他の関連症状または疾患の治療に有用でありうる CB_1 受容体リガンドを提供する。

20

【0006】

本明細書の中で特に明記しない限り、本明細書において使用される命名法は、一般にNomenclature of Organic Chemistry, Sections A, B, C, D, E, FおよびH, Pergamon Press, Oxford, 1979に記載された例および原則に従い、これは、化学構造の命名におけるその典型的な化学構造の名称および原則について本明細書に参照により組み込まれている。

【0007】

「 CB_1/CB_2 受容体」は、 CB_1 および/または CB_2 受容体を意味する。

【0008】

単独でまたは接頭辞として使用される用語「 C_{m-n} 」または「 C_{m-n} 基」は、 $m \sim n$ 個の炭素原子を有するいずれかの基のことである。

30

【0009】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「炭化水素」は、炭素原子が14個までの炭素および水素原子のみからなるいずれかの構造のことである。単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「炭化水素基」または「ヒドロカルビル」は、炭化水素から1つまたはそれ以上の水素を除去して得られるいずれかの構造のことである。

【0010】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「アルキル」は、1～約12個の炭素原子を含む一価の直鎖または分枝鎖炭化水素基のことである。特に明記しない限り、「アルキル」は、一般に飽和アルキルおよび不飽和アルキルの両方を含む。

40

【0011】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「アルキレン」は、1～約12個の炭素原子を含む二価の直鎖または分枝鎖炭化水素基のことであり、これは2つの構造と一緒に結合する役割を果す。

【0012】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「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、そして少なくとも2個から約12個までの炭素原子を含む一価の直鎖または分枝鎖炭化水素基のことである。

【0013】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「アルキニル」は、少なくと

50

も 1 つの炭素 - 炭素三重結合を有し、少なくとも 2 個から約 12 個までの炭素原子を含む、一価の直鎖または分枝鎖炭化水素基のことである。

【0014】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「シクロアルキル」は、少なくとも 3 個から約 12 個までの炭素原子を含む、一価の環含有炭化水素基のことである。

【0015】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「シクロアルケニル」は、少なくとも 1 つの炭素 - 炭素二重結合を有し、少なくとも 3 個から約 12 個までの炭素原子を含む、一価の環含有炭化水素基のことである。

【0016】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「シクロアルキニル」は、少なくとも 1 つの炭素 - 炭素三重結合を有し、約 7 個から約 12 個までの炭素原子を含む、一価の環含有炭化水素基のことである。

【0017】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「アリール」は、芳香族特性（例えば、 $4n + 2$ 個の非局在化電子）を有する 1 つまたはそれ以上の多不飽和の炭素環を有し、5 個から約 14 までの炭素原子を含む炭化水素基のことであり、その際、基は芳香族環の炭素上に位置する。

【0018】

単独で、接尾辞としてまたは接頭辞として使用される用語「非芳香族の基」または「非芳香族の」は、芳香族特性（例えば、 $4n + 2$ 個の非局在化電子）を有する環を含まない化学基または基のことである。

【0019】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「アリーレン」は、芳香族特性（例えば、 $4n + 2$ 個の非局在化電子）を有する 1 つまたはそれ以上の多不飽和炭素環を有し、5 個から約 14 個までの炭素原子を含む二価の炭化水素基のことであり、これは 2 つの構造を一緒に結合する役割を果たす。

【0020】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「複素環」は、環構造の一部として、N、O、P および S から独立して選ばれる 1 つまたはそれ以上の多価ヘテロ原子を有し、環中に少なくとも 3 個から約 20 個までの原子を含む、環を含有する構造または分子のことである。複素環は、飽和していてもよいし、または 1 つまたはそれ以上の二重結合を含む不飽和であってもよく、そして複素環は複数の環を含んでいてもよい。複素環が 1 個より多い環を含む場合、環は縮合していてもよいし、または縮合してなくてもよい。縮合環は、一般に少なくとも 2 つの環がその間で 2 個の原子を共有する環のことである。複素環は芳香族特性を有してもよいし、または芳香族特性を有してなくてもよい。

【0021】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「ヘテロアルキル」は、アルキルの 1 つまたはそれ以上の炭素原子が、N、O、P および S から選ばれる 1 つまたはそれ以上のヘテロ原子で置き換えられて形成された基のことである。

【0022】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「複素芳香族」は、環構造の部分として N、O、P および S から独立して選ばれる 1 つまたはそれ以上の多価ヘテロ原子を有し、そして環中に少なくとも 3 個から約 20 個までの原子を含む、環を含有する構造または分子のことであり、環を含有する構造または分子は、芳香族特性（例えば、 $4n + 2$ 個の非局在化電子）を有する。

【0023】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「複素環式基」、「複素環式部分」、「複素環式」または「ヘテロシクロ」は、そこから 1 つまたはそれ以上の水素を除去することによって複素環から誘導された基のことである。

10

20

30

40

50

【 0 0 2 4 】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「ヘテロシクリル」は、複素環の環炭素から少なくとも1つの水素を除去することによって複素環から誘導された基のことである。

【 0 0 2 5 】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「ヘテロシクリレン」は、複素環から2個の水素を除去することによって複素環から誘導された二価の基のことであり、これは2つの構造を一緒に結合するのに働く。

【 0 0 2 6 】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「ヘテロアリール」は、芳香族特性を有するヘテロシクリルのことであり、その際、ヘテロシクリルの基は、ヘテロシクリルの芳香族環の炭素上に位置している。

【 0 0 2 7 】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「ヘテロシクロアルキル」は、芳香族特性を有しないヘテロシクリルのことである。

【 0 0 2 8 】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「ヘテロアリーレン」は、芳香族特性を有するヘテロシクリレンのことである。

【 0 0 2 9 】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「ヘテロシクロアルキレン」は、芳香族特性を有しないヘテロシクリレンのことである。

【 0 0 3 0 】

接頭辞として使用される用語「6員」は、6個の環原子を含む環を有する基のことである。

接頭辞として使用される用語「5員」は、5個の環原子を含む環を有する基のことである。

【 0 0 3 1 】

5員環ヘテロアリールは、1、2または3個の環原子がN、OおよびSから独立して選ばれる、5個の環原子を有する環のヘテロアリールである。

【 0 0 3 2 】

典型的な5員環ヘテロアリールは、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、1,2,3-トリアゾリル、テトラゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-トリアゾリル、1,3,4-チアジアゾリルおよび1,3,4-オキサジアゾリルである。

【 0 0 3 3 】

6員環ヘテロアリールは、1、2または3個の環原子がN、OおよびSから独立して選ばれる、6個の環原子を有する環のヘテロアリールである。

【 0 0 3 4 】

典型的な6員環ヘテロアリールは、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、トリアジニルおよびピリダジニルである。

【 0 0 3 5 】

接頭辞として使用される用語「置換された」は、1つまたはそれ以上の水素が、1つまたはそれ以上の C_{1-12} 炭化水素基、またはN、O、S、F、Cl、Br、IおよびPから選ばれる1つまたはそれ以上のヘテロ原子を含む1つまたはそれ以上の化学基で置き換えられた構造、分子または基のことである。1つまたはそれ以上のヘテロ原子を含む典型的な化学基としては、ヘテロシクリル、 $-NO_2$ 、 $-OR$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-F$ 、 $-CF_3$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-NHR$ 、 $-NR_2$ 、 $-SR$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2R$ 、 $-S(=O)R$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-C(=O)OR$ 、

10

20

30

40

50

- C(=O)NR₂、-NRC(=O)R、オキソ(=O)、イミノ(=NR)、チオ(=S)およびオキシイミノ(=N-OR)が含まれ、ここにおいて、各「R」は、C₁₋₁₂ヒドロカルビルである。例えば、置換されたフェニルは、ニトロフェニル、ピリジルフェニル、メトキシフェニル、クロロフェニル、アミノフェニル、等のことであってよく、その際、フェニル環上のいずれかの適切な水素は、ニトロ、ピリジル、メトキシ、クロロおよびアミノ基で置き換えられていてもよい。

【0036】

1つまたはそれ以上の化学基の名称が後に続く第1の構造、分子または基の接尾辞として使用される用語「置換された」は、第1の構造、分子または基の1つまたはそれ以上の水素が1つまたはそれ以上の命名された化学基で置き換えられて得られた第2の構造、分子または基のことである。例えば、「ニトロによって置換されたフェニル」は、ニトロフェニルのことである。

10

【0037】

用語「場合により置換された」は、置換された基、構造または分子および置換されていない基の両方のことである。

【0038】

複素環には、例えば単環式複素環、例えば：アジリジン、オキシラン、チイラン、アゼチジン、オキセタン、チエタン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ジオキソラン、スルホラン2,3-ジヒドロフラン、2,5-ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、チオファン、ピペリジン、1,2,3,6-テトラヒドロピリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ピラン、チオピラン、2,3-ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、1,4-ジヒドロピリジン、1,4-ジオキサン、1,3-ジオキサン、ジオキサン、ホモピペリジン、2,3,4,7-テトラヒドロ-1H-アゼピン、ホモピペラジン、1,3-ジオキセパン、4,7-ジヒドロ-1,3-ジオキセピンおよびヘキサメチレンオキシドが含まれる。

20

【0039】

さらに、複素環には、芳香族複素環、例えば、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、チオフエン、フラン、フラザン、ピロール、イミダゾール、チアゾール、オキサゾール、ピラゾール、イソチアゾール、イソオキサゾール、1,2,3-トリアゾール、テトラゾール、1,2,3-チアジアゾール、1,2,3-オキサジアゾール、1,2,4-トリアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-トリアゾール、1,3,4-チアジアゾールおよび1,3,4-オキサジアゾールが含まれる。

30

【0040】

さらに、複素環には、多環式複素環、例えばインドール、インドリン、イソインドリン、キノリン、テトラヒドロキノリン、イソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、1,4-ベンゾジオキサン、クマリン、ジヒドロクマリン、ベンゾフラン、2,3-ジヒドロベンゾフラン、イソベンゾフラン、クロメン、クロマン、イソクロマン、キサンテン、フェノキサチン、チアントレン、インドリジン、イソインドール、インダゾール、プリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、フェナントリジン、ペリミジン、フェナントロリン、フェナジン、フェノチアジン、フェノキサジン、1,2-ベンゾイソオキサゾール、ベンゾチオフエン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾトリアゾール、チオキサンチン、カルバゾール、カルボリン、アクリジン、ピロリジジンおよびキノリジジンが包含される。

40

【0041】

上記の多環式複素環に加えて、複素環には、2つまたはそれ以上の環の間の環縮合に、両方の環に共通の1個より多い結合および両方の環に共通の2個より多い原子が含まれる多環式複素環が含まれる。このような架橋された複素環の例としては、キヌクリジン、ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタンおよび7-オキサピシクロ[2.2.1]ヘプタンが含まれる。

50

【 0 0 4 2 】

ヘテロシクリルには、例えば単環式ヘテロシクリル、例えば：アジリジニル、オキシラニル、チイラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ジオキサニル、スルホラニル、2, 3 - ジヒドロフラニル、2, 5 - ジヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル、チオファニル、ピペリジニル、1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - ピリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピラニル、チオピラニル、2, 3 - ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、1, 4 - ジヒドロピリジニル、1, 4 - ジオキサニル、1, 3 - ジオキサニル、ジオキサニル、ホモピペリジニル、2, 3, 4, 7 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピニル、ホモピペラジニル、1, 3 - ジオキセパニル、4, 7 - ジヒドロ - 1, 3 - ジオキセピニルおよびヘキサメチレンオキシジルが含まれる。

10

【 0 0 4 3 】

さらに、ヘテロシクリルには芳香族ヘテロシクリルまたはヘテロアリアル、例えばピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、チエニル、フリル、フラザニル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、1, 2, 3 - トリアゾリル、テトラゾリル、1, 2, 3 - チアジアゾリル、1, 2, 3 - オキサジアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、1, 2, 4 - チアジアゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾリル、1, 3, 4 - トリアゾリル、1, 3, 4 - チアジアゾリルおよび1, 3, 4 - オキサジアゾリルが含まれる。

20

【 0 0 4 4 】

さらに、ヘテロシクリルには、多環式ヘテロシクリル（芳香族または非芳香族の両方を含む）、例えばインドリル、インドリニル、イソインドリニル、キノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、1, 4 - ベンゾジオキサニル、クマリニル、ジヒドロクマリニル、ベンゾフラニル、2, 3 - ジヒドロベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、クロメニル、クロマニル、イソクロマニル、キサンテニル、フェノキサチニル、チアントレニル、インドリジニル、イソインドリル、インダゾリル、プリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、プテリジニル、フェナントリジニル、ベリミジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、1, 2 - ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、チオキサンチニル、カルバゾリル、カルボリニル、アクリジニル、ピロリジニルおよびキノリジジニルが包含される。

30

【 0 0 4 5 】

上記の多環式ヘテロシクリルに加えて、ヘテロシクリルには、2つまたはそれ以上の環の間の環縮合に、両方の環に共通の1個より多い結合および両方の環に共通の2個より多い原子が含まれる多環式ヘテロシクリルが含まれる。このような架橋された複素環の例には、キヌクリジニル、ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプチル；および7 - オキサピシクロ[2.2.1]ヘプチルが含まれる。

【 0 0 4 6 】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「アルコキシ」は、一般式 - O - R の基のことであり、ここにおいて、R は炭化水素基から選ばれる。典型的なアルコキシには、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、t - ブトキシ、イソブトキシ、シクロプロピルメトキシ、アリルオキシおよびプロパルギルオキシが含まれる。

40

【 0 0 4 7 】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「アリアルオキシ」は、一般式 - O - A_r の基のことであり、ここにおいて、- A_r はアリアルである。

【 0 0 4 8 】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「ヘテロアリアルオキシ」は、一般式 - O - A_r' の基のことであり、ここにおいて、- A_r' はヘテロアリアルであ

50

る。

【0049】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「アミン」または「アミノ」は、一般式 $-NR R'$ の基のことであり、ここにおいて、 R および R' は、水素または炭化水素基から独立して選ばれる。

【0050】

単独で、接頭辞または接尾辞として使用される「アシル」は、 $-C(=O)-R$ を意味し、ここにおいて、 $-R$ は場合により置換されたヒドロカルビル、水素、アミノまたはアルコキシである。アシル基には、例えばアセチル、プロピオニル、ベンゾイル、フェニルアセチル、カルボエトキシおよびジメチルカルバモイルが含まれる。

10

【0051】

ハロゲンには、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素が含まれる。

基の接頭辞として使用される「ハロゲン化された」は、基の1つまたはそれ以上の水素が1つまたはそれ以上のハロゲンで置き換えられたことを意味する。

「RT」または rt は、室温を意味する。

【0052】

第2の環基と「縮合した」第1の環基は、第1の環および第2の環が、それらの間の少なくとも2個の原子を共有することを意味する。

【0053】

「結合」、「結合された」または「結合している」は、特に明記しない限り、共有結合または結合していることを意味する。

20

【0054】

第1の基、構造または原子が第2の基、構造または原子に「直接結合された」場合、第1の基、構造または原子の少なくとも1つの原子は、第2の基、構造または原子の少なくとも1つの原子と化学結合を形成する。

【0055】

「飽和炭素」は、この炭素原子に結合する全ての結合が単結合である構造、分子または基の炭素原子を意味する。換言すれば、この炭素原子に結合する二重または三重結合はなく、そしてこの炭素原子は、一般に sp^3 原子軌道混成をとる。

【0056】

「不飽和炭素」は、この炭素原子に結合する少なくとも1つの結合が単結合ではない構造、分子または基の炭素原子を意味する。換言すれば、この炭素原子に結合する少なくとも1つの二重または三重結合があり、そしてこの炭素原子は、一般に sp または sp^2 原子軌道混成をとる。

30

【0057】

「RT」、「 rt 」または「 rt 」は室温を意味する。

「DMF」はジメチルホルムアミドを意味する。

「DIPA」は N, N -ジイソプロピルエチルアミンを意味する。

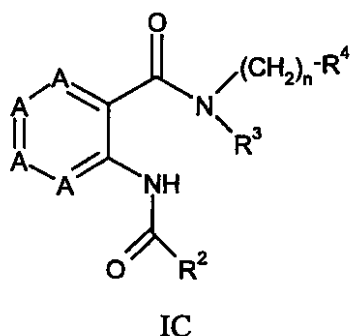
「HATU」は 2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートを意味する。

40

【0058】

本発明の一形態は式 IC の化合物、その医薬上許容しうる塩、ジアステレオマー、エナンチオマーまたはそれらの混合物である。

【化 1】



10

式中：

A は N および C R¹ から選択され；そして

R¹ は水素、ハロゲン、シアノ、アミノ、アセチルアミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキル、ハロアルコキシ、アルキレン、ハロアルキル、ハロアルケニルおよび N R⁵ R⁶ から独立して選択され；

R⁵ および R⁶ の各々は水素、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、アルコキシ C₁₋₆ アルキル；C₁₋₆ アルキルカルボニル、ヒドロキシ C₁₋₆ アルキル、アルコキシ、C₃₋₆ シクロアルキル、C₃₋₆ シクロアルキル - C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルカルボニル、C₃₋₆ ヘテロシクリルおよび C₃₋₆ ヘテロシクリル - C₁₋₆ アルキルから独立して選択され；ここで R⁵ および R⁶ の定義に用いられる上記 C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、アルコキシ C₁₋₆ アルキル；C₁₋₆ アルキルカルボニル、ヒドロキシ C₁₋₆ アルキル、アルコキシ、C₃₋₆ シクロアルキル、C₃₋₆ シクロアルキル - C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルカルボニル、C₃₋₆ ヘテロシクリルおよび C₃₋₆ ヘテロシクリル - C₁₋₆ アルキルは、ハロゲン、シアノ、ニトロ、C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ アルキルおよびヒドロキシから選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換され；そして

20

【0059】

R² はアリールおよびヘテロシクリルから選択され；ここで R² の定義に用いられる上記アリールおよびヘテロシクリルはハロゲン、ハロ置換アルキル、アルキル、シアノ、ニトロ、アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ - アルキル、カルボニル、アミノ、アルキル - アリール、アルコキシ、アルコキシ - アルキル、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキルアミノ、アミノ - アルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリール、アリール - アルキルおよび - N R⁵ R⁶ から選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換され；

30

R³ は水素およびアルキルから選択され；

R⁴ はアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリールおよびヘテロシクリルから選択され；ここで R⁴ の定義に用いられる上記アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリールおよびヘテロシクリルはハロゲン、ハロ置換アルキル、カルボニル、アルキル、シアノ、ニトロ、アミノ、アミノ - アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アルコキシ - アルキル、アルコキシ - アリール、アルコキシ - カルボニル、複素環式部分、アリール、アリール - アルキル、複素環式 - アルキル、ヒドロキシ - アルキル、ヘテロアリール、アルキル - ヘテロアリール、アリール - アルキルおよび - N R⁵ R⁶ から選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換され；そして

40

n は 0、1、2、3、4 および 5 から選択され；

R³ および R⁴ はそれらが結合する窒素原子と共に、1 またはそれ以上のヘテロ原子を含む 5 または 6 員環と場合により縮合されたヘテロシクリルから選択される基を形成することができ；ここで R³ および R⁴ の定義に用いられる 1 またはそれ以上のヘテロ原子を含む 5 または 6 員環と場合により縮合された上記ヘテロシクリルはハロゲン、ハロ置換アルキル、カルボニル、アルキル、シアノ、ニトロ、アミノ、アミノ - アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アルコキシ - アルキル、アルコキシ - アリール、アルコキシ - カルボニル、

50

複素環式部分、アリール、アリール - アルキル、複素環式 - アルキル、ヒドロキシ - アルキル、ヘテロアリール、アルキル - ヘテロアリール、アリール - C_{1-6} アルキルおよび - NR^5R^6 から選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換される。

【0060】

特に、本発明の化合物は式 I C の化合物であって、式中、

R^1 はハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、アミノ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 C_{2-6} アルキレン、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{2-6} ハロアルケニルおよび NR^5R^6 から独立して選択され；

R^5 および R^6 の各々は水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルキルアルコキシ； C_{1-6} アルキルヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル - C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-4} アルキルカルボニル、 C_{3-6} ヘテロシクリルおよび C_{3-6} ヘテロシクリル - C_{1-6} アルキルから独立して選択され；ここで R^5 および R^6 の定義に用いられる上記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルキルアルコキシ； C_{1-6} アルキルヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル - C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-4} アルキルカルボニル、 C_{3-6} ヘテロシクリルおよび C_{3-6} ヘテロシクリル - C_{1-6} アルキルはハロゲン、シアノ、ニトロ、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} アルキル、およびヒドロキシから選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換され；そして

A は N および CR^1 から選択され；そして

R^2 はアリールおよび C_{2-6} ヘテロシクリルから選択され；ここで R^2 の定義に用いられる上記アリールおよび C_{2-6} ヘテロシクリルはハロゲン、ハロ置換 C_{1-6} アルキル、アルキル、シアノ、ニトロ、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ - C_{1-6} アルキル、カルボニル、アミノ、 C_{1-6} アルコキシ - アルキル、 C_{1-6} アルキル - カルボニル、アリール、アリール - C_{1-6} アルキルおよび - NR^5R^6 から選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換され；そして

R^3 は水素および C_{1-6} アルキルから選択され；そして

【0061】

R^4 はアリールおよび C_{2-10} ヘテロシクリルから選択され；ここで R^2 の定義に用いられる上記アリールおよび C_{2-10} ヘテロシクリルはハロゲン、ハロ置換 C_{1-10} アルキル、カルボニル、アルキル、シアノ、ニトロ、アミノ、アミノ - アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アルコキシ - アルキル、 C_{1-10} アルコキシ - アリール、 C_{1-10} アルコキシ - カルボニル、複素環式部分、 C_{3-10} アリール、アリール - アルキル、複素環式 - アルキル、ヒドロキシ - アルキル、ヘテロアリール、アルキル - ヘテロアリール、アリール - アルキルおよび - NR^5R^6 から選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換され；そして

n は 0、1、2、3 および 4 から選択され；そして

R^3 および R^4 はそれらが結合する窒素原子と共に、アゼパニル、ピロリル、ピロリニル、ピロリジニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリジニル、オキサジアゾリル、トラゾリル、チアジアキソリル、モルホリニル、ピペリジニル、ピリジニル、チオモルホリニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピペラジニル、トリアジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル - メチル、テトラヒドロフラニル - エチル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピラニルメチル、テトラヒドロピラニルエチルまたは 1、4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカン - 8 - イルから選択される基を形成することができ；ここで R^3 および R^4 の定義に用いられる上記アゼパニル、ピロリル、ピロリニル、ピロリジニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリジニル、オキサジアゾリル、トラゾリル、チアジアキソリル、モルホリニル、ピペリジニル、ピリジニル、チオモルホリニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピペラジニル、トリアジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル - メチル、テトラヒドロフラニル - エチル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピラニルメチル、テトラヒドロピラ

ニルエチルまたは 1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イルはハロゲン、フルオロ置換アルキル、 C_{1-6} アルキル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、アミノ - C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ - C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルコキシ - C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ - アリール、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、複素環式部分、複素環式 - C_{1-4} アルキル、アリールおよびアリール - C_{1-4} アルキル、および NR^5R^6 から選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換される。

【 0 0 6 2 】

より特に、本発明の化合物は式 I C の化合物であって、式中、

R^1 はハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルキレン、 NH_2 、および NR^5R^6 から独立して選択され；

10

R^5 および R^6 の各々は水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルキルアルコキシ； C_{1-6} アルキルヒドロキシ、 C_{1-4} アルキルカルボニル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル - C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} ヘテロシクリルおよび C_{3-6} ヘテロシクリル - C_{1-6} アルキルから独立して選択され；ここで R^5 および R^6 の定義に用いられる上記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルキルアルコキシ； C_{1-6} アルキルヒドロキシ、 C_{1-4} アルキルカルボニル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル - C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} ヘテロシクリルおよび C_{3-6} ヘテロシクリル - C_{1-6} アルキルはハロゲン、シアノ、ニトロ、メトキシ、エトキシ、メチル、エチル、およびヒドロキシから選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換され；

A は N および CR^1 から選択され；そして

20

【 0 0 6 3 】

R^2 はフェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、1, 2, 3 - トリアゾリル、テトラゾリル、1, 2, 3 - チアジアゾリル、1, 2, 3 - オキサジアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、1, 2, 4 - チアジアゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾリル、1, 3, 4 - トリアゾリル、1, 3, 4 - チアジアゾリル、および 1, 3, 4 - オキサジアゾリル、インドリル、インドリニル、キノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、1, 4 - ベンゾジオキサニル、クマリン、ジヒドロクマリニル、2, 3 - ジヒドロベンゾフラニル、1, 2 - ベンゾイソオキサゾリル、1, 3 - ベンゾジオキサニル、2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシニル、3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジオキセピニル、4 H - 1, 3 - ベンゾジオキシニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、チオキサンチニル、カルバゾリル、カルボリニル、アクリジニル、ピロリジジニル、ナフタレニルまたはキノリジジニルから選択され；ここで R^2 の定義に用いられる上記フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、1, 2, 3 - トリアゾリル、テトラゾリル、1, 2, 3 - チアジアゾリル、1, 2, 3 - オキサジアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、1, 2, 4 - チアジアゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾリル、1, 3, 4 - トリアゾリル、1, 3, 4 - チアジアゾリル、および 1, 3, 4 - オキサジアゾリル、インドリル、インドリニル、キノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、1, 4 - ベンゾジオキサニル、クマリン、ジヒドロクマリニル、2, 3 - ジヒドロベンゾフラニル、1, 2 - ベンゾイソオキサゾリル、1, 3 - ベンゾジオキサニル、2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシニル、3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジオキセピニル、4 H - 1, 3 - ベンゾジオキシニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、チオキサンチニル、カルバゾリル、カルボリニル、アクリジニル、ピロリジジニル、ナフタレニルまたはキノリジジニルは水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、アミノ、トリフルオロメチル、 C_{1-4} アルキル - アリール、 C_{1-4} アルキル - ヘテロアリール、 C_{1-4} アルコキシ、 C_1

30

40

50

-₆ アルコキシ - C₁₋₄ アルキル、C₁₋₆ アルキルアミノ、アミノ - C₁₋₄ アルキル、C₃₋₈ アリールおよびヘテロアリール、N, N - ジメチルメチルアミノ、メチルメトキシ、メチル - ジアゾリル、メチル - トリアゾリル、メチル - テトラゾリル、および - NR⁵R⁶ から選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換され；そして

【0064】

R³ は水素および C₁₋₆ アルキルから選択され；そして

R⁴ はアミノ、アミノ - C₁₋₆ アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシ - C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ アルコキシ - C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ - アリール、C₁₋₆ アルコキシカルボニル、C₁₋₆ アルキルカルボニル、C₃₋₁₀ シクロアルキル、C₃₋₁₀ シクロアルキル - C₁₋₆ アルキル、C₄₋₈ シクロアルケニル - C₁₋₆ アルキル、C₄₋₈ シクロアルケニル、C₃₋₁₀ シクロアルコキシ、C₃₋₁₀ アリール、アリール - C₁₋₆ アルキル、アミノ - カルボニル - C₁₋₆ アルキル、複素環式部分、複素環式 - C₁₋₆ アルキルまたは複素環式 - カルボニル - C₁₋₆ アルキルから選択され、ここで R⁴ の定義に用いられる上記アミノ、アミノ - C₁₋₆ アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシ - C₁₋₆ アルキル、C₁₋₁₀ アルキル、C₂₋₁₀ アルケニル、C₂₋₁₀ アルキニル、C₁₋₁₀ アルコキシ、C₁₋₁₀ アルコキシ - C₁₋₆ アルキル、C₁₋₁₀ アルコキシ - アリール、C₁₋₁₀ アルコキシカルボニル、C₁₋₁₀ アルキルカルボニル、C₃₋₁₀ シクロアルキル、C₃₋₁₀ シクロアルキル - C₁₋₆ アルキル、C₄₋₈ シクロアルケニル - C₁₋₆ アルキル、C₄₋₈ シクロアルケニル、C₃₋₁₀ シクロアルコキシ、C₃₋₁₀ アリール、アリール - C₁₋₆ アルキル、アミノ - カルボニル - C₁₋₆ アルキル、複素環式部分、複素環式 - C₁₋₆ アルキルまたは複素環式 - カルボニル - C₁₋₆ アルキルはハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシ - C₁₋₆ アルキル、シアノ、カルボニル、ニトロ、アミノ、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ アルコキシ - C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルカルボニル、C₁₋₆ アルコキシカルボニル、C₁₋₆ アルキルアミノ、アミノ - C₁₋₆ アルキル、C₃₋₆ シクロアルキル、C₃₋₆ アリール - C₁₋₄ アルキル、C₃₋₆ アリールおよび - NR⁵R⁶ から選択される 1 またはそれ以上の置換基で場合により置換され；そして

n は 0、1、2、および 3 から選択され；そして

R³ および R⁴ はそれらが結合する窒素原子と共に、アゼパニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル - メチル、テトラヒドロフラニル - エチル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピラニルメチル、テトラヒドロピラニルエチルまたは 1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカン - 8 - イルから選択される基を形成することができ、これらはハロゲン、シアノ、ニトロ、メチル、エチル、ヒドロキシ、ヒドロキシ - メチル、ヒドロキシ - エチル、アミノ - メチル、アミノ - エチル、メトキシ - メチル、メトキシ - フェニル、エトキシカルボニル、tert - ブトキシカルボニル、ジフェニル - メチル、モルホリニル - エタ - 2 - イル、ピペリジニル - メチルおよびピリジニルから選択される 1 またはそれ以上の置換基を有する。

【0065】

もっとも特に、本発明の化合物は式 I C の化合物であって、式中、

R¹ はハロゲン、ヒドロキシル、C₁₋₃ アルコキシ、C₁₋₆ アルキル、NH₂、C₂₋₆ アルキレンおよび NR⁵R⁶ から独立して選択され；

R⁵ および R⁶ の各々は水素、C₁₋₄ アルキル、C₂₋₄ アルケニル、C₁₋₄ アルキルアルコキシ；C₁₋₄ アルキルヒドロキシ、アルコキシ、C₃₋₆ シクロアルキル、C₃₋₆ シクロアルキル - C₁₋₄ アルキル、メチルカルボニル、エチルカルボニル、C₃₋₆ ヘテロシクリルおよび C₃₋₆ ヘテロシクリル - C₁₋₆ アルキルから独立して選択され；ここで R⁵ および R⁶ の定義に用いられる上記 C₁₋₄ アルキル、C₂₋₄ アルケニル、C₁₋₄ アルキルアルコキシ；C₁₋₄ アルキルヒドロキシ、アルコキシ、C₃₋₆ シクロアルキル、C₃₋₆ シクロアルキル - C₁₋₄ アルキル、メチルカルボニル、エチルカルボニル、C₃₋₆ ヘテロシクリルおよび C₃₋₆ ヘテロシクリル - C₁₋₆ アルキルはハロゲン、シアノ、ニトロ、メトキシ、エトキシ、メチル、エチル、およびヒドロキシから選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換

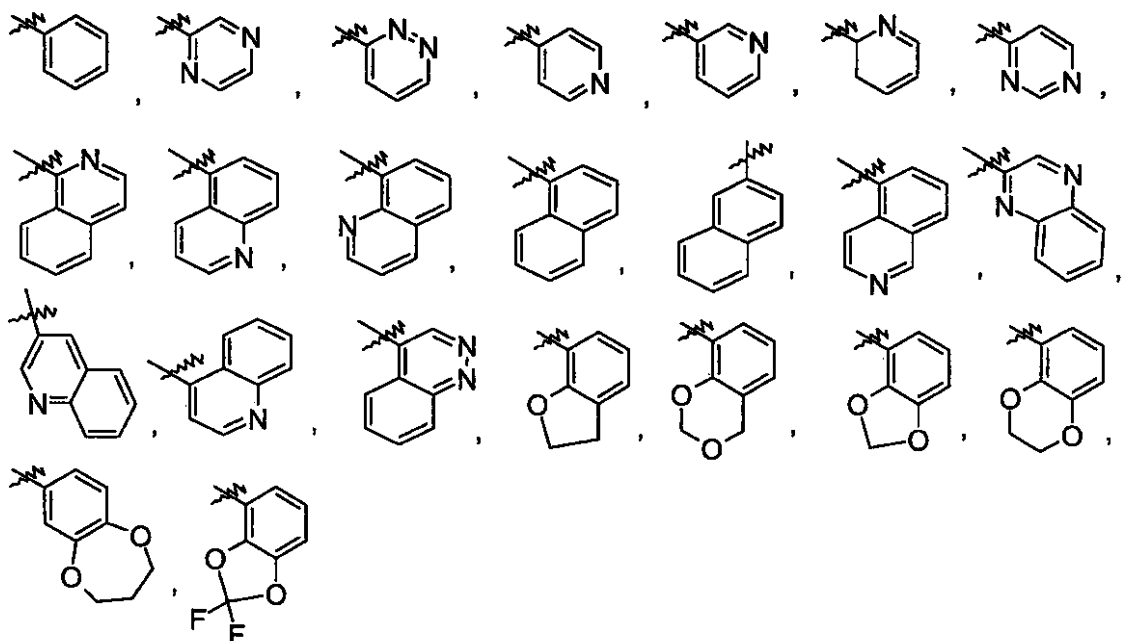
され；そして

A は N および C R¹ から選択され；そして

【 0 0 6 6 】

R² は

【 化 2 】



10

20

(式中、上記同定された基は C 1、B r、F、ヒドロキシ、エトキシ、メトキシ、トリフルオロメチル、C₁₋₆アルキル、シアノ、ニトロ、ならびにメチルおよびエチルから選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換されたフェニルから選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換される)

から選択され；そして

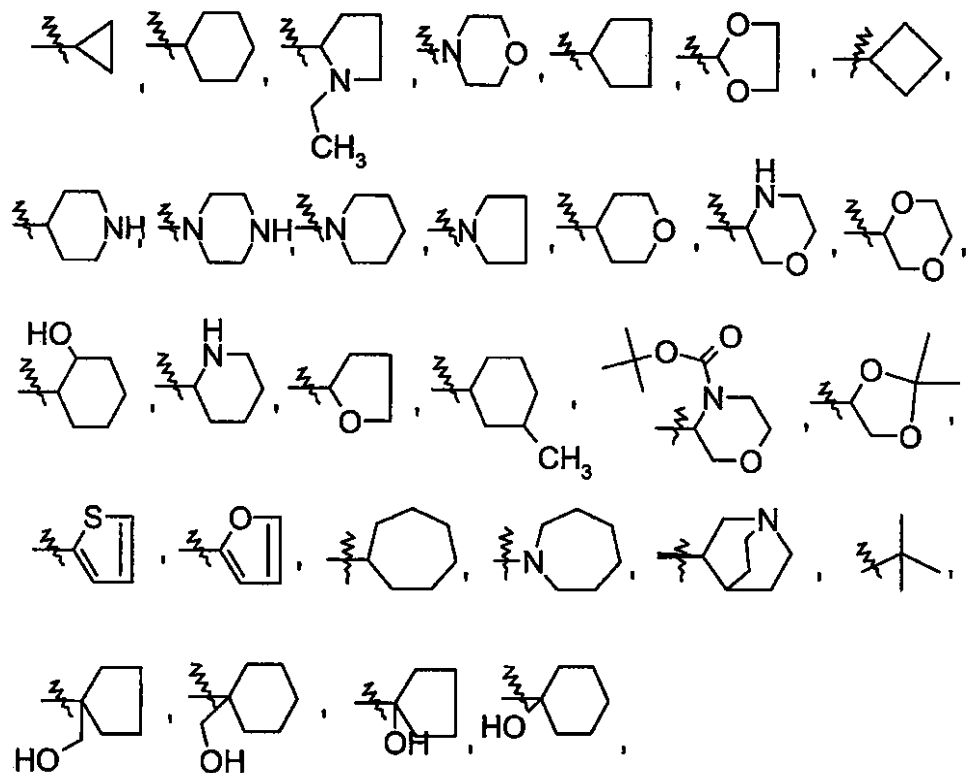
R³ は水素、メチルおよびエチルから選択され；そして

【 0 0 6 7 】

R⁴ は

30

【化 3】



10

20

アルケニル、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、 $-CR^5R^6$ ；および $-NR^5R^6$ から選択され；ここで R^4 の定義に用いられる基はハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、ハロ置換アルキル、 C_{1-4} アルキル、シアノ、ニトロ、 $-NR^5R^6$ 、およびメチルおよびエチルから選択される1またはそれ以上の基により場合により置換されたフェニルから選択される1またはそれ以上の基により場合により置換され；そして

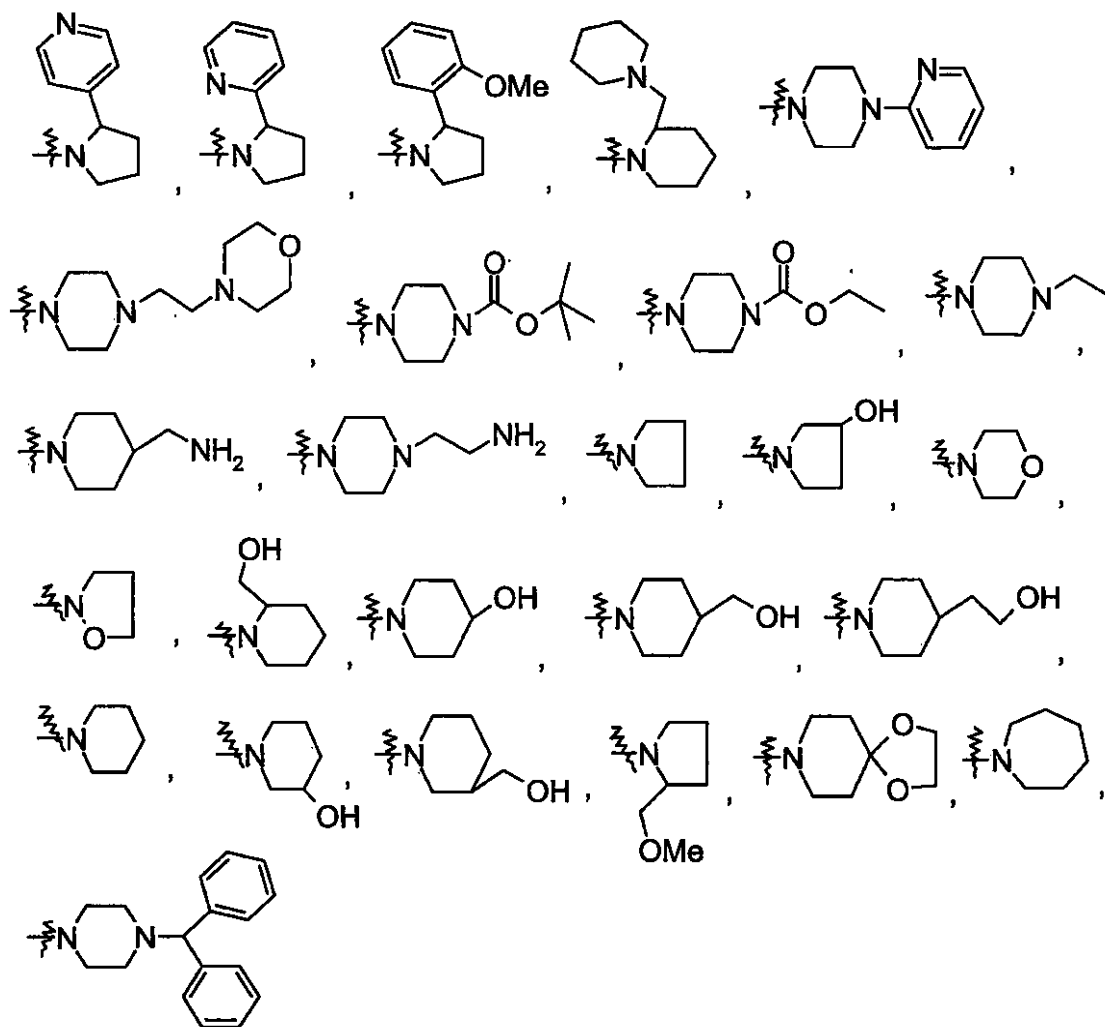
n は0、1、2および3から選択され；そして

【0068】

R^3 および R^4 はそれらが結合する窒素原子と共に、

30

【化 4】

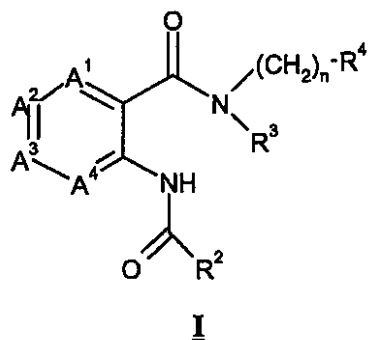


から選択される基を形成することができる。

【 0 0 6 9 】

本発明の別の形態は式 I の化合物、その医薬上許容しうる塩、ジアステレオマー、エナンチオマー、またはそれらの混合物である。

【化 5】



式中：

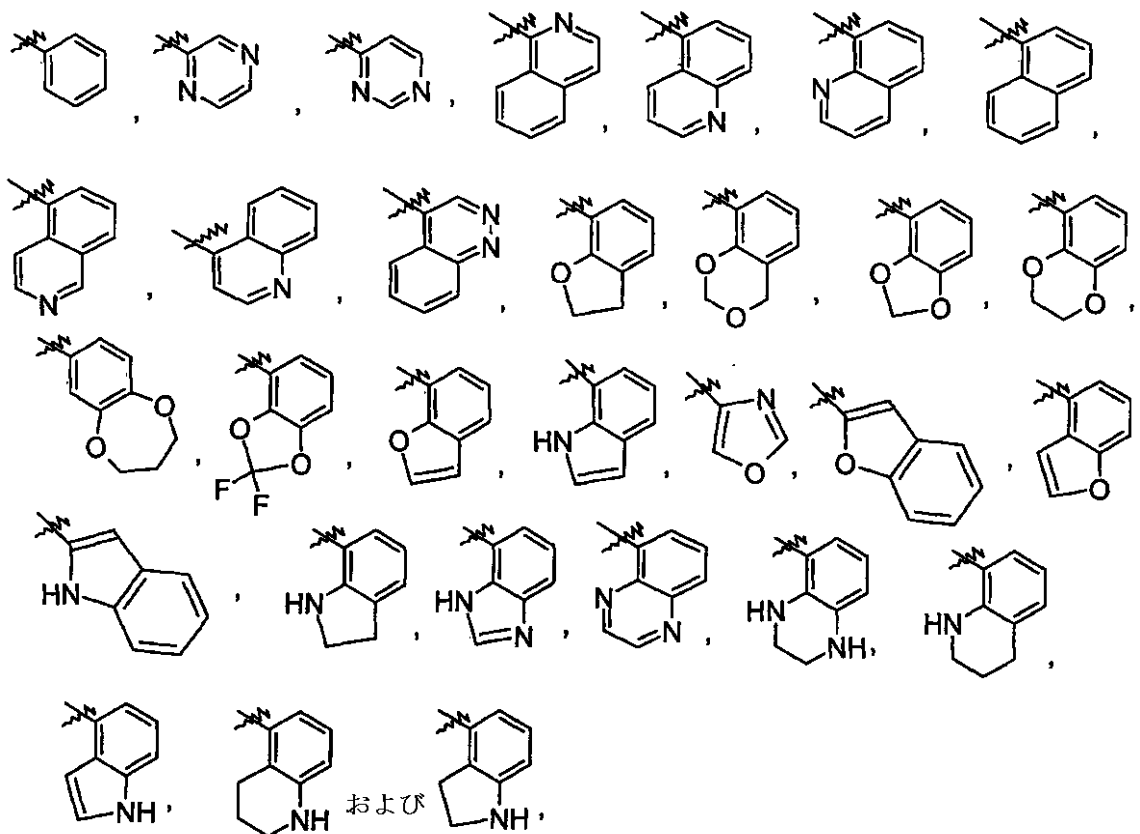
A^1 、 A^2 、 A^3 または A^4 の1つは N であり、そして残りは各々独立して CR^1 であり；
そして

R¹は水素、ハロゲン、シアノ、アミノ、アセチルアミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキル、ハロゲン化アルコキシ、アルキレン、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化アルケニルおよびNR⁵R⁶から独立して選択され；

【 0 0 7 0 】

 R^2 は

【 化 6 】



10

20

から選択され、

ここで、 R^2 の定義に用いられる上記基はハロゲン、ハロゲン化アルキル、アルキル、ハロゲン化アルコキシ、シアノ、ニトロ、アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ - アルキル、アミノ、アルキル - アリール、アルコキシ、アルコキシ - アルキル、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキルアミノ、アミノ - アルキル、アルキル - アミノ - カルボニル、ヘテロアリール - カルボニル、ヘテロシクリル - カルボニル、アリールカルボニル、ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル - 、アリール、アリール - アルキルおよび - NR^5R^6 から選択される1またはそれ以上の基により場合により置換され；

30

【 0 0 7 1 】

 R^3 は水素およびアルキルから選択され；

R^4 はアルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから選択され；ここで R^4 の定義に用いられる上記アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルはハロゲン、ハロゲン化アルキル、アルキル、アルキルカルボニル、シアノ、ニトロ、アミノ、アミノ - アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルコキシ、ヒドロキシ、アルコキシ - アルキル、アルコキシ - アリール、アルコキシ - カルボニル、複素環式部分、アリール、アリール - アルキル、複素環式 - アルキル、ヒドロキシ - アルキル、ヘテロアリール、アルキル - ヘテロアリール、アリール - アルキルおよび - NR^5R^6 から選択される1またはそれ以上の基により場合により置換され；そして

40

 n は0、1、2、3、4および5から選択されるか；または

R^3 および R^4 はそれらが結合する窒素原子と共に、1またはそれ以上のヘテロ原子を含む5または6員環と場合により縮合されたヘテロシクリルから選択される基を形成するこ

50

とができ；ここで R^3 および R^4 の定義に用いられる1またはそれ以上のヘテロ原子を含む5または6員環と場合により縮合された上記ヘテロシクリルはハロゲン、ハロゲン化アルキル、アルキル、シアノ、ニトロ、アミノ、アミノ-アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルコキシ、ヒドロキシ、アルコキシ-アルキル、アルコキシ-アリール、アルコキシ-カルボニル、複素環式部分、アリール、アリール-アルキル、複素環式-アルキル、ヒドロキシ-アルキル、ヘテロアリール、アルキル-ヘテロアリール、アリール- C_{1-6} アルキルおよび-N R^5R^6 から選択される1またはそれ以上の基により場合により置換され、

ここで R^5 および R^6 の各々は水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{3-6} ヘテロシクリルおよび C_{3-6} ヘテロシクリル- C_{1-6} アルキルから独立して選択され；ここで R^5 および R^6 の定義に用いられる上記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{3-6} ヘテロシクリルおよび C_{3-6} ヘテロシクリル- C_{1-6} アルキルはハロゲン、シアノ、ニトロ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルおよびヒドロキシから選択される1またはそれ以上の基により場合により置換され；

【0072】

但し、 $n = 0$ である場合、このとき R^4 はチアゾリルまたは5-クロロピリジニルでなく；

但しさらに、 R^2 がフェニルである場合、このとき $n = 0$ であり、そして R^4 は非置換メチル、 C_3 アルキルまたは非置換 C_4 アルキルでなく；そして

但しさらに、式Iの上記化合物は以下のいずれでもない：

3-(ベンゾイルアミノ)-N-ベンジルピリジン-2-カルボキサミド；

3-(ベンゾイルアミノ)-N-ピリジン-3-イルピリジン-2-カルボキサミド；

3-(ベンゾイルアミノ)-N-フェニルピリジン-2-カルボキサミド；

3-(ベンゾイルアミノ)-N-(3-ニトロフェニル)ピリジン-2-カルボキサミド；

3-(ベンゾイルアミノ)-N-(4-メトキシフェニル)ピリジン-2-カルボキサミド；

3-(ベンゾイルアミノ)-N-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]ピリジン-2-カルボキサミド；

N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2-ナフトイルアミノ)ニコチンアミド；

4-(ベンゾイルアミノ)-N-(2-ヒドロキシエチル)ニコチンアミド；

3-(ベンゾイルアミノ)-2,6-ジメチル-N-フェニルイソニコチンアミド；

3-(ベンゾイルアミノ)-2,6-ジメチル-N-(3-ニトロフェニル)イソニコチンアミド；

2-(ベンゾイルアミノ)-N-[シアノ(2-チエニル)メチル]ニコチンアミド；
および

2-(ベンゾイルアミノ)-N-[シアノ(フェニル)メチル]ニコチンアミド。

【0073】

別の実施形態において、本発明の特定の化合物は上記で定義される式Iの化合物であり、ここで

R^1 は水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキル、ハロゲン化アルコキシ、およびハロゲン化アルキルから独立して選択され；そして

R^2 は

10

20

30

40














および
 

から選択され、

ここで R^2 の定義に用いられる上記基はハロゲン、ハロゲン化アルキル、アルキル、ハロゲン化アルコキシ、シアノ、ニトロ、アルキル - アルコキシ、ヒドロキシ - アルキル、アルコキシ、アルコシアルキル、アルキルアミノ、アミノ - アルキル、アルキル - アミノ - カルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 - ヘテロアリールアルキル - 、アリール - アルキルおよび - NR^5R^6 から選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換され：

R³ は水素およびアルキルから選択され；

R⁴はアルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、アリー
 ル、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから選択され；ここでR⁴の定義に用いられ
 る上記アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、アリー
 ル、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルはハロゲン、ハロゲン化アルキル、アルキル、
 アルキル - カルボニル、シアノ、ニトロ、アミノ、アミノ - アルキル、アルコキシ、ハロ
 ゲン化アルコキシ、ヒドロキシ、アルコキシ - アルキル、アルコキシ - アリール、アルコ
 キシ - カルボニル、複素環式部分、アリール、アリール - アルキル、複素環式 - アルキル
 、ヒドロキシ - アルキル、ヘテロアリール、アルキル - ヘテロアリール、および - NR⁵
 R⁶から選択される1またはそれ以上の基により場合により置換され；そして

n は 0、1、2、3、4 および 5 から選択されるか；または

R³およびR⁴はそれらが結合する窒素原子と共に、1またはそれ以上のヘテロ原子を含む5または6員環と場合により縮合されたヘテロシクリルから選択される基を形成することができ；ここでR³およびR⁴の定義に用いられる1またはそれ以上のヘテロ原子を含む5または6員環と場合により縮合された上記ヘテロシクリルはハロゲン、ハロゲン化アルキル、アルキル、シアノ、ニトロ、アミノ、アミノ-アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルコキシ、ヒドロキシ、アルコキシ-アルキル、アルコキシ-アリール、アルコキシ-カルボニル、複素環式部分、アリール、アリール-アルキル、複素環式-アルキル、ヒドロキシ-アルキル、ヘテロアリール、アルキル-ヘテロアリール、アリール-C₁₋₆アルキルおよび-NR⁵R⁶から選択される1またはそれ以上の基により場合により置換され、

ここでR⁵およびR⁶の各々は水素、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、アルコキシC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルカルボニル、C₁₋₆アルコキシカルボニル、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、アルコキシ、C₃₋₆シクロアルキル、C₃₋₆シクロアルキル-C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルカルボニル、C₃₋₆ヘテロシクリルおよびC₃₋₆ヘテロシクリル-C₁₋₆アルキルから独立して選択され；ここでR⁵およびR⁶の定義に用いられる上記C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、アルコキシC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルカルボニル、C₁₋₆アルコキシカルボニル、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、アルコキシ、C₃₋₆シクロアルキル、C₃₋₆シクロアルキル-C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルカルボニル、C₃₋₆ヘテロシクリルおよびC₃₋₆ヘテロシクリル-C₁₋₆アルキルはハロゲン、シアノ、ニトロ、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルキルおよびヒドロキシから選択される1またはそれ以上の基により場合により置換される。

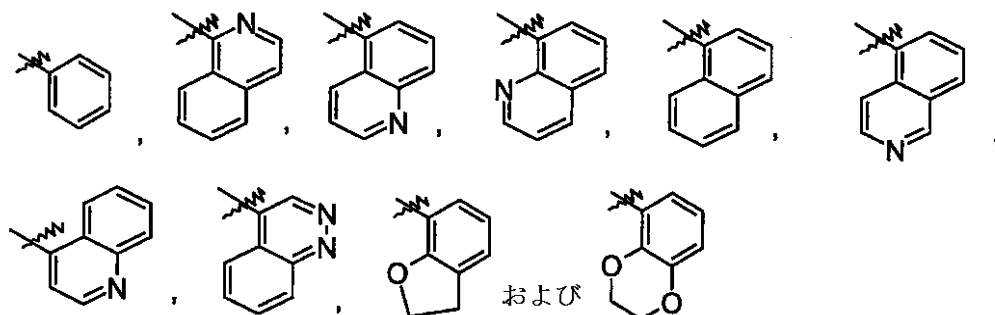
40

【0075】

さらに別の実施形態において、本発明の特定の化合物は式 I の化合物であり、ここで R^1 は水素、フルオロ、クロロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキル、ハロゲン化アルコキシ、およびハロゲン化アルキルから独立して選択され；そして

R^2 は

【化 8】



10

から選択され、ここで R^2 の定義に用いられる上記基はハロゲン、ハロゲン化アルキル、アルキル、ハロゲン化アルコキシ、アルキル - アルコキシ、ヒドロキシ - アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルキルアミノ、アミノ - アルキル、アルキル - アミノ - カルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、-ヘテロアリールアルキル - および - N $R^5 R^6$ から選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換され；

20

R^3 は水素およびアルキルから選択され；

R^4 はアルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから選択され；ここで R^4 の定義に用いられる上記アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルはハロゲン、ハロゲン化アルキル、アルキル、アルキル - カルボニル、シアノ、アミノ、アミノ - アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルコキシ、ヒドロキシ、アルコキシ - アルキル、アルコキシ - アリール、アルコキシ - カルボニル、複素環式部分、アリール、アリール - アルキル、複素環式 - アルキル、ヒドロキシ - アルキル、ヘテロアリール、アルキル - ヘテロアリール、および - N $R^5 R^6$ から選

30

択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換され；そして

n は 0、1、2、3、4 および 5 から選択されるか；または

【0076】

R^3 および R^4 はそれらが結合する窒素原子と共に、1 またはそれ以上のヘテロ原子を含む 5 または 6 員環と場合により縮合されたヘテロシクリルから選択される基を形成することができ；ここで R^3 および R^4 の定義に用いられる 1 またはそれ以上のヘテロ原子を含む 5 または 6 員環と場合により縮合された上記ヘテロシクリルはハロゲン、ハロゲン化アルキル、アルキル、シアノ、ニトロ、アミノ、アミノ - アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルコキシ、ヒドロキシ、アルコキシ - アルキル、アルコキシ - アリール、アルコキシ - カルボニル、複素環式部分、アリール、アリール - アルキル、複素環式 - アルキル、ヒドロキシ - アルキル、ヘテロアリール、アルキル - ヘテロアリール、アリール - C₁₋₆ アルキルおよび - N $R^5 R^6$ から選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換され、

40

ここで R^5 および R^6 の各々は水素、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、アルコキシ C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルカルボニル、C₁₋₆ アルコキシカルボニル、ヒドロキシ C₁₋₆ アルキル、アルコキシ、C₃₋₆ シクロアルキル、C₃₋₆ シクロアルキル - C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルカルボニル、C₃₋₆ ヘテロシクリルおよび C₃₋₆ ヘテロシクリル - C₁₋₆ アルキルから独立して選択され；ここで R^5 および R^6 の定義に用いられる上記 C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、アルコキシ C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルカルボニル、C₁₋₆ アルコキシカルボニル、ヒドロキシ C₁₋₆ アルキル、アルコキシ、C₃₋₆ シクロアルキル、C₃₋₆ シクロアルキル - C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルカルボニル、C₃₋₆ ヘテロシクリルおよび

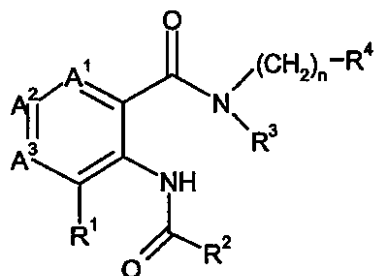
50

C₃₋₆ヘテロシクリル - C₁₋₆アルキルはハロゲン、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルキルおよびヒドロキシから選択される1またはそれ以上の基により場合により置換される。

【0077】

別の実施形態において、本発明の特定の化合物は式IAの化合物またはその医薬上許容しうる塩、ジアステレオマー、エナンチオマー、またはそれらの混合物であり：

【化9】



IA

10

式中：

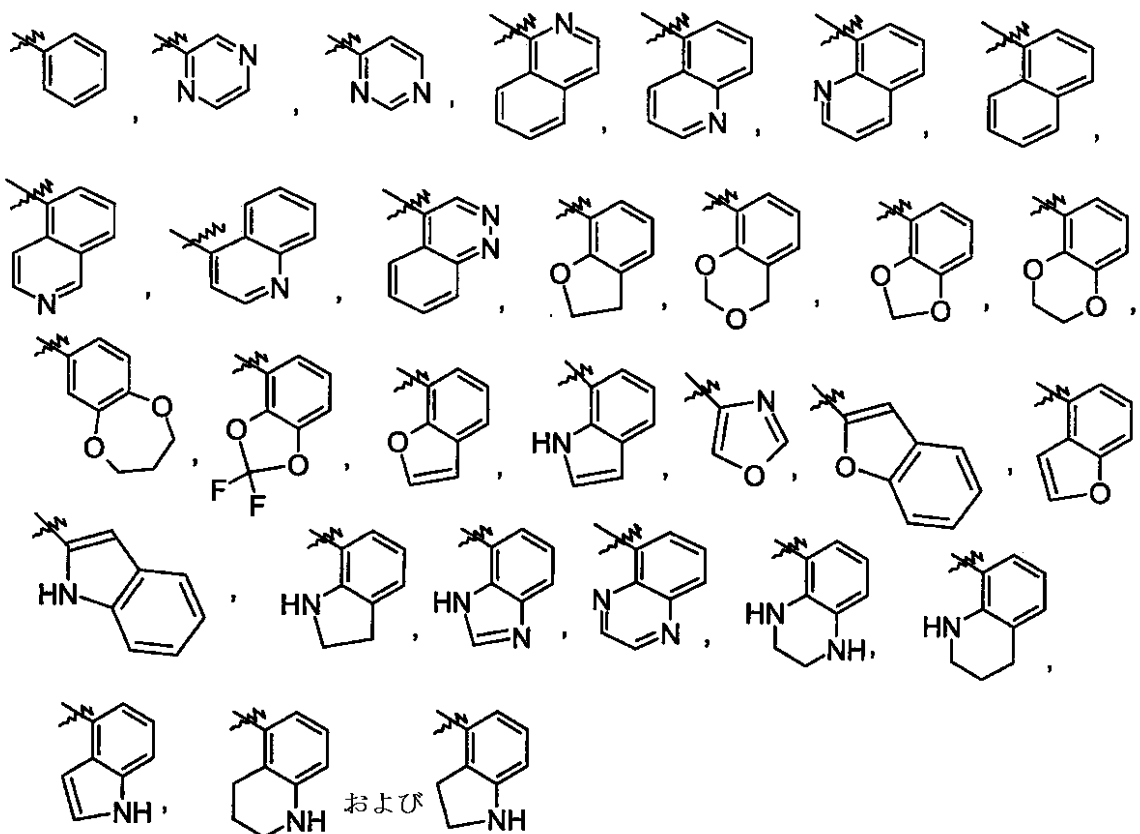
A¹、A²またはA³の1つはNであり、そして残りは各々独立してC R¹であり；そしてR¹は水素、ハロゲン、シアノ、アミノ、アセチルアミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキル、ハロゲン化アルコキシ、アルキレン、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化アルケニルおよびN R⁵ R⁶から独立して選択され；

20

【0078】

R²は

【化10】



30

40

から選択され、ここでR²の定義に用いられる上記基はハロゲン、ハロゲン化アルキル、アルキル、ハロゲン化アルコキシ、シアノ、ニトロ、アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ - アルキル、アミノ、アルキル - アリール、アルコキシ、アルコキシ - アルキル、アル

50

キルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキルアミノ、アミノ - アルキル、アルキル - アミノ - カルボニル、ヘテロアリール - カルボニル、ヘテロシクリル - カルボニル、アリールカルボニル、ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル - 、アリール、アリール - アルキルおよび - NR^5R^6 から選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換され；

【0079】

R^3 は水素およびアルキルから選択され；

R^4 はアルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから選択され；ここで R^4 の定義に用いられる上記アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルはハロゲン、ハロゲン化アルキル、アルキル、アルキルカルボニル、シアノ、ニトロ、アミノ、アミノ - アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルコキシ、ヒドロキシ、アルコキシ - アルキル、アルコキシ - アリール、アルコキシ - カルボニル、複素環式部分、アリール、アリール - アルキル、複素環式 - アルキル、ヒドロキシ - アルキル、ヘテロアリール、アルキル - ヘテロアリール、アリール - アルキルおよび - NR^5R^6 から選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換され；そして

n は 0、1、2、3、4 および 5 から選択されるか；または

R^3 および R^4 はそれらが結合する窒素原子と共に、1 またはそれ以上のヘテロ原子を含む 5 または 6 員環と場合により縮合されたヘテロシクリルから選択される基を形成することができ；ここで R^3 および R^4 の定義に用いられる 1 またはそれ以上のヘテロ原子を含む 5 または 6 員環と場合により縮合された上記ヘテロシクリルはハロゲン、ハロゲン化アルキル、アルキル、シアノ、ニトロ、アミノ、アミノ - アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルコキシ、ヒドロキシ、アルコキシ - アルキル、アルコキシ - アリール、アルコキシ - カルボニル、複素環式部分、アリール、アリール - アルキル、複素環式 - アルキル、ヒドロキシ - アルキル、ヘテロアリール、アルキル - ヘテロアリール、アリール - C_{1-6} アルキルおよび - NR^5R^6 から選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換され、

ここで R^5 および R^6 の各々は水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル - C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{3-6} ヘテロシクリルおよび C_{3-6} ヘテロシクリル - C_{1-6} アルキルから独立して選択され；ここで R^5 および R^6 の定義に用いられる上記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル - C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{3-6} ヘテロシクリルおよび C_{3-6} ヘテロシクリル - C_{1-6} アルキルはハロゲン、シアノ、ニトロ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルおよびヒドロキシから選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換され；

【0080】

但し、 $n = 0$ である場合、このとき R^4 はチアゾリルまたは 5 - クロロピリジニルでなく；

但しさらに、 R^2 がフェニルである場合、このとき $n = 0$ であり、そして R^4 は非置換メチル、 C_3 アルキルまたは非置換 C_4 アルキルでなく；そして

但しさらに、式 I A の上記化合物は以下のいずれでもない：

3 - (ベンゾイルアミノ) - N - ベンジルピリジン - 2 - カルボキサミド；

3 - (ベンゾイルアミノ) - N - ピリジン - 3 - イルピリジン - 2 - カルボキサミド；

3 - (ベンゾイルアミノ) - N - フェニルピリジン - 2 - カルボキサミド；

3 - (ベンゾイルアミノ) - N - (3 - ニトロフェニル)ピリジン - 2 - カルボキサミド；

3 - (ベンゾイルアミノ) - N - (4 - メトキシフェニル)ピリジン - 2 - カルボキサ

ミド；

3 - (ベンゾイルアミノ) - N - [4 - (ジメチルアミノ) フェニル] ピリジン - 2 - カルボキサミド；

N - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - (2 - ナフトイルアミノ) ニコチンアミド；

4 - (ベンゾイルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシエチル) ニコチンアミド；

3 - (ベンゾイルアミノ) - 2 , 6 - ジメチル - N - フェニルイソニコチンアミド；そして

3 - (ベンゾイルアミノ) - 2 , 6 - ジメチル - N - (3 - ニトロフェニル) イソニコチンアミド。

【 0 0 8 1 】

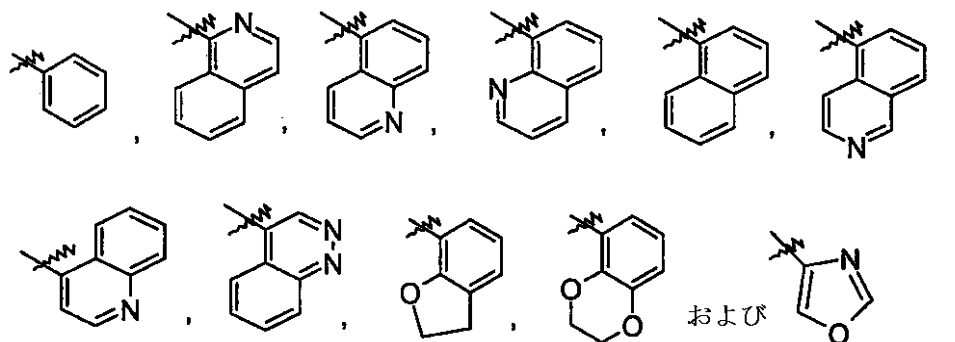
10

別の実施形態において、本発明の特定の化合物は上記で定義される式 I A の化合物であり、ここで

R¹ は水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキル、ハロゲン化アルコキシ、およびハロゲン化アルキルから独立して選択され；そして

R² は

【 化 1 1 】



20

から選択され、ここで R² の定義に用いられる上記基はハロゲン、ハロゲン化アルキル、アルキル、ハロゲン化アルコキシ、シアノ、ニトロ、アルキル - アルコキシ、ヒドロキシ - アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルキルアミノ、アミノ - アルキル、アルキル - アミノ - カルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリール - アルキルおよび - NR⁵R⁶ から選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換され；

30

R³ は水素およびアルキルから選択され；

R⁴ はアルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから選択され；ここで R⁴ の定義に用いられる上記アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルはハロゲン、ハロゲン化アルキル、アルキル、アルキル - カルボニル、シアノ、ニトロ、アミノ、アミノ - アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルコキシ、ヒドロキシ、アルコキシ - アルキル、アルコキシ - アリール、アルコキシ - カルボニル、複素環式部分、アリール、アリール - アルキル、複素環式 - アルキル、ヒドロキシ - アルキル、ヘテロアリール、アルキル - ヘテロアリール、および - NR⁵R⁶ から選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換され；そして

40

n は 0、1、2、3、4 および 5 から選択されるか；または

【 0 0 8 2 】

R³ および R⁴ はそれらが結合する窒素原子と共に、1 またはそれ以上のヘテロ原子を含む 5 または 6 員環と場合により縮合されたヘテロシクリルから選択される基を形成することができ；ここで R³ および R⁴ の定義に用いられる 1 またはそれ以上のヘテロ原子を含む 5 または 6 員環と場合により縮合された上記ヘテロシクリルはハロゲン、ハロゲン化アルキル、アルキル、シアノ、ニトロ、アミノ、アミノ - アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルコキシ、ヒドロキシ、アルコキシ - アルキル、アルコキシ - アリール、アルコキシ -

50

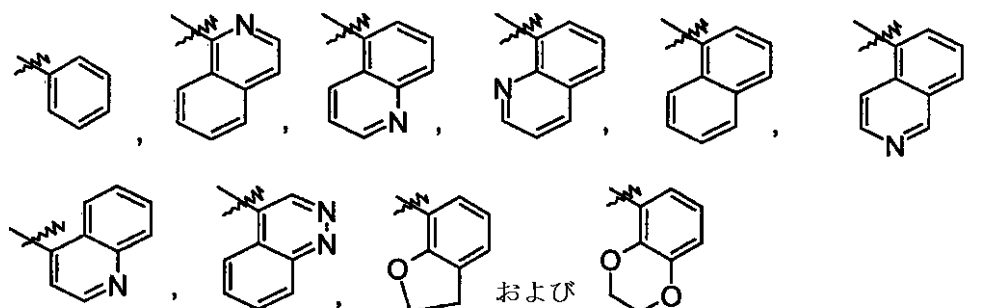
ここで R^5 および R^6 の各々は水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル - C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{3-6} ヘテロシクリルおよび C_{3-6} ヘテロシクリル - C_{1-6} アルキルから独立して選択され；ここで R^5 および R^6 の定義に用いられる上記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル - C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{3-6} ヘテロシクリルおよび C_{3-6} ヘテロシクリル - C_{1-6} アルキルはハロゲン、シアノ、ニトロ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルおよびヒドロキシから選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換される。

【 0 0 8 3 】

R¹は水素、フルオロ、クロロ、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキル、ハロゲン化アルコキシ、およびハロゲン化アルキルから独立して選択され；そして

20

【化 1 2】



から選択され、ここで R^2 の定義に用いられる上記基はハロゲン、ハロゲン化アルキル、アルキル、ハロゲン化アルコキシ、アルキル - アルコキシ、ヒドロキシ - アルキル、アルコキシ、アルコシアルキル、アルキルアミノ、アミノ - アルキル、アルキル - アミノ - カルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 - ヘテロアリールアルキル - および - NR^5R^6 から選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換され；

R⁴はアルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、アリー
 ル、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから選択され；ここでR⁴の定義に用いられ
 る上記アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、アリー
 ル、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルはハロゲン、ハロゲン化アルキル、アルキル、
 アルキル - カルボニル、シアノ、アミノ、アミノ - アルキル、アルコキシ、ハロゲン化ア
 ルコキシ、ヒドロキシ、アルコキシ - アルキル、アルコキシ - アリール、アルコキシ - カ
 ルボニル、複素環式部分、アリール、アリール - アルキル、複素環式 - アルキル、ヒドロ
 キシ - アルキル、ヘテロアリール、アルキル - ヘテロアリール、および - NR⁵R⁶から選
 択される1またはそれ以上の基により場合により置換され；そして

【 0 0 8 4 】

50

5 または 6 員環と場合により縮合された上記ヘテロシクリルはハロゲン、ハロゲン化アルキル、アルキル、シアノ、ニトロ、アミノ、アミノ - アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルコキシ、ヒドロキシ、アルコキシ - アルキル、アルコキシ - アリール、アルコキシ - カルボニル、複素環式部分、アリール、アリール - アルキル、複素環式 - アルキル、ヒドロキシ - アルキル、ヘテロアリール、アルキル - ヘテロアリール、アリール - C₁₋₆アルキルおよび - NR⁵R⁶から選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換され、

ここで R⁵ および R⁶ の各々は水素、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、アルコキシ C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルカルボニル、C₁₋₆アルコキシカルボニル、ヒドロキシ C₁₋₆アルキル、アルコキシ、C₃₋₆シクロアルキル、C₃₋₆シクロアルキル - C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルカルボニル、C₃₋₆ヘテロシクリルおよび C₃₋₆ヘテロシクリル - C₁₋₆アルキルから独立して選択され；ここで R⁵ および R⁶ の定義に用いられる上記 C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、アルコキシ C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルカルボニル、C₁₋₆アルコキシカルボニル、ヒドロキシ C₁₋₆アルキル、アルコキシ、C₃₋₆シクロアルキル、C₃₋₆シクロアルキル - C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルカルボニル、C₃₋₆ヘテロシクリルおよび C₃₋₆ヘテロシクリル - C₁₋₆アルキルはハロゲン、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルキルおよびヒドロキシから選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換される。

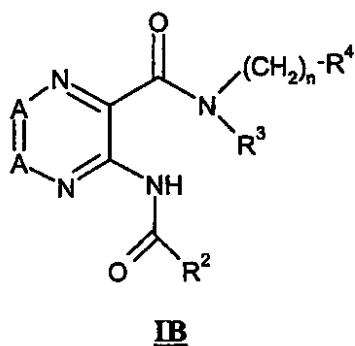
10

【0085】

別の形態において、本発明の特定の化合物は式 I B の化合物またはその医薬上許容する塩、ジアステレオマー、エナンチオマー、またはそれらの混合物である：

【化 13】

20



30

式中：

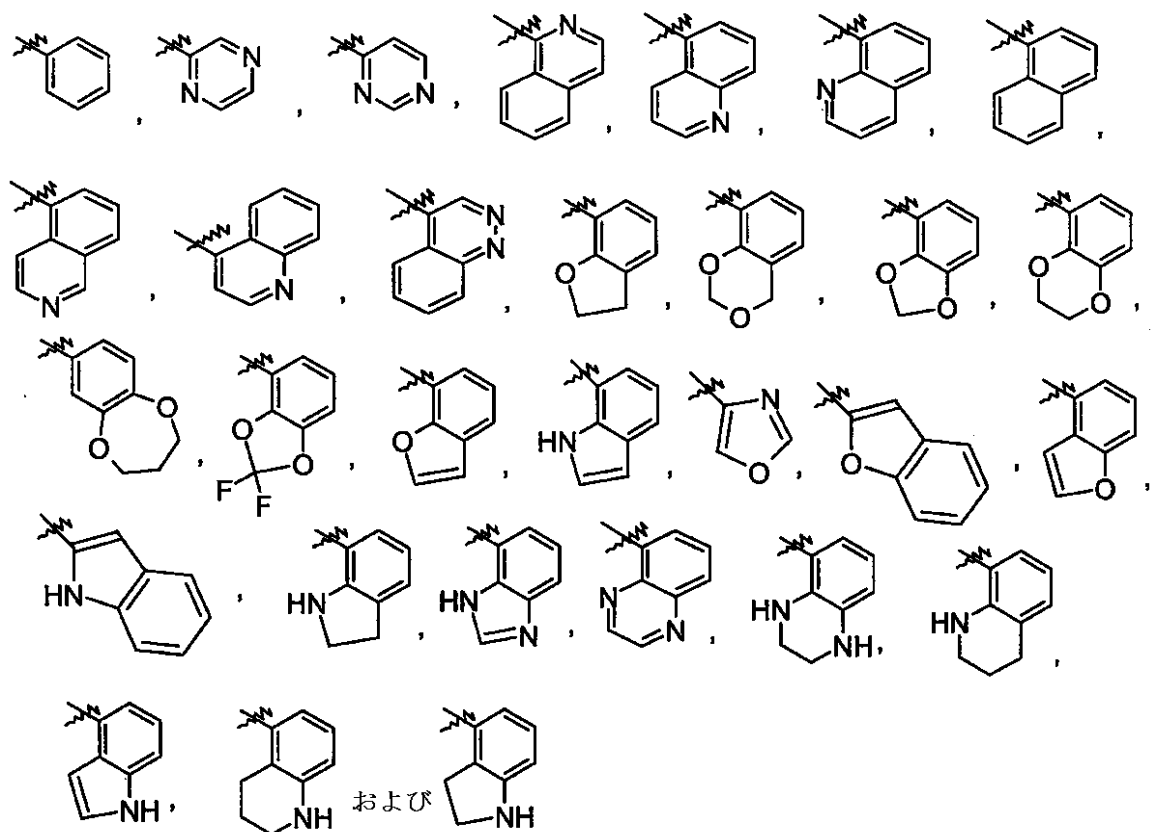
A は各々独立して C R¹ であり；そして

R¹ は水素、ハロゲン、シアノ、アミノ、アセチルアミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキル、ハロゲン化アルコキシ、アルキレン、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化アルケニルおよび NR⁵R⁶ から独立して選択され；

【0086】

R² は

【化 1 4】



10

20

から選択され、ここで R^2 の定義に用いられる上記基はハロゲン、ハロゲン化アルキル、アルキル、ハロゲン化アルコキシ、シアノ、ニトロ、アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ - アルキル、アミノ、アルキル - アリール、アルコキシ、アルコキシ - アルキル、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキルアミノ、アミノ - アルキル、アルキル - アミノ - カルボニル、ヘテロアリール - カルボニル、ヘテロシクリル - カルボニル、アリールカルボニル、ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル - 、アリール、アリール - アルキルおよび - NR^5R^6 から選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換され；

30

R^3 は水素およびアルキルから選択され；

R^4 はアルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから選択され；ここで R^4 の定義に用いられる上記アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルはハロゲン、ハロゲン化アルキル、アルキル、アルキルカルボニル、シアノ、ニトロ、アミノ、アミノ - アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルコキシ、ヒドロキシ、アルコキシ - アルキル、アルコキシ - アリール、アルコキシ - カルボニル、複素環式部分、アリール、アリール - アルキル、複素環式 - アルキル、ヒドロキシ - アルキル、ヘテロアリール、アルキル - ヘテロアリール、アリール - アルキルおよび - NR^5R^6 から選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換され；そして

40

n は 0、1、2、3、4 および 5 から選択されるか；または

【0087】

R^3 および R^4 はそれらが結合する窒素原子と共に、1 またはそれ以上のヘテロ原子を含む 5 または 6 員環と場合により縮合されたヘテロシクリルから選択される基を形成することができ；ここで R^3 および R^4 の定義に用いられる 1 またはそれ以上のヘテロ原子を含む 5 または 6 員環と場合により縮合された上記ヘテロシクリルはハロゲン、ハロゲン化アルキル、アルキル、シアノ、ニトロ、アミノ、アミノ - アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルコキシ、ヒドロキシ、アルコキシ - アルキル、アルコキシ - アリール、アルコキシ -

50

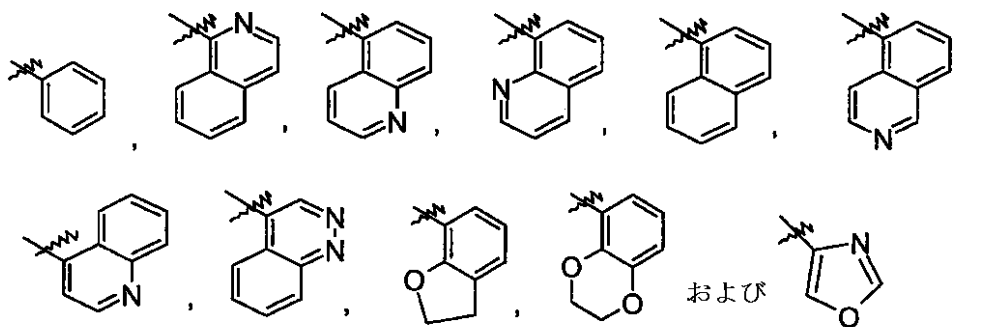
ここで R⁵ および R⁶ の各々は水素、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、アルコキシ C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルカルボニル、C₁₋₆ アルコキシカルボニル、ヒドロキシ C₁₋₆ アルキル、アルコキシ、C₃₋₆ シクロアルキル、C₃₋₆ シクロアルキル - C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルカルボニル、C₃₋₆ ヘテロシクリルおよび C₃₋₆ ヘテロシクリル - C₁₋₆ アルキルから独立して選択され；ここで R⁵ および R⁶ の定義に用いられる上記 C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、アルコキシ C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルカルボニル、C₁₋₆ アルコキシカルボニル、ヒドロキシ C₁₋₆ アルキル、アルコキシ、C₃₋₆ シクロアルキル、C₃₋₆ シクロアルキル - C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルカルボニル、C₃₋₆ ヘテロシクリルおよび C₃₋₆ ヘテロシクリル - C₁₋₆ アルキルはハロゲン、シアノ、ニトロ、C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ アルキルおよびヒドロキシから選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換され；

10

20

R¹は水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキル、ハロゲン化アルコキシおよびハロゲン化アルキルから独立して選択され；

【化 1 5】



30

40

R⁴はアルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、アリーール、ヘテロアリーールおよびヘテロシクリルから選択され；ここでR⁴の定義に用いられる上記アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、アリーール、ヘテロアリーールおよびヘテロシクリルはハロゲン、ハロゲン化アルキル、アルキル、アルキル-カルボニル、シアノ、ニトロ、アミノ、アミノ-アルキル、アルコキシ、ハロ

50

ゲン化アルコキシ、ヒドロキシ、アルコキシ - アルキル、アルコキシ - アリール、アルコキシ - カルボニル、複素環式部分、アリール、アリール - アルキル、複素環式 - アルキル、ヒドロキシ - アルキル、ヘテロアリール、アルキル - ヘテロアリール、および - NR^5 R^6 から選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換され；そして

n は 0、1、2、3、4 および 5 から選択されるか；または

R^3 および R^4 はそれらが結合する窒素原子と共に、1 またはそれ以上のヘテロ原子を含む 5 または 6 員環と場合により縮合されたヘテロシクリルから選択される基を形成することができ；ここで R^3 および R^4 の定義に用いられる 1 またはそれ以上のヘテロ原子を含む 5 または 6 員環と場合により縮合された上記ヘテロシクリルはハロゲン、ハロゲン化アルキル、アルキル、シアノ、ニトロ、アミノ、アミノ - アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルコキシ、ヒドロキシ、アルコキシ - アルキル、アルコキシ - アリール、アルコキシ - カルボニル、複素環式部分、アリール、アリール - アルキル、複素環式 - アルキル、ヒドロキシ - アルキル、ヘテロアリール、アルキル - ヘテロアリール、アリール - C_{1-6} アルキルおよび - NR^5 R^6 から選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換され、

10

ここで R^5 および R^6 の各々は水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル - C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{3-6} ヘテロシクリルおよび C_{3-6} ヘテロシクリル - C_{1-6} アルキルから独立して選択され；ここで R^5 および R^6 の定義に用いられる上記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル - C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{3-6} ヘテロシクリルおよび C_{3-6} ヘテロシクリル - C_{1-6} アルキルはハロゲン、シアノ、ニトロ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルおよびヒドロキシから選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換される。

20

【0090】

さらに別の形態において、本発明の特定の化合物は式 I B の化合物またはその医薬上許容しうる塩、ジアステレオマー、エナンチオマー、またはそれらの混合物であり、

式中、

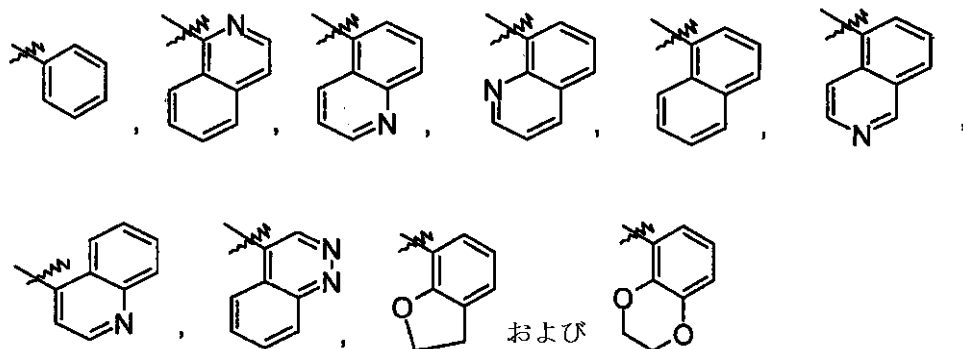
A は各々独立して CR^1 であり；

30

R^1 は水素、フルオロ、クロロ、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキル、ハロゲン化アルコキシ、およびハロゲン化アルキルから独立して選択され；

R^2 は

【化 16】



40

から選択され、ここで R^2 の定義に用いられる上記基はハロゲン、ハロゲン化アルキル、アルキル、ハロゲン化アルコキシ、アルキル - アルコキシ、ヒドロキシ - アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルキルアミノ、アミノ - アルキル、アルキル - アミノ - カルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、-ヘテロアリールアルキル - および - NR^5 R^6 から選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換され；

【0091】

50

R^3 は水素およびアルキルから選択され；

R^4 はアルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、アリーール、ヘテロアリーールおよびヘテロシクリルから選択され；ここで R^4 の定義に用いられる上記アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、アリーール、ヘテロアリーールおよびヘテロシクリルはハロゲン、ハロゲン化アルキル、アルキル、アルキル-カルボニル、シアノ、アミノ、アミノ-アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルコキシ、ヒドロキシ、アルコキシ-アルキル、アルコキシ-アリーール、アルコキシ-カルボニル、複素環式部分、アリーール、アリーール-アルキル、複素環式-アルキル、ヒドロキシ-アルキル、ヘテロアリーール、アルキル-ヘテロアリーール、および $-NR^5R^6$ から選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換され；そして

n は 0、1、2、3、4 および 5 から選択されるか；または

R^3 および R^4 はそれらが結合する窒素原子と共に、1 またはそれ以上のヘテロ原子を含む 5 または 6 員環と場合により縮合されたヘテロシクリルから選択される基を形成することができ；ここで R^3 および R^4 の定義に用いられる 1 またはそれ以上のヘテロ原子を含む 5 または 6 員環と場合により縮合された上記ヘテロシクリルはハロゲン、ハロゲン化アルキル、アルキル、シアノ、ニトロ、アミノ、アミノ-アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルコキシ、ヒドロキシ、アルコキシ-アルキル、アルコキシ-アリーール、アルコキシ-カルボニル、複素環式部分、アリーール、アリーール-アルキル、複素環式-アルキル、ヒドロキシ-アルキル、ヘテロアリーール、アルキル-ヘテロアリーール、アリーール- C_{1-6} アルキルおよび $-NR^5R^6$ から選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換され、

ここで R^5 および R^6 の各々は水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{3-6} ヘテロシクリルおよび C_{3-6} ヘテロシクリル- C_{1-6} アルキルから独立して選択され；ここで R^5 および R^6 の定義に用いられる上記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{3-6} ヘテロシクリルおよび C_{3-6} ヘテロシクリル- C_{1-6} アルキルはハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルおよびヒドロキシから選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換される。

【0092】

本発明の化合物が 1 つまたはそれ以上のキラル中心を含む場合、本発明の化合物は、エナンチオマーまたはジアステレオマーの形態またはラセミ混合物で存在し、そしてそれらとして単離することができることが理解される。本発明は、式 I、IA、IB または IC の化合物の、任意の可能なエナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体またはそれらの混合物を含む。本発明の化合物の光学活性な形態は、例えばラセミ体のキラルクロマトグラフ分離によって、光学活性な出発物質からの合成によって、または後に記載する手順に基づく不斉合成によって製造することができる。

【0093】

また、本発明の特定の化合物は、幾何異性体、例えばアルケンの E および Z 異性体として存在することが理解される。本発明は、式 I、IA、IB または IC の化合物の任意の幾何異性体を含む。さらに、本発明は、式 I、IA、IB または IC の化合物の互変異性体を包含することが理解される。

【0094】

また、本発明の特定の化合物は、非溶媒和形態と同様に溶媒和形態、例えば水和形態で存在することが理解される。さらに、本発明は、式 I、IA、IB または IC の化合物の全てのこのような溶媒和形態を包含することが理解される。

【0095】

また、式 I、IA、IB または IC の化合物の塩は、本発明の範囲内である。一般に、本発明の化合物の医薬上許容しうる塩は、当分野でよく知られた標準的な方法を用いて、

10

20

30

40

50

例えば十分に塩基性の化合物、例えばアルキルアミンを、生理学上許容しうるアニオンを提供するための適切な酸、例えばHClまたは酢酸と反応させることによって得ることができる。また、対応するアルカリ金属(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)の塩の製造は、水性媒体中で適切な酸性プロトンを持つ本発明の化合物、例えばカルボン酸またはフェノールを1当量のアルカリ金属またはアルカリ土類金属水酸化物またはアルコキシド(例えばエトキシドまたはメトキシド)、または適切に塩基性の有機アミン(例えばコリンまたはメグルミン)で処理し、その後の慣用の精製技術によって可能でありうる。

【0096】

一実施形態において、上記の式I、IA、IBまたはICの化合物は、その医薬上許容しうる塩または溶媒和物、特に酸付加塩、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩またはp-トルエンスルホン酸塩に転化することができる。

【0097】

この度、本発明者らは、本発明の化合物が、医薬として、特にモジュレーターまたはリガンド、例えばCB₁受容体のアゴニスト、部分アゴニスト、インバースアゴニストまたはアンタゴニストとして活性を有することを見出した。より詳しくは、本発明の化合物は、CB₁受容体のアゴニストとして活性を示し、そして特に種々の疼痛状態、例えば慢性疼痛、神経因性疼痛、急性疼痛、癌性疼痛、関節リウマチによって生じる疼痛、片頭痛、内臓痛、等を軽減する治療に有用である。しかしながら、このリストは網羅的なものとして解釈すべきではない。さらに、本発明の化合物は、CB₁受容体の機能不全があるかまたは関与する他の疾患状態に有用である。さらにまた、本発明の化合物は、癌、多発性硬化症、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、アルツハイマー病、不安障害、胃腸障害および心臓血管障害を治療するために使用することができる。

【0098】

本発明の化合物は、特に自己免疫疾患、例えば関節炎のための、皮膚移植、臓器移植および同様の外科的な必要性のための、膠原病、種々のアレルギーのための、抗腫瘍剤および抗ウイルス剤として使用するための免疫調節物質として有用である。

【0099】

本発明の化合物は、カンナビノイド受容体の退行変性または機能不全があるかまたはその範例に関与する疾患状態に有用である。これには、診断技術および画像診断用途、例えば陽電子射出断層撮影法(PET)における本発明の化合物の同位元素的に標識化されたバージョンの使用が含まれる。

【0100】

本発明の化合物は、下痢、うつ病、不安およびストレス関連の障害、例えば外傷後ストレス障害、パニック障害、全般性不安障害、社会恐怖および強迫性障害、尿失禁、早漏、種々の精神病、咳、肺水腫、種々の胃腸の障害、例えば胃食道逆流性疾患、便秘、機能性胃腸障害、例えば過敏性腸症候群および機能性消化不良、パーキンソン病および他の運動障害、外傷性脳損傷、卒中、心筋梗塞後の心保護、脊髄損傷およびアルコール、ニコチン、オピオイドおよび他の薬物乱用の治療を含む薬物中毒、および交感神経系の障害、例えば高血圧の治療に有用である。

【0101】

本発明の化合物は、全身麻酔およびモニター麻酔治療中に使用するための鎮痛剤として有用である。異なる性質の薬剤の組み合わせは、麻酔状態(例えば健忘症、痛覚脱失、筋弛緩および鎮静作用)を維持するために必要な効果のバランスを保つためにしばしば使用される。吸入麻酔剤、催眠剤、不安緩解剤、神経筋遮断薬およびオピオイドは、この組み合わせに含まれる。

【0102】

本発明の別の形態は、一過性下部食道括約筋弛緩(TLESRs)の阻害のため、したがって胃食道逆流性疾患(GERD)の治療または予防のための、式I、IA、IBまたはI

10

20

30

40

50

Cの化合物の使用である。逆流の原因となる主要なメカニズムは低緊張性(hypotonic)下部食道括約筋によると考えられた。しかし、例えばHollowayおよびDent (1990) Gastroenterol. Clin. N. Amer. 19, pp. 517 - 535は、ほとんどの逆流エピソードが一過性下部食道括約筋弛緩(TLESRs)、すなわち嚥下により引き起こされない弛緩の間に生じること示した。さらなる実施形態において、本発明による化合物は逆流の予防、吐き戻しの治療または予防、喘息の治療または予防、喉頭炎の治療または予防、肺病の治療または予防に、および成長障害の管理に有用である。

【0103】

本発明のさらに別の形態は、一過性下部食道括約筋弛緩の阻害のための、GERDの治療または予防のための、逆流の予防のための、吐き戻しの治療または予防のための、喘息の治療または予防のための、喉頭炎の治療または予防のための、肺病の治療または予防のための、および成長障害の治療のための、医薬の製造のための、式I、IA、IBまたはICの化合物の使用である。

10

【0104】

本発明の別の形態は、機能性胃腸障害、例えば機能性消化不良(FD)の治療または予防のための医薬の製造のための、式I、IA、IBまたはICの化合物の使用である。しかし、本発明の別の形態は、過敏性腸症候群(IBS)、例えば便秘型IBS、下痢型IBSまたは交代性排便型(alternating bowel movement predominant) IBSの治療または予防のための医薬の製造のための、式I、IA、IBまたはICの化合物の使用である。例示的過敏性腸症候群(IBS) および機能性胃腸障害、例えば機能性消化不良は、Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, Heaton KW, Irvine EJ, Mueller-Lissner SA. C. Functional Bowel Disorders and Functional Abdominal Pain. In: Drossman DA, Talley NJ, Thompson WG, Whitehead WE, Corazziari E, eds. Rome II: Functional Gastrointestinal Disorders: Diagnosis, Pathophysiology and Treatment. 2 ed. McLean, VA: Degnon Associates, Inc.; 2000:351 - 432 and Drossman DA, Corazziari E, Talley NJ, Thompson WG and Whitehead WE. Rome II: A multinational consensus document on Functional Gastrointestinal Disorders. Gut 45(Suppl.2), 111 - 1181.9 - 1 - 1999に例示される。

20

【0105】

また、上記議論された状態のいずれかを治療する医薬を製造するための上記式I、IA、IBまたはICの化合物のいずれかの使用は、本発明の範囲内にある。

30

【0106】

本発明のさらなる形態は、上記議論した状態のいずれかを患う被験者の治療方法であって、それによって、上記式I、IA、IBまたはICの化合物の有効量をこのような治療を必要とする患者に投与する。

【0107】

従って、本発明は、治療に使用するための上記定義された式I、IA、IBまたはICの化合物またはその医薬上許容しうる塩または溶媒和物を提供する。

【0108】

さらなる形態において、本発明は、治療に使用するための医薬の製造における上記定義された式I、IA、IBまたはICの化合物またはその医薬上許容しうる塩または溶媒和物の使用を提供する。

40

【0109】

本明細書の文脈において、反対の特定の指示がない限り、用語「治療」にはまた「予防」が含まれる。用語「治療の」および「治療上の」は、それに応じて解釈されるべきである。本発明の文脈における用語「治療」は、さらに、本発明の化合物の有効量を投与して既存の疾患状態、急性もしくは慢性、または再発状態のいずれかを緩和することを包含する。また、この定義には、再発状態を予防するための予防治療および慢性障害の継続治療が包含される。

【0110】

50

本発明の化合物は、治療、特にさまざまな疼痛状態の治療に有用であり、急性疼痛、慢性疼痛、神経因性疼痛、背痛、癌性疼痛および内臓痛が含まれるがこれらに限定されない。

【0111】

温血動物、例えばヒトの治療の使用において、本発明の化合物は、慣用の医薬組成物の形態で、経口、筋内、皮下、局所的、鼻腔内、腹膜内、胸腔内、静脈内、硬膜外、クモ膜下腔内、脳室内を含む任意の経路によっておよび関節への注射によって投与することができる。

【0112】

本発明の一実施形態において、投与経路は、経口、静脈内または筋内であることができる。

10

【0113】

用量は、投与経路、疾患の重さ、患者の年齢および体重、ならびに特定の患者に最も適切な個別の処方計画および用量レベルを決定する場合に主治医によって通常考慮される他の因子に左右される。

【0114】

本発明の化合物から医薬組成物を製造する際、不活性な医薬上許容しうる担体は、固体または液体のいずれであってもよい。固体形態の製剤には、散剤、錠剤、分散性顆粒剤、カプセル剤、カシェ剤および坐剤が含まれる。

【0115】

20

固形担体は、1つまたはそれ以上の物質であってもよく、それらは、希釈剤、着香剤、可溶化剤、滑沢剤、懸濁化剤、結合剤または錠剤崩壊剤として作用することもでき、また、カプセル化材料であってもよい。

【0116】

散剤では、担体は、微粉碎された固体であり、それは微粉碎された本発明の化合物、すなわち活性成分との混合物中に存在する。錠剤では、活性成分を、必要な結合性を有する担体と共に適切な比率で混合し、所望の形状およびサイズで成形する。

【0117】

坐剤組成物を製造するには、低融点のロウ、例えば脂肪酸グリセリドとカカオ脂の混合物を最初に溶融し、活性成分を、例えば攪拌によってその中に分散させる。次いで溶融した均質な混合物を都合のよい大きさの型中へ注ぎ、そして冷却して凝固させる。

30

【0118】

適切な担体は、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ラクトース、糖、ペクチン、デキストリン、デンプン、トラガカント、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、低融点のロウ、カカオ脂、等である。

【0119】

また、組成物なる用語は、カプセルを供給する担体としてカプセル化材料を用いた活性成分の製剤を含むものとし、その中で活性成分（他の担体と共にまたはなしで）は担体によって取り囲まれ、このようにしてこれと一体となっている。同様に、カシェ剤が含まれる。

40

【0120】

錠剤、散剤、カシェ剤およびカプセル剤は、経口投与に適した固体剤形として使用することができる。

【0121】

液体形態の組成物には、液剤、懸濁剤および乳剤が含まれる。例えば、活性化合物の滅菌水または水プロピレングリコール溶液は、非経口投与に適した液体製剤であることができる。また、液体組成物は、ポリエチレングリコール水溶液中の液剤中に処方することができる。

【0122】

経口投与のための水性液剤は、水中に活性成分を溶解し、所望により、適切な着色剤、

50

着香剤、安定剤および濃厚化剤を加えることによって製造することができる。経口使用のための水性懸濁剤は、微粉碎された活性成分を粘稠材料、例えば天然合成ゴム、樹脂、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよび医薬製剤の分野で知られている他の懸濁化剤と共に水中に分散させることによって製造することができる。

【0123】

投与方式に応じて、医薬組成物は、本発明の化合物0.05%~99%w(質量パーセント)、より好ましくは0.10~50%wを含むことが好ましく、全ての質量パーセントは、全組成物に基づく。

【0124】

本発明を実施するための治療上有効量は、個々の患者の年齢、体重および反応を含む、公知の基準を用いて決定することができ、当業者によって治療されるかまたは予防される疾患の範囲内で判断される。

10

【0125】

医薬を製造するための上記定義されたいずれかの式I、IA、IBまたはICの化合物の使用は、本発明の範囲内にある。

【0126】

また、疼痛の治療の医薬を製造するための式I、IA、IBまたはICのいずれかの化合物の使用は、本発明の範囲内にある。

【0127】

さらに、急性疼痛、慢性疼痛、神経因性疼痛、背痛、癌性疼痛および内臓痛が含まれるが、これらに限定されない種々の疼痛状態を治療する医薬を製造するための式I、IA、IBまたはICのいずれかの化合物の使用が提供される。

20

【0128】

本発明のさらなる形態は、上記状態のいずれかを患う被験者の治療方法であり、それによって上記式I、IA、IBまたはICの化合物の有効量を、このような治療を必要とする患者に投与する。

【0129】

さらに、式I、IA、IBまたはICの化合物またはその医薬上許容しうる塩を医薬上許容しうる担体と会合して含む医薬組成物が提供される。

【0130】

特に、治療のため、より詳しくは疼痛の治療のため、式I、IA、IBまたはICの化合物またはその医薬上許容しうる塩を、医薬上許容しうる担体と会合して含む医薬組成物が提供される。

30

【0131】

さらに、上記議論された状態のいずれかに使用するための式I、IA、IBまたはICの化合物またはその医薬上許容しうる塩を医薬上許容しうる担体と一緒にして含む医薬組成物が提供される。

【0132】

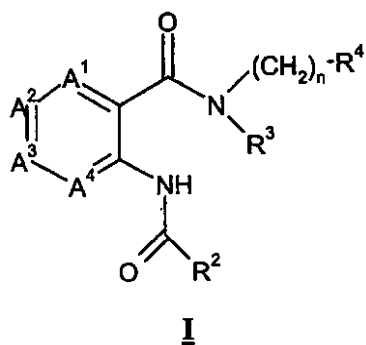
本発明の別の形態は、本発明の化合物の製造方法を提供する。

【0133】

本発明の一実施形態は式I

40

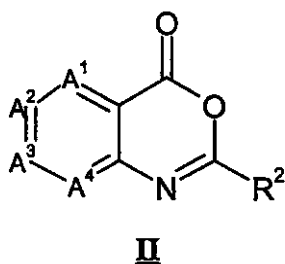
【化 1 7】



10

の化合物を製造する方法を提供し、当該方法は式 I I

【化 1 8】



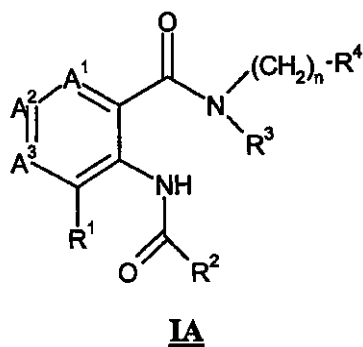
20

の化合物を $R^3 (CH_2)_n R^4 NH$ の化合物と、塩基、例えば DIPEA、溶媒、例えば DMF の存在下で反応させる工程を含み、ここで A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および n は上記で定義されるとおりである。

【0 1 3 4】

本発明の別の実施形態は式 I A

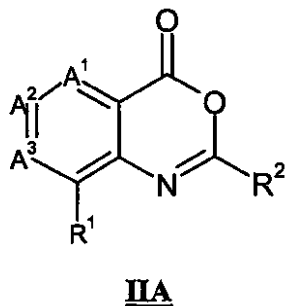
【化 1 9】



30

の化合物を製造する方法を提供し、当該方法は式 I I A

【化 2 0】



40

の化合物を $R^3 (CH_2)_n R^4 NH$ の化合物と、塩基、例えば DIPEA、溶媒、例えば DMF の存在下で反応させる工程を含み、ここで A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 R^2 、 R^3 、 R^4 およ

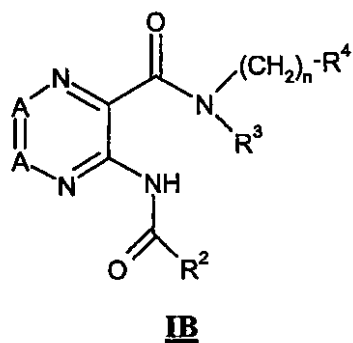
50

び n は上記で定義されるとおりである。

【 0 1 3 5 】

本発明の別の実施形態は式 I B

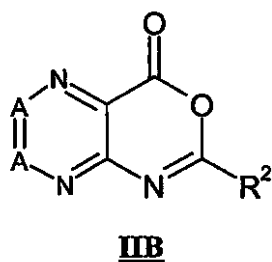
【 化 2 1 】



10

の化合物を製造する方法を提供し、当該方法は式 I I B

【 化 2 2 】



20

の化合物を $R^3(CH_2)_nR^4NH$ の化合物と、塩基、例えば DIPEA、溶媒、例えば DMF の存在下で反応させる工程を含み、ここで A、 R^2 、 R^3 、 R^4 および n は上記で定義されるとおりである。

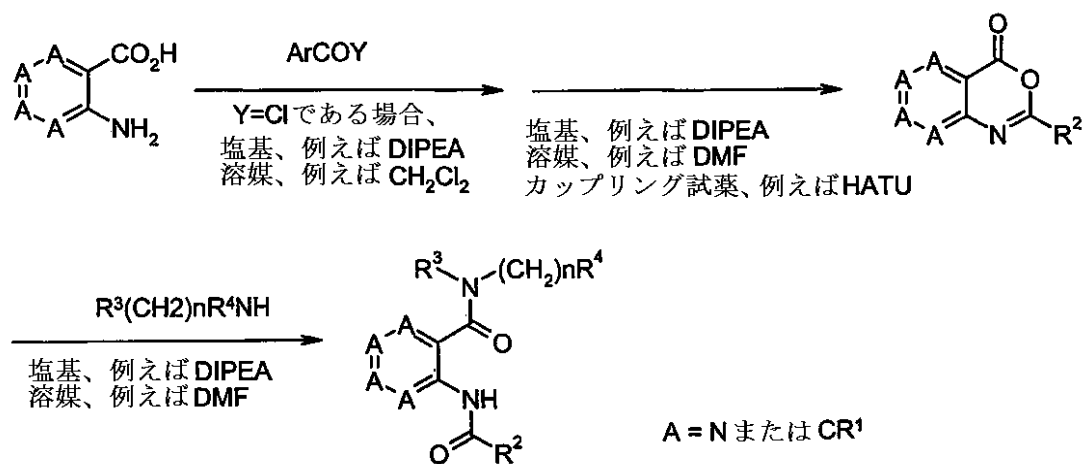
【 0 1 3 6 】

本発明の化合物はまた、スキーム 1 ~ 5 に示される合成経路にしたがって製造され得る。

30

スキーム 1 . 実施例の合成に用いられる合成経路

【 化 2 3 】

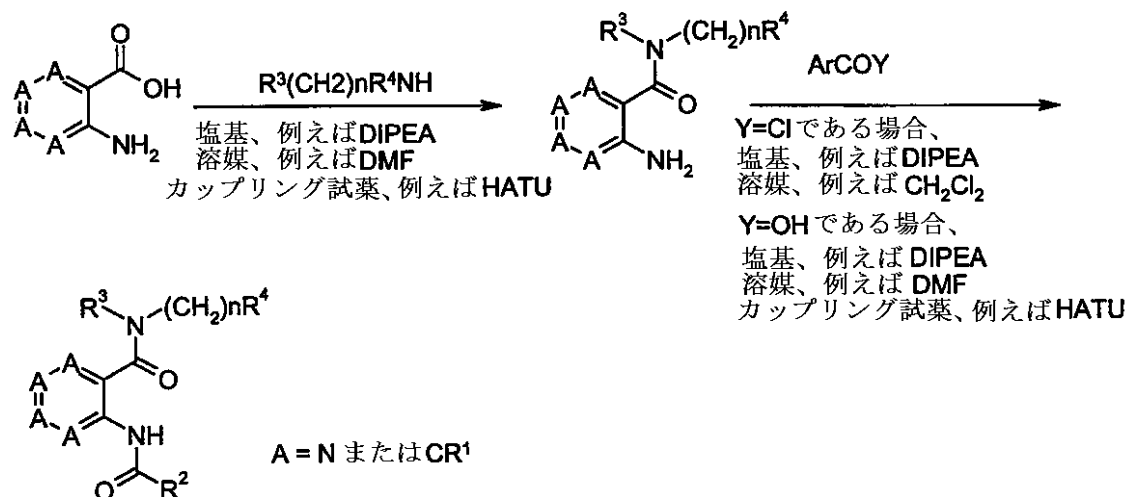


40

【 0 1 3 7 】

スキーム 2 . 実施例の合成に用いられる合成経路

【化 2 4】

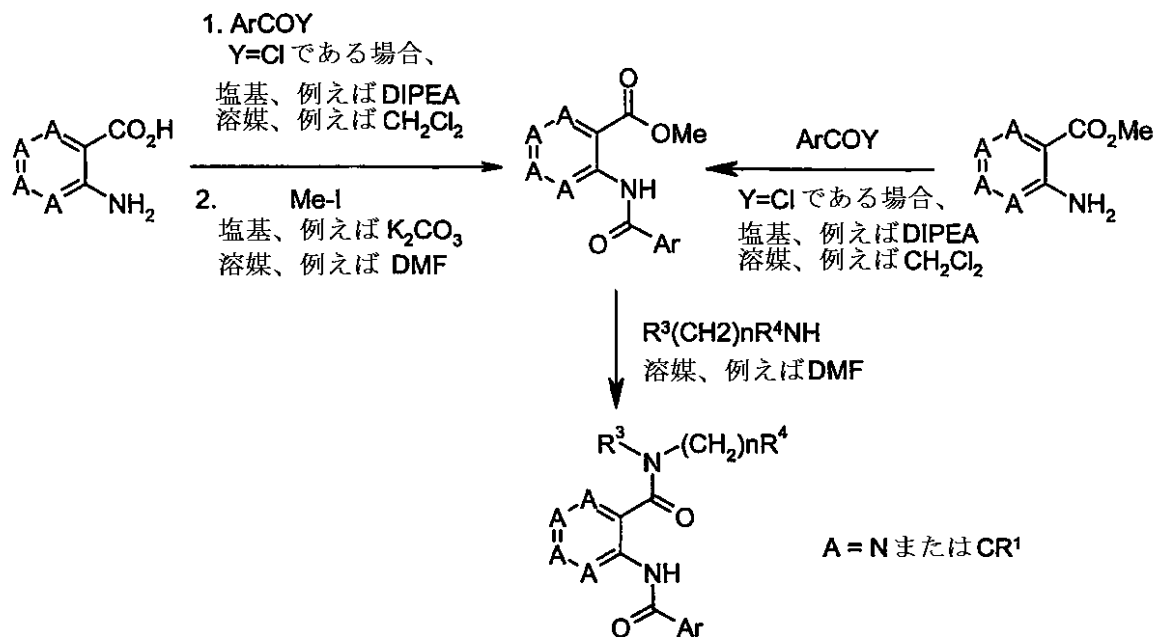


10

【 0 1 3 8】

スキーム 3 . 実施例の合成に用いられる合成経路

【化 2 5】



20

30

【 0 1 3 9】

スキーム 4 . 実施例の合成に用いられる合成経路

10

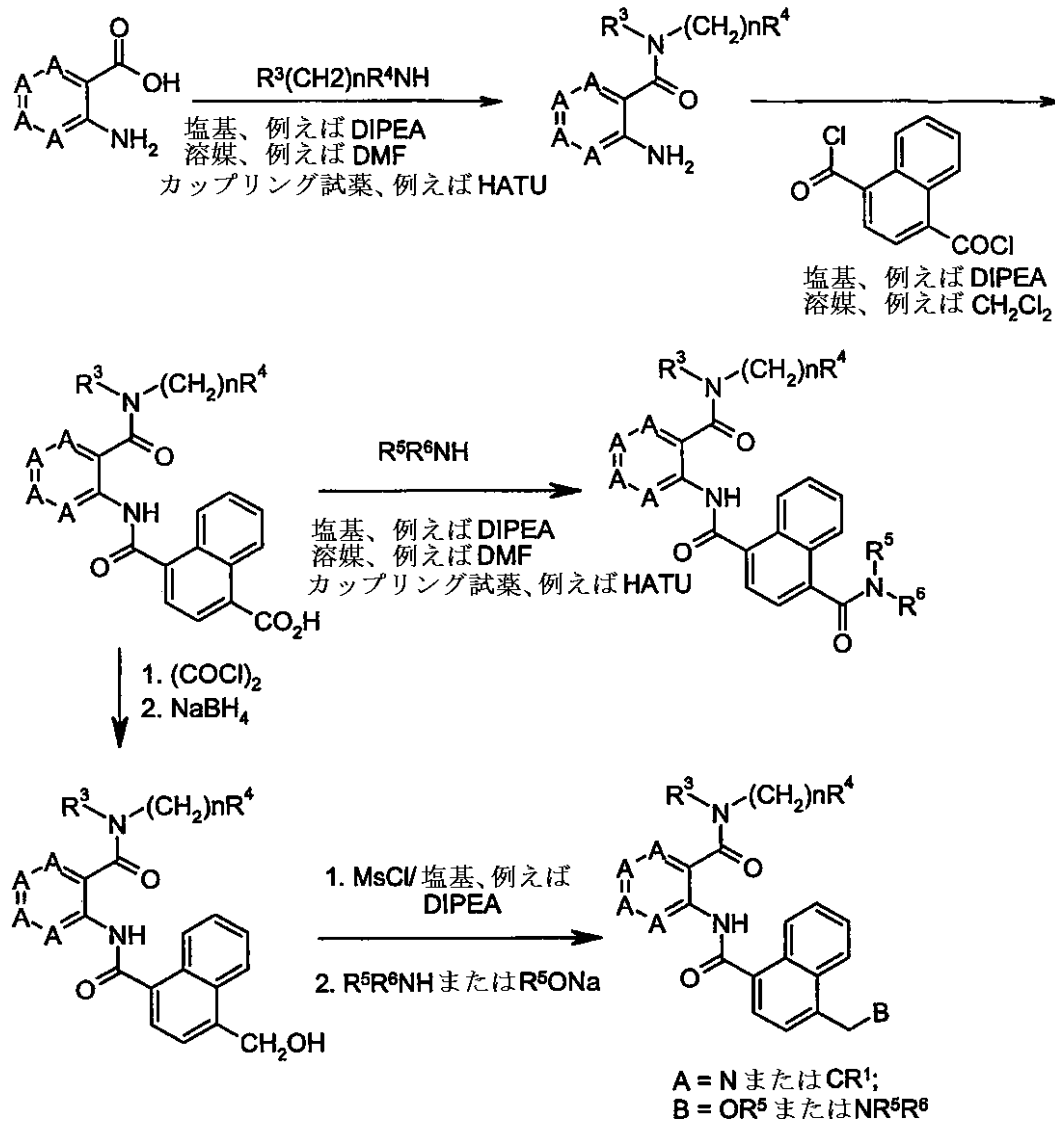


30

40

スキーム 5. 実施例の合成に用いられる合成経路

【化 2 7】



10

20

30

【0141】

生物学的評価

hCB₁およびhCB₂受容体の結合

Receptor BiologyからのヒトCB₁受容体(hCB₁)またはBioSignalからのヒトCB₂受容体(hCB₂)の膜を37℃で解凍し、25-ゲージブラントエンド型ニードルに3回通過させ、カンナビノイド結合緩衝液(50 mM トリス, 2.5 mM EDTA, 5 mM MgCl₂および0.5 mg/ml BSA 脂肪酸を含まない, pH 7.4)中で希釈し、そしてタンパク質の適量を含むアリコートに96穴プレート中に分配する。hCB₁およびhCB₂における本発明の化合物のIC₅₀は、最終容積300 μl中、ウェル当たり20000~25000 dpm(0.17~0.21 nM)で³H-CP55,940を用いて行った10点用量応答曲線から評価した。それぞれ0.2 μMのHU210の不存在下および存在下で合計および非特異的結合を測定した。プレートをうず巻き攪拌し、そして室温で60分間インキュベートし、洗浄緩衝液(50 mM トリス, 5 mM MgCl₂, 0.5 mg BSA pH 7.0)3 mLを用いてTomtecまたはPackardハーベスターを備えたUnifilter s GF/B(0.1% ポリエチレンイミン中に予め浸した)に通して濾過した。フィルタを55℃で1時間乾燥させた。MS-20シンチレーション液65 μl/ウェルを加えた後に放射活性(cpm)をTopCount (Packard)でカウントした。

40

【0142】

hCB₁およびhCB₂ GTP Sの結合

50

Receptor BiologyからのヒトCB₁受容体(hCB₁)またはヒトCB₂受容体 (BioSignal)の膜を37℃で解凍し、25-ゲージのプラントエンド型ニードルに3回通過させ、GTPγS結合緩衝液(50 mM Hepes, 20 mM NaOH, 100 mM NaCl, 1 mM EDTA, 5 mM MgCl₂, pH 7.4, 0.1% BSA)中に希釈した。本発明の化合物のEC₅₀およびE_{max}は、ウェル当たり適当な量の膜タンパクおよび100000~130000 dpmのGTPγS(0.11~0.14 nM)の入った300 μl中で行った10点用量応答曲線から評価した。刺激された結合の基底および最大を、それぞれ1 μM(hCB₂)または10 μM(hCB₁)のWin 55,212-2の不存在下および存在下で測定した。プレート中に分配する前に膜を56.25 μM(hCB₂)または112.5 μM(hCB₁) GDPで5分間プレインキューベートした(最終的に15 μM(hCB₂)または30 μM(hCB₁) GDP)。プレートをかき混ぜ、そして室温で60分間インキューベートし、洗浄緩衝液(50 mM トリス, 5 mM MgCl₂, 50 mM NaCl, pH 7.0)3 mlを用いてTomtecまたはPackardハーベスターを備えたUnifilters GF/B(水中に予め浸した)上で濾過した。フィルタを55℃で1時間乾燥させた。MS-20シンチレーション液65 μl/ウェルを加えた後に放射活性(cpm)をTopCount(Packard)でカウントした。アンタゴニスト逆反応研究は、(a)アゴニスト用量応答曲線を一定の濃度のアンタゴニストの存在下で行うか、または(b)アンタゴニスト用量応答曲線を一定の濃度のアゴニストの存在下で行ったことを除いて同じ方法で行った。

【0143】

上記アッセイに基づいて、特定の受容体に対する本発明の特定の化合物についての解離定数(K_i)を以下の式を用いて測定した：

$$K_i = IC_{50} / (1 + [rad] / K_d),$$

ここで、IC₅₀は、50%の置き換えが観察された本発明の化合物の濃度であり；

[rad]は、その時の標準または参照放射性リガンドの濃度であり；そして

K_dは、特定の受容体に対する放射性リガンドの解離定数である。

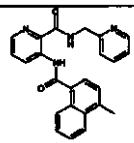
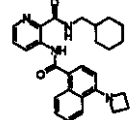
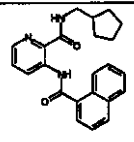
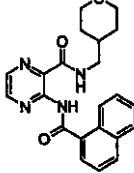
【0144】

上記のアッセイを用いて、本発明の特定の化合物についてのヒトCB₁受容体に対するK_iは、0.2~5000 nMの範囲にあることが測定された。本発明の特定の化合物についてのヒトCB₂受容体に対するK_iは、約4.5~4970 nMの範囲にあることが測定された。本発明の特定の化合物についてのヒトCB₁受容体に対するEC₅₀は、約1.5~2220 nMの範囲にあることが測定された。本発明の特定の化合物についてのヒトCB₁受容体に対するE_{max}は、約20~130%の範囲にあることが測定された。

【0145】

以下の表は、例示される化合物のいくつかについての特定の生物学的活性を示す。

【表 1】

化合物	構造	Ki (hCB1) (nM)	EC50 (hCB1) (nM)	Emax (hCB1) (%)
実施例 80		221	1227	75
実施例 171		57	217	71
実施例 13		12	46	105
実施例 43		181	907	112

10

20

【0146】

〔実施例〕

本発明は、さらに以下の実施例によってより詳細に説明される。この実施例では本発明の化合物が、製造され、精製され、分析されそして生物学的に試験される方法について記述されるが、これが本発明を制限するものとして解釈されないものとする。

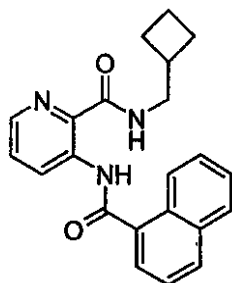
【0147】

実施例 1

N - (シクロブチルメチル) - 3 - [(1 - ナフタレニルカルボニル)アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド

30

【化 28】

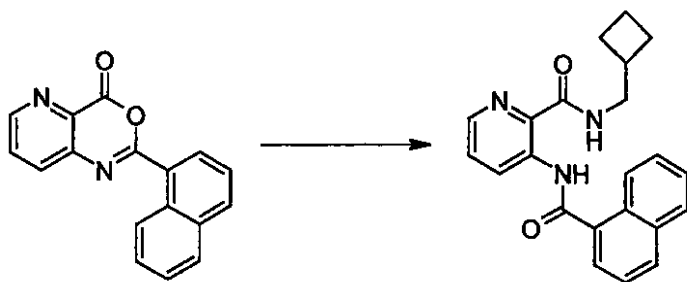


40

【0148】

工程 A . N - (シクロブチルメチル) - 3 - [(1 - ナフタレニルカルボニル)アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド

【化 2 9】

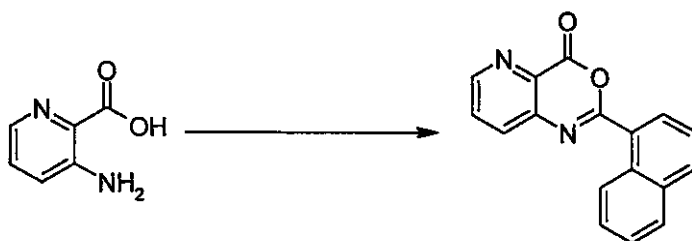


DMF (2 mL)中の2-(1-ナフタレニル)-H-ピリド[3,2-d][1,3]オキサジン-4-オン (100 mg, 0.365 mmol, その製造については工程Bを参照されたい)の溶液を0 のシクロブタンメチルアミン(0.1 mL, MeOH中の5.3 M, 0.53 mmol)で処理した。この混合物を18時間、室温で撹拌した。溶媒の蒸発後、残留物をHex/EtOAc (9:1)を用いてMPLCにより精製し、表題化合物(156 mg, 83%)を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 1.69 - 1.78 (m, 2 H), 1.81 - 1.91 (m, 2 H), 1.99 - 2.07 (m, 2 H), 2.51 - 2.62 (m, 1 H), 3.34 (d, J=7.03 Hz, 2 H), 7.52 - 7.59 (m, 4 H), 7.87 - 7.89 (m, 1 H), 7.92 - 7.96 (m, 1 H), 8.03 - 8.05 (m, 1 H), 8.30 - 8.35 (m, 1 H), 8.42 - 8.45 (m, 1 H), 9.27 (dd, J=8.59, 1.17 Hz, 1 H). MS (ESI) (M+H)⁺ 360.0. 分析. (C, H, N) C₂₂H₂₁N₃O₂+0.30CH₃OHについての計算値: C 72.58, H 6.06, N 11.39; 実験値 C 72.58, H 5.86, N 11.30.

【 0 1 4 9】

工程B. 2-(1-ナフタレニル)-H-ピリド[3,2-d][1,3]オキサジン-4-オン

【化 3 0】



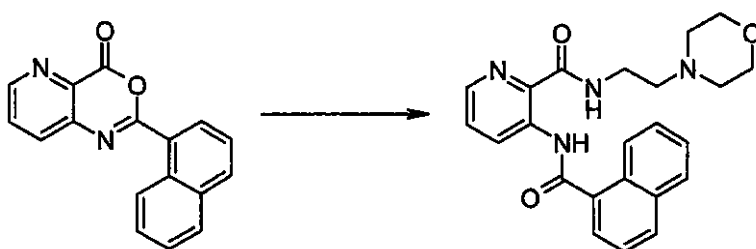
CH₂Cl₂ (2 mL)中の1-ナフタレンカルボニルクロライド(400 mg, 2.1 mmol)を0 のDMF (10 mL)中の3-アミノ-2-ピリジンカルボン酸(277 mg, 2.0 mmol)およびDIPEA (284 mg, 2.2 mmol)の溶液に添加した。この反応混合物を室温で一晩撹拌し、次いでDIPEA (284 mg, 2.2 mmol)およびHATU (837 g, 2.2 mmol)で処理した。1時間、室温で撹拌後、この反応混合物を50 で加熱し、工程Aで用いられる表題化合物を得た。MS (ESI) (M+H)⁺ 274.79.

【 0 1 5 0】

実施例 2

N-[2-(4-モルホリニル)エチル]-3-[(1-ナフタレニルカルボニル)アミノ]-2-ピリジンカルボキサミド

【化 3 1】



実施例 1 の工程 A の手順に従って、DIPEA (0.67 mL, 3.8 mmol)、2-(1-ナフタレニル

) - 4H - ピリド[3,2-d][1,3]オキサジン - 4 - オン(100 mg, 0.36 mmol)、および4 - モルホリンエタンアミン(0.15 mL, 1.17 mmol)を用い、逆相HPLCによる精製後、そのTFA塩として表題化合物 (68 mg, 47 %)を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 2.47 - 2.54 (m, 4 H), 2.60 (t, J=6.15 Hz, 2 H), 3.46 - 3.55 (m, 2 H), 3.73 - 3.75 (m, 4 H), 7.51 - 7.60 (m, 4 H), 7.89 - 7.92 (m, 2 H), 7.97 - 7.99 (m, 1 H), 8.31 (dd, J=4.39, 1.51 Hz, 1 H), 8.53 - 8.55 (m, 1 H), 8.72 - 8.78 (m, 1 H), 9.41 (dd, J=8.59, 1.51 Hz, 1 H), 12.80 - 12.86 (br s, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 405.0; C₂₃H₂₄N₄O₃ + 0.2 CH₃CN + 0.6 CF₃CO₂H + 0.7 H₂Oについての分析計算値: C, 59.85; H, 5.43; N, 11.92. 実験値: C, 59.75; H, 5.35; N, 11.90.

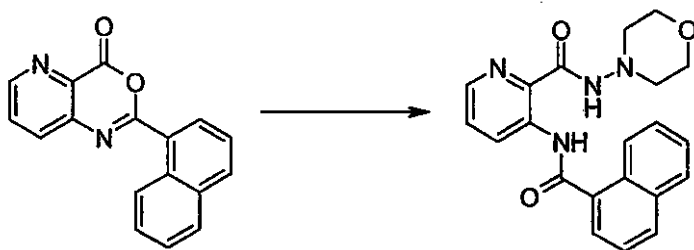
【0151】

10

実施例 3

N - 4 - モルホリニル - 3 - [(1 - ナフタレニルカルボニル)アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド

【化32】



20

実施例 1 の工程 A の手順に従って、DIPEA (0.67 mL, 3.8 mmol)、2 - (1 - ナフタレニル) - 4H - ピリド[3,2-d][1,3]オキサジン - 4 - オン(100 mg, 0.36 mmol)、および4 - モルホリンアミン(0.12 mL, 1.17 mmol)を用い、逆相HPLCによる精製後、そのTFA塩として表題化合物を得た(37 mg, 21 %).¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) 2.87 - 2.89 (m, 4 H), 3.74 - 3.77 (m, 4 H), 7.54 - 7.64 (m, 4 H), 7.90 - 7.92 (m, 1 H), 7.95 - 7.97 (m, 1 H), 8.05 - 8.07 (m, 1 H), 8.37 (dd, J=4.49, 1.37 Hz, 1 H), 8.42 - 8.44 (m, 1 H), 9.28 (dd, J=8.59, 1.37 Hz, 1 H), 12.65 (br s, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 377.0; C₂₁H₂₀N₄O₃ + 0.2 H₂Oについての分析計算値: C, 66.37; H, 5.41; N, 14.74. 実験値: C, 66.46; H, 5.35; N, 14.63.

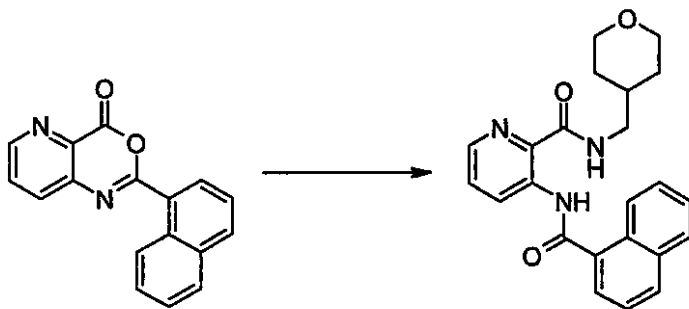
30

【0152】

実施例 4

3 - [(1 - ナフタレニルカルボニル)アミノ] - N - [(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メチル] - 2 - ピリジンカルボキサミド

【化33】



40

実施例 1 の工程 A の手順に従って、2 - (1 - ナフタレニル) - 4H - ピリド[3,2-d][1,3]オキサジン - 4 - オン(122 mg, 0.446 mmol)およびテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - メタンアミン(62 mg, 0.535 mmol)を用い、表題化合物を得た(139 mg, 90 %).¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 0.98 (m, 2H), 1.23 (m, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.76 (m, 5H), 3.25 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 7.54 (m, 4H), 7.90 (m, 2H), 7.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.28 (dd, J

50

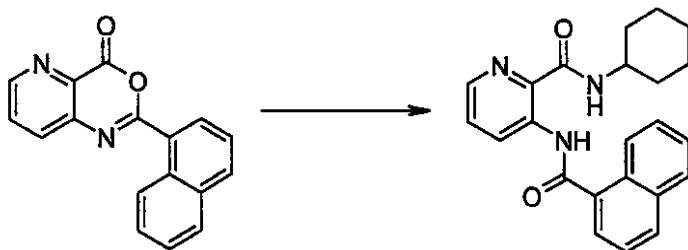
= 8.4, 1.6 Hz, 1H), 8.53 (m, 2H), 9.41 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 12.87 (s, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ = 390.2; C₂₃H₂₃N₃O₃ についての分析計算値: C, 70.93; H, 5.95; N, 10.79. 実験値: C, 70.82; H, 5.92; N, 10.64.

【0153】

実施例 5

N - シクロヘキシル - 3 - [(1 - ナフタレニルカルボニル)アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド

【化34】



10

実施例 1 の工程 A の手順に従って、DIPEA (1.02 mL, 5.8 mmol)、2 - (1 - ナフタレニル) - 4H - ピリド[3,2 - d][1,3]オキサジン - 4 - オン(150 mg, 0.55 mmol)、およびシクロヘキシルアミン(0.19 mL, 1.65 mmol)を用い、逆相HPLCによる精製後、そのTFA塩として表題化合物を得た(68 mg, 33 %). ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) 1.18 - 1.43 (m, 5 H), 1.59 - 1.66 (m, 1 H), 1.74 - 1.90 (m, 4 H), 3.74 - 3.81 (m, 1 H), 7.54 - 7.61 (m, 4 H), 7.89 - 7.91 (m, 1 H), 7.94 - 7.97 (m, 1 H), 8.05 - 8.07 (m, 1 H), 8.35 (dd, J=4.49, 1.46 Hz, 1 H), 8.43 - 8.45 (m, 1 H), 9.29 (dd, J=8.59, 1.46 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 374.0; C₂₃H₂₃N₃O₂ についての分析計算値: C, 73.97; H, 6.21; N, 11.25. 実験値: C, 74.14; H, 6.30; N, 11.33.

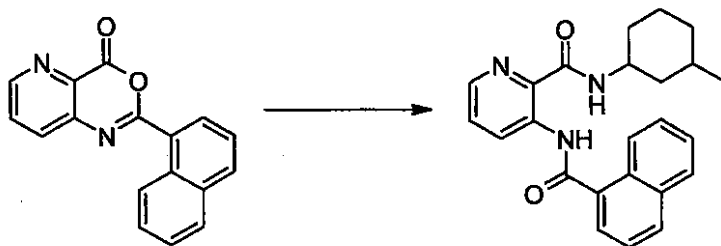
20

【0154】

実施例 6

N - (3 - メチルシクロヘキシル) - 3 - [(1 - ナフタレニルカルボニル)アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド

【化35】



30

実施例 1 の工程 A の手順に従って、2 - (1 - ナフタレニル) - 4H - ピリド[3,2 - d][1,3]オキサジン - 4 - オン(100 mg, 0.36 mmol)、および3 - メチルシクロヘキシルアミン(0.3 mL, 2.2 mmol)を用い、逆相HPLCによる精製後、そのTFA塩として表題化合物を得た(24 mg, 13 %). ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) 0.82 - 1.04 (m, 5 H), 1.19 - 1.79 (m, 6 H), 1.87 - 1.92 (m, 1 H), 3.74 - 3.81 (m, 1 H), 7.54 - 7.63 (m, 4 H), 7.91 (dd, J=7.03, 1.17 Hz, 1 H), 7.94 - 7.98 (m, 1 H), 8.05 - 8.08 (m, 1 H), 8.34 - 8.37 (m, 1 H), 8.43 - 8.45 (m, 1 H), 9.27 - 9.31 (m, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 388.0; C₂₄H₂₅N₃O₂ + 0.2 C₄H₉OH + 0.1 H₂O についての分析計算値: C, 73.46; H, 6.62; N, 10.62. 実験値: C, 73.47; H, 6.46; N, 10.48.

40

【0155】

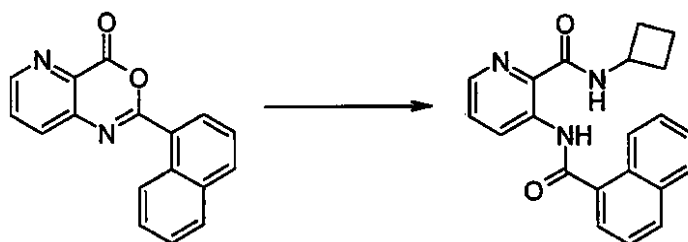
実施例 7

N - シクロブチル - 3 - [(1 - ナフタレニルカルボニル)アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド

50

ド

【化 3 6】



10

実施例 1 の工程 A の手順に従って、2-(1-ナフタレニル)-4H-ピリド[3,2-d][1,3]オキサジン-4-オン(100 mg, 0.36 mmol)、およびシクロブチルアミン(0.2 mL, 2.16 mmol)を用い、逆相HPLCによる精製後、そのTFA塩として表題化合物を得た(20 mg, 12%)。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) 1.71 - 1.80 (m, 2 H), 2.07 - 2.18 (m, 2 H), 2.27 - 2.34 (m, 2 H), 4.38 - 4.47 (m, 1 H), 7.54 - 7.63 (m, 4 H), 7.89 - 7.91 (m, 1 H), 7.94 - 7.98 (m, 1 H), 8.06 - 8.08 (m, 1 H), 8.38 (dd, J=4.49, 1.32 Hz, 1 H), 8.42 - 8.44 (m, 1 H), 9.29 (dd, J=8.49, 1.32 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 346.0; C₂₁H₁₉N₃O₂ + 0.1 H₂Oについての分析計算値: C, 72.65; H, 5.57; N, 12.10. 実験値: C, 72.63; H, 5.65; N, 12.02.

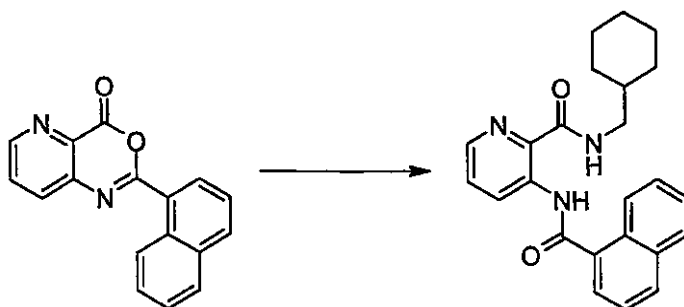
20

【 0 1 5 6】

実施例 8

N-(シクロヘキシルメチル)-3-[(1-ナフタレニルカルボニル)アミノ]-2-ピリジンカルボキサミド

【化 3 7】



30

実施例 1 の工程 A の手順に従って、2-(1-ナフタレニル)-4H-ピリド[3,2-d][1,3]オキサジン-4-オン(129 mg, 0.47 mmol)、およびシクロヘキサンメチルアミン(261 mg, 2.3 mmol)を用い、表題化合物を得た(172 mg, 95%)。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) 0.90 - 1.00 (m, 2 H), 1.13 - 1.28 (m, 3 H), 1.52 - 1.75 (m, 6 H), 3.16 (d, J=6.83 Hz, 2 H), 7.55 - 7.61 (m, 4 H), 7.88 - 7.90 (m, 1 H), 7.94 - 7.96 (m, 1 H), 8.05 - 8.07 (m, 1 H), 8.36 (dd, J=4.49, 1.56 Hz, 1 H), 8.41 - 8.43 (m, 1 H), 9.29 (dd, J=8.59, 1.37 Hz, 1 H). MS (ESI) (M+H)⁺ = 388.0

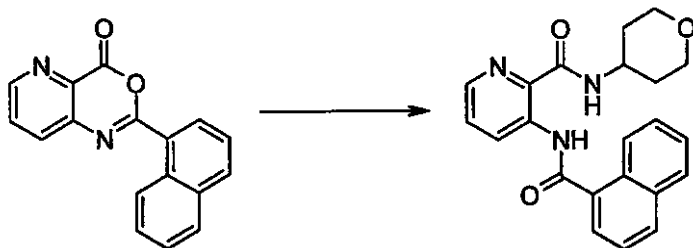
40

【 0 1 5 7】

実施例 9

3-[(1-ナフタレニルカルボニル)アミノ]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-ピリジンカルボキサミド

【化 3 8】



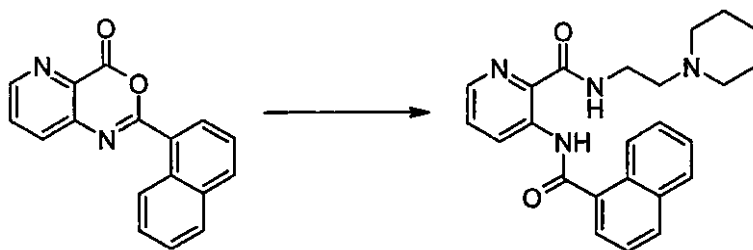
実施例 1 の工程 A の手順に従って、DIPEA (0.2 mL, 1.08 mmol)、2 - (1 - ナフタレニル) - 4H - ピリド[3,2 - d][1,3]オキサジン - 4 - オン(100 mg, 0.36 mmol)、および 4 - テトラヒドロピランアミン(109 mg, 1.08 mmol)を用い、逆相 HPLC による精製後、その TFA 塩として表題化合物を得た(33 mg, 18 %). ^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) 1.63 - 1.73 (m, 2 H), 1.81 - 1.88 (m, 2 H), 3.44 - 3.50 (m, 2 H), 3.90 - 3.96 (m, 2 H), 3.98 - 4.07 (m, 1 H), 7.56 - 7.62 (m, 3 H), 7.88 - 7.90 (m, 1 H), 7.93 - 7.97 (m, 1 H), 8.05 - 8.07 (m, 1 H), 8.36 (dd, $J=4.49, 1.17$ Hz, 1 H), 8.40 - 8.45 (m, 1 H), 9.28 (dd, $J=8.59, 1.17$ Hz, 1 H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 376.3; $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3 + 0.2 \text{ CH}_3\text{OH}$ についての分析計算値: C, 69.83; H, 5.75; N, 11.00. 実験値: C, 69.87; H, 5.57; N, 10.93.

【 0 1 5 8】

実施例 10

3 - [(1 - ナフタレニルカルボニル)アミノ] - N - [2 - (1 - ピペリジニル)エチル] - 2 - ピリジンカルボキサミド

【化 3 9】



実施例 1 の工程 A の手順に従って、DIPEA (0.4 mL, 2.2 mmol)、2 - (1 - ナフタレニル) - 4H - ピリド[3,2 - d][1,3]オキサジン - 4 - オン(200 mg, 0.73 mmol)、および 1 - (2 - アミノエチル)ピペリジン(0.32 mL, 2.2 mmol)を用い、逆相 HPLC による精製後、その TFA 塩として表題化合物を得た(122 mg, 38 %). ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) 1.22 - 1.85 (m, 7 H), 2.81 - 2.96 (m, 2 H), 3.53 - 3.78 (m, 5 H), 7.49 - 7.66 (m, 4 H), 7.86 - 7.94 (m, 2 H), 8.04 (d, $J=7.22$ Hz, 1 H), 8.34 - 8.41 (m, 2 H), 9.20 (d, $J=7.62$ Hz, 1 H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 403.3.

【 0 1 5 9】

実施例 11

N - (2 - ヒドロキシプロピル) - 3 - [(1 - ナフタレニルカルボニル)アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド

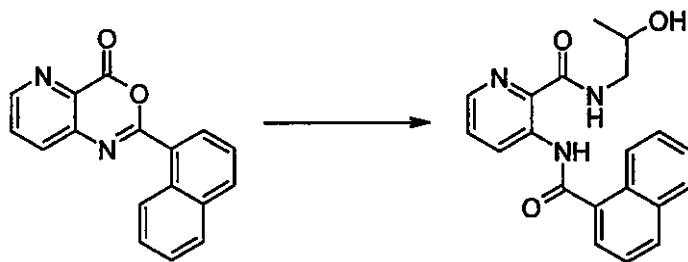
10

20

30

40

【化 4 0】



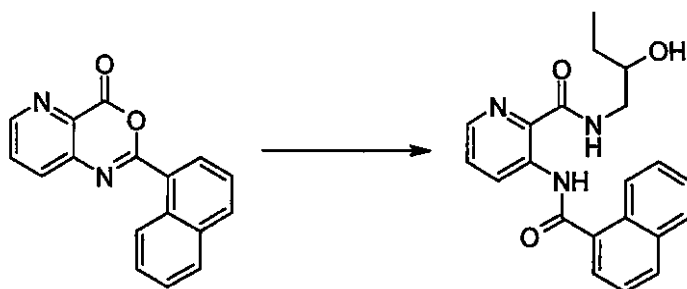
実施例 1 の工程 A の手順に従って、DIPEA (0.1 mL, 1.1 mmol)、2 - (1 - ナフタレニル) - 4H - ピリド [3,2 - d] [1,3] オキサジン - 4 - オン (100 mg, 0.36 mmol)、および 1 - アミノ - 2 - プロパノール (0.2 mL, 2.2 mmol) を用い、逆相 HPLC による精製後、その TFA 塩として表題化合物を得た (78 mg, 47 %)。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) 1.14 (d, J=6.25 Hz, 3 H), 3.23 (dd, J=13.57, 7.32 Hz, 1 H), 3.40 (dd, J=13.57, 4.20 Hz, 1 H), 3.86 - 3.92 (m, 1 H), 7.52 - 7.61 (m, 4 H), 7.89 (dd, J=7.03, 1.17 Hz, 1 H), 7.92 - 7.96 (m, 1 H), 8.05 (d, J=8.40 Hz, 1 H), 8.35 (dd, J=4.49, 1.56 Hz, 1 H), 8.41 - 8.43 (m, 1 H), 9.28 (dd, J=8.59, 1.56 Hz, 1 H), 12.90 (d, J=9.96 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 350.3; C₂₀H₁₉N₃O₃ + 0.1 CF₃COOH についての分析計算値: C, 67.25; H, 5.34; N, 11.65. 実験値: C, 67.39; H, 5.45; N, 11.52.

【 0 1 6 0】

実施例 12

N - (2 - ヒドロキシブチル) - 3 - [(1 - ナフタレニルカルボニル)アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド

【化 4 1】



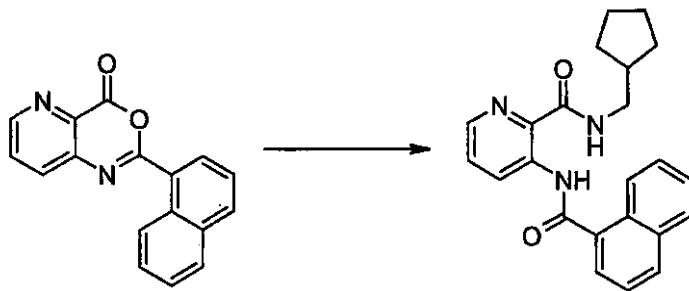
実施例 1 の工程 A の手順に従って、DIPEA (0.1 mL, 1.1 mmol)、2 - (1 - ナフタレニル) - 4H - ピリド [3,2 - d] [1,3] オキサジン - 4 - オン (100 mg, 0.36 mmol)、および 1 - アミノ - 2 - ブタノール (96 mg, 1.1 mmol) を用い、逆相 HPLC による精製後、その TFA 塩として表題化合物を得た (38 mg, 22 %)。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) 0.93 (t, J=7.42 Hz, 3 H), 1.38 - 1.53 (m, 2 H), 3.22 (dd, J=13.67, 7.62 Hz, 1 H), 3.46 (dd, J=13.67, 3.91 Hz, 1 H), 3.58 - 3.64 (m, 1 H), 7.52 - 7.61 (m, 4 H), 7.88 (dd, J=7.03, 1.17 Hz, 1 H), 7.92 - 7.95 (m, 1 H), 8.04 - 8.06 (m, 1 H), 8.35 (dd, J=4.49, 1.56 Hz, 1 H), 8.40 - 8.43 (m, 1 H), 9.28 (dd, J=8.59, 1.56 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 364.2; C₂₁H₂₁N₃O₃ + 0.4 CF₃COOH + 0.1 H₂O についての分析計算値: C, 63.73; H, 5.30; N, 10.23. 実験値: C, 63.75; H, 5.25; N, 9.99.

【 0 1 6 1】

実施例 13

N - (シクロペンチルメチル) - 3 - [(1 - ナフタレニルカルボニル)アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド

【化 4 2】



10

実施例 1 の工程 A の手順に従って、DIPEA (0.2 mL, 1.1 mmol)、2-(1-ナフタレニル)-4H-ピリド[3,2-d][1,3]オキサジン-4-オン(100 mg, 0.36 mmol)、およびシクロペンタンメチルアミン(0.33 mL, 1.1 mmol)を用い、逆相HPLCによる精製後、そのTFA塩として表題化合物を得た(52 mg, 29 %). ^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) 1.16 - 1.24 (m, 2 H), 1.45 - 1.63 (m, 4 H), 1.66 - 1.74 (m, 2 H), 2.05 - 2.17 (m, 1 H), 3.20 - 3.23 (m, 2 H), 7.49 - 7.56 (m, 4 H), 7.86 (dd, $J=7.03$, 0.98 Hz, 1 H), 7.89 - 7.93 (m, 1 H), 8.00 - 8.02 (m, 1 H), 8.29 (dd, $J=4.49$, 1.46 Hz, 1 H), 8.40 - 8.44 (m, 1 H), 9.01 - 9.07 (m, 1 H), 9.23 (dd, $J=8.59$, 1.46 Hz, 1 H), 12.89 - 12.93 (br.s, 1 H); MS (ESI) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 374.2; $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2 + 0.2 \text{ H}_2\text{O}$ についての分析計算値: C, 73.27; H, 6.26; N, 11.14. 実験値: C, 74.10; H, 6.19; N, 11.08.

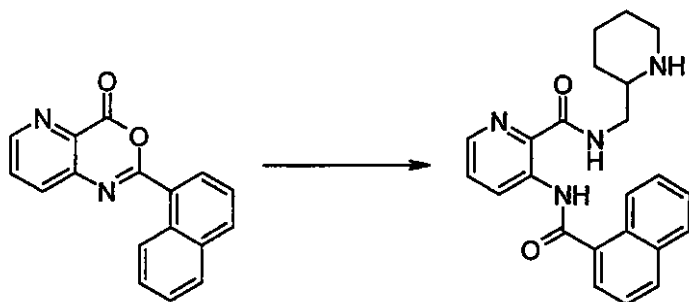
20

【0 1 6 2】

実施例 14

3-[(1-ナフタレニルカルボニル)アミノ]-N-(2-ピペリジニルメチル)-2-ピリジンカルボキサミド

【化 4 3】



30

実施例 1 の工程 A の手順に従って、2-(1-ナフタレニル)-4H-ピリド[3,2-d][1,3]オキサジン-4-オン(100 mg, 0.36 mmol)、および2-(アミノメチル)ピペリジン(250 mg, 2.2 mmol)を用い、逆相HPLCによる精製後、そのTFA塩として表題化合物を得た(14 mg, 8 %). ^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) 1.43 - 1.64 (m, 3 H), 1.73 - 1.95 (m, 3 H), 2.80 - 2.86 (m, 1 H), 3.20 - 3.22 (m, 2 H), 3.48 - 3.67 (m, 2 H), 7.53 - 7.58 (m, 3 H), 7.63 (dd, $J=8.59$, 4.49 Hz, 1 H), 7.88 (dd, $J=7.23$, 1.17 Hz, 1 H), 7.93 - 7.97 (m, 1 H), 8.04 - 8.06 (m, 1 H), 8.39 (dd, $J=4.49$, 1.37 Hz, 1 H), 8.40 - 8.43 (d, 1 H), 9.27 (dd, $J=8.59$, 1.37 Hz, 1 H); MS (ESI) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 389.2.

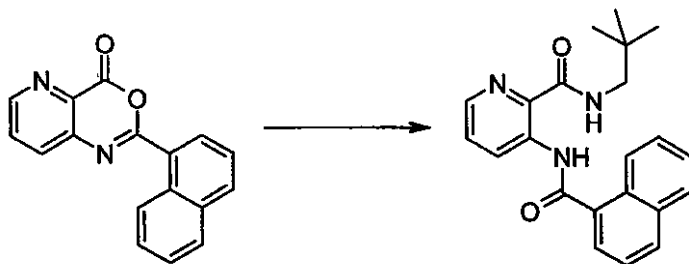
40

【0 1 6 3】

実施例 15

N-(2,2-ジメチルプロピル)-3-(1-ナフトイルアミノ)ピリジン-2-カルボキサミド

【化 4 4】



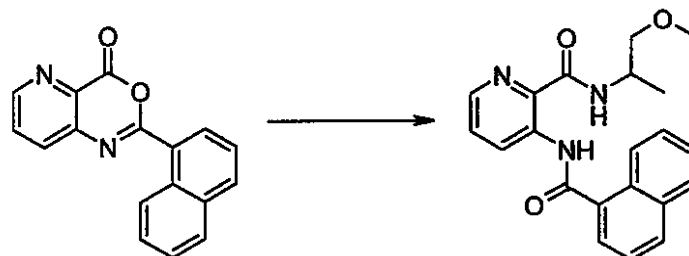
実施例 1 の工程 A の手順に従って、2 - (1 - ナフタレニル) - 4H - ピリド[3,2 - d][1,3] オキサジン - 4 - オン (100 mg, 0.36 mmol)、および (2,2 - ジメチルプロピル) アミン (174 mg, 2.0 mmol) を用い、逆相 HPLC による精製後、その TFA 塩として表題化合物を得た (49 mg, 29 %). ^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) 0.95 (s, 9H), 3.18 (s, 2H), 7.58 (m, 4H), 7.90 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.97 (m, 1H), 8.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.39 (m, 1H), 8.44 (m, 1H), 9.31 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 362.0.

【 0 1 6 4 】

実施例 16

N - (2 - メトキシ - 1 - メチルエチル) - 3 - (1 - ナフトイルアミノ)ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化 4 5】



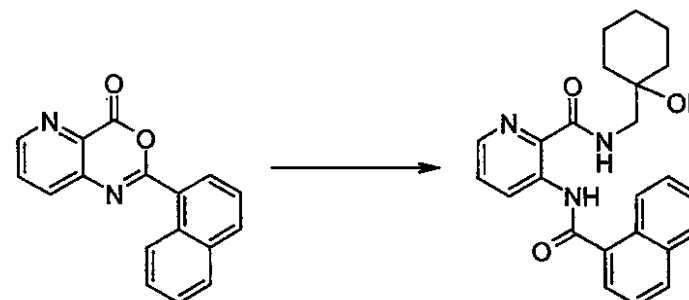
実施例 1 の工程 A の手順に従って、2 - (1 - ナフタレニル) - 4H - ピリド[3,2 - d][1,3] オキサジン - 4 - オン (100 mg, 0.36 mmol)、および (2 - メトキシ - 1 - メチルエチル) アミン (178 mg, 2.0 mmol) を用い、逆相 HPLC による精製後、その TFA 塩として表題化合物を得た (56 mg, 33 %). ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) 1.28 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 4.24 (m, 1H), 7.54 (m, 4H), 7.89 (m, 2H), 7.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.29 (m, 1H), 8.53 (m, 2H), 9.40 (dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 1H), 12.84 (s, 1H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 364.0.

【 0 1 6 5 】

実施例 17

N - [(1 - ヒドロキシシクロヘキシル)メチル] - 3 - (1 - ナフトイルアミノ)ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化 4 6】



実施例 1 の工程 A の手順に従って、DIPEA (129 mg, 1.0 mmol)、2 - (1 - ナフタレニル) 50

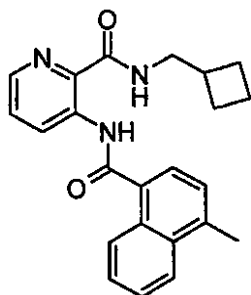
- 4H - ピリド[3,2-d][1,3]オキサジン - 4 - オン(100 mg, 0.36 mmol)、および1 - (アミノメチル)シクロヘキサノール(129 mg, 1.0 mmol)を用い、逆相HPLCによる精製後、そのTFA塩として表題化合物を得た(29 mg, 16 %). ^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) 1.13 - 1.30 (m, 1 H), 1.37 (d, $J=10.15$ Hz, 9 H), 3.28 (s, 2 H), 7.39 - 7.61 (m, 4 H), 7.78 - 7.85 (m, 1 H), 7.85 - 7.93 (m, 1 H), 7.98 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H), 8.29 (dd, $J=4.49$, 1.37 Hz, 1 H), 8.32 - 8.39 (m, 1 H), 9.22 (dd, $J=8.59$, 1.37 Hz, 1 H); MS (ESI) ($M+H$) $^+$ 404.0.

【0166】

実施例 18

N - (シクロブチルメチル) - 3 - [[(4 - メチル - 1 - ナフタレニル)カルボニル]アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド 10

【化 4 7】

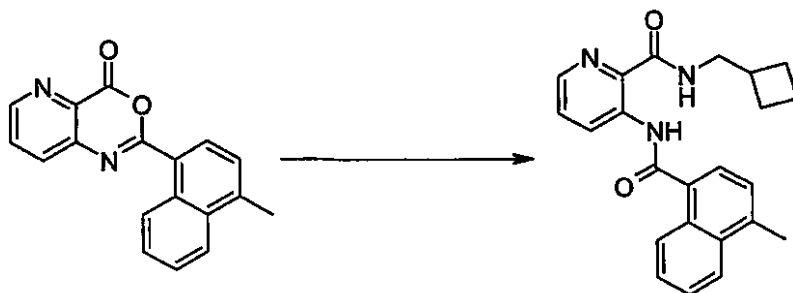


20

【0167】

工程 A. N - (シクロブチルメチル) - 3 - [[(4 - メチル - 1 - ナフタレニル)カルボニル]アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド

【化 4 8】



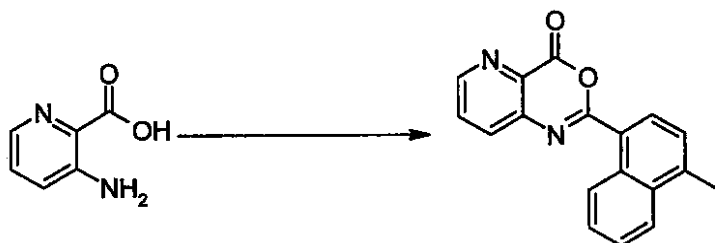
30

実施例 1 の工程 A の手順に従って、2 - (4 - メチル - 1 - ナフタレニル) - 4H - ピリド[3,2-d][1,3]オキサジン - 4 - オン(130 mg, 0.45 mmol, その製造については工程 B を参照されたい)およびシクロブチルメチルアミン(0.5 mL, MeOH中の5.3 M, 2.5 mmol)を用い、表題化合物を得た(105 mg, 72%). ^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) 1.77 (m, 2 H), 1.87 (m, 2 H), 2.05 (m, 2 H), 2.60 (m, 1 H), 2.76 (s, 3 H), 3.37 (d, $J=7.03$ Hz, 2 H), 7.46 (d, $J=7.23$ Hz, 1 H), 7.59 (m, 3 H), 7.80 (d, $J=7.23$ Hz, 1 H), 8.14 (m, 1 H), 8.36 (dd, $J=4.49$, 1.37 Hz, 1 H), 8.46 (m, 1 H), 9.29 (dd, $J=8.59$, 1.37 Hz, 1 H). MS (ESI) ($M+H$) $^+$ = 374.0. 40

【0168】

工程 B. 2 - (4 - メチル - 1 - ナフタレニル) - 4H - ピリド[3,2-d][1,3]オキサジン - 4 - オン

【化 4 9】



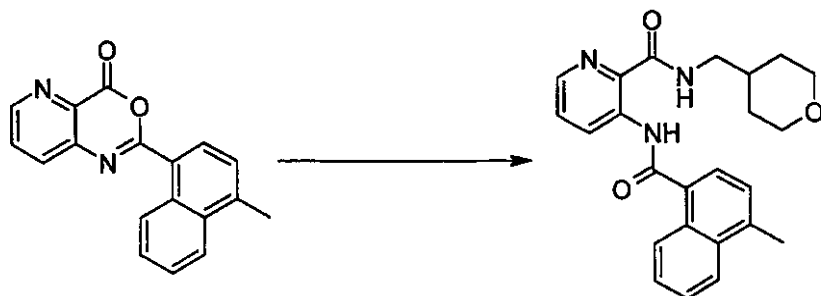
実施例 1 の工程 B の手順に従って、 CH_2Cl_2 (10 mL) および DIPEA (1.25 mL, 7.2 mmol) 中の 3 - アミノ - 2 - ピリジンカルボン酸 (414 mg, 3.0 mmol) の懸濁液を 4 - メチル - 1 - ナフタレンカルボニル酸 (carbonylic acid) (590 mg, 3.17 mmol) とチオニルクロライド (4.11 g, 35 mmol) から製造された 4 - メチル - 1 - ナフタレンカルボニルクロライドで、次いで DMF (10 mL) 中の HATU (1.25 g, 3.3 mmol) で処理した。表題化合物を形成し、そして工程 A で直接用いた。

【 0 1 6 9】

実施例 19

3 - [[(4 - メチル - 1 - ナフタレニル) カルボニル] アミノ] - N - [(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) メチル] - 2 - ピリジンカルボキサミド

【化 5 0】



実施例 1 の工程 A の手順に従って、2 - (4 - メチル - 1 - ナフタレニル) - 4H - ピリド [3, 2 - d] [1, 3] オキサジン - 4 - オン (108 mg, 0.375 mmol) および テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - メタンアミン (122 mg, 1.06 mmol) を用い、表題化合物を得た (75 mg, 49%)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 1.26 (dd, $J=11.91, 4.49$ Hz, 1 H), 1.33 (dd, $J=11.9, 4.5$ Hz, 1 H), 1.63 (m, 2 H), 1.85 (m, 1 H), 2.76 (s, 3 H), 3.24 (d, $J=7.03$ Hz, 2 H), 3.36 (m, 2 H), 3.90 (dd, $J=11.03, 3.22$ Hz, 2 H), 7.45 (m, 1 H), 7.60 (m, 3 H), 7.79 (d, $J=7.23$ Hz, 1 H), 8.13 (m, 1 H), 8.36 (dd, $J=4.49, 1.37$ Hz, 1 H), 8.46 (m, 1 H), 9.28 (dd, $J=8.59, 1.37$ Hz, 1 H). MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+ = 404.0$. $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3 + 0.1 \text{ H}_2\text{O}$ についての分析. (C, H, N) 計算値: C 71.13, H 6.27, N 10.37; 実験値 C 71.03, H 6.04, N 10.26.

【 0 1 7 0】

実施例 20

3 - [(4 - メチル - 1 - ナフトイル) アミノ] - N - (ピペリジン - 2 - イルメチル) ピリジン - 2 - カルボキサミド

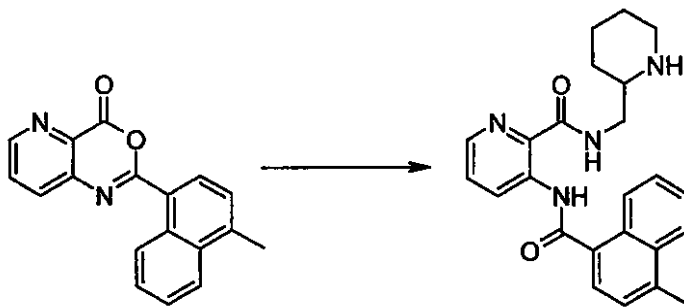
10

20

30

40

【化 5 1】



10

実施例 1 の工程 A の手順に従って、2-(4-メチル-1-ナフチル)-4H-ピリド[3,2-d][1,3]オキサジン-4-オン(288 mg, 1.0 mmol)および(ピペリジン-2-イル-メチル)アミン(340 mg, 3.0 mmol)を用い、逆相HPLCによる精製後、そのTFA塩として表題化合物を得た(195 mg, 38 %). ^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) 1.58 (m, 3H), 1.88 (m, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.86 (m, 1H), 3.29 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 7.43 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H), 7.61 (m, 3 H), 7.80 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H), 8.15 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 8.41 (dd, $J=4.4$, 1.2 Hz, 1 H), 8.46 (dd, $J=8.0$, 0.8 Hz, 1 H), 9.28 (dd, $J=8.8$, 0.8 Hz, 1 H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 403.3.

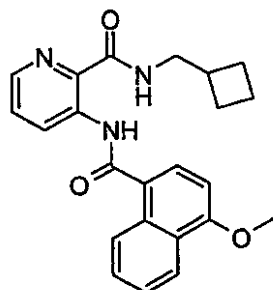
【 0 1 7 1】

実施例 21

20

N-(シクロブチルメチル)-3-[[(4-メトキシ-1-ナフタレニル)カルボニル]アミノ]-2-ピリジンカルボキサミド

【化 5 2】

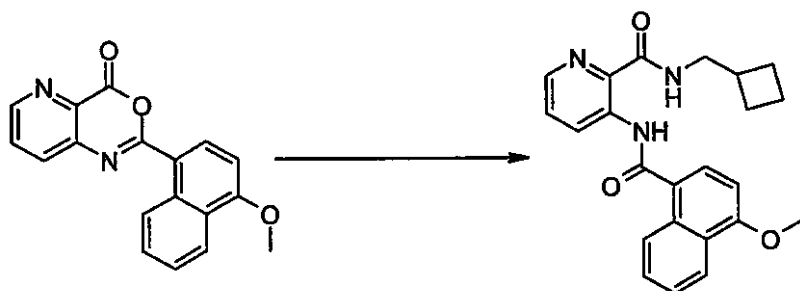


30

【 0 1 7 2】

工程 A. N-(シクロブチルメチル)-3-[[(4-メトキシ-1-ナフタレニル)カルボニル]アミノ]-2-ピリジンカルボキサミド

【化 5 3】



40

実施例 1 の工程 A の手順に従って、2-(4-メトキシ-1-ナフタレニル)-4H-ピリド[3,2-d][1,3]オキサジン-4-オン(120 mg, 0.40 mmol, その製造については工程 B を参照されたい)およびシクロブチルメチルアミン(0.5 mL, MeOH中の5.3 M, 2.5 mmol)を用い、表題化合物を得た(87 mg, 56 %). ^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) 1.77 (m, 2 H), 1.88 (m, 2 H), 2.06 (m, 2 H), 2.61 (m, 1 H), 3.38 (d, $J=7.23$ Hz, 2 H), 4.08 (s, 3 H),

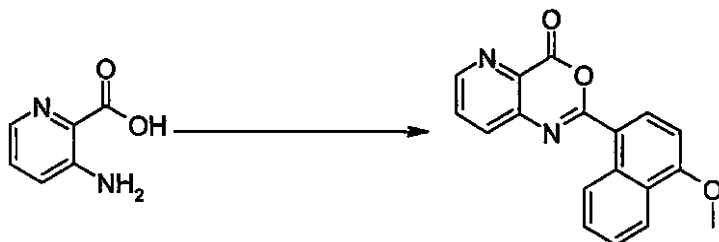
50

7.02 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H), 7.56 (m, 3 H), 7.93 (d, $J=8.01$ Hz, 1 H), 8.32 (m, 2 H), 8.52 (m, 1 H), 9.27 (dd, $J=8.59, 1.37$ Hz, 1 H). MS (ESI) $(M+H)^+ = 390.0$.

【0173】

工程 B. 2 - (4 - メトキシ - 1 - ナフタレニル) - 4H - ピリド[3,2 - d][1,3]オキサジン - 4 - オン

【化54】



10

実施例18の工程 B の手順に従って、3 - アミノ - 2 - ピリジンカルボン酸 (690 mg, 5.0 mmol)、DIPEA (780 mg, 6.0 mmol)、4 - メトキシ - 1 - ナフトエ酸 (1.0 g, 5.0 mmol) およびオキサリルクロライド (5 mL, CH_2Cl_2 中の 2.0 M, 10 mmol) から製造した 4 - メトキシ - 1 - ナフタレンカルボニルクロライド、次いで HATU (2.28 g, 6.0 mmol) を用い、工程 A で直接使用される表題化合物を得た。

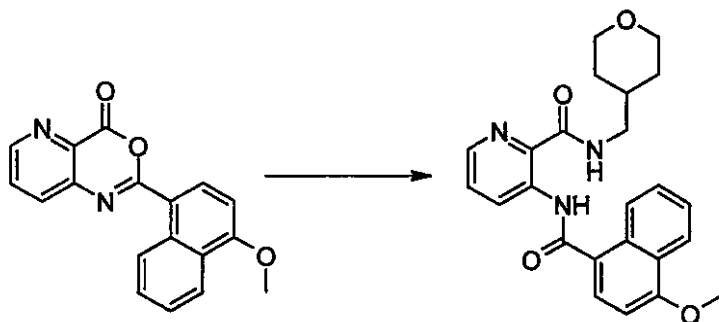
【0174】

20

実施例 22

3 - [(4 - メトキシ - 1 - ナフトイル)アミノ] - N - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメチル)ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化55】



30

実施例 1 の工程 A の手順に従って、2 - (4 - メトキシ - 1 - ナフチル) - 4H - ピリド[3,2 - d][1,3]オキサジン - 4 - オン (120 mg, 0.4 mmol)、およびテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - メタンアミン (210 mg, 1.8 mmol) を用い、表題化合物を得た (81 mg, 48 %). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 1.31 (m, 2 H), 1.64 (dd, $J=13.08, 1.17$ Hz, 2 H), 1.87 (m, $J=7.62, 3.51$ Hz, 1 H), 3.26 (m, $J=6.83$ Hz, 2 H), 3.36 (m, 2 H), 3.91 (dd, $J=11.72, 3.51$ Hz, 2 H), 4.08 (s, 3 H), 7.01 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H), 7.56 (m, 3 H), 7.93 (d, $J=8.01$ Hz, 1 H), 8.33 (m, 2 H), 8.51 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H), 9.26 (m, 1 H). MS (ESI) $(M+H)^+ = 420.0$.

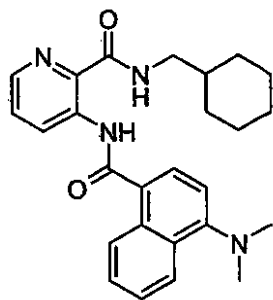
40

【0175】

実施例 23

N - (シクロヘキシルメチル) - 3 - [[[(4 - (ジメチルアミノ) - 1 - ナフタレニル)カルボニル]アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド

【化56】

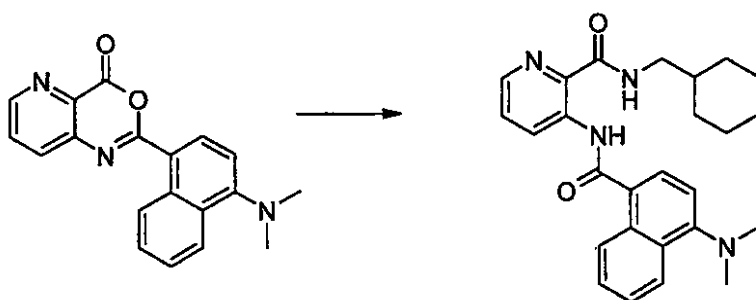


10

【0176】

工程A. N-(シクロヘキシルメチル)-3-[[[4-(ジメチルアミノ)-1-ナフタレニル]カルボニル]アミノ]-2-ピリジンカルボキサミド

【化57】



20

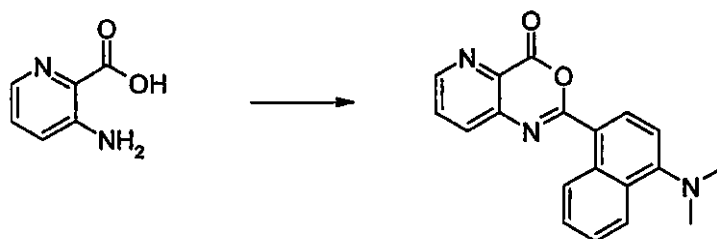
実施例1の工程Aの手順に従って、2-[4-(ジメチルアミノ)-1-ナフタレニル]-4H-ピリド[3,2-d][1,3]オキサジン-4-オン(1.47 g, 4.64 mmol, その製造については工程Bを参照されたい)およびシクロヘキサンメチルアミン(174 mmol, 1.54 mmol)を用い、逆相HPLCによる精製後、そのTFA塩として表題化合物を得た(15 mg, 2%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.00 (m, 2 H), 1.21 (m, 4 H), 1.75 (m, 4 H), 3.03 (s, 6 H), 3.25 (t, J=6.64 Hz, 2 H), 7.18 (d, J=7.81 Hz, 1 H), 7.51 (m, 1 H), 7.57 (m, 2 H), 7.89 (d, J=7.81 Hz, 1 H), 8.27 (m, 2 H), 8.54 (t, J=5.86 Hz, 1 H), 8.61 (m, 1 H), 9.39 (dd, J=8.59, 1.37 Hz, 1 H), 12.83 (s, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 431.0.

30

【0177】

工程B. 2-[4-(ジメチルアミノ)-1-ナフタレニル]-4H-ピリド[3,2-d][1,3]オキサジン-4-オン

【化58】



40

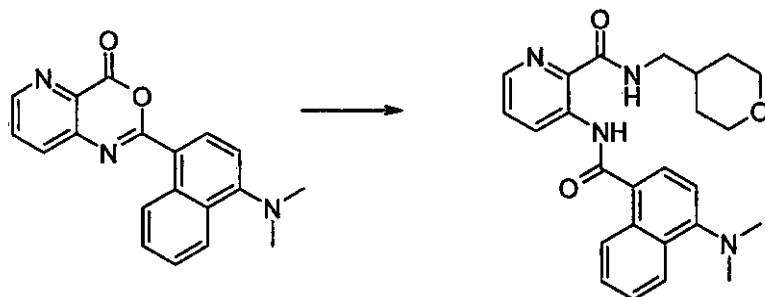
実施例18の工程Bの手順に従って、3-アミノ-2-ピリジンカルボン酸(672 mg, 4.87 mmol)、DIPEA (780 mg, 6.0 mmol)、4-ジメチルアミノ-1-ナフトエ酸(1.0 g, 4.64 mmol)およびオキサリルクロライド (3 mL, CH₂Cl₂中の2.0 M, 6 mmol)から製造された4-ジメチルアミノ-1-ナフタレンカルボニルクロライド、次いでHATU (1.9 g, 5.0 mmol)を用い、工程Aで直接使用される表題化合物を得た。

【0178】

実施例24

50

3 - [[4 - (ジメチルアミノ) - 1 - ナフタレニル]カルボニル]アミノ] - N - [(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メチル] - 2 - ピリジンカルボキサミド
【化 5 9】



10

実施例 1 の工程 A の手順に従って、2 - [4 - (ジメチルアミノ) - 1 - ナフタレニル] - 4H - ピリド[3,2 - d][1,3]オキサジン - 4 - オン(1.47 g, 4.64 mmol)および4 - アミノメチルテトラヒドロピラン(177 mg, 1.54 mmol)を用い、逆相HPLCによる精製後、そのTFA塩として表題化合物を得た(30 mg, 4 %)。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 1.40 (m, 1 H), 1.68 (dd, J=12.79, 1.46 Hz, 2 H), 3.00 (s, 6 H), 3.32 (t, J=6.64 Hz, 2 H), 3.38 (m, 2 H), 3.99 (dd, J=11.42, 3.61 Hz, 2 H), 7.13 (d, J=7.81 Hz, 1 H), 7.54 (m, 3 H), 7.88 (d, J=7.81 Hz, 1 H), 8.26 (m, 2 H), 8.60 (m, 2 H), 9.40 (dd, J=8.49, 1.27 Hz, 1 H), 12.73 (s, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 433.0.

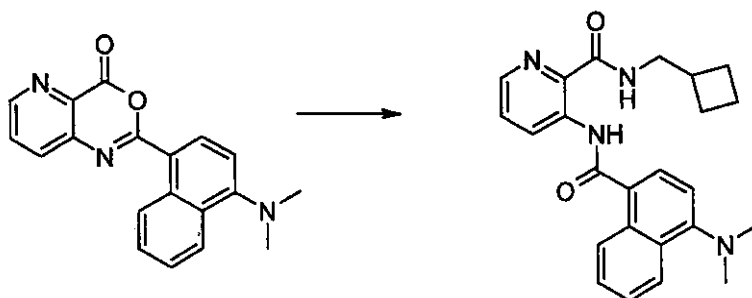
20

【 0 1 7 9 】

実施例 25

N - (シクロブチルメチル) - 3 - [[4 - (ジメチルアミノ) - 1 - ナフタレニル]カルボニル]アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド

【化 6 0】



30

実施例 1 の工程 A の手順に従って、2 - [4 - (ジメチルアミノ) - 1 - ナフタレニル] - 4H - ピリド[3,2 - d][1,3]オキサジン - 4 - オン(1.47 g, 4.64 mmol)およびシクロブタンメチルアミン(393 mg, 4.62 mmol)を用い、逆相HPLCによる精製後、そのTFA塩として表題化合物を得た(18 mg, 2 %)。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 1.75 (m, 2 H), 1.90 (m, 2 H), 2.10 (m, 2 H), 2.59 (m, 1 H), 3.10 (s, 6 H), 3.43 (dd, J=7.23, 6.25 Hz, 2 H), 7.27 (d, J=2.73 Hz, 1 H), 7.51 (m, 1 H), 7.60 (m, 2 H), 7.90 (d, J=8.01 Hz, 1 H), 8.27 (dd, J=4.49, 1.56 Hz, 1 H), 8.30 (m, 1 H), 8.46 (t, J=5.57 Hz, 1 H), 8.61 (m, 1 H), 9.38 (dd, J=8.59, 1.37 Hz, 1 H), 12.86 (s, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 403.3

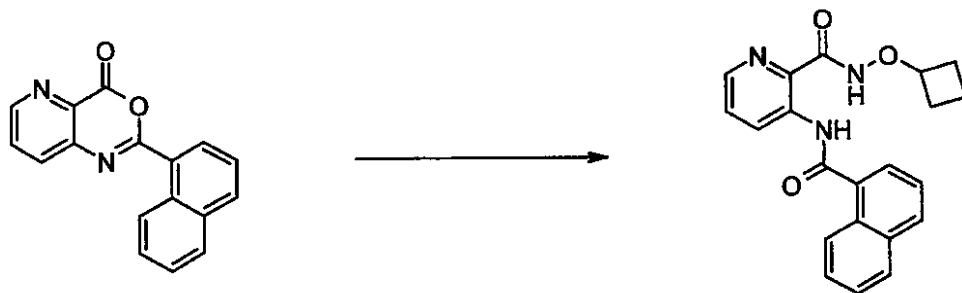
40

【 0 1 8 0 】

実施例 26

N - (シクロブチルオキシ) - 3 - [(1 - ナフタレニルカルボニル)アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド

【化 6 1】



10

実施例 1 の工程 A の手順に従って、2-(1-ナフタレニル)-4H-ピリド[3,2-d][1,3]オキサジン-4-オン(55 mg, 0.2 mmol)および0-シクロブチルヒドロキシルアミン(参考文献A. Miyake et al J. Antibiot. 53 (10), 1071-1085, 2000のように製造)(38 mg, 0.44 mmol)を用い、逆相HPLCによる精製後、そのTFA塩として表題化合物を得た(41 mg, 43%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.53 (m, 1 H), 1.75 (m, 1 H), 2.17 (m, 4 H), 4.51 (m, 1 H), 7.59 (m, 4 H), 7.91 (dd, J=7.03, 0.98 Hz, 1 H), 7.96 (m, 1 H), 8.07 (d, J=8.20 Hz, 1 H), 8.36 (dd, J=4.49, 1.37 Hz, 1 H), 8.43 (m, 1 H), 9.27 (dd, J=8.59, 1.37 Hz, 1 H). MS (ESI) (M+H)⁺ = 362.0. C₂₁H₁₉N₃O₃ + 3.0 TFA+5.2 MeCN+7.1 H₂Oについての分析計算値: C, 42.99; H, 5.00; N, 10.99. 実験値: C, 43.01; H, 5.00; N, 11.00.

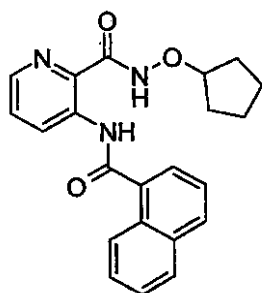
20

【0181】

実施例 27

N-(シクロペンチルオキシ)-3-[(1-ナフタレニルカルボニル)アミノ]-2-ピリジンカルボキサミド

【化 6 2】

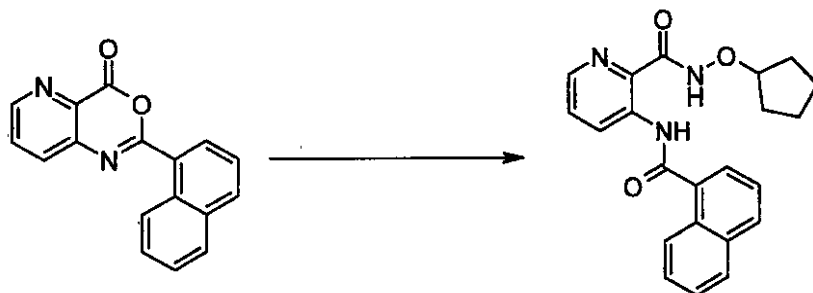


30

【0182】

工程 A. N-(シクロペンチルオキシ)-3-[(1-ナフタレニルカルボニル)アミノ]-2-ピリジンカルボキサミド

【化 6 3】



40

実施例 1 の工程 A の手順に従って、2-(1-ナフタレニル)-4H-ピリド[3,2-d][1,3]オキサジン-4-オン(55 mg, 0.2 mmol)、0-シクロペンチルヒドロキシルアミンヒドロクロリド(66 mg, 0.48 mmol, その製造については工程 B および C を参照されたい)および DIPEA (67 mg, 0.52 mmol)を用い、逆相HPLCによる精製後、そのTFA塩として表題化合物

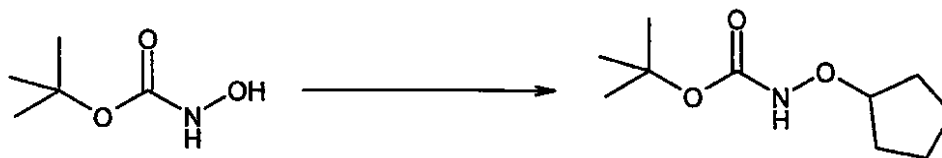
50

を得た (52 mg, 67 %). ^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) 1.57 (m, 2 H), 1.74 (m, 4 H), 1.89 (m, 2 H), 4.58 (m, 1 H), 7.59 (m, 4 H), 7.91 (dd, $J=7.13, 1.07$ Hz, 1 H), 7.96 (m, 1 H), 8.07 (d, $J=8.40$ Hz, 1 H), 8.36 (dd, $J=4.49, 1.56$ Hz, 1 H), 8.43 (m, 1 H) 9.27 (dd, $J=8.59, 1.37$ Hz, 1 H). MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+ = 376.0$. $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3 + 0.1 \text{ TFA} + 0.1 \text{ H}_2\text{O}$ についての分析計算値: C, 68.61; H, 5.52; N, 10.81. 実験値: C, 68.51; H, 5.45; N, 10.68.

【0183】

工程 B. tert - ブチル (シクロペンチルオキシ)カルバメート

【化64】



10

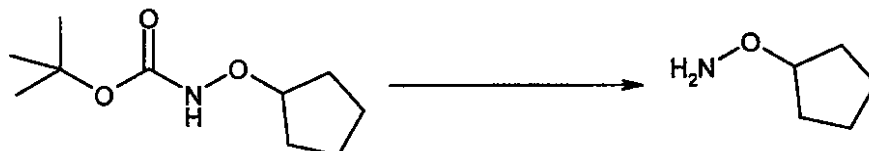
水素化ナトリウム (0.88 g, 23 mmol) を 0 で THF (60 mL) 中の N - Boc ヒドロキシルアミン (1.33 g, 10 mmol) の溶液に添加した。30 分間攪拌し、シクロペンチルブロミド (1.49 g, 10 mmol) を添加した。この混合物を 8 時間還流加熱し、水性ナトリウム・ビスカーボネートでクエンチし、ブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒の蒸発後、残留物を SiO_2 においてヘキサン/EtOAc (4:1) を用いた MPLC により精製し、無色油状物として表題化合物を得た (0.43 g, 21%)。 ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) 1.48 (s, 9 H), 1.56 (m, 2 H), 1.70 (m, 4 H), 1.82 (m, 2 H), 4.40 (m, 1 H), 7.01 (s, 1 H).

20

【0184】

工程 C. O - シクロペンチルヒドロキシルアミン

【化65】



30

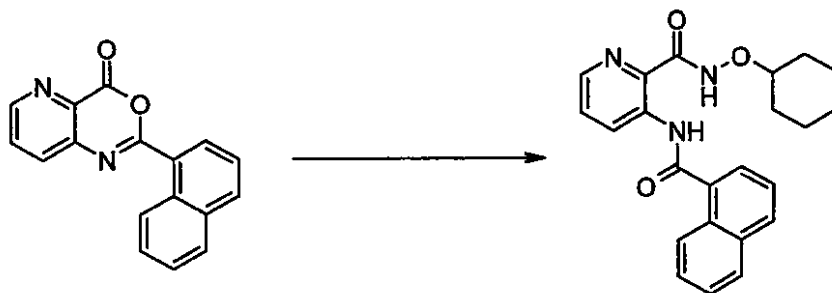
ジオキサン (3 mL, 4 M, 12 mmol) 中の塩化水素を、室温で CH_2Cl_2 (1 mL) 中の tert - ブチル (シクロペンチルオキシ)カルバメート (0.43 g, 2.14 mmol) の溶液に添加した。2 時間攪拌後、溶媒の除去により、その HCl 塩として表題化合物を得た (0.29 g, 100%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 1.56 (m, 4 H), 1.74 (m, 4 H), 4.64 (m, 1 H), 10.87 (s, 3 H).

【0185】

実施例 28

N - (シクロヘキシルオキシ) - 3 - [(1 - ナフタレニルカルボニル)アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド

【化66】



40

実施例 1 の工程 A の手順に従って、2 - (1 - ナフタレニル) - 4H - ピリド [3,2 - d] [1,3]

50

オキサジン - 4 - オン (55 mg, 0.2 mmol) および 0 - シクロヘキシルヒドロキシルアミン (参考文献 A. Miyake et al J. Antibiot. 53 (10), 1071 - 1085, 2000 のように製造) (51 mg, 0.44 mmol) を用い、逆相 HPLC による精製後、その TFA 塩として表題化合物を得た (64 mg, 78 %). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 1.26 (m, 3 H), 1.42 (m, 2 H), 1.54 (m, 1 H), 1.77 (m, 2 H), 1.98 (m, 2 H), 3.90 (m, 1 H), 7.59 (m, 4 H), 7.91 (dd, $J=7.13$, 1.07 Hz, 1 H), 7.97 (m, 1 H), 8.07 (d, $J=8.40$ Hz, 1 H), 8.36 (dd, $J=4.49$, 1.56 Hz, 1 H) 8.43 (m, 1 H) 9.27 (dd, $J=8.59$, 1.37 Hz, 1 H). MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+ = 390.0$. $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3 + 0.2$ TFA についての分析計算値: C, 68.18; H, 5.67; N, 10.19. 実験値: C, 68.41; H, 5.72; N, 10.18.

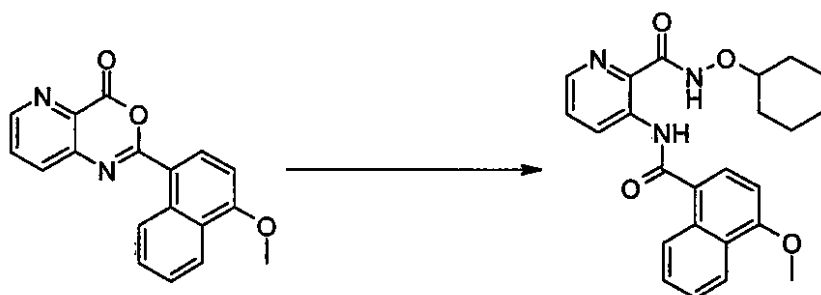
【 0 1 8 6 】

10

実施例 29

N - (シクロヘキシルオキシ) - 3 - [(4 - メトキシ - 1 - ナフタレニルカルボニル)アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド

【 化 6 7 】



20

実施例 1 の工程 A の手順に従って、2 - (4 - メトキシ - 1 - ナフタレニル) - H - ピリド [3, 2 - d] [1, 3] オキサジン - 4 - オン (120 mg, 0.4 mmol) および 0 - シクロヘキシルヒドロキシルアミン (参考文献 A. Miyake et al J. Antibiot. 53 (10), 1071 - 1085, 2000 のように製造) (205 mg, 1.8 mmol) を用い、逆相 HPLC による精製後、その TFA 塩として表題化合物を得た (91 mg, 54 %). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 1.28 (m, 3 H), 1.48 (m, 3 H), 1.79 (m, 2 H), 1.99 (m, 2 H), 3.92 (m, 1 H), 4.08 (s, 3 H), 7.01 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H), 7.56 (m, 3 H), 7.93 (d, $J=8.01$ Hz, 1 H), 8.32 (m, 2 H), 8.51 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H), 9.25 (dd, $J=8.59$, 1.37 Hz, 1 H). MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+ = 420.0$.

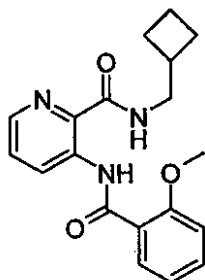
30

【 0 1 8 7 】

実施例 30

N - (シクロブチルメチル) - 3 - [(2 - メトキシベンゾイル)アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド

【 化 6 8 】

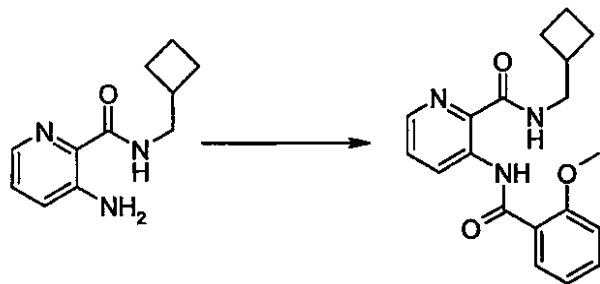


40

【 0 1 8 8 】

工程 A. N - (シクロブチルメチル) - 3 - [(2 - メトキシベンゾイル)アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド

【化 6 9】



DIPEA (0.13 mL, 0.73 mmol)を、0 でDMF (10 mL)中の3 - アミノ - N - (シクロブチルメチル) - 2 - ピリジンカルボキサミド (87 mg, 0.43 mmol, その製造については工程 B を参照されたい)および2 - メトキシ - 安息香酸(79 mg, 0.52 mmol)の溶液に添加した。20分間攪拌後、HATU (179 mg, 0.47 mmol)を添加した。この反応混合物を24時間、室温で攪拌し、次いでH₂O (50 mL)でクエンチし、そしてEtOAc (2 x 50 mL)で抽出した。粗製生成物を逆相HPLCにより精製し、そのTFA塩として表題化合物を得た(51 mg, 26 %)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.77 - 1.97 (m, 4 H), 2.06 - 2.14 (m, 2 H), 2.59 - 2.70 (m, 1 H), 3.43 - 3.47 (m, 2 H), 4.07 (s, 3 H), 7.06 - 7.10 (m, 1 H), 7.19 (d, J=8.40 Hz, 1 H), 7.51 - 7.57 (m, 2 H), 8.00 (dd, J=7.81, 1.76 Hz, 1 H), 8.30 (dd, J=4.39, 1.46 Hz, 1 H), 8.89 - 8.96 (br. s., 1 H), 9.24 (dd, J=8.59, 1.46 Hz, 1 H), 12.93 - 13.02 (br. s., 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 340.3.

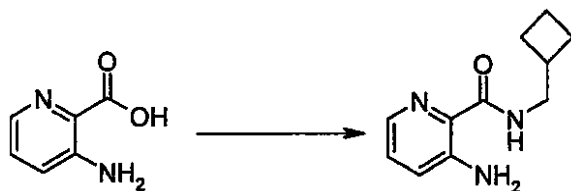
10

20

【 0 1 8 9】

工程 B . 3 - アミノ - N - (シクロブチルメチル) - 2 - ピリジンカルボキサミド

【化 7 0】



HATU (3.03 g, 7.96 mmol)を、室温でDMF (50 ml)中の3 - アミノピリジン - 2 - カルボン酸(1.0 g, 7.24 mmol)、シクロブタンメチルアミン(2.7 mL, MeOH中の5.3 M, 14.5 mmol)、およびDIPEA (3.8 g, 30 mmol)の溶液に添加した。24時間後、この反応混合物をH₂O (100 mL)でクエンチし、そしてEtOAc (2 x 100 mL)で抽出した。この合わせた有機相をブラインで洗浄し、そして真空濃縮し、表題化合物を得た(1.22 g, 82 %)。

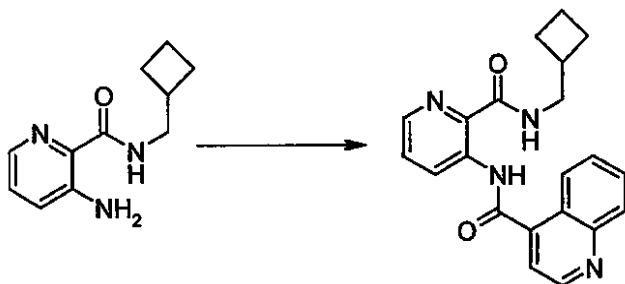
30

【 0 1 9 0】

実施例31

N - [2 - [[(シクロブチルメチル)アミノ]カルボニル] - 3 - ピリジニル] - 4 - キノリンカルボキサミド

【化 7 1】



40

実施例30の工程 A の手順に従って、DIPEA (0.07 mL, 0.42), 3 - アミノ - N - (シクロブチルメチル) - 2 - ピリジンカルボキサミド (50 mg, 0.24 mmol)、キノリン - 4 - カルボン酸(50 mg, 0.29 mmol)、およびHATU (110 mg, 0.29 mmol)を用い、逆相HPLCによる精製後

50

、そのTFA塩として表題化合物を得た(9 mg, 8 %)。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) 1.71 - 1.93 (m, 4 H), 2.02 - 2.10 (m, 2 H), 2.57 - 2.64 (m, 1 H), 3.38 (d, J=7.23 Hz, 2 H), 7.64 (m, 1 H), 7.76 - 7.78 (m, 1 H), 7.82 - 7.96 (m, 2 H), 8.17 - 8.19 (d, 1 H), 8.41 (dd, J=4.59, 1.51 Hz, 1 H), 8.50 - 8.52 (m, 1 H), 9.10 (d, J=4.69 Hz, 1 H), 9.27 (dd, J=8.59, 1.51 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 361.2.

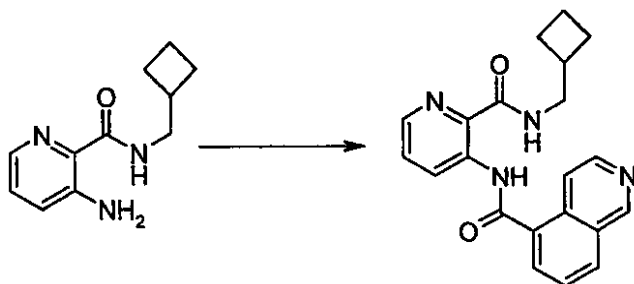
【 0 1 9 1 】

実施例32

N - [2 - [[(シクロブチルメチル)アミノ]カルボニル] - 3 - ピリジニル] - 5 - イソキノリンカルボキサミド

【 化 7 2 】

10



実施例30の工程 A の手順に従って、DIPEA (0.17 mL, 0.97)、3 - アミノ - N - (シクロブチルメチル) - 2 - ピリジンカルボキサミド (100 mg, 0.49 mmol)、イソキノリン - 5 - カルボン酸(168 mg, 0.97 mmol)、およびHATU (369 mg, 0.97 mmol)を用い、逆相HPLCによる精製後、そのTFA塩として表題化合物を得た(97 mg, 42 %)。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) 1.47 - 1.96 (m, 4 H), 2.02 - 2.10 (m, 2 H), 2.58 - 2.65 (m, 1 H), 3.39 (d, J=7.23 Hz, 2 H), 7.62 (dd, J=8.59, 4.59 Hz, 1 H), 8.10 (dd, J=8.30, 7.32 Hz, 1 H), 8.39 (dd, J=4.59, 1.41 Hz, 1 H), 8.59 - 8.64 (m, 3 H), 8.98 - 8.99 (m, 1 H) 9.26 (dd, J=8.59, 1.41 Hz, 1 H), 9.73 - 9.80 (br. s., 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 361.2.

20

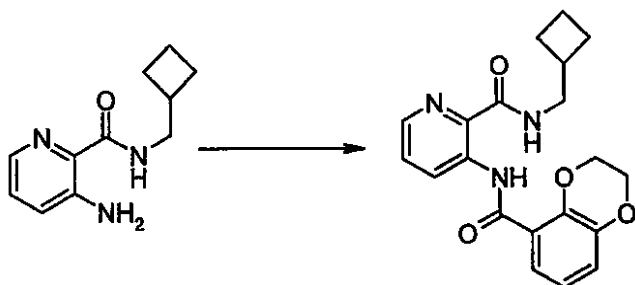
【 0 1 9 2 】

実施例33

N - (シクロブチルメチル) - 3 - [[(2,3 - ジヒドロ - 1,4 - ベンゾジオキシン - 5 - イル)カルボニル]アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド

【 化 7 3 】

30



実施例30の工程 A の手順に従って、DIPEA (0.17 mL, 0.97)、3 - アミノ - N - (シクロブチルメチル) - 2 - ピリジンカルボキサミド (100 mg, 0.49 mmol)、1,4 - ベンゾジオキサン - 5 - カルボン酸(175 mg, 0.97 mmol)、およびHATU (369 mg, 0.97 mmol)を用い、逆相HPLCによる精製後、そのTFA塩として表題化合物を得た(90 mg, 50 %)。¹H NMR (400 MHz, DMSO - D₆) 1.70 - 1.85 (m, 4 H), 1.93 - 2.01 (m, 2 H), 2.53 - 2.62 (m, 1 H), 3.32 - 3.36 (m, 2 H), 4.33 - 3.45 (m, 4 H), 6.95 (t, J=7.91 Hz, 1 H), 7.07 - 7.10 (m, 1 H), 7.42 (dd, J=7.81, 1.56 Hz, 1 H), 7.62 (dd, J=8.59, 4.41 Hz, 1 H), 8.34 (dd, J=4.41, 1.51 Hz, 1 H), 9.04 - 9.07 (m, 1 H), 9.17 (dd, J=8.59, 1.51 Hz, 1 H), 12.87 - 12.91 (br. s., 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 368.3.

40

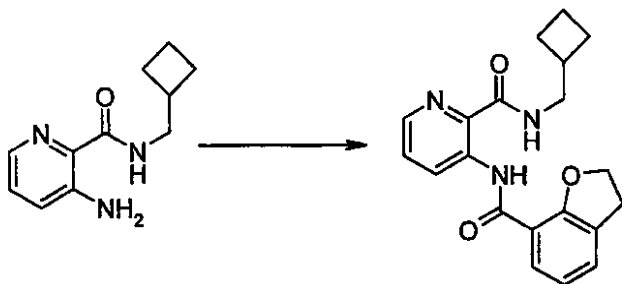
【 0 1 9 3 】

実施例34

50

N - (シクロブチルメチル) - 3 - [[(2,3 - ジヒドロ - 7 - ベンゾフラン)カルボニル]アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド

【化 7 4】



10

実施例30の工程 A の手順に従って、DIPEA (0.17 mL, 0.97)、3 - アミノ - N - (シクロブチルメチル) - 2 - ピリジンカルボキサミド (100 mg, 0.49 mmol)、2,3 - ジヒドロフラン - 7 - カルボン酸 (159 mg, 0.97 mmol)、および HATU (369 mg, 0.97 mmol) を用い、逆相 HPLC による精製後、その TFA 塩として表題化合物を得た (92 mg, 38 %). ^1H NMR (400 MHz, DMSO - D_6) 1.68 - 1.85 (m, 4 H), 1.93 - 2.01 (m, 2 H), 2.52 - 2.60 (m, 1 H), 3.26 - 3.37 (m, 4 H), 4.73 (t, $J=8.79$ Hz, 2 H), 6.96 - 6.99 (m, 1 H), 7.46 (dd, $J=7.23$, 1.17 Hz, 1 H), 7.61 (dd, $J=8.59$, 4.49 Hz, 1 H), 7.65 (dd, $J=7.81$, 1.17 Hz, 1 H), 8.34 (dd, $J=4.49$, 1.46 Hz, 1 H), 8.99 - 9.02 (m, 1 H), 9.06 (dd, $J=8.59$, 1.46 Hz, 1 H), 12.62 (s, 1 H); MS (ESI) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 352.3.

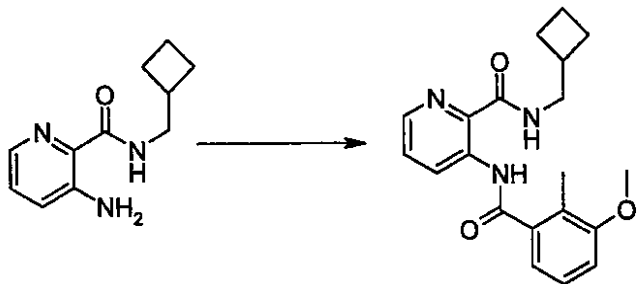
20

【 0 1 9 4】

実施例 35

N - (シクロブチルメチル) - 3 - [(3 - メトキシ - 2 - メチルベンゾイル)アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド

【化 7 5】



30

実施例30の工程 A の手順に従って、DIPEA (0.17 mL, 0.97)、3 - アミノ - N - (シクロブチルメチル) - 2 - ピリジンカルボキサミド (100 mg, 0.49 mmol)、3 - メトキシ - 2 - メチル安息香酸 (161 mg, 0.97 mmol)、および HATU (369 mg, 0.97 mmol) を用い、逆相 HPLC による精製後、その TFA 塩として表題化合物を得た (44 mg, 19 %). ^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{O D}$) 1.72 - 1.97 (m, 4 H), 2.01 - 2.10 (m, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 2.55 - 2.64 (m, 1 H), 3.37 (d, $J=7.23$ Hz, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 7.09 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H), 7.14 - 7.16 (m, 1 H), 7.28 - 7.32 (m, 1 H), 7.56 (dd, $J=8.59$, 4.49 Hz, 1 H), 8.33 (dd, $J=4.4$ 9, 1.31 Hz, 1 H), 9.18 (dd, $J=8.59$, 1.31 Hz, 1 H); MS (ESI) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 354.2.

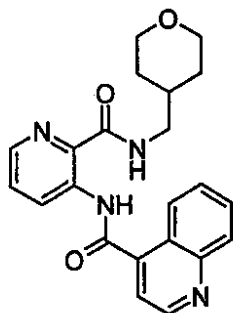
40

【 0 1 9 5】

実施例 36

N - (2 - { [(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメチル)アミノ]カルボニル}ピリジン - 3 - イル)キノリン - 4 - カルボキサミド

【化 7 6】

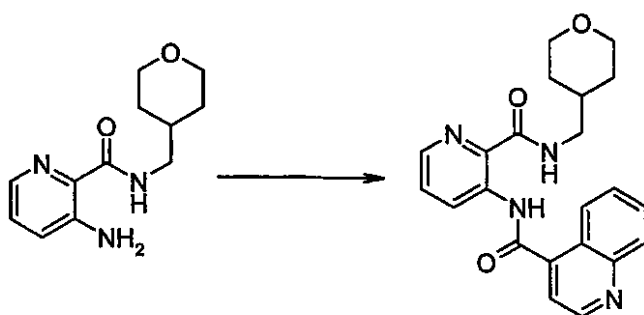


10

【 0 1 9 6】

工程 A . N - (2 - { [(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメチル)アミノ]カルボニル}ピリジン - 3 - イル)キノリン - 4 - カルボキサミド

【化 7 7】



20

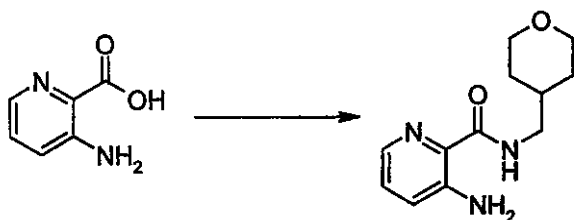
実施例30の工程 A の手順に従って、DIPEA (65 mg, 0.5 mmol)、3 - アミノ - N - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメチル)ピリジン - 2 - カルボキサミド (50 mg, 0.21 mmol, その製造については工程 B を参照されたい)、およびキノリン - 4 - カルボン酸 (52 mg, 0.3 mmol)、およびHATU (114 mg, 0.3 mmol)を用い、逆相HPLCによる精製後、そのTFA塩として表題化合物を得た(24 mg, 23 %). ^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) 1.31 (m, 2 H), 1.61 (m, 2 H), 1.82 (m, 1 H), 3.26 (m, 2 H), 3.35 (m, 2 H), 3.90 (m, 2 H), 7.64 (m, 1 H), 7.90 (m, 1H), 8.06 (m, 1 H), 8.13 (m, 1 H), 8.24 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 8.43 (dd, $J=4.4, 1.6$ Hz, 1 H), 8.58 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 9.24 (dd, $J=8.4, 1.6$ Hz, 2H); MS (ESI) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 391.2.

30

【 0 1 9 7】

工程 B . 3 - アミノ - N - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメチル)ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化 7 8】



40

実施例30の工程 B の手順に従って、HATU (1.52 g, 4.0 mmol)、3 - アミノピリジン - 2 - カルボン酸 (387 mg, 3.0 mmol)、テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - メタンアミン (456 mg, 4.0 mmol)、およびDIPEA (520 mg, 4.0 mmol)を用い、表題化合物を得た (650 mg, 92 %).

【 0 1 9 8】

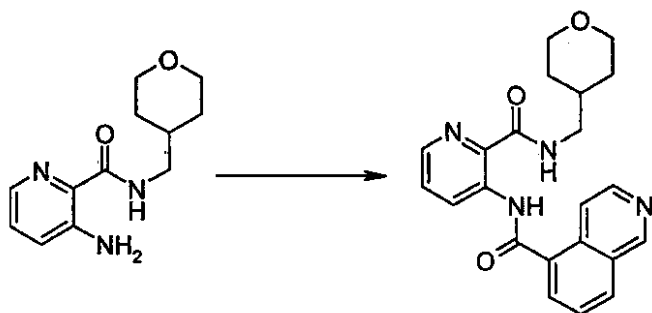
実施例 37

N - (2 - { [(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメチル)アミノ]カルボニル}ピリジン -

50

3-イル)イソキノリン-5-カルボキサミド

【化79】



10

実施例30の工程Aの手順に従って、DIPEA (65 mg, 0.5 mmol)、3-アミノ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)ピリジン-2-カルボキサミド (50 mg, 0.21 mmol)、およびイソキノリン-5-カルボン酸 (52 mg, 0.3 mmol)、およびHATU (114 mg, 0.3 mmol)を用い、逆相HPLCによる精製後、そのTFA塩として表題化合物を得た (25 mg, 24 %). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 1.32 (m, 2 H), 1.65 (m, 2 H), 1.88 (m, 1 H), 3.29 (m, 2 H), 3.38 (m, 2 H), 3.93 (m, 2 H), 7.65 (m, 1H), 8.13 (m, 1 H), 8.42 (d, $J=4.4$ Hz, 1 H), 8.63 (m, 3 H), 9.05 (m, 1H), 9.29 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 9.45 (m, 1H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 391.0.

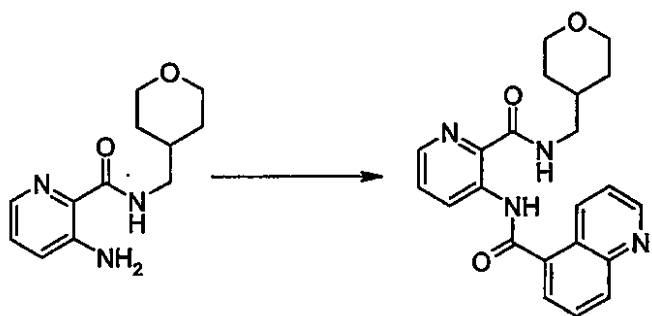
【0199】

20

実施例38

N-(2-{(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ}カルボニル)ピリジン-3-イル)キノリン-5-カルボキサミド

【化80】



30

実施例30の工程Aの手順に従って、DIPEA (65 mg, 0.5 mmol)、3-アミノ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-メチル)ピリジン-2-カルボキサミド (50 mg, 0.21 mmol)、およびキノリン-5-カルボン酸 (52 mg, 0.3 mmol)、およびHATU (114 mg, 0.3 mmol)を用い、逆相HPLCによる精製後、そのTFA塩として表題化合物を得た (30 mg, 28 %). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 1.31 (m, 2 H), 1.67 (m, 2 H), 1.88 (m, 1 H), 3.29 (m, 2 H), 3.38 (m, 2 H), 3.92 (m, 2 H), 7.63 (dd, $J=8.4, 4.4$ Hz, 1 H), 7.86 (dd, $J=8.8, 4.8$ Hz, 1H), 8.09 (m, 1 H), 8.24 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H), 8.31 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 8.41 (d, $J=4.4$ Hz, 1 H), 9.10 (m, 1H), 9.28 (dd, $J=8.8, 1.6$ Hz, 1H), 9.37 (d, $J=8.0$ Hz, 1H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 391.2.

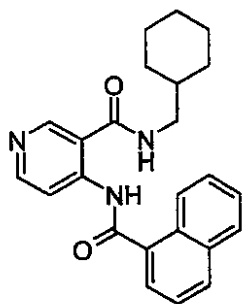
【0200】

40

実施例39

N-(シクロヘキシルメチル)-4-(1-ナフトイルアミノ)ニコチンアミド

【化 8 1】

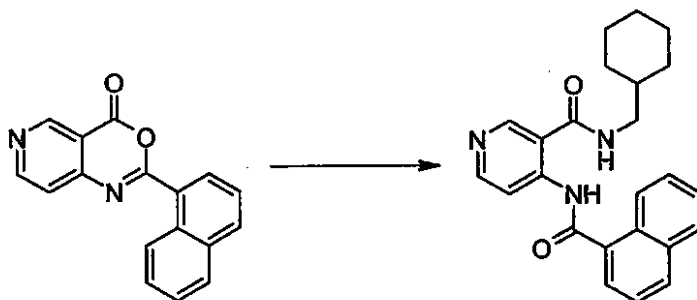


10

【 0 2 0 1】

工程 A . N - (シクロヘキシルメチル) - 4 - (1 - ナフトイルアミノ)ニコチンアミド

【化 8 2】



20

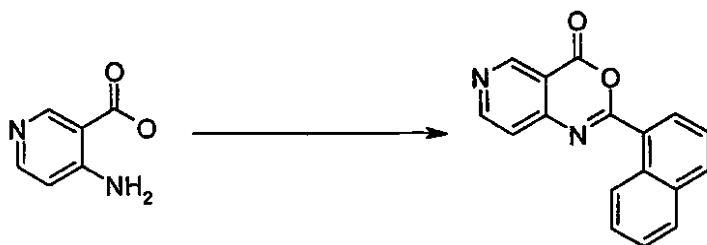
実施例 1 の工程 A の手順に従って、2 - (1 - ナフチル) - 4H - ピリド[4,3 - d][1,3]オキサジン - 4 - オン(137 mg, 0.5 mmol, その製造については工程 B を参照されたい)およびシクロヘキシルメチルアミン(226 mg, 2.0 mmol)を用い、逆相 HPLC による精製後、その TF A 塩として表題化合物を得た(39 mg, 16 %). ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) 0.99 (m, 2H), 1.23 (m, 3H), 1.63 (m, 1H), 1.76 (m, 5H), 3.22 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.61 (m, 3H), 7.98 (m, 2H), 8.14 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.53 (m, 1H), 8.72 (m, 1H), 9.05 (s, 1H), 9.22 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 388.0.

【 0 2 0 2】

30

工程 B . 2 - (1 - ナフチル) - 4H - ピリド[4,3 - d][1,3]オキサジン - 4 - オン

【化 8 3】



40

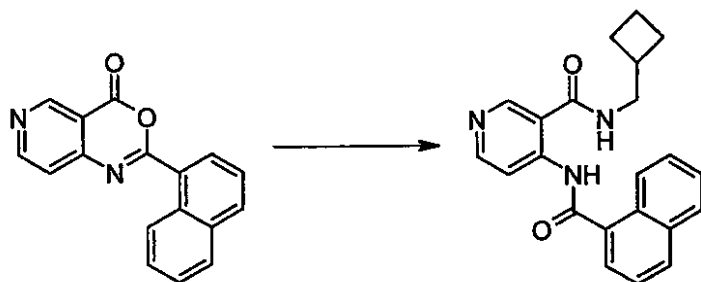
実施例 1 の工程 B の手順に従って、4 - アミノニコチン酸(138 mg, 1.0 mmol)、1 - ナフトアレナルカルボニルクロライド(191 mg, 1.0 mmol)、DIPEA (284 mg, 2.2 mmol)、次いで HATU (419 mg, 1.1 mmol)を用い、DMF (6 mL)溶液として表題化合物を得て、工程 A に直接を用いた。MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 274.79.

【 0 2 0 3】

実施例 40

N - (シクロブチルメチル) - 4 - (1 - ナフトイルアミノ)ニコチンアミド

【化 8 4】



実施例 1 の工程 A の手順に従って、2 - (1 - ナフチル) - 4H - ピリド[4,3 - d][1,3]オキサジン - 4 - オン (137 mg, 0.5 mmol) およびシクロブチルメチルアミン (170 mg, 2.0 mmol) を用い、逆相 HPLC による精製後、その TFA 塩として表題化合物を得た (45 mg, 19 %). ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) 1.74 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 3.46 (m, 2H), 7.62 (m, 3H), 7.94 (m, 2H), 8.09 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.55 (m, 2H), 9.34 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 9.39 (s, 1H), 13.10 (s, 1H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 360.0.

10

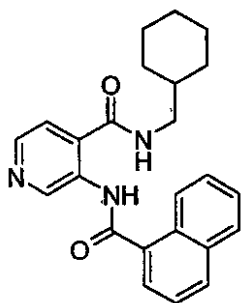
【 0 2 0 4】

実施例 41

N - (シクロヘキシルメチル) - 3 - (1 - ナフトイルアミノ)イソニコチンアミド

【化 8 5】

20

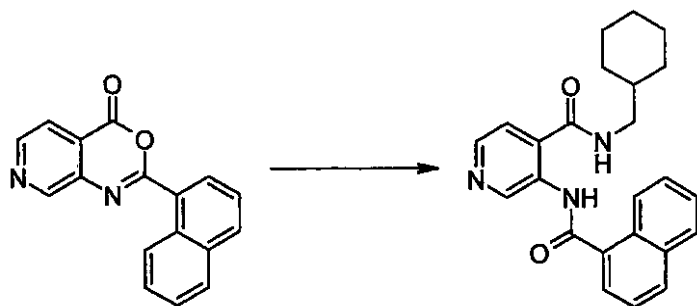


【 0 2 0 5】

30

工程 A . N - (シクロヘキシルメチル) - 3 - (1 - ナフトイルアミノ)イソニコチンアミド

【化 8 6】



40

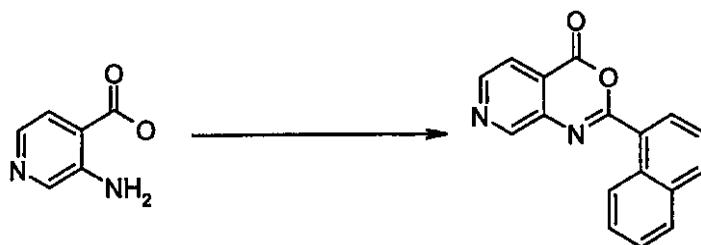
実施例 1 の工程 A の手順に従って、2 - (1 - ナフチル) - 4H - ピリド[3,4 - d][1,3]オキサジン - 4 - オン (137 mg, 0.5 mmol, その製造については工程 B を参照されたい) およびシクロヘキシルメチルアミン (226 mg, 2.0 mmol) を用い、逆相 HPLC による精製後、その TFA 塩として表題化合物を得た (55 mg, 22 %). ^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) 0.99 (m, 2H), 1.22 (m, 3H), 1.70 (m, 6H), 3.22 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.59 (m, 3H), 7.90 (dd, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.99 (brs, 1H), 8.08 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.47 (m, 1H), 8.64 (brs, 1H), 10.08 (brs, 1H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 388.1.

【 0 2 0 6】

工程 B . 2 - (1 - ナフチル) - 4H - ピリド[3,4 - d][1,3]オキサジン - 4 - オン

50

【化 8 7】



実施例 1 の工程 B の手順に従って、3 - アミノ isoニコチン酸 (138 mg, 1.0 mmol)、1 - ナフタレンカルボニルクロライド (191 mg, 1.0 mmol)、DIPEA (284 mg, 2.2 mmol)、次いで HATU (419 mg, 1.1 mmol) を使い、DMF (6 mL) 溶液として表題化合物を得て、工程 A に直接用いた。MS (ESI) (M+H)⁺ 274.79.

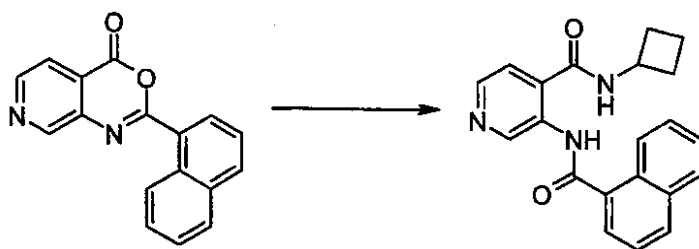
10

【 0 2 0 7】

実施例 42

N - シクロブチル - 3 - (1 - ナフトイルアミノ) イソニコチンアミド

【化 8 8】



20

実施例 1 の工程 A の手順に従って、2 - (1 - ナフチル) - 4H - ピリド[3,4 - d][1,3]オキサジン - 4 - オン (137 mg, 0.5 mmol) およびシクロブチルアミン (142 mg, 2.0 mmol) を用い、逆相 HPLC による精製後、その TFA 塩として表題化合物を得た (43 mg, 19 %). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.73 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 4.24 (m, 1H), 7.53 (m, 3H), 7.84 (dd, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.88 (m, 1H), 8.0 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.04 (m, 1H), 8.40 (m, 1H), 8.54 (brs, 1H), 9.90 (brs, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 346.1

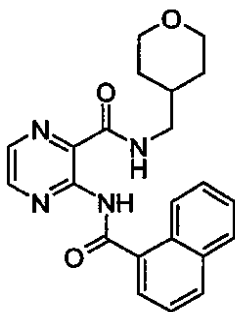
30

【 0 2 0 8】

実施例 43

3 - (1 - ナフトイルアミノ) - N - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメチル)ピラジン - 2 - カルボキサミド

【化 8 9】

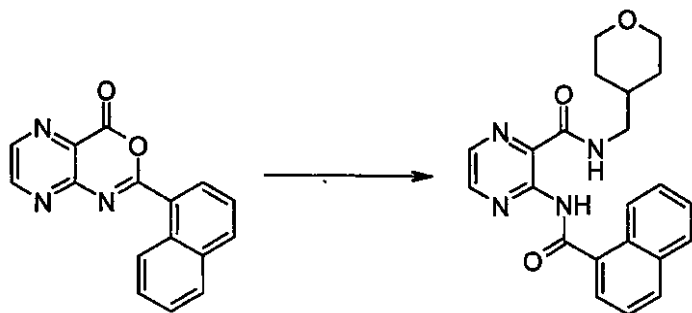


40

【 0 2 0 9】

工程 A . 3 - (1 - ナフトイルアミノ) - N - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル - メチル)ピラジン - 2 - カルボキサミド

【化 9 0】



10

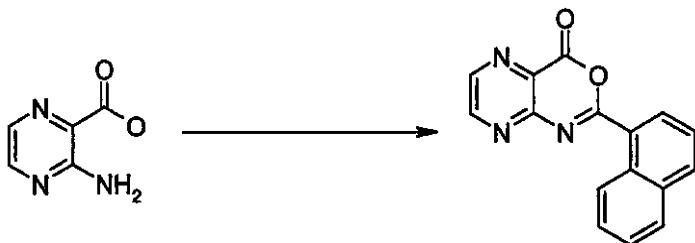
実施例 1 の工程 A の手順に従って、2 - (1 - ナフチル) - 4H - ピラジノ [2,3 - d][1,3]オキサジン - 4 - オン (69 mg, 0.25 mmol, その製造については工程 B を参照されたい)、およびテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - メタンアミン (115 mg, 1.0 mmol) を用い、逆相 HPLC による精製後、その TFA 塩として表題化合物を得た (12 mg, 10 %). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 1.27 (m, 2 H), 1.62 (m, 2 H), 1.88 (m, 1 H), 3.29 (m, 4 H), 3.91 (m, 2 H), 7.59 (m, 3H), 7.95 (m, 2H), 8.10 (m, 1H), 8.43 (m, 1H), 8.48 (m, 1H), 8.59 (m, 1H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 391.0.

【 0 2 1 0】

工程 B . 2 - (1 - ナフチル) - 4H - ピラジノ [2,3 - d][1,3]オキサジン - 4 - オン

【化 9 1】

20



実施例 1 の工程 B の手順に従って、3 - アミノピラジン - 2 - カルボン酸 (139 mg, 1.0 mmol)、1 - ナフタレンカルボニルクロライド (191 mg, 1.0 mmol)、DIPEA (284 mg, 2.2 mmol)、および HATU (419 mg, 1.1 mmol) を用い、DMF (6 mL) 溶液として表題化合物を得て、工程 A に直接用いた。MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 275.82.

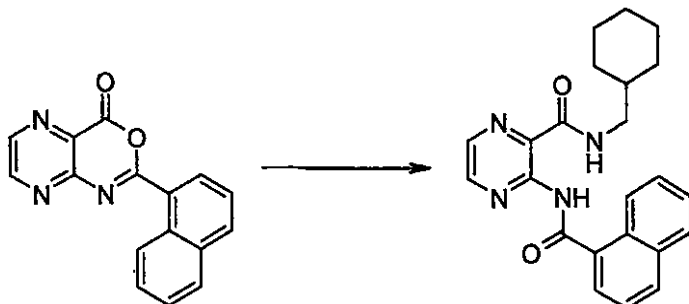
30

【 0 2 1 1】

実施例 44

N - (シクロヘキシルメチル) - 3 - (1 - ナフトイルアミノ)ピラジン - 2 - カルボキサミド

【化 9 2】



40

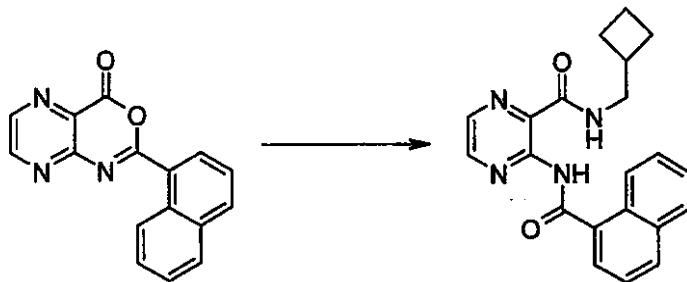
実施例 1 の工程 A の手順に従って、2 - (1 - ナフチル) - 4H - ピラジノ [2,3 - d][1,3]オキサジン - 4 - オン (69 mg, 0.25 mmol)、およびシクロヘキシルメチルアミン (113 mg, 1.0 mmol) を用い、逆相 HPLC による精製後、その TFA 塩として表題化合物を得た (6 mg, 5 %). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 0.96 (m, 2H), 1.22 (m, 3H), 1.72 (m, 6H), 3.19 (m, 2 H), 7.55 (m, 3H), 7.95 (m, 2H), 8.06 (m, 1H), 8.48 (m, 3H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 389.0.

50

【 0 2 1 2 】

実施例 45

N - (シクロブチルメチル) - 3 - (1 - ナフトイルアミノ)ピラジン - 2 - カルボキサミド
【化 9 3】



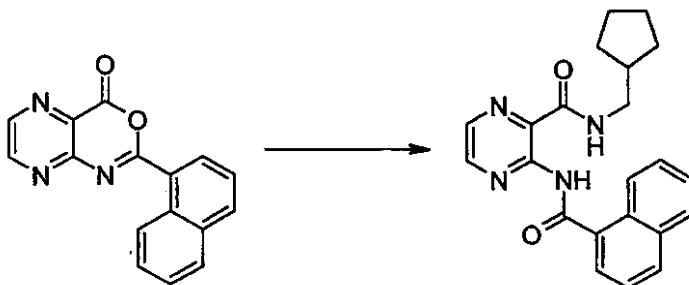
10

実施例 1 の工程 A の手順に従って、2 - (1 - ナフチル) - 4H - ピラジノ [2,3 - d] [1,3] オキサジン - 4 - オン (69 mg, 0.25 mmol)、およびシクロブチルメチルアミン (85 mg, 1.0 mmol) を用い、逆相 HPLC による精製後、その TFA 塩として表題化合物を得た (8 mg, 7 %)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.75 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 2.59 (m, 1H), 3.36 (m, 2H), 7.57 (m, 3H), 7.95 (m, 2H), 8.06 (m, 1H), 8.48 (m, 3H); MS (ESI) (M+H)⁺ 361.0.

【 0 2 1 3 】

実施例 46

N - (シクロペンチルメチル) - 3 - (1 - ナフトイルアミノ)ピラジン - 2 - カルボキサミド
【化 9 4】



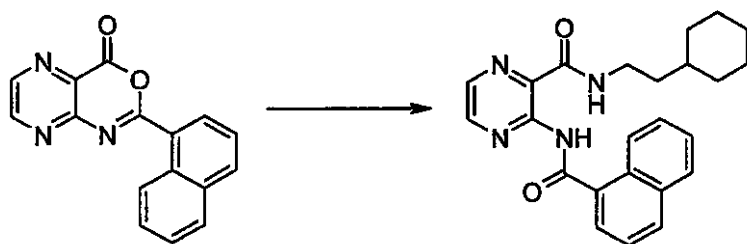
30

実施例 1 の工程 A の手順に従って、2 - (1 - ナフチル) - 4H - ピラジノ [2,3 - d] [1,3] オキサジン - 4 - オン (69 mg, 0.25 mmol)、およびシクロペンチルメチルアミン (99 mg, 1.0 mmol) を用い、逆相 HPLC による精製後、その TFA 塩として表題化合物を得た (9.5 mg, 8 %)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.27 (m, 3H), 1.63 (m, 5H), 2.19 (m, 1H), 3.29 (m, 2H), 7.58 (m, 3H), 7.95 (m, 2H), 8.06 (m, 1H), 8.48 (m, 3H); MS (ESI) (M+H)⁺ 375.0.

【 0 2 1 4 】

実施例 47

N - (2 - シクロヘキシルエチル) - 3 - (1 - ナフトイルアミノ)ピラジン - 2 - カルボキサミド
【化 9 5】



40

実施例 1 の工程 A の手順に従って、2 - (1 - ナフチル) - 4H - ピラジノ [2,3 - d] [1,3] オ

50

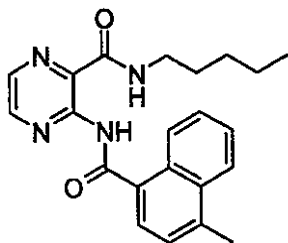
キサジン - 4 - オン (83 mg, 0.3 mmol)、および (2 - シクロヘキシルエチル) アミンヒドロクロリド (164 mg, 1.0 mmol) を用い、逆相 HPLC による精製後、その TFA 塩として表題化合物を得た (48 mg, 31 %). ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) 0.94 (m, 2H), 1.20 (m, 4H), 1.51 (m, 2H), 1.71 (m, 5H), 3.44 (m, 2H), 7.56 (m, 3H), 7.89 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.98 (m, 2H), 8.15 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.62 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 12.77 (s, 1H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 403.0.

【 0 2 1 5 】

実施例 48

3 - [(4 - メチル - 1 - ナフトイル) アミノ] - N - ペンチルピラジン - 2 - カルボキサミド
【 化 9 6 】

10

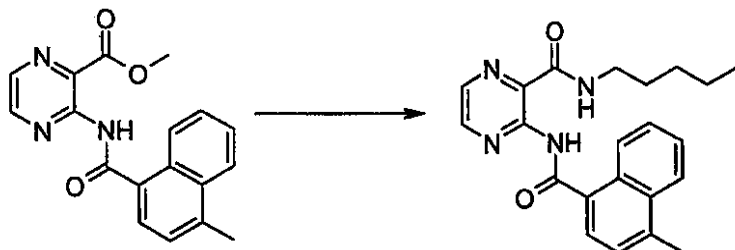


【 0 2 1 6 】

工程 A: 3 - [(4 - メチル - 1 - ナフトイル) アミノ] - N - ペンチルピラジン - 2 - カルボキサミド

20

【 化 9 7 】



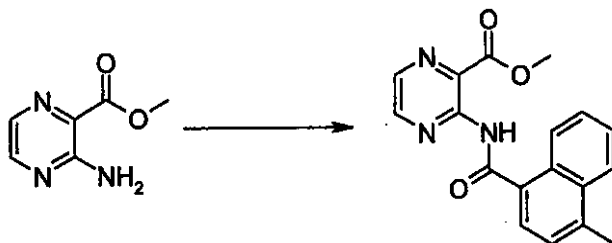
MeC (15 mL) 中のメチル 3 - [(4 - メチル - 1 - ナフトイル) アミノ]ピラジン - 2 - カルボキシレート (257 mg, 0.8 mmol) およびペンタン - 1 - アミン (174 mg, 2.0 mmol) の溶液を 100 で 2 時間加熱した。溶媒の除去後、残留物を逆相 HPLC により精製し、その TFA 塩として表題化合物を得た (225 mg, 57 %). ^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) 0.86 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.29 (m, 4H), 1.55 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 3.30 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.83 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.08 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.52 (m, 2H). MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 377.0.

30

【 0 2 1 7 】

工程 B: メチル 3 - [(4 - メチル - 1 - ナフトイル) アミノ]ピラジン - 2 - カルボキシレート
【 化 9 8 】

40



90 で、 $\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl}$ (20 mL) 中の 4 - メチル - 1 - ナフトレンカルボニルクロライド (12 mmol) の溶液を、 $\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl}$ (100 mL) ならびにピリジン (10 mL) 中のメチル 3 - アミノピラジン - 2 - カルボキシレート (1.53 g, 10.0 mmol) および DMAP (100 mg) の溶液に、6 時間

50

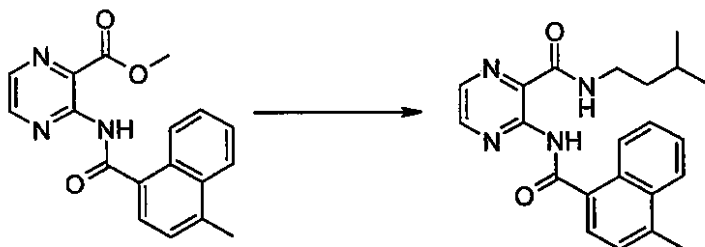
の間ゆっくり添加した。生じた反応混合物を同じ温度で一晩攪拌し、次いで濃縮し、そしてEtOAcで抽出し、ブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させた。溶媒の除去により粗製生成物を得て、これをヘプタン/EtOAc (10:0~0:10)を用いたフラッシュシリカゲルカラムにより精製し、固体として表題生成物を得た(1.5 g, 47 %): ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 1H NMR (400 MHz、CD₃OD) 2.77 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 7.46 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.79 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.14 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.42 (m, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.64 (m, 1H).

【0218】

実施例49

N - (3 - メチルブチル) - 3 - [(4 - メチル - 1 - ナフトイル)アミノ]ピラジン - 2 - カルボキサミド 10

【化99】



20

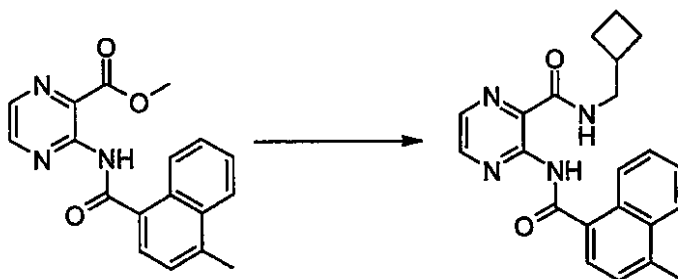
実施例48の工程Aの手順に従って、メチル3 - [(4 - メチル - 1 - ナフトイル)アミノ]ピラジン - 2 - カルボキシレート (129 mg, 0.4 mmol)および3 - メチルブタン - 1 - アミン(87 mg, 1.0 mmol)を用い、逆相HPLCによる精製後、そのTFA塩として表題化合物を得た(85 mg, 43 %). ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) 0.87 (d, J =7.6 Hz, 6 H), 1.42 (m, 2H), 1.56 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 3.31 (dd, J=7.6, 4.0 Hz, 2H), 7.38 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.81 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.52 (m, 2H); MS (ESI) (M+H)⁺ 377.0.

【0219】

実施例50

N - (シクロブチルメチル) - 3 - [(4 - メチル - 1 - ナフトイル)アミノ]ピラジン - 2 - カルボキサミド 30

【化100】



40

実施例48の工程Aの手順に従って、メチル3 - [(4 - メチル - 1 - ナフトイル)アミノ]ピラジン - 2 - カルボキシレート (1.6 g, 5.0 mmol)および(シクロブチルメチル)アミン(0.84 g, 10.0 mmol)を用い、シリカゲルカラムによる精製後、表題化合物を得た(720 mg, 39 %). ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) 1.75 (m, 2 H), 1.86 (m, 2 H), 2.04 (m, 2H), 2.59 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 3.37 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.44 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.85 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.12 (dd, J=8.0 Hz, 1H), 8.38 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.54 (m, 1H), 8.55 (m, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 375.0.

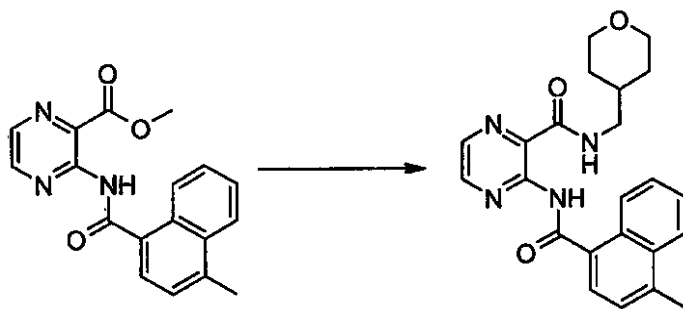
【0220】

実施例51

50

3 - [(4 - メチル - 1 - ナフトイル)アミノ] - N - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメチル)ピラジン - 2 - カルボキサミド

【化 1 0 1】



10

実施例48の工程 A の手順に従って、メチル3 - [(4 - メチル - 1 - ナフトイル)アミノ]ピラジン - 2 - カルボキシレート (64 mg, 0.2 mmol)および(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメチル)アミン (34 mg, 0.4 mmol)を用い、逆相HPLCによる精製後、そのTFA塩として表題化合物を得た (28 mg, 27 %). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 1.30 (m, 2 H), 1.63 (m, 2 H), 1.86 (m, 1 H), 2.75 (s, 3H), 3.24 (m, 2 H), 3.34 (m, 2H), 3.89 (m, 2 H), 7.44 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.85 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.12 (dd, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.54 (m, 1H), 8.55 (m, 1H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 405.0.

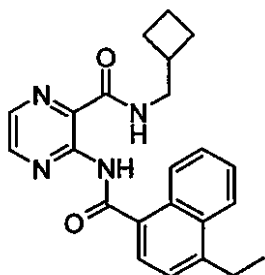
20

【 0 2 2 1】

実施例52

N - (シクロブチルメチル) - 3 - [(4 - エチル - 1 - ナフトイル)アミノ]ピラジン - 2 - カルボキサミド

【化 1 0 2】

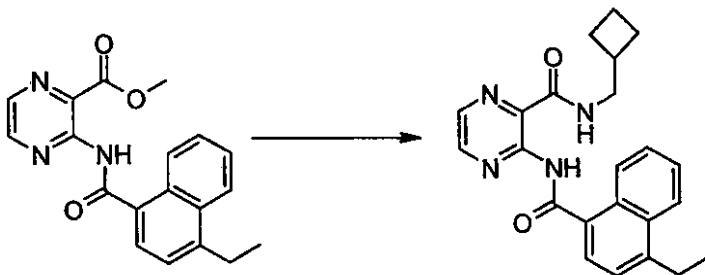


30

【 0 2 2 2】

工程 A: N - (シクロブチルメチル) - 3 - [(4 - エチル - 1 - ナフトイル)アミノ]ピラジン - 2 - カルボキサミド

【化 1 0 3】



40

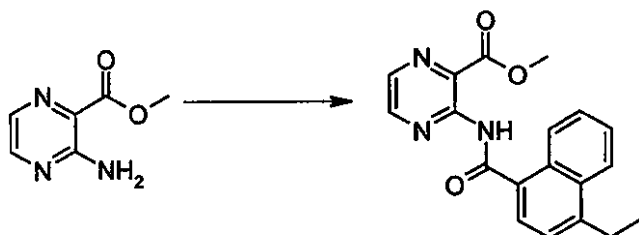
実施例48の工程 A の手順に従って、メチル3 - [(4 - エチル - 1 - ナフトイル)アミノ]ピラジン - 2 - カルボキシレート (0.3 mmol)および(シクロブチルメチル)アミン (85 mg, 1.0 mmol)を用い、逆相HPLCによる精製後、そのTFA塩として表題化合物を得た (52 mg, 35 %). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 1.38 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.75 (m, 2 H), 1.85 (m, 2 H), 2.02 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 3.16 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 3.36 (q, $J=7.2$ Hz, 2H),

50

7.45 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.87 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.16 (dd, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.52 (m, 1H), 8.54 (d, $J=2.4$ Hz, 1H); MS (ESI) ($M+H$)⁺ 389.0.

【0223】

工程 B: メチル3 - [(4 - エチル - 1 - ナフトイル)アミノ]ピラジン - 2 - カルボキシレート
【化104】



10

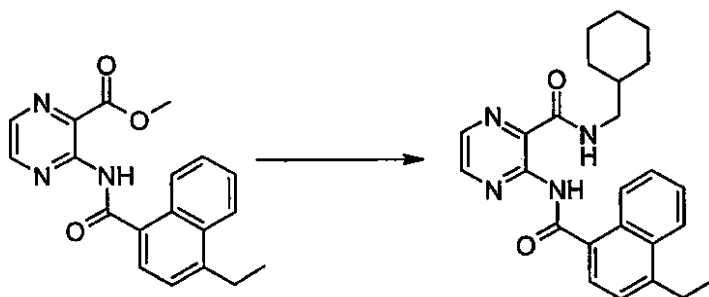
実施例48の工程 B の手順に従って、4 - エチル - 1 - ナフトレンカルボニルクロライド (0.45 mmol) およびメチル3 - アミノピラジン - 2 - カルボキシレート (46 mg, 0.3 mmol) を用い、粗製メチル3 - [(4 - エチル - 1 - ナフトイル)アミノ]ピラジン - 2 - カルボキシレートを得て、これを工程 A に直接用いた。

【0224】

実施例53

N - (シクロヘキシルメチル) - 3 - [(4 - エチル - 1 - ナフトイル)アミノ]ピラジン - 2 - カルボキサミド

【化105】



30

実施例48の工程 A の手順に従って、メチル3 - [(4 - エチル - 1 - ナフトイル)アミノ]ピラジン - 2 - カルボキシレート (101 mg, 0.3 mmol) および(シクロヘキシルメチル)アミン (113 mg, 1.0 mmol) を用い、逆相HPLCによる精製後、そのTFA塩として表題化合物を得た (94 mg, 59 %). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 0.96 (m, 2H), 1.21 (m, 4H), 1.39 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.71 (m, 4H), 3.17 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 3.18 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.88 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.19 (dd, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H), 8.42 (m, 1H), 8.52 (m, 1H), 8.59 (m, 1H); MS (ESI) ($M+H$)⁺ 417.0.

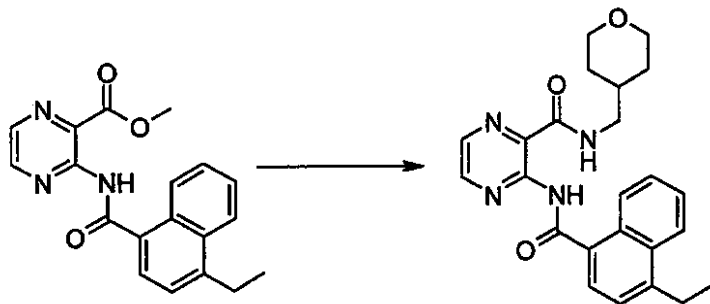
【0225】

実施例54

3 - [(4 - エチル - 1 - ナフトイル)アミノ] - N - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメチル)ピラジン - 2 - カルボキサミド

40

【化 1 0 6】



10

実施例48の工程 A の手順に従って、メチル3-[(4-エチル-1-ナフトイル)アミノ]ピラジン-2-カルボキシレート (101 mg, 0.3 mmol) および(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミン(51 mg, 0.6 mmol)を用い、逆相HPLCによる精製後、そのTFA塩として表題化合物を得た(32 mg, 20 %). ^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) 1.30 (m, 2 H), 1.39 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.63 (m, 2 H), 1.86 (m, 1 H), 3.18 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 3.24 (m, 2 H), 3.34 (m, 2H), 3.89 (m, 2 H), 7.47 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.88 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.19 (dd, $J=8.0$, 1.6 Hz, 1H), 8.42 (m, 1H), 8.52 (m, 1H), 8.59 (m, 1H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 419.0.

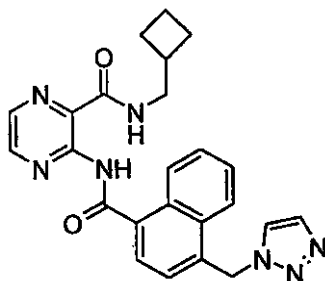
【 0 2 2 6】

実施例55

20

N-(シクロブチルメチル)-3-{[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)-1-ナフトイル]アミノ}ピラジン-2-カルボキサミド

【化 1 0 7】

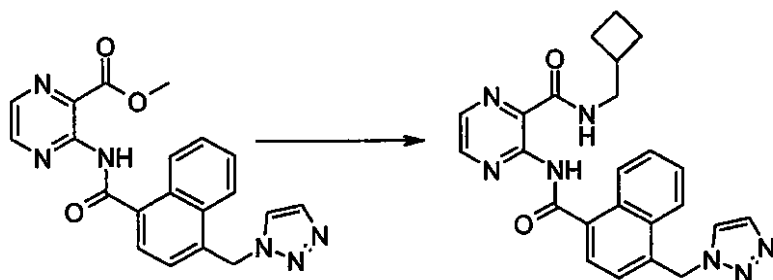


30

【 0 2 2 7】

工程 A: N-(シクロブチルメチル)-3-{[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)-1-ナフトイル]アミノ}ピラジン-2-カルボキサミド

【化 1 0 8】



40

実施例48の工程 A の手順に従って、メチル3-{[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)-1-ナフトイル]アミノ}ピラジン-2-カルボキシレート (34 mg, 0.09 mmol) および(シクロブチルメチル)アミン(85 mg, 1.0 mmol)を用い、逆相HPLCによる精製後、そのTFA塩として表題化合物を得た(17 mg, 35 %). ^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) 1.76 (m, 2 H), 1.90 (m, 2 H), 2.05 (m, 2 H), 2.61 (m, 1 H), 3.38 (m, 2H), 6.22 (s, 2H), 7.47 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.94 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.9

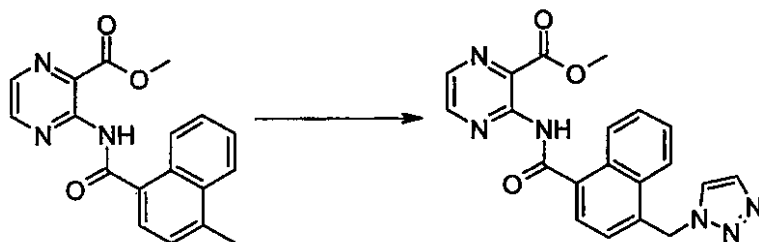
50

9 (s, 1H), 8.24 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.43 (m, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.56 (m, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 442.4.

【0228】

工程B: メチル3- {[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)-1-ナフトイル]アミノ}ピラジン-2-カルボキシレート

【化109】



10

室温でClCH₂CH₂Cl (20 mL)中のメチル3-[(4-メチル-1-ナフトイル)アミノ]ピラジン-2-カルボキシレート (210 mg, 0.65 mmol)およびNBS (462 mg, 2.6 mmol)の攪拌溶液に、1,1'-アゾビス(シクロヘキサンカルボニトリル (5 mg)を添加した。この溶液を110℃で2時間加熱し、次いで室温に冷却した。溶媒の除去 (<20℃)後、残留物をDMF (10 mL)中に溶解し、1,2,3-トリアゾール (690 mg, 10 mmol)を添加した。次いで、生じた溶液を4時間室温で攪拌した。溶媒の除去後、残留物をMPLC (EtOAc)により精製し、メチル3-[[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)-1-ナフトイル]アミノ]ピラジン-2-カルボキシレートを得た。収率 (102 mg, 40%)。MS (ESI) (M)⁺ 388.91.

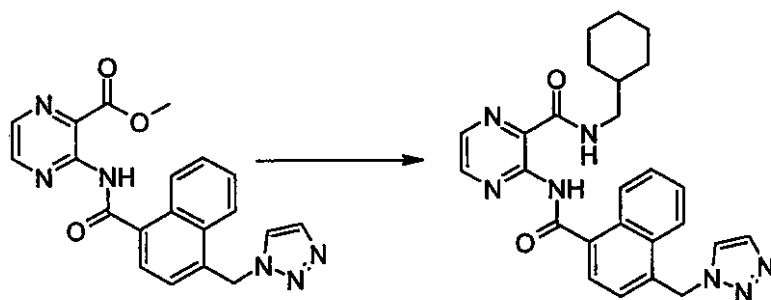
20

【0229】

実施例56

N-(シクロヘキシルメチル)-3-[[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)-1-ナフトイル]アミノ]ピラジン-2-カルボキサミド

【化110】



30

実施例48の工程Aの手順に従って、メチル3-[[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)-1-ナフトイル]アミノ]ピラジン-2-カルボキシレート (34 mg, 0.09 mmol)および(シクロヘキシルメチル)アミン (113 mg, 1.0 mmol)を用い、逆相HPLCによる精製後、そのTFA塩として表題化合物を得た (16 mg, 33%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 0.9 8 (m, 2 H), 1.21 (m, 3H), 1.73 (m, 6 H), 3.19 (m, 2 H), 6.22 (s, 2H), 7.48 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.95 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.24 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.43 (m, 1H), 8.54 (m, 1H), 8.58 (m, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 470.0.

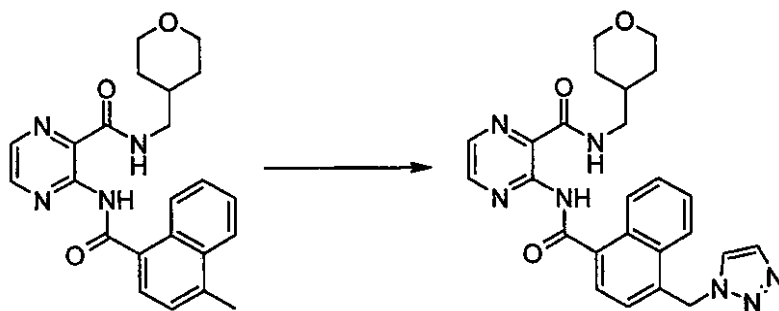
40

【0230】

実施例57

N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-3-[[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)-1-ナフトイル]アミノ]ピラジン-2-カルボキサミド

【化 1 1 1】



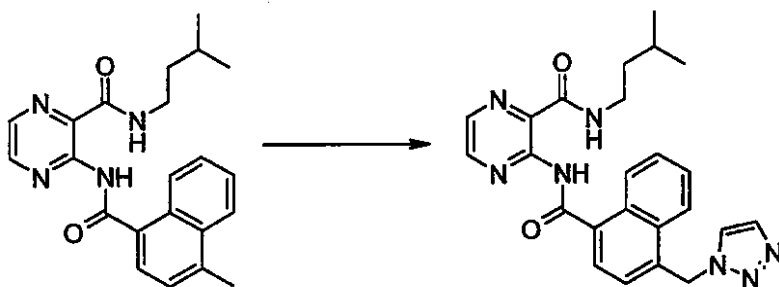
実施例55の工程 B の手順に従って、3 - [(4 - メチル - 1 - ナフトイル)アミノ] - N - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメチル)ピラジン - 2 - カルボキサミド (50 mg, 0.12 mmol)および1,2,3 - トリアゾール(69 mg, 1.0 mmol)を用い、逆相HPLCによる精製後、そのTFA塩として表題化合物を得た(14 mg, 20 %). ^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) 1.30 (m, 2 H), 1.63 (m, 2 H), 1.89 (m, 1 H), 3.24 (m, 2 H), 3.36 (m, 2H), 3.88 (m, 2 H), 6.21 (s, 2H), 7.45 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.93 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.24 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.42 (m, 1H), 8.52 (m, 1H), 8.59 (m, 1H); MS (ESI) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 472.0.

【 0 2 3 1】

実施例 58

N - (3 - メチルブチル) - 3 - { [4 - (1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ } ピラジン - 2 - カルボキサミド

【化 1 1 2】



実施例55の工程 B の手順に従って、N - (3 - メチルブチル) - 3 - [(4 - メチル - 1 - ナフトイル)アミノ]ピラジン - 2 - カルボキサミド (40 mg TFA塩, 0.08 mmol)および1,2,3 - トリアゾール(69 mg, 1.0 mmol)を用い、逆相HPLCによる精製後、そのTFA塩として表題化合物を得た(13 mg, 30 %). ^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) 0.87 (d, $J = 7.6$ Hz, 6 H), 1.42 (m, 2H), 1.56 (m, 1H), 3.31 (m, 2H), 6.22 (s, 2H), 7.47 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.94 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.24 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.43 (m, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.56 (m, 1H); MS (ESI) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 444.0.

【 0 2 3 2】

実施例 59

3 - { [4 - (メトキシメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ } - N - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメチル)ピラジン - 2 - カルボキサミド

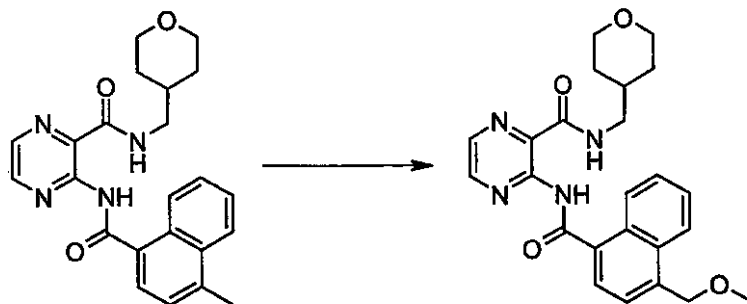
10

20

30

40

【化 1 1 3】



10

室温で、 $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (20 mL) 中の 3 - [(4 - メチル - 1 - ナフトイル) アミノ] - N - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメチル) ピラジン - 2 - カルボキサミド (50 mg, 0.12 mmol) および NBS (266 mg, 1.5 mmol) の攪拌溶液に、1,1' - アゾビス(シクロヘキサンカルボニトリル) (5 mg) を添加した。この溶液を 110 で 3 時間加熱し、次いで室温に冷却した。溶媒の除去 (<20) 後、残留物を MeOH (10 mL) 中に溶解し、引き続き NaOMe 溶液 (2 mL, MeOH 中の 10 %) を添加した。次いで、生じた溶液を 4 時間、室温で攪拌した。標準的な後処理 (workup) 後、残留物を逆相 HPLC により精製し、その TFA 塩として表題化合物を得た (6 mg, 9 %)。 ^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) 1.30 (m, 2 H), 1.634 (m, 2 H), 1.87 (m, 1 H), 3.26 (m, 2 H), 3.36 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.91 (m, 2 H), 4.98 (s, 2H), 7.61 (m, 2 H), 7.66 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.40 (m, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.59 および 9.24 (m, 1H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 435.0.

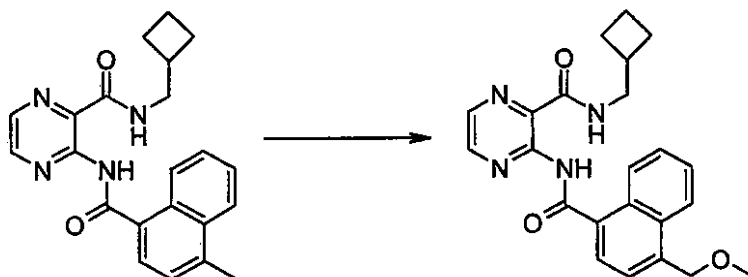
20

【 0 2 3 3】

実施例 60

N - (シクロブチルメチル) - 3 - { [4 - (メトキシメチル) - 1 - ナフトイル] アミノ } ピラジン - 2 - カルボキサミド

【化 1 1 4】



30

実施例 59 の手順に従って、N - (シクロブチルメチル) - 3 - [(4 - メチル - 1 - ナフトイル) アミノ] ピラジン - 2 - カルボキサミド (50 mg, 0.13 mmol) を用い、逆相 HPLC による精製後、その TFA 塩として表題化合物を得た (20 mg, 29 %)。 ^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) 1.76 (m, 2 H), 1.90 (m, 2 H), 2.05 (m, 2 H), 2.61 (m, 1 H), 3.38 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.91 (m, 2 H), 4.99 (s, 2H), 7.62 (m, 2H), 7.66 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.40 (m, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.59 (m, 1H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 405.0.

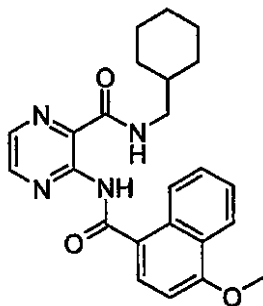
40

【 0 2 3 4】

実施例 61

N - (シクロヘキシルメチル) - 3 - [(4 - メトキシ - 1 - ナフトイル) アミノ] ピラジン - 2 - カルボキサミド

【化 1 1 5】

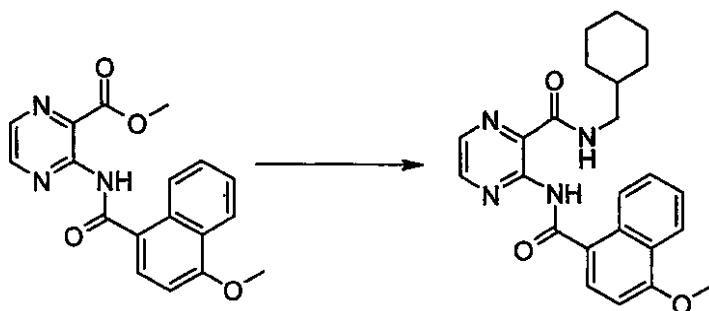


10

【 0 2 3 5】

工程 A：N-(シクロヘキシルメチル)-3-[(4-メトキシ-1-ナフトイル)アミノ]ピラジン-2-カルボキサミド

【化 1 1 6】



20

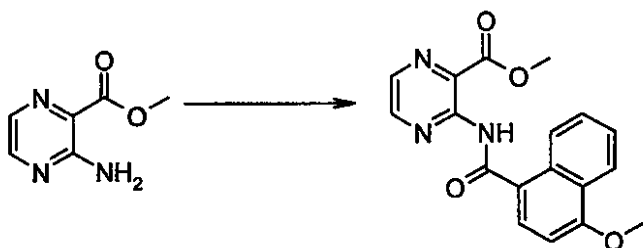
実施例 48 の工程 A の手順に従って、メチル 3-[(4-メトキシ-1-ナフトイル)アミノ]ピラジン-2-カルボキシレート (169 mg, 0.5 mmol) および (シクロヘキシルメチル)アミン (113 mg, 1.0 mmol) を使い、逆相 HPLC による精製後、その TFA 塩として表題化合物を得た (122 mg, 46 %). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 0.87 (m, 2 H), 1.10 (m, 3 H), 1.64 (m, 6 H), 3.09 (d, $J=7.6$ Hz, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 6.85 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.43 (m, 1 H), 7.51 (m, 1 H), 7.91 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 8.20 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 9.58 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 419.0.

30

【 0 2 3 6】

工程 B：メチル 3-[(4-メトキシ-1-ナフトイル)アミノ]ピラジン-2-カルボキシレート

【化 1 1 7】



40

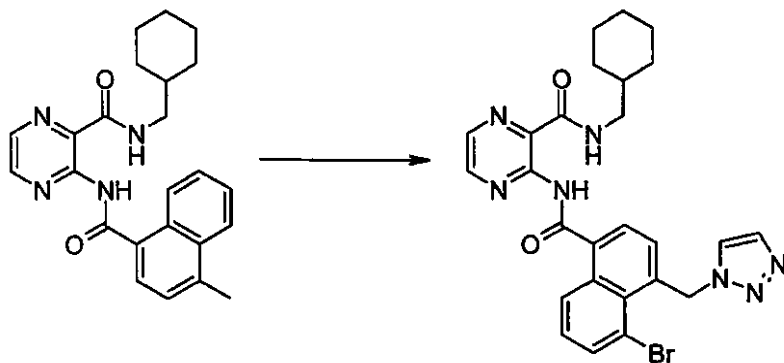
実施例 48 の工程 B の手順に従って、4-メトキシ-1-ナフトールカルボニルクロライド (3.0 mmol) およびメチル 3-アミノピラジン-2-カルボキシレート (459 mg, 3.0 mmol) を使い、精製後、表題化合物を得た (584 mg, 58 %).

【 0 2 3 7】

実施例 62

3- {[5-ブromo-4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)-1-ナフトイル]アミノ} - N-(シクロヘキシルメチル)ピラジン-2-カルボキサミド

【化 1 1 8】



10

室温で、 $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (20 mL) 中の N - (シクロヘキシルメチル) - 3 - [(4 - メチル - 1 - ナフトイル)アミノ]ピラジン - 2 - カルボキサミド (100 mg, 0.25 mmol) および NBS (231 mg, 1.3 mmol) の攪拌溶液に、1,1' - アゾビス(シクロヘキサンカルボニトリル (5 mg) を添加した。この溶液を 110 で 24 時間加熱し、次いで室温に冷却した。溶媒の除去 (<20) 後、残留物を MeCN (10 mL) 中に溶解し、引き続き 1,2,3 - トリアゾール (345 mg, 5 mmol) を添加した。次いで、生じた溶液を 4 時間、室温で攪拌した。濃縮後、残留物を逆相 HPLC により精製し、その TFA 塩として表題化合物を得た (35 mg, 21 %)。 ^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) 0.88 (m, 2 H), 1.12 (m, 3H), 1.64 (m, 6 H), 3.09 (m, 2 H), 4.79 (s, 2H), 7.38 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.55 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.84 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.88 (s, 1H), 8.14 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 8.42 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 8.60 (s, 1H), 8.93 (m, 1H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 547.7.

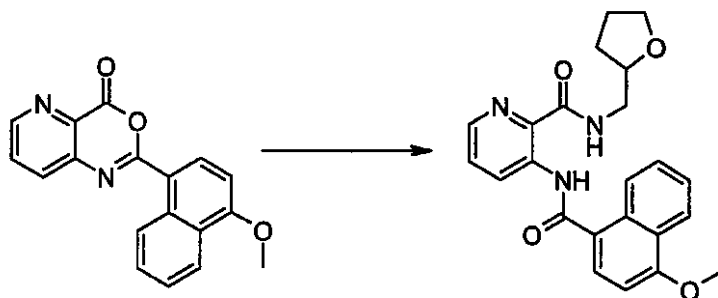
20

【 0 2 3 8】

実施例 63

3 - [(4 - メトキシ - 1 - ナフトイル)アミノ] - N - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル)ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化 1 1 9】



30

実施例 1 の工程 A の手順に従って、2 - (4 - メトキシ - 1 - ナフトイル) - 4H - ピリド [3,2 - d] [1,3] オキサジン - 4 - オン (12 mg, 0.04 mmol)、および (テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル)アミン (20 mg, 0.2 mmol) を用い、表題化合物を得た (4.5 mg, 28 %)。MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ = 406.2.

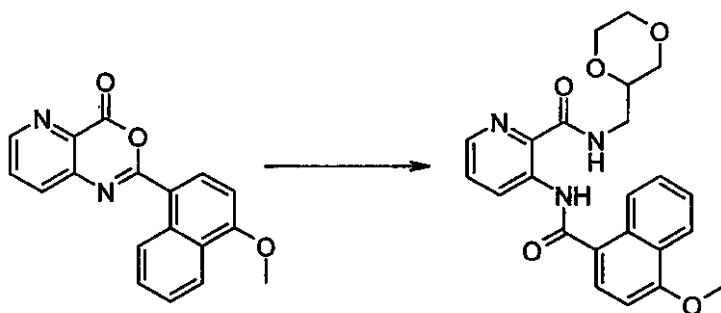
40

【 0 2 3 9】

実施例 64

N - (1,4 - ジオキサン - 2 - イルメチル) - 3 - [(4 - メトキシ - 1 - ナフトイル)アミノ]ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化 1 2 0】



10

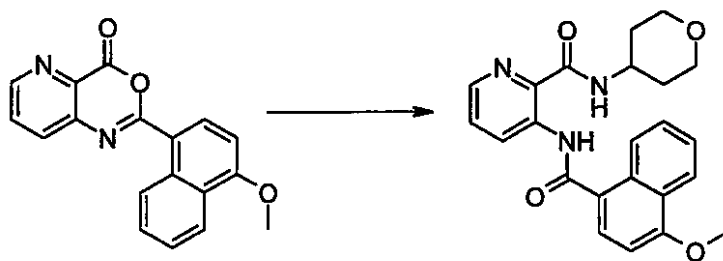
実施例 1 の工程 A の手順に従って、2-(4-メトキシ-1-ナフチル)-4H-ピリド[3,2-d][1,3]オキサジン-4-オン(12 mg, 0.04 mmol)、および(1,4-ジオキサ-2-イルメチル)アミン(23 mg, 0.2 mmol)を用い、表題化合物を得た(4.5 mg, 28 %)。MS (ESI) ($M+H$)⁺ = 422.2.

【 0 2 4 0】

実施例 65

3-[(4-メトキシ-1-ナフトイル)アミノ]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリジン-2-カルボキサミド

【化 1 2 1】



20

実施例 1 の工程 A の手順に従って、2-(4-メトキシ-1-ナフチル)-4H-ピリド[3,2-d][1,3]オキサジン-4-オン(100 mg, 0.33 mmol)、およびテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン(101 mg, 1.0 mmol)を用い、逆相HPLCによる精製後、そのTFA塩として表題化合物を得た(34 mg, 20 %)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.71 (m, 2 H), 1.85 (m, 2 H), 3.27 (m, 2 H), 3.49 (m, 2 H), 3.93 (m, 2 H), 4.05 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 7.02 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.59 (m, 3H), 7.92 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.34 (m, 2 H), 8.53 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 9.26 (d, J=8.0 Hz, 1H); MS (ESI) ($M+H$)⁺ = 406.0.

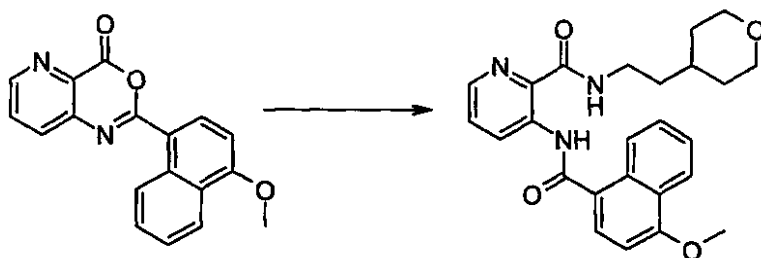
30

【 0 2 4 1】

実施例 66

3-[(4-メトキシ-1-ナフトイル)アミノ]-N-[2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]ピリジン-2-カルボキサミド

【化 1 2 2】



40

実施例 1 の工程 A の手順に従って、2-(4-メトキシ-1-ナフチル)-4H-ピリド[3,2-d][1,3]オキサジン-4-オン(100 mg, 0.33 mmol)、および[2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]アミン(129 mg, 1.0 mmol)を用い、逆相HPLCによる精製後、そのT

50

FA塩として表題化合物を得た(34 mg, 19 %). ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) 1.35 (m, 2 H), 1.63 (m, 5 H), 3.38 (m, 2 H), 3.46 (m, 2 H), 3.95 (m, 2 H), 4.06 (s, 3H), 6.88 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.52 (m, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.93 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 8.26 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 8.35 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 8.42 (brs, 1H), 8.64 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 9.39 (dd, $J=8.4, 1.2$ Hz, 1H), 12.75 (brs, 1H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+ = 434.0$.

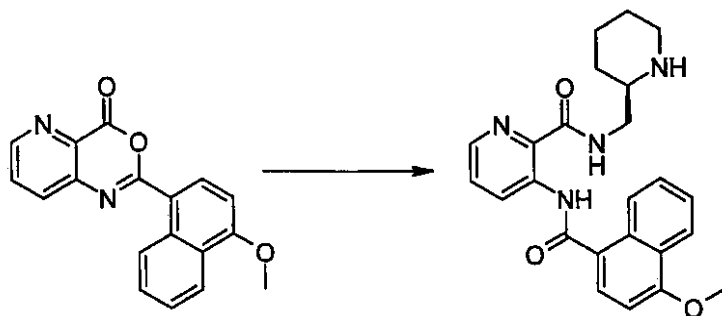
【0242】

実施例67

3 - [(4 - メトキシ - 1 - ナフトイル)アミノ] - N - [(2R) - ピペリジン - 2 - イルメチル]ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化123】

10



実施例1の工程Aの手順に従って、2 - (4 - メトキシ - 1 - ナフトイル) - 4H - ピリド[3,2 - d][1,3]オキサジン - 4 - オン(100 mg, 0.33 mmol)、および[(2R) - ピペリジン - 2 - イルメチル]アミン(114 mg, 1.0 mmol)を用い、逆相HPLCによる精製後、そのTFA塩として表題化合物を得た(58 mg, 33 %). ^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) 1.54 (m, 3 H), 1.83 (m, 3 H), 2.85 (m, 1H), 3.27 (m, 2 H), 3.59 (m, 2 H), 4.07 (s, 3H), 6.96 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.62 (m, 3H), 7.91 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 8.31 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 8.48 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 9.24 (d, $J=8.0$ Hz, 1H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+ = 419.0$.

20

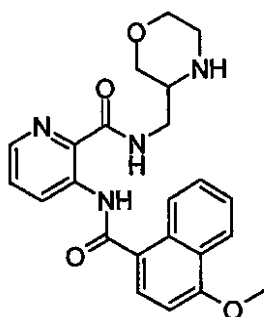
【0243】

実施例68

3 - [(4 - メトキシ - 1 - ナフトイル)アミノ] - N - (モルホリン - 3 - イルメチル)ピリジン - 2 - カルボキサミド

30

【化124】

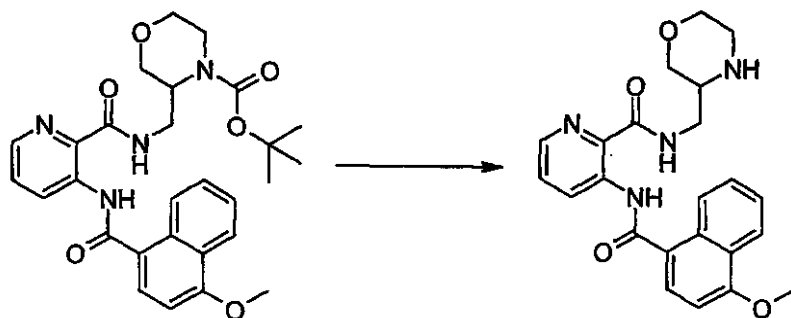


40

【0244】

工程A: 3 - [(4 - メトキシ - 1 - ナフトイル)アミノ] - N - (モルホリン - 3 - イルメチル)ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化 1 2 5】



10

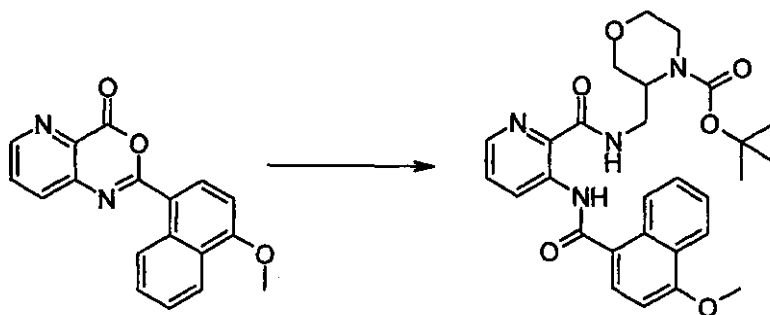
工程 B からの粗製 *tert*-ブチル 3- { [({ 3- [(4-メトキシ-1-ナフトイル)アミノ]ピリジン-2-イル}カルボニル)アミノ]メチル} モルホリン-4-カルボキシレート を室温で1時間、ジオキサン中の4 N HClで処理した。蒸発後、残留物を逆相HPLCにより精製し、そのTFA塩として表題化合物を得た(56 mg, 2工程について32%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 3.02 (m, 1H), 3.21 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 6.97 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.56 (m, 3H), 7.91 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.31 (d, J=4.4 Hz, 1H), 8.38 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.48 (d, J=8.0 Hz, 1H), 9.25 (d, J=8.0 Hz, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ = 421.0.

【0 2 4 5】

工程 B: *tert*-ブチル 3- { [({ 3- [(4-メトキシ-1-ナフトイル)アミノ]ピリジン-2-イル}カルボニル)アミノ]メチル} モルホリン-4-カルボキシレート

20

【化 1 2 6】



30

実施例 1 の工程 A の手順に従って、2-(4-メトキシ-1-ナフトイル)-4H-ピリド[3,2-d][1,3]オキサジン-4-オン(100 mg, 0.33 mmol)、および *tert*-ブチル 3-(アミノメチル)モルホリン-4-カルボキシレート (216 mg, 1.0 mmol)を用い、粗製 *tert*-ブチル 3- { [({ 3- [(4-メトキシ-1-ナフトイル)アミノ]ピリジン-2-イル}カルボニル)アミノ]メチル} モルホリン-4-カルボキシレートを得て、これを工程 A に直接用いた。

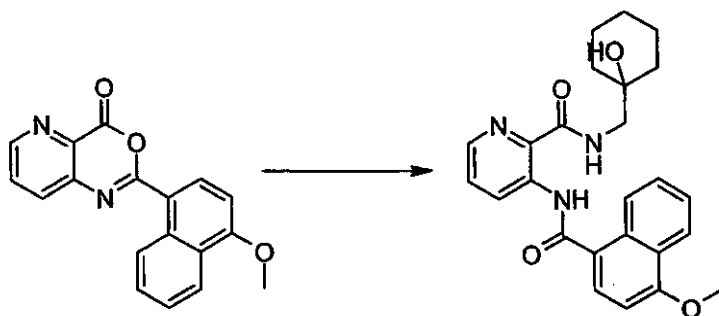
【0 2 4 6】

実施例 69

N-[(1-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル]-3-[(4-メトキシ-1-ナフトイル)アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド

40

【化 1 2 7】



50

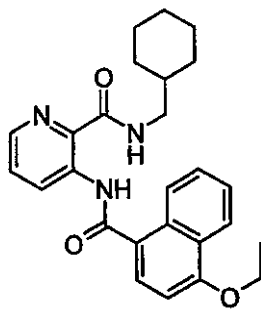
実施例 1 の工程 A の手順に従って、2 - (4 - メトキシ - 1 - ナフチル) - 4H - ピリド[3,2 - d][1,3]オキサジン - 4 - オン(100 mg, 0.33 mmol)、1 - (アミノメチル)シクロヘキサノールヒドロクロリド(165 mg, 1.0 mmol)、および DIPEA (1 mL)を用い、逆相 HPLC による精製後、その TFA 塩として表題化合物を得た(58 mg, 32 %). ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) 1.28 (m, 2 H), 1.58 (m, 8 H), 2.07 (brs, 1 H), 3.45 (d, $J=6.4$ Hz, 2 H), 4.06 (s, 3H), 6.87 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.53 (m, 2H), 7.59 (m, 1H), 7.92 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 8.27(m, 1 H), 8.32 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.64 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 8.79 (s, 1H), 9.39 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 12.69 (s, 1H); MS (ESI) ($M+H$) $^+$ = 434.0.

【 0 2 4 7 】

実施例 70

N - (シクロヘキシルメチル) - 3 - [(4 - エトキシ - 1 - ナフトイル)アミノ]ピリジン - 2 - カルボキサミド

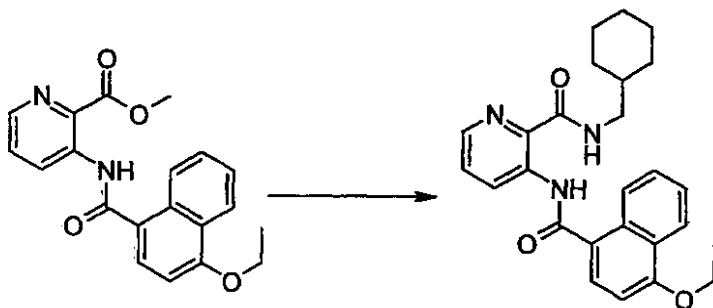
【 化 1 2 8 】



【 0 2 4 8 】

工程 A: N - (シクロヘキシルメチル) - 3 - [(4 - エトキシ - 1 - ナフトイル)アミノ]ピリジン - 2 - カルボキサミド

【 化 1 2 9 】

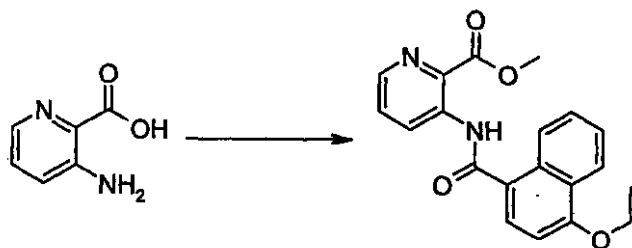


実施例 48 の工程 A の手順に従って、メチル 3 - [(4 - エトキシ - 1 - ナフトイル)アミノ]ピリジン - 2 - カルボキシレート (100 mg, 0.29 mmol) および (シクロヘキシルメチル)アミン(113 mg, 1.0 mmol)を用い、逆相 HPLC による精製後、その TFA 塩として表題化合物を得た(36 mg, 23 %). ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) 1.0 (m, 2H), 1.23 (m, 3 H), 1.59 (m, 5H), 1.76 (m, 4H), 3.25 (m, 2 H), 4.26 (m, 2H), 6.85 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.52 (m, 3H), 7.92 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.37 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.60 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 9.38 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 12.8 (s, 1H); MS (ESI) ($M+H$) $^+$ 432.0.

【 0 2 4 9 】

工程 B: メチル 3 - [(4 - エトキシ - 1 - ナフトイル)アミノ]ピリジン - 2 - カルボキシレート

【化 1 3 0】



CH₂Cl₂ (50 mL)中の4-エトキシ-1-ナフトエ酸(7.0 mmol)を、室温で、1時間、オキサリクロライド (10 mL, CH₂Cl₂中の2.0 M, 20 mmol)で処理し、次いで50℃まで1時間加熱した。次いで、この反応混合物を濃縮し、4-エトキシ-1-ナフトレンカルボニルクロライドを得て、これを0℃で、DMF (40 mL)中の3-アミノ-2-ピリジンカルボン酸(7.0 mmol)およびDIPEA (14 mmol)の溶液に添加した。室温で1時間および50℃で1時間撹拌後、K₂CO₃ (1.86 g, 14 mmol)をこの反応混合物に添加し、引き続き室温で、一度にMeI (3.1 mL, 50 mmol)を添加した。一晩撹拌後、この反応混合物を濃縮し、そしてEtOAcにより抽出し、ブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させた。溶媒の除去により、固体として粗製メチル3-[(4-エトキシ-1-ナフトイル)アミノ]ピリジン-2-カルボキシレートを得て(2.25 g, 92%)、これを工程Aに直接用いた。

10

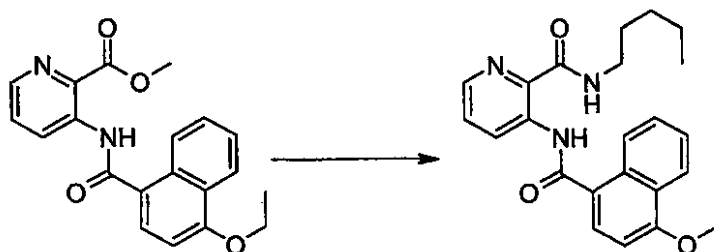
【0 2 5 0】

20

実施例71

3-[(4-エトキシ-1-ナフトイル)アミノ]-N-ペンチルピリジン-2-カルボキサミド

【化 1 3 1】



30

実施例48の工程Aの手順に従って、メチル3-[(4-エトキシ-1-ナフトイル)アミノ]ピリジン-2-カルボキシレート (100 mg, 0.29 mmol)およびペンタン-1-アミン(130 mg, 1.5 mmol)を用い、逆相HPLCによる精製後、そのTFA塩として表題化合物を得た(16 mg, 11%)。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 0.91 (t, J=7.6 Hz, 3H), 1.37 (m, 4H), 1.59 (m, 5H), 3.41 (m, 2H), 4.27 (m, 2H), 6.85 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.92 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.37 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.63 (d, J=8.0 Hz, 1H), 9.38 (d, J=8.0 Hz, 1H), 12.8 (s, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 406.0.

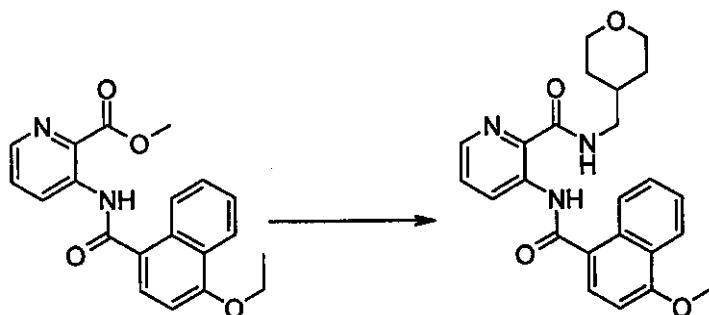
【0 2 5 1】

40

実施例72

3-[(4-エトキシ-1-ナフトイル)アミノ]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)ピリジン-2-カルボキサミド

【化 1 3 2】



10

実施例48の工程 A の手順に従って、メチル 3 - [(4 - エトキシ - 1 - ナフトイル)アミノ]ピリジン - 2 - カルボキシレート (100 mg, 0.29 mmol) および (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメチル)アミン (172 mg, 1.5 mmol) を用い、逆相 HPLC による精製後、その TFA 塩として表題化合物を得た (18 mg, 12 %). ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) 1.41 (m, 2 H), 1.59 (m, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.82 (m, 1 H), 3.34 (m, 2 H), 3.44 (m, 2 H), 4.05 (m, 2 H), 4.28 (m, 2H), 6.85 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.55 (m, 3H), 7.90 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 8.27 (d, $J=4.0$ Hz, 1 H), 8.37 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.57 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 8.62 (s, 1H), 9.38 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 12.7 (s, 1H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 434.0.

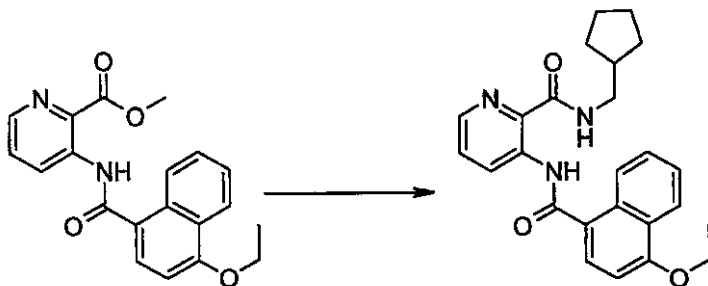
【 0 2 5 2】

実施例 73

20

N - (シクロペンチルメチル) - 3 - [(4 - エトキシ - 1 - ナフトイル)アミノ]ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化 1 3 3】



30

実施例48の工程 A の手順に従って、メチル 3 - [(4 - エトキシ - 1 - ナフトイル)アミノ]ピリジン - 2 - カルボキシレート (100 mg, 0.29 mmol) および (シクロペンチルメチル)アミン (149 mg, 1.5 mmol) を用い、逆相 HPLC による精製後、その TFA 塩として表題化合物を得た (36 mg, 24 %). ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) 1.25 (m, 2 H), 1.59 (m, 7H), 1.82 (m, 2H), 2.18 (m, 1 H), 3.35 (m, 2 H), 4.27 (m, 2H), 6.85 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.52 (m, 3H), 7.92 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.37 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.61 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 9.38 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 12.8 (s, 1H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 418.0.

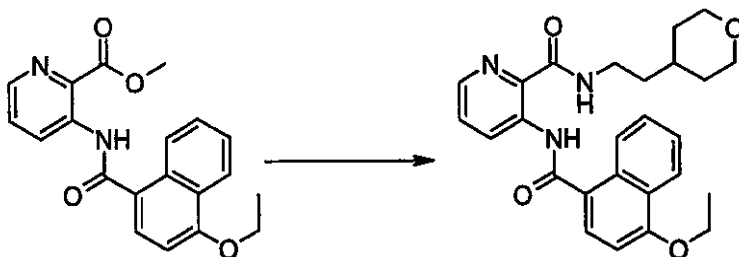
40

【 0 2 5 3】

実施例 74

3 - [(4 - エトキシ - 1 - ナフトイル)アミノ] - N - [2 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)エチル]ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化 1 3 4】



実施例48の工程 A の手順に従って、メチル3 - [(4 - エトキシ - 1 - ナフトイル)アミノ]ピリジン - 2 - カルボキシレート (100 mg, 0.29 mmol)および2 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)エタンアミン (194 mg, 1.5 mmol)を用い、逆相HPLCによる精製後、そのTFA塩として表題化合物を得た(84 mg, 52 %). ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) 1.35 (m, 2 H), 1.59 (m, 7H), 2.28 (m, 1 H), 3.38 (m, 2 H), 3.47 (m, 2 H), 3.95 (m, 2 H), 4.27 (m, 2H), 6.85 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.52 (m, 3H), 7.90 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 8.25 (d, $J=4.0$ Hz, 1 H), 8.35 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.64 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 9.38 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 12.7 (s, 1H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 448.0

10

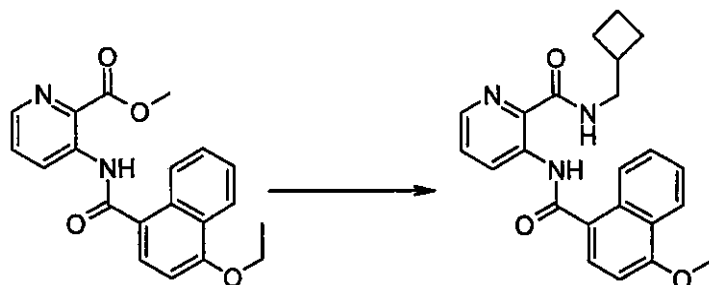
【 0 2 5 4】

実施例75

N - (シクロブチルメチル) - 3 - [(4 - エトキシ - 1 - ナフトイル)アミノ]ピリジン - 2 - カルボキサミド

20

【化 1 3 5】



30

実施例48の工程 A の手順に従って、メチル3 - [(4 - エトキシ - 1 - ナフトイル)アミノ]ピリジン - 2 - カルボキシレート (100 mg, 0.29 mmol)および(シクロブチルメチル)アミン(128 mg, 1.5 mmol)を用い、逆相HPLCによる精製後、そのTFA塩として表題化合物を得た(14 mg, 10 %). ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) 1.60 (m, 3H), 1.69 - 1.78 (m, 2 H), 1.81 - 1.91 (m, 2 H), 1.99 - 2.07 (m, 2 H), 2.51 - 2.62 (m, 1 H), 3.34 (m, 2 H), 4.27 (m, 2H), 6.85 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.52 (m, 3H), 7.92 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.37 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.61 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 9.38 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 12.8 (s, 1H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 404.0.

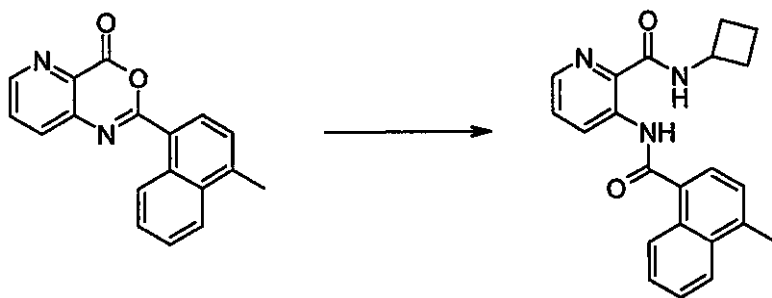
【 0 2 5 5】

実施例76

N - シクロブチル - 3 - [(5 - メチル - 1 - ナフトイル)アミノ]ピリジン - 2 - カルボキサミド

40

【化 1 3 6】



10

実施例 1 の工程 A の手順に従って、2-(4-メチル-1-ナフチル)-4H-ピリド[3,2-d][1,3]オキサジン-4-オン(193 mg, 0.67 mmol)、およびシクロブチルアミン(200 mg, 2.81 mmol)を用い、ヘキサン/EtOAc (4:1)を用いたシリカゲルのMPLCによる精製後、表題化合物を得た(200 mg, 83 %). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 1.71 - 1.85 (m, 2 H), 2.05 - 2.20 (m, 2 H), 2.22 - 2.41 (m, 2 H), 2.76 (s, 3 H), 4.34 - 4.51 (m, 1 H), 7.45 (dd, $J=7.32, 0.88$ Hz, 1 H), 7.52 - 7.66 (m, 3 H), 7.78 (d, $J=7.23$ Hz, 1 H), 8.08 - 8.20 (m, 1 H), 8.37 (dd, $J=4.49, 1.56$ Hz, 1 H), 8.42 - 8.48 (m, 1 H), 9.28 (dd, $J=8.49, 1.46$ Hz, 1 H). MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 360.0. $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$ (359.43) についての分析計算値: C, 73.52; H, 5.89; N, 11.69. 実験値: C, 73.44; H 5.08; N, 11.48.

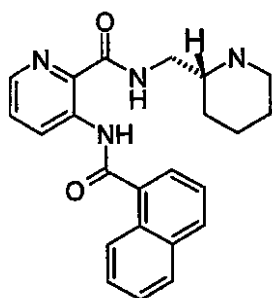
20

【 0 2 5 6】

実施例 77

3-(1-ナフトイルアミノ)-N-[(2R)-ピペリジン-2-イルメチル]ピリジン-2-カルボキサミド

【化 1 3 7】

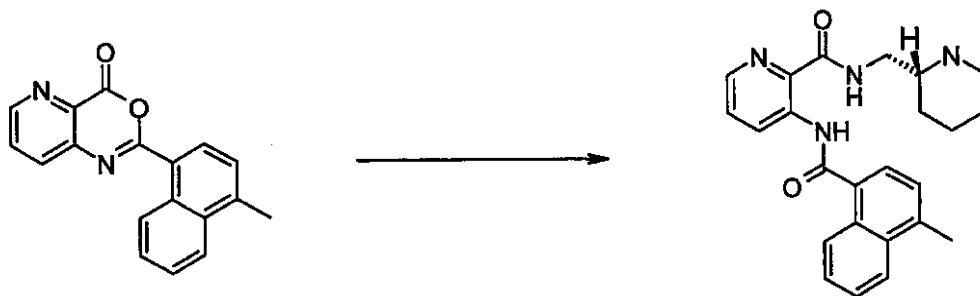


30

【 0 2 5 7】

工程 A. 3-(1-ナフトイルアミノ)-N-[(2R)-ピペリジン-2-イルメチル]ピリジン-2-カルボキサミド

【化 1 3 8】



40

実施例 1 の工程 A の手順に従って、DMF (8.0 mL)中の2-(4-メチル-1-ナフタレニル)-H-ピリド[3,2-d][1,3]オキサジン-4-オン(260.0 mg, 0.9 mmol)および[(2R)-ピペリジン-2-イルメチル]アミン(その製造については、以下の工程 B、C および D を参照されたい) (260.0 mg, 2.28 mmol)を用い、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (20:1)を用いたシリカゲルのM

50

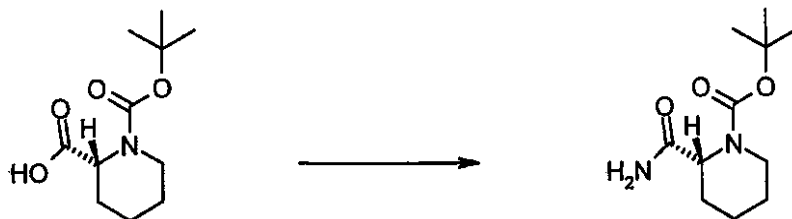
PLCによる精製後、白色固体として表題化合物を得た(162 mg, 45%)。[α]_D: +17.4° (c 0.265, EtOH). ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) 1.54 (m, 3 H), 1.87 (m, 3 H), 2.75 (s, 3 H), 2.85 (m, 1 H), 3.24 (m, 2 H), 3.53 (dd, J=14.65, 3.71 Hz, 1 H), 3.61 (dd, J= 14.6, 7.6 Hz, 1 H), 7.42 (d, J=7.23 Hz, 1 H), 7.61 (m, 3 H), 7.79 (d, J=7.23 Hz, 1 H), 8.14 (m, 1 H), 8.40 (dd, J=4.49, 1.56 Hz, 1 H), 8.44 (dd, J=7.32, 1.46 Hz, 1 H), 9.27 (dd, J=8.59, 1.37 Hz, 1 H). MS (ESI) (M+H)⁺ = 403.0. C₂₄H₂₆N₄O₂ + 1.40 TFA + 2.10 H₂Oについての分析計算値: C, 53.65; H, 5.31; N, 9.34. 実験値: C, 53.61; H, 5.32; N, 9.49.

【0258】

工程B. tert - ブチル (2R) - 2 - (アミノカルボニル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート

10

【化139】



HATU (5.60 g, 14.7 mmol)を、0 でDMF (70 mL)中の (2R) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル)ピペリジン - 2 - カルボン酸 (2.29 g, 10 mmol)、塩化アンモニウム (3.21 g, 60 mmol)およびDIPEA (3.88 g, 30 mmol)の混合物に添加した。この混合物を18時間、室温で攪拌し、H₂O (100 mL)で希釈し、そしてEtOAc (3x100 mL)で抽出した。この合わせた有機相を10% Na₂CO₃溶液(2x30 mL)、ブライン(2x30 mL)で洗浄し、そしてNa₂SO₄で乾燥させた。濾過および濃縮後、表題化合物を白色固体としてヘキサン/EtOAc(1:1)を用いたシリカゲルのMPLCにより精製した(2.28 g, 100 %). ¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) 1.46 (s, 9 H), 1.63 (m, 2 H), 2.22 (m, 1 H), 2.91 (m, 1 H), 3.06 (m, 3 H), 4.01 (m, 1 H), 4.71 (m, 1 H), 6.46 (s ブロード, 2 H). MS (ESI) (M+H)⁺ = 228.92

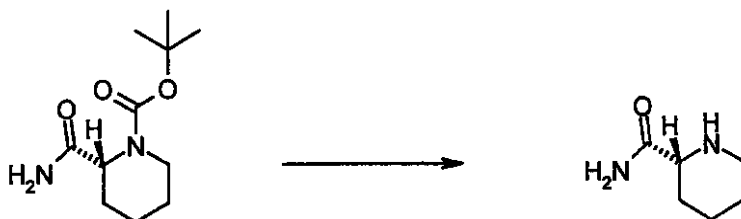
20

【0259】

工程C. (2R) - ピペリジン - 2 - カルボキサミド

30

【化140】



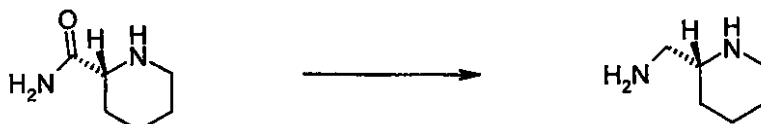
tert - ブチル (2R) - 2 - (アミノカルボニル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート (2.28 g, 10 mmol)を、4時間、室温でジオキサン(60 mL, 240 mmol)中の4 N HClで処理した。溶媒の蒸発後、表題化合物をエーテルで洗浄し、そして真空乾燥させた(HCl塩, 1.65 g, 100 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO - D₆) 1.36 - 1.81 (m, 5 H), 2.11 (m, 1 H), 2.77 - 2.97 (m, 1 H), 3.16 (m, 1 H), 3.67 (m, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 9.22 (s, 1 H).

40

【0260】

工程D. [(2R) - ピペリジン - 2 - イルメチル]アミン

【化141】



50

(2R) - ピペリジン - 2 - カルボキサミド (HCl塩, 1.65 g, 10 mmol)を、18時間、室温で、および3時間、還流で、THF (150 mL)中のLAH (2.2 g, 58 mmol)で処理した。この混合物を冷やし、MeOH (10 mL)およびH₂O (10 mL) でクエンチした。Na₂SO₄ (100 g)を添加した。この生じた混合物を2時間、室温で撹拌した。溶媒の濾過および蒸発後、表題化合物 (1.14 g, 100 %)を粗製生成物として得て、これを次の工程に直接用いた。

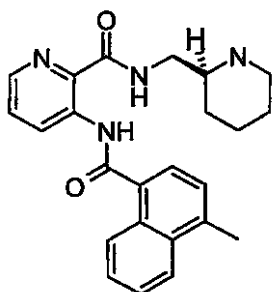
実施例 78

【 0 2 6 1 】

3 - (1 - ナフトイルアミノ) - N - [(2S) - ピペリジン - 2 - イルメチル]ピリジン - 2 - カルボキサミド

【 化 1 4 2 】

10

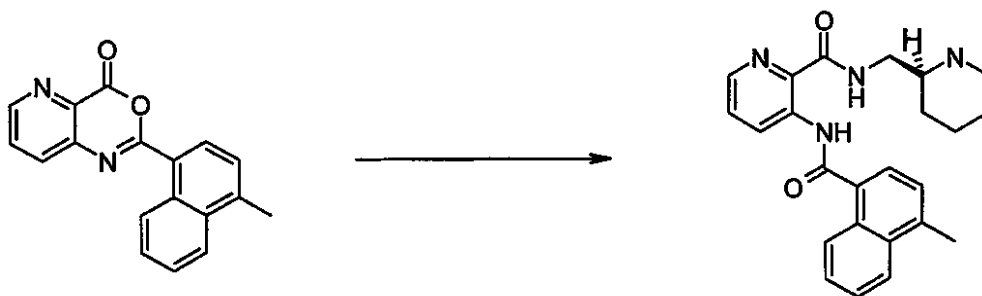


【 0 2 6 2 】

20

工程 A . 3 - (1 - ナフトイルアミノ) - N - [(2S) - ピペリジン - 2 - イルメチル]ピリジン - 2 - カルボキサミド

【 化 1 4 3 】



30

実施例 1 の工程 A の手順に従って、DMF (8.0 mL)中の2 - (4 - メチル - 1 - ナフタレニル) - H - ピリド [3,2 - d][1,3]オキサジン - 4 - オン (110 mg, 0.38 mmol)および[(2S) - ピペリジン - 2 - イルメチル]アミン (110 mg, 0.96 mmol) (この製造については、以下の工程 B、C および D を参照されたい)を用い、CH₂Cl₂/MeOH (20:1)を用いたシリカゲルのMPLCによる精製後、白色固体として表題化合物を得た (61.8 mg, 40 %)。[α]_D²⁰ - 14.2 ° (c 0.265, EtOH). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.54 (m, 3 H), 1.87 (m, 3 H) 2.74 (s, 3 H), 2.84 (m, 1 H), 3.22 (m, 2 H), 3.52 (dd, J=14.65, 3.71 Hz, 1 H), 3.60 (m, 1 H), 7.40 (d, J=7.23 Hz, 1 H), 7.59 (m, 3 H), 7.78 (d, J=7.22 Hz, 1 H), 8.12 (d, J=8.01 Hz, 1 H), 8.38 (d, J=3.51 Hz, 1 H), 8.43 (m, 1 H), 9.25 (d, J=8.01 Hz, 1 H).

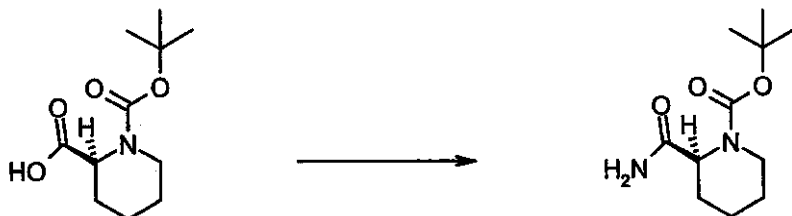
40

MS (ESI) (M+H)⁺ = 403.3. C₂₄H₂₆N₄O₂ + 1.20 TFA + 0.10 H₂O についての分析計算値: C, 58.60; H, 5.10; N, 10.35. 実験値: C, 58.52; H, 5.17; N, 10.36.

【 0 2 6 3 】

工程 B . tert - ブチル (2S) - 2 - (アミノカルボニル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 1 4 4】



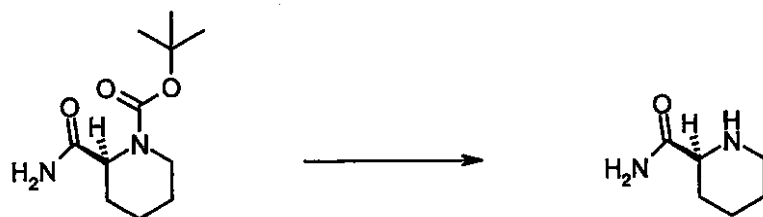
実施例77の工程Bの手順に従って、DMF (70 mL)中のHATU (5.56 g, 14.6 mmol)、(2S) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル)ピペリジン - 2 - カルボン酸 (2.29 g, 10 mmol)、塩化アンモニウム (3.20 g, 60 mmol)およびDIPEA (3.88 g, 30 mmol)を用い、ヘキサン/EtOAc(1:1)を用いたシリカゲルのMPLCによる精製後、白色固体として表題化合物を得た (2.28 g, 100 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 1.47 (s, 9 H), 1.52 (m, 3 H), 1.64 (m, 3 H), 2.89 (s ブロード, 2 H), 4.04 (s ブロード, 1 H), 6.06 (s ブロード, 1 H), 6.21 (s ブロード, 1 H). MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+ = 228.92$

10

【 0 2 6 4】

工程C. (2S) - ピペリジン - 2 - カルボキサミド

【化 1 4 5】



20

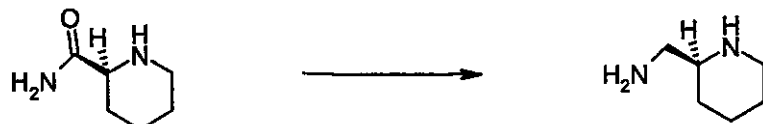
実施例77の工程Cの手順に従って、ジオキサン (60 mL, 240 mmol)中のtert - ブチル (2S) - 2 - (アミノカルボニル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート (2.28 g, 10 mmol)および4 N HClを用い、表題化合物を得た (HCl塩, 1.65 g, 100 %). ^1H NMR (400 MHz, DMSO - D_6) 1.33 - 1.80 (m, 5 H), 2.08 (m, 1 H), 2.85 (m, 1 H), 3.15 (m, 1 H), 3.51 - 3.75 (m, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 9.07 (s, 1 H).

30

【 0 2 6 5】

工程D. [(2S) - ピペリジン - 2 - イルメチル]アミン

【化 1 4 6】



実施例77の工程Dの手順に従って、THF (150 mL)中の(2R) - ピペリジン - 2 - カルボキサミド (HCl塩, 1.65 g 10 mmol)およびLAH (2.6 g, 68 mmol)を用い、粗製生成物として表題化合物を得て (1.14g, 100 %). これを次の工程に直接用いた。

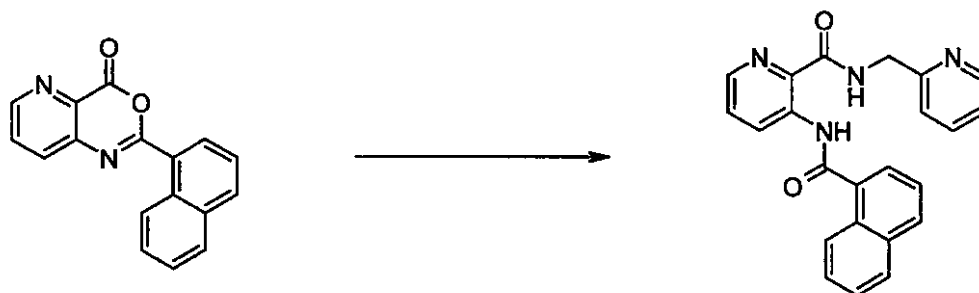
40

【 0 2 6 6】

実施例79

3 - (1 - ナフトイルアミノ) - N - (ピリジン - 2 - イルメチル)ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化 1 4 7】



10

実施例 1 の工程 A の手順に従って、DMF (2.0 mL) 中の 2 - (1 - ナフタレニル) - H - ピリド [3,2 - d][1,3]オキサジン - 4 - オン (54.9 mg, 0.2 mmol) および (ピリジン - 2 - イルメチル)アミン (74.2 mg, 0.68 mmol) を用い、白色固体として表題化合物を得た。収量: 56.3 mg (74%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 4.91 (s, 2 H), 7.55 (m, 3 H), 7.68 (dd, $J=8.69$, 4.59 Hz, 1 H), 7.84 (dd, $J=7.22$, 1.17 Hz, 1 H), 7.94 (m, 2 H), 8.05 (dd, $J=8.20$, 3.71 Hz, 2 H), 8.39 (dd, $J=6.25$, 3.71 Hz, 1 H), 8.44 (dd, $J=4.59$, 1.46 Hz, 1 H), 8.55 (t, $J=8.01$ Hz, 1 H), 8.69 (d, $J=6.05$ Hz, 1 H), 9.30 (m, 1 H). $\text{MS (ESI)} (M+H)^+ = 383.0$. $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2 + 2.10 \text{ HCl} + 1.30 \text{ H}_2\text{O}$ についての分析計算値: C, 57.27; H, 4.74; N, 11.61. 実験値: C, 57.35; H, 4.71; N, 11.65.

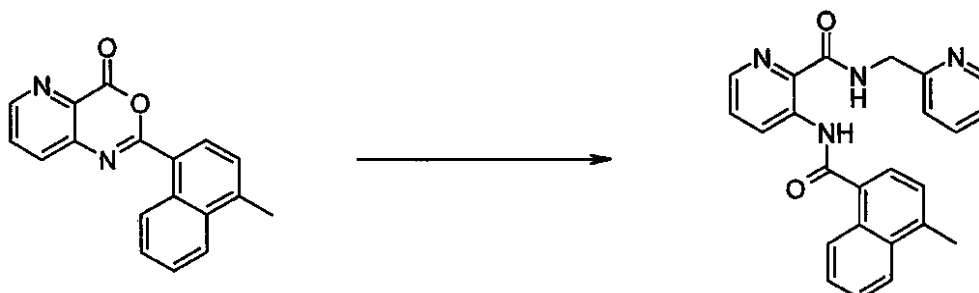
20

【 0 2 6 7】

実施例 80

3 - (4 - メチル 1 - ナフトイルアミノ) - N - (ピリジン - 2 - イルメチル)ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化 1 4 8】



30

実施例 1 の工程 A の手順に従って、DMF (3.0 mL) 中の 2 - (4 - メチル - 1 - ナフタレニル) - H - ピリド [3,2 - d][1,3]オキサジン - 4 - オン (86.5 mg, 0.3 mmol) および (ピリジン - 2 - イルメチル)アミン (105.0 mg, 0.97 mmol) を用い、10 - 85% MeCN/ H_2O を用いた逆相 HPLC による精製後、その TFA 塩として表題化合物を得た (54.9 mg, 36 %). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 2.74 (s, 3 H), 4.71 (s, 2 H), 7.41 (m, 2 H), 7.57 (m, 3 H), 7.64 (dd, $J=8.59$, 4.49 Hz, 1 H), 7.77 (d, $J=7.22$ Hz, 1 H), 7.92 (m, 1 H), 8.12 (m, 1 H), 8.40 (dd, $J=4.49$, 1.37 Hz, 1 H), 8.46 (m, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 9.30 (dd, $J=8.59$, 1.37 Hz, 1 H). $\text{MS (ESI)} (M+H)^+ = 397.0$. $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2 + 0.2 \text{ TFA} + 0.20 \text{ H}_2\text{O}$ についての分析計算値: C, 69.31; H, 4.91; N, 13.25. 実験値: C, 69.27; H, 4.96; N, 13.22.

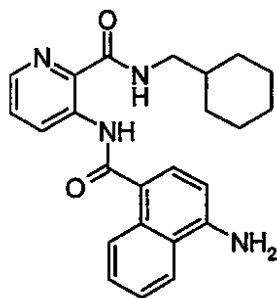
40

【 0 2 6 8】

実施例 81

3 - [(4 - アミノ - 1 - ナフトイル)アミノ] - N - (シクロヘキシルメチル)ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化 1 4 9】

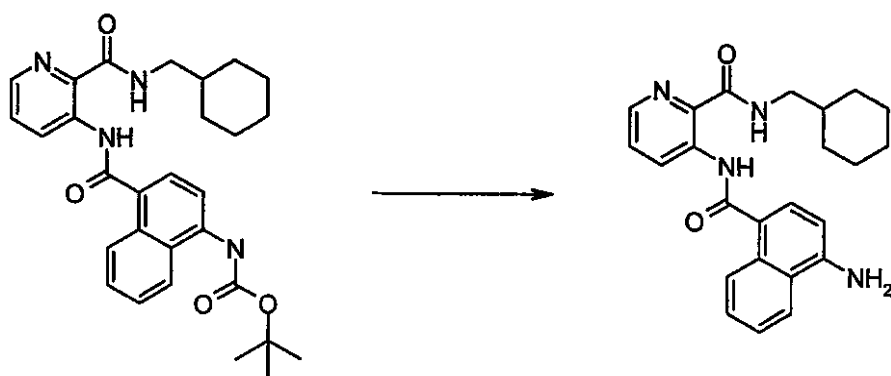


10

【 0 2 6 9】

工程 A. 3 - [(4 - アミノ - 1 - ナフトイル)アミノ] - N - (シクロヘキシルメチル)ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化 1 5 0】



20

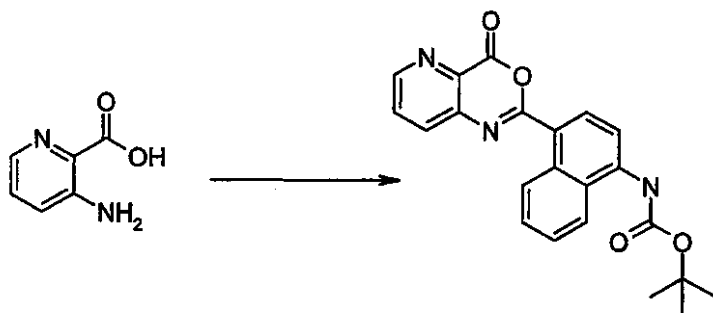
CH₂Cl₂ (1.5 mL)中のtert - ブチル(4 - { [(2 - { [(シクロヘキシルメチル)アミノ]カルボニル}ピリジン - 3 - イル)アミノ]カルボニル} - 1 - ナフチル)カルバメート (14.2 mg, 0.028 mmol)を、トリフルオロ酢酸 (1.5 mL) で処理した。この反応混合物を3時間、室温で撹拌した。濃縮および凍結乾燥後、表題化合物をTFA塩として得た (14.0 mg, 97 %)。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) 0.86 - 1.00 (m, 2 H), 1.07 - 1.29 (m, 4 H), 1.48 - 1.58 (m, 1 H), 1.68 (m, 4 H), 3.14 (d, J=6.83 Hz, 2 H), 6.79 (d, J=8.01 Hz, 1 H), 7.36 - 7.54 (m, 3 H), 7.74 (d, J=8.01 Hz, 1 H), 8.00 (dd, J=8.40, 0.78 Hz, 1 H), 8.25 (dd, J=4.49, 1.17 Hz, 1 H), 8.54 (d, J=8.20 Hz, 1 H), 9.18 (dd, J=8.59, 1.37 Hz, 1 H). MS (ESI) (M+H)⁺ = 403.3. C₂₄H₂₆N₄O₂ + 0.30 TFA + 0.50 EtOAc + 0.50 H₂O (495.77) についての分析計算値: C, 65.66, H, 6.36; N, 11.30. 実験値: C, 65.54; H, 6.42; N, 11.34.

30

【 0 2 7 0】

工程 B. tert - ブチル[4 - (4 - オキソ - 4H - ピリド[3,2 - d][1,3]オキサジン - 2 - イル) - 1 - ナフチル]カルバメート

【化 1 5 1】



40

CH₂Cl₂中のオキサリルクロライド (0.28 mL, 2.0M, 0.56 mmol)をCH₂Cl₂ (5 mL)中の4

50

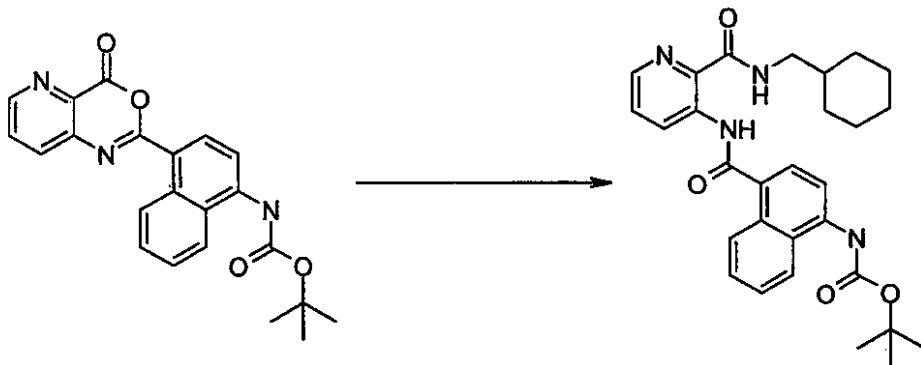
- [(tert - ブトキシカルボニル)アミノ] - 1 - ナフトエ酸 (72.7 mg, 0.25 mmol) の溶液に添加した。4.5時間、室温で撹拌し、そして溶媒を蒸発させて、残留物をCH₂Cl₂ (5 mL)中に溶解した。3 - アミノ - 2 - ピリジンカルボン酸 (34.5 mg, 0.25 mmol) およびDIPEA (105 uL, 77.8 mg, 0.60 mmol) を0 で添加した。2時間、室温で撹拌し、そして溶媒を蒸発させて、DMF (5 mL)、DIPEA (105 uL, 77.8 mg, 0.60 mmol)、次いでHATU (104.6 mg, 0.28 mmol) を添加した。この生じた混合物を一晩、室温で撹拌した。表題化合物を形成し、そして次の工程に直接用いた。

【 0 2 7 1 】

工程 C . tert - ブチル (4 - { [(2 - { [(シクロヘキシルメチル)アミノ]カルボニル}ピリジン - 3 - イル)アミノ]カルボニル} - 1 - ナフチル)カルバメート

10

【 化 1 5 2 】



20

DMF (5 mL)中のtert - ブチル [4 - (4 - オキソ - 4H - ピリド [3,2 - d] [1,3]オキサジン - 2 - イル) - 1 - ナフチル]カルバメート (0.25 mmol) (製造のために以下の工程 B を参照されたい)の溶液を、0 でシクロヘキサンメチルアミン (160 uL, 139 mg, 0.12 mmol) で処理した。この混合物を18時間、室温で撹拌した。溶媒の蒸発後、表題化合物をヘキサン/EtOAc (4:1)を用いたシリカゲルのMPLCにより精製した (29.4 mg, 23%)。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 0.91 - 1.04 (m, 2 H), 1.12 - 1.30 (m, 4 H), 1.56 (s, 9 H), 1.59 - 1.80 (m, 5 H), 3.19 (d, J=7.03 Hz, 2 H), 7.53 - 7.65 (m, 3 H), 7.81 - 7.86 (m, 1 H), 7.88 - 7.94 (m, 1 H), 8.14 (dd, J=6.74, 3.22 Hz, 1 H), 8.36 (dd, J=4.39, 1.27 Hz, 1 H), 8.46 - 8.55 (m, 1 H), 9.28 (dd, J=8.49, 1.27 Hz, 1 H). MS (ESI) (M+H)⁺ = 503.3. C₂₉H₃₄N₄O₄ + 0.5 HCl + 0.3 H₂O (526.25) についての分析計算値: C, 66.19, H, 6.72, N, 10.65; 実験値: C, 66.14; H, 6.73; N, 10.24.

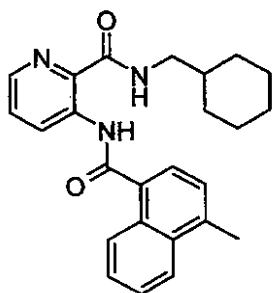
30

【 0 2 7 2 】

実施例 82

N - (シクロヘキシルメチル) - 3 - [(4 - メチル - 1 - ナフタレニルカルボニル)アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド

【 化 1 5 3 】

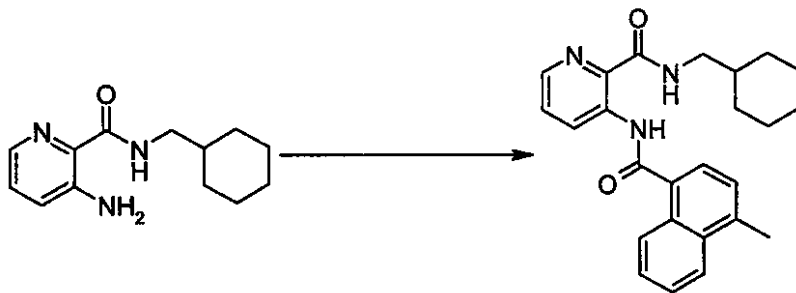


40

【 0 2 7 3 】

工程 A . N - (シクロヘキシルメチル) - 3 - [(4 - メチル - 1 - ナフタレニルカルボニル)アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド

【化 1 5 4】



10

4 - メチル - 1 - ナフタレンカルボニルクロライド (80 mg, 0.39 mmol) を、0 で CH_2Cl_2 (10 mL) 中の 3 - アミノ - N - (シクロヘキシルメチル)ピリジン - 2 - カルボキサミド (61 mg, 0.26 mmol) (その製造については以下の工程 B を参照されたい) および DMAP (64 mg, 0.52 mmol) の溶液に添加した。この混合物を一晩、室温で攪拌し、飽和 NaHCO_3 溶液 (5 mL) でクエンチし、そして EtOAc (3x50 mL) で抽出した。この合わせた有機相をブライン (2x10 mL) で洗浄し、そして Na_2SO_4 で乾燥させた。濾過および濃縮後、表題化合物をヘキサン / EtOAc (4:1) を用いたシリカゲルの MPLC により精製した (96 mg, 92 %)。 ^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) 0.88 - 1.05 (m, 2 H), 1.09 - 1.34 (m, 3 H), 1.52 - 1.68 (m, 2 H), 1.68 - 1.81 (m, 4 H), 2.76 (s, 3 H), 3.18 (d, $J=6.83$ Hz, 2 H), 7.39 - 7.50 (m, 1 H), 7.54 - 7.65 (m, 3 H), 7.80 (d, $J=7.23$ Hz, 1 H), 8.06 - 8.18 (m, 1 H), 8.36 (dd, $J=4.4$ 9, 1.56 Hz, 1 H), 8.43 - 8.50 (m, 1 H), 9.29 (dd, $J=8.59$, 1.56 Hz, 1 H)。MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 402.0。 $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2 + 0.10 \text{H}_2\text{O}$ (403.31) についての分析計算値: C, 74.45; H, 6.80; N, 10.42。実験値: C, 74.42; H 6.89; N, 10.13。

20

【 0 2 7 4】

工程 B. 3 - アミノ - N - (シクロヘキシルメチル)ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化 1 5 5】



30

3 - アミノピリジン - 2 - カルボン酸 (138 mg, 1.0 mmol) を、DMF (5 mL) 中のシクロヘキサン メチルアミン (226 mg, 2.0 mmol) および DIPEA (259 mg, 0.35 mmol) の溶液に添加した。30 分間攪拌後、0 で HATU (456 mg, 1.2 mmol) を添加した。この生じた混合物を一晩、室温で攪拌し、水 (50 mL) でクエンチし、そして EtOAc (3x40 mL) で抽出した。この合わせた有機相を水 (2x5 mL)、ブライン (5 mL) で洗浄し、そして Na_2SO_4 で乾燥させた。濾過および濃縮後、表題化合物をヘキサン / EtOAc (1:1) を用いたシリカゲルの MPLC により精製した (124 mg, 53 %)。 ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) 0.93 - 1.07 (m, 2 H), 1.13 - 1.32 (m, 3 H), 1.51 - 1.70 (m, 2 H), 1.70 - 1.86 (m, 4 H), 3.26 (t, $J=6.64$ Hz, 2 H), 6.00 (s, 2 H), 7.00 (dd, $J=8.40$, 1.37 Hz, 1 H), 7.15 (dd, $J=8.40$, 4.30 Hz, 1 H), 7.85 (dd, $J=4.30$, 1.37 Hz, 1 H), 8.22 (s, 1 H)。MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 233.89。

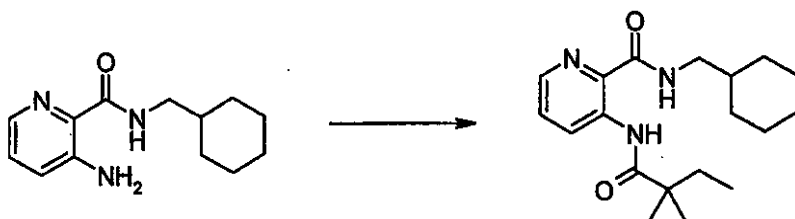
40

【 0 2 7 5】

実施例 83

N - (シクロヘキシルメチル) - 3 - [(2,2 - ジメチルブタノイル)アミノ]ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化 1 5 6】



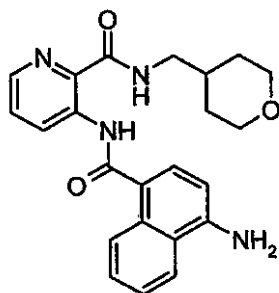
実施例82の工程Aの手順に従って、 CH_2Cl_2 (5 mL)中の2,2 - ジメチルブタノイルクロライド (30.0 mg, 0.223 mmol)、3 - アミノ - N - (シクロヘキシルメチル)ピリジン - 2 - カルボキサミド (24.3 mg, 0.104 mmol)およびDMAP (30.0 mg, 0.246 mmol)を用い、ヘキサン/EtOAc (9:1)を用いたシリカゲルのMPLCによる精製後、表題化合物を得た (31.2 mg, 91 %). ^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) 0.88 (t, $J=7.52$ Hz, 3 H), 0.94 - 1.08 (m, 2 H), 1.16 - 1.25 (m, 2 H), 1.28 (s, 6 H), 1.28 - 1.35 (m, 2 H), 1.56 - 1.64 (m, 1 H), 1.68 (q, $J=7.42$ Hz, 2 H), 1.72 - 1.82 (m, 4 H), 3.24 (d, $J=6.83$ Hz, 2 H), 7.48 (dd, $J=8.59, 4.49$ Hz, 1 H), 8.27 (dd, $J=4.49, 1.37$ Hz, 1 H), 9.04 (dd, $J=8.59, 1.37$ Hz, 1 H). MS(ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 332.0. $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2 + 0.1 \text{ H}_2\text{O}$ (333.26) についての分析計算値: C, 68.48; H, 8.81; N, 12.61. 実験値: C, 68.61; H 8.92; N, 12.28.

【 0 2 7 6】

実施例84

3 - [(4 - アミノ - 1 - ナフトイル)アミノ] - N - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメチル)ピリジン - 2 - カルボキサミド

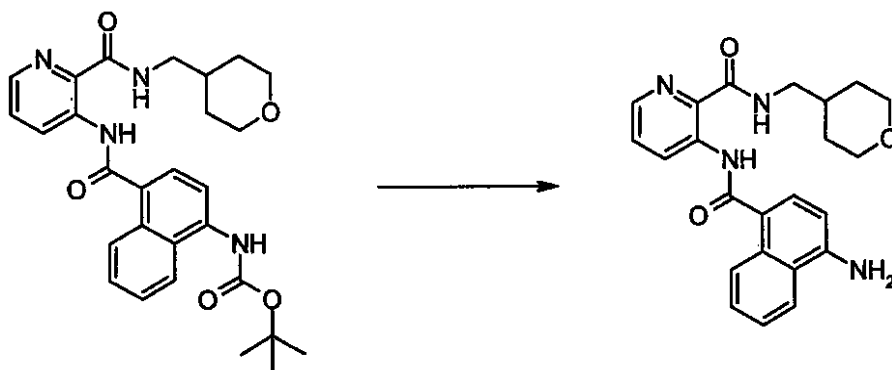
【化 1 5 7】



【 0 2 7 7】

工程A. 3 - [(4 - アミノ - 1 - ナフトイル)アミノ] - N - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメチル)ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化 1 5 8】



CH_2Cl_2 (5 mL)中のtert - ブチル(4 - { [(2 - { [(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメチル)アミノ]カルボニル}ピリジン - 3 - イル)アミノ]カルボニル} - 1 - ナフトイル)カルバメート (377.0 mg, 0.747 mmol)を、4N HCl/ジオキサン(5 mL)で処理した。この反応

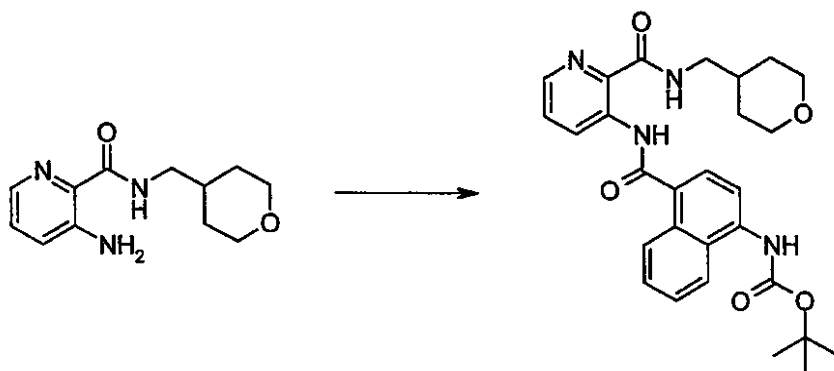
混合物を4時間、室温で撹拌した。濃縮および真空乾燥後、表題化合物を白色固体として得た(374.7 mg, 100 %). ^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) 1.20 - 1.38 (m, 2 H), 1.64 (m, 2 H), 1.77 - 1.95 (m, 1 H), 3.25 (d, $J=7.03$ Hz, 2 H), 3.31 - 3.41 (m, 2 H), 3.83 - 3.98 (m, 2 H), 7.55 - 7.64 (m, 1 H), 7.66 - 7.75 (m, 3 H), 7.93 (d, $J=7.81$ Hz, 1 H), 8.01 - 8.12 (m, 1 H), 8.37 (d, $J=2.73$ Hz, 1 H), 8.53 - 8.65 (m, 1 H), 9.27 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H). MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+ = 405.0$. $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3 + 1.70 \text{ HCl}$ (466.46) についての分析計算値: C, 59.22; H, 5.55; N, 12.01. 実験値: C, 59.28; H 5.45; N, 11.87.

【 0 2 7 8 】

工程 B. tert - ブチル(4 - { [(2 - { [(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメチル)アミノ]カルボニル}ピリジン - 3 - イル)アミノ]カルボニル} - 1 - ナフチル)カルバメート

10

【 化 1 5 9 】



20

CH_2Cl_2 中のオキサリルクロライド (3.8 mL, 2.0M, 7.6 mmol) を、0 で CH_2Cl_2 (70 mL) 中の 4 - [(tert - ブトキシカルボニル)アミノ] - 1 - ナフトエ酸 (985.8 mg, 3.42 mmol) および DMAP (459.6 mg, 3.76 mmol) の溶液に添加した。室温で 2 時間撹拌し、そして溶媒および過剰のオキサリルクロライドを蒸発させ、残留物を CH_2Cl_2 (70 mL) 中で溶解した。(10 mL) 中の 3 - アミノ - N - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメチル)ピリジン - 2 - カルボキサミド (807.2 mg, 3.42 mmol) および DMAP (459.6 mg, 3.76 mmol) の溶液を添加した。この生じた混合物を一晩、室温で撹拌した、飽和 NaHCO_3 溶液 (2x10mL) で洗浄し、そして Na_2SO_4 上で乾燥させた。表題化合物を白色固体としてヘキサン/EtOAc (1:1) を用いたシリカゲルの MPLC により精製した (377.0 mg, 22 %). ^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) 1.22 - 1.39 (m, 2 H), 1.56 (s, 9 H), 1.59 - 1.69 (m, 2 H), 1.79 - 1.95 (m, 1 H), 3.25 (d, $J=7.03$ Hz, 2 H), 3.32 - 3.44 (m, 2 H), 3.90 (dd, $J=11.42$, 3.03 Hz, 2 H), 7.53 - 7.66 (m, 3 H), 7.79 - 7.87 (m, 1 H), 7.88 - 7.96 (m, 1 H), 8.14 (dd, $J=6.54$, 3.42 Hz, 1 H), 8.36 (dd, $J=4.49$, 1.37 Hz, 1 H), 8.50 (dd, $J=6.54$, 3.03 Hz, 1 H), 9.27 (dd, $J=8.59$, 1.56 Hz, 1 H). MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+ 505.0$. $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_5 + 0.50 \text{ MeOH}$ (520.01) についての分析計算値: C, 65.75; H, 6.58; N, 10.76. 実験値: C, 65.76; H 6.51; N, 10.65.

30

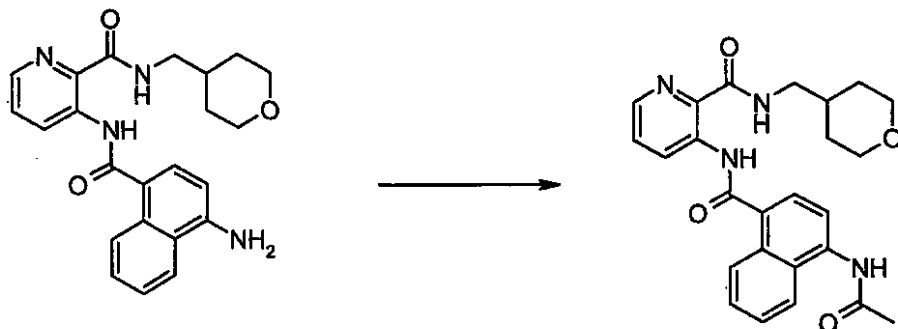
【 0 2 7 9 】

40

実施例 85

3 - { [4 - (アセチルアミノ) - 1 - ナフトイル]アミノ} - N - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメチル)ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化 1 6 0】



10

アセチルクロライド (7.7 mg, 0.099 mmol)を、 CH_2Cl_2 (5 mL)中の3-[(4-アミノ-1-ナフトイル)アミノ]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)ピリジン-2-カルボキサミド ヒドロクロリド(33.4 mg, 0.076 mmol)およびDMAP (23.2 mg, 0.19mmol)の溶液に添加した。この反応混合物を一晩、室温で攪拌し、 CH_2Cl_2 (100 mL)で希釈し、飽和 NaHCO_3 溶液(2x10 mL)で洗浄し、そして Na_2SO_4 上で乾燥させた。濾過および濃縮後、表題化合物をヘキサン/EtOAc (1:1)を用いたシリカゲルのMPLCにより精製した(27.3 mg, 81%)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 1.22 - 1.39 (m, 2 H), 1.63 (m, 2 H), 1.78 - 1.93 (m, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 3.24 (d, $J=6.83$ Hz, 2 H), 3.31 - 3.41 (m, 2 H), 3.90 (m, 2 H), 7.56 - 7.65 (m, 3 H), 7.83 (d, $J=8.01$ Hz, 1 H), 7.90 - 7.94 (m, 1 H), 8.08 - 8.21 (m, 1 H), 8.37 (dd, $J=4.49, 1.37$ Hz, 1 H), 8.45 - 8.56 (m, 1 H), 9.28 (dd, $J=8.59, 1.56$ Hz, 1 H). MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 447.0. $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4 + 0.20 \text{ HCl} + 0.40 \text{ EtOAc}$ (499.25) についての分析計算値: C, 64.96; H, 6.06, N, 11.22. 実験値: C, 65.05; H, 6.03; N, 11.16.

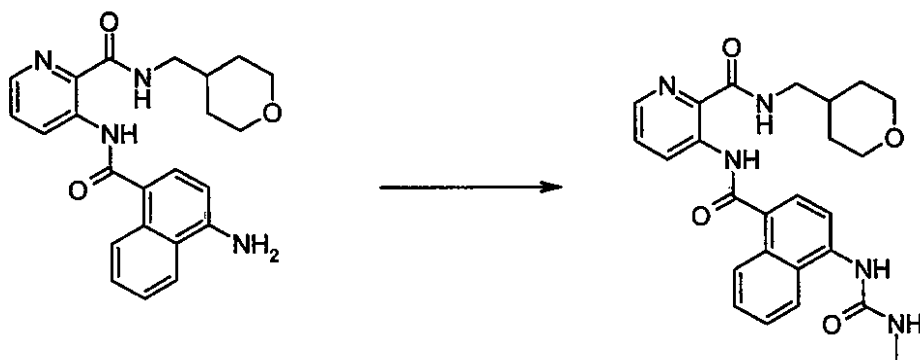
20

【 0 2 8 0】

実施例 86

3-[(4-{[(メチルアミノ)カルボニル]アミノ}-1-ナフトイル)アミノ]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)ピリジン-2-カルボキサミド

【化 1 6 1】



30

DIPEA(12.6 mg, 17 μL , 0.0976 mmol)を、1,2-ジクロロエタン(3 mL)中の3-[(4-アミノ-1-ナフトイル)アミノ]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)ピリジン-2-カルボキサミド ヒドロクロリド(36.0 mg, 0.0816 mmol)の懸濁液に添加した。10分間攪拌後、透明溶液が形成された。メチルイソシアナート(20 μL)を添加した。この反応混合物を60 で3日間加熱し、 CH_2Cl_2 (100 mL)で希釈し、ブライン(2x10 mL)で洗浄し、そして Na_2SO_4 上で乾燥させた。濾過および濃縮後、表題化合物をヘキサン/EtOAc (1:1)を用いたシリカゲルのMPLCにより精製した(23.4 mg, 62%)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 1.22 - 1.38 (m, 2 H), 1.64 (m, 2 H), 1.78 - 1.95 (m, 1 H), 2.84 (s, 3 H), 3.25 (d, $J=6.83$ Hz, 2 H), 3.32 - 3.42 (m, 2 H), 3.91 (m, 2 H), 7.55 - 7.64 (m, 3 H), 7.86 - 7.92 (m, 1 H), 7.95 - 8.01 (m, 1 H), 8.12 (dd, $J=6.74, 3.03$ Hz, 1 H),

40

50

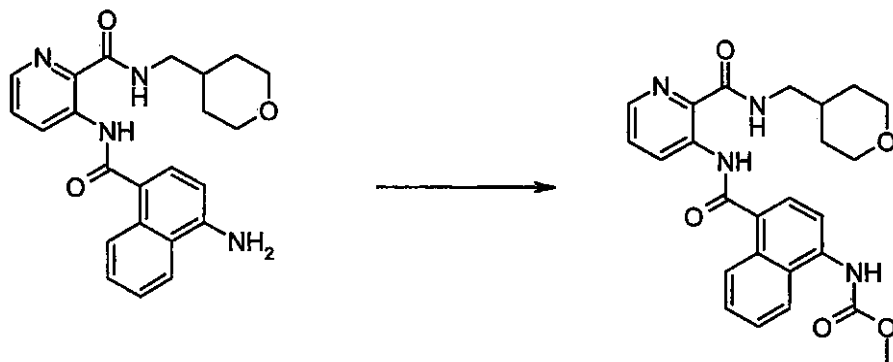
8.35 (dd, $J=4.49, 1.56$ Hz, 1 H), 8.49 - 8.57 (m, 1 H), 9.27 (dd, $J=8.49, 1.46$ Hz, 1 H). MS (ESI) $(M+H)^+$ 462.0. $C_{25}H_{27}N_5O_4 + 0.6$ MeOHについての分析計算値: C, 63.96; H, 6.16; N, 14.57; 実験値: C, 64.17; H, 6.17; N, 14.30.

【0281】

実施例87

メチル(4 - { [(2 - { [(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメチル)アミノ]カルボニル}ピリジン - 3 - イル)アミノ]カルボニル} - 1 - ナフチル)カルバメート

【化162】



10

MeCN(5 mL)中の3 - [(4 - アミノ - 1 - ナフトイル)アミノ] - N - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメチル)ピリジン - 2 - カルボキサミド (45.9 mg, 0.114 mmol)、DMAP(56.0 mg, 0.458 mmol)およびメチルクロロホルメート(122 mg, 100 μ L, 1.29 mmol)の溶液を、100 で、Personal Chemistry SmithSynthesizerマイクロ波機器において1時間加熱した。濃縮後、表題化合物をヘキサン/EtOAc (1:1)を用いたシリカゲルのMPLCにより精製した(18.3 mg, 38 %). 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 1.20 - 1.44 (m, 2 H), 1.64 (m, 2 H), 1.76 - 2.03 (m, 1 H), 3.26 (m, 2 H) 3.32 - 3.46 (m, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.91 (m, 2 H), 7.45 - 7.72 (m, 3 H), 7.83 - 7.99 (m, 2 H), 8.08 - 8.22 (m, 1 H), 8.38 (dd, $J=4.49, 1.37$ Hz, 1 H), 8.47 - 8.60 (m, 1 H), 9.29 (dd, $J=8.59, 1.56$ Hz, 1 H). MS (ESI) $(M+H)^+$ 463.0. $C_{25}H_{26}N_4O_5 + 0.1$ HCl + 0.9 MeCN + 0.3 H_2O (508.51) についての分析計算値: C, 63.30, H, 5.83, N, 13.50 実験値: C, 63.20; H, 5.83; N, 13.45.

20

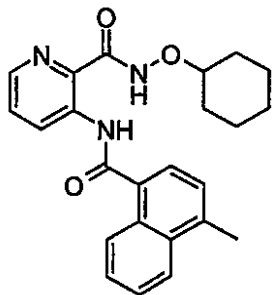
30

【0282】

実施例88

N - (シクロヘキシルオキシ) - 3 - [(4 - メチル - 1 - ナフトイル)アミノ]ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化163】

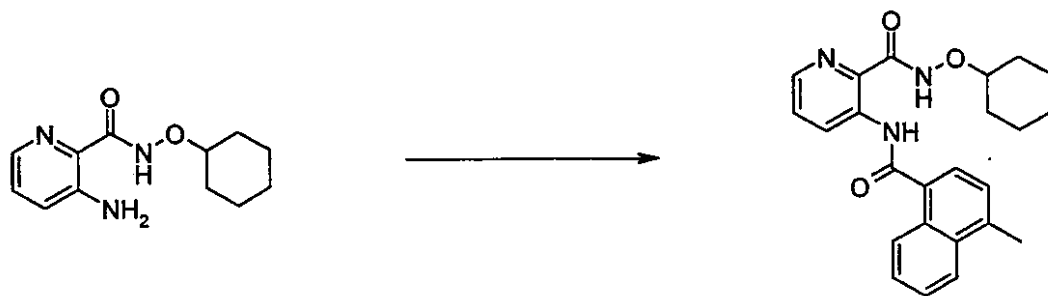


40

【0283】

工程A. N - (シクロヘキシルオキシ) - 3 - [(4 - メチル - 1 - ナフトイル)アミノ]ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化 1 6 4】



10

4 - メチル - 1 - ナフトイルクロライド (126.6 mg, 0.62 mmol)を、0 で、 CH_2Cl_2 (10 mL)中の3 - アミノ - N - (シクロヘキシルオキシ)ピリジン - 2 - カルボキサミド (97.0 mg, 0.41 mmol) (その製造については以下の工程 B を参照されたい)および DMAP (100.2 mg, 82 mmol)の溶液に添加した。この混合物を一晩、室温で攪拌し、飽和 NaHCO_3 溶液 (5 mL)でクエンチし、そして EtOAc (3x50 mL)で抽出した。この合わせた有機相をブライン (10 mL)で洗浄し、そして Na_2SO_4 上で乾燥させた。溶媒の蒸発後、表題化合物をヘキサン/ EtOAc (1:1)を用いたシリカゲルの MPLC により精製した (30.5 mg, 18 %). ^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) 1.14 - 1.36 (m, 3 H), 1.38 - 1.59 (m, 3 H), 1.72 - 1.82 (m, 2 H), 1.93 - 2.04 (m, 2 H), 2.76 (s, 3 H), 3.82 - 3.97 (m, 1 H), 7.45 (d, $J=7.23$ Hz, 1 H), 7.53 - 7.67 (m, 3 H), 7.80 (d, $J=7.23$ Hz, 1 H), 8.07 - 8.17 (m, 1 H), 8.35 (dd, $J=4.49$, 1.37 Hz, 1 H), 8.43 - 8.48 (m, 1 H), 9.26 (dd, $J=8.59$, 1.37 Hz, 1 H). MS (ESI) ($M+H$)⁺ = 404.0. $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$ + 0.20 TFA + 0.3 H_2O (431.69) についての分析計算値: C, 67.89; H, 6.02; N, 9.73. 実験値: C, 67.98; H 6.04; N, 9.54.

20

【0 2 8 4】

工程 B. 3 - アミノ - N - (シクロヘキシルオキシ)ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化 1 6 5】



30

HATU (2.32 g, 6.10 mmol)を、0 で、DMF (20 mL)中の0 - シクロヘキシルヒドロキシルアミン (参考文献 A. Miyake et al J. Antibiot. 53 (10), 1071 - 1085, 2000 のように製造) (0.86 g, 7.50 mmol)、DIPEA (1.29 g, 10.0 mmol)および3 - アミノピリジン - 2 - カルボン酸 (0.69 g, 5.00 mmol)の溶液に添加した。この混合物を一晩、室温で攪拌し、 EtOAc (200 mL)で希釈し、 H_2O (2x10 mL)、ブライン (10 mL)で洗浄し、そして Na_2SO_4 上で乾燥させた。溶媒の蒸発後、表題化合物をヘキサン/ EtOAc (1:1)を用いたシリカゲルの MPLC により精製し、白色固体として得た (1.35 g, 100 %). ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) 1.30 (m, 2 H), 1.52 (m, 4 H), 1.80 (m, 2 H), 2.06 (m, 2 H), 3.96 (m, 1 H), 5.93 (s, 2 H), 7.00 (dd, $J=8.40$, 1.37 Hz, 1 H), 7.17 (dd, $J=8.40$, 4.30 Hz, 1 H), 7.82 (dd, $J=4.30$, 1.37 Hz, 1 H), 10.12 (s, 1 H).

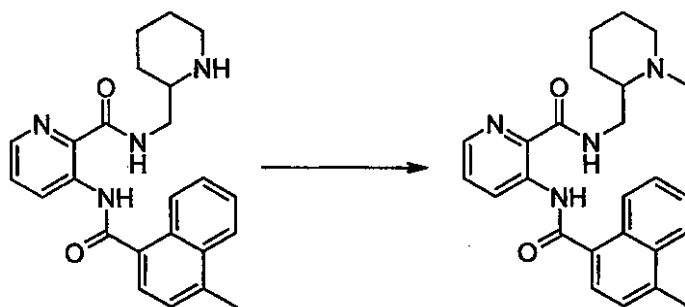
40

【0 2 8 5】

実施例 89

3 - [(4 - メチル - 1 - ナフトイル)アミノ] - N - [(1 - メチルピペリジン - 2 - イル)メチル]ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化 1 6 6】



10

CH₂Cl₂ (15 mL)中の3-[(4-メチル-1-ナフトイル)アミノ]-N-(ピペリジン-2-イルメチル)ピリジン-2-カルボキサミド (TFA塩, 161 mg)およびホルムアルデヒド(H₂O中の37%, 100 mg)の溶液に、室温で、一度にNaBH(OAc)₃ (300 mg)を添加した。この反応混合物を室温で、3時間攪拌し、次いで濃縮した。残留物をEtOAc中に溶解し、水性NH₄Clで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、そして濃縮した。逆相HPLCによる精製により、そのTFA塩として表題化合物を得た(34 mg, 20%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.60 (m, 3H), 1.84 (m, 2H), 2.06 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.86 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 3.02 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 7.43 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.61 (m, 3H), 7.80 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.15 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.41 (dd, J=4.4, 1.2 Hz, 1H), 8.46 (dd, J=8.0, 0.8 Hz, 1H), 9.28 (dd, J=8.8, 0.8 Hz, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 417.3.

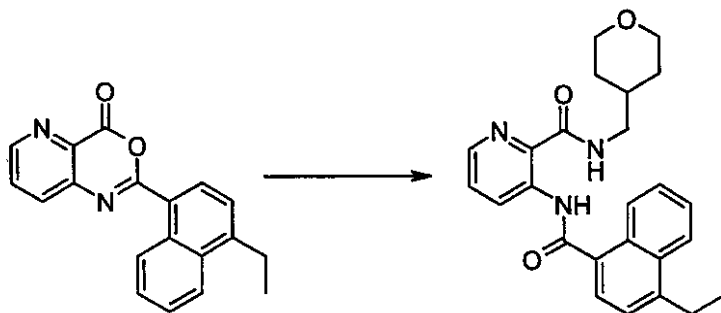
20

【0 2 8 6】

実施例90

3-[(4-エチル-1-ナフトイル)アミノ]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)ピリジン-2-カルボキサミド

【化 1 6 7】



30

実施例1の工程Aの手順に従って、2-(4-エチル-1-ナフチル)-4H-ピリド[3,2-d][1,3]オキサジン-4-オン(76 mg, 0.25 mmol)、およびテトラヒドロ-2H-ピラン-4-メタンアミン(115 mg, 1.0 mmol)を用い、シリカゲルカラムによる精製後、表題化合物を得た(18 mg, 17%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.30 (m, 2H), 1.39 (t, J=7.6 Hz, 3H), 1.62 (m, 2H), 1.87 (m, 1H), 3.18 (q, J=7.6 Hz, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 7.46 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.81 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.18 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.35 (d, J=4.4 Hz, 1H), 8.46 (d, J=8.0 Hz, 1H), 9.27 (d, J=8.0 Hz, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ = 418.0.

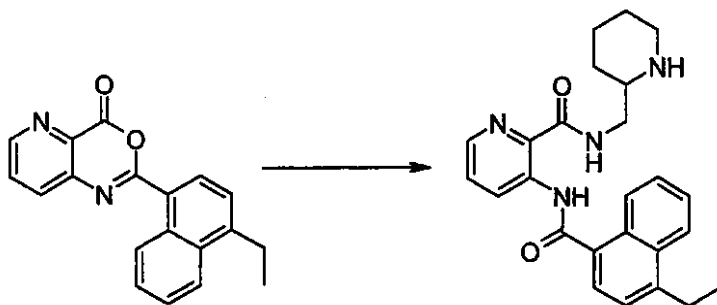
40

【0 2 8 7】

実施例91

3-[(4-エチル-1-ナフトイル)アミノ]-N-(ピペリジン-2-イルメチル)ピリジン-2-カルボキサミド

【化 1 6 8】



10

実施例 1 の工程 A の手順に従って、2 - (4 - エチル - 1 - ナフチル) - 4H - ピリド [3,2 - d] [1,3] オキサジン - 4 - オン (76 mg, 0.25 mmol) および (ピペリジン - 2 - イル - メチル) アミン (114 mg, 1.0 mmol) を用い、逆相 HPLC による精製後、その TFA 塩として表題化合物を得た (16 mg, 12 %). ^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) 1.38 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.55 (m, 3H), 1.85 (m, 3H), 2.84 (m, 1H), 3.18 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 3.29 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 7.43 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.62 (m, 3H), 7.81 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 8.44 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 9.26 (d, $J=8.0$ Hz, 1H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 417.0.

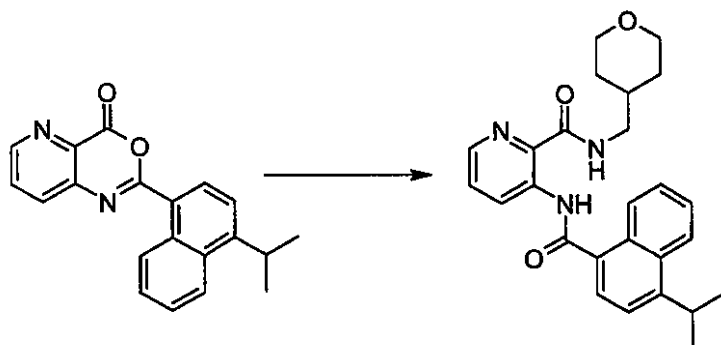
【 0 2 8 8 】

実施例 92

20

3 - [(4 - イソプロピル - 1 - ナフトイル) アミノ] - N - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化 1 6 9】



30

実施例 1 の工程 A の手順に従って、2 - (4 - イソプロピル - 1 - ナフチル) - 4H - ピリド [3,2 - d] [1,3] オキサジン - 4 - オン (79 mg, 0.25 mmol)、および テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - メタンアミン (115 mg, 1.0 mmol) を用い、表題化合物を得た (32 mg, 30 %). ^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) 1.30 (m, 2H), 1.33 (d, $J=6.8$ Hz, 6H), 1.67 (m, 2H), 1.87 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.92 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.70 (brs, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.98 (dd, $J=8.0, 4.0$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 8.45 (brs, 1H), 9.18 (d, $J=8.0$ Hz, 1H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ = 432.2.

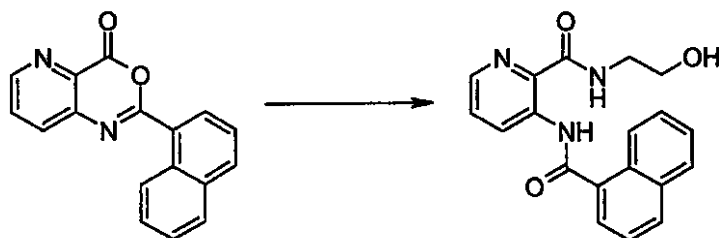
40

【 0 2 8 9 】

実施例 93

N - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - (1 - ナフトイルアミノ) ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化 1 7 0】



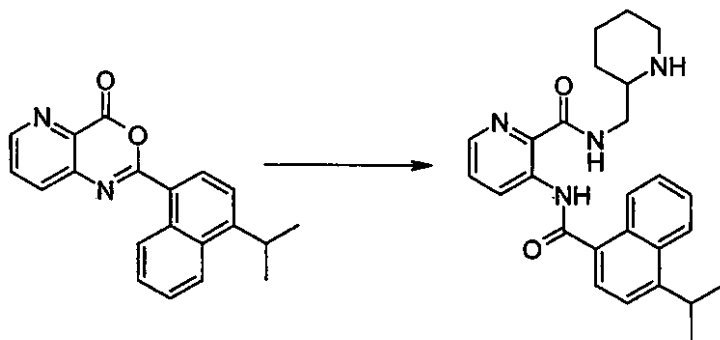
実施例 1 の工程 A の手順に従って、2 - (1 - ナフタレニル) - 4H - ピリド [3,2 - d] [1,3] オキサジン - 4 - オン (100 mg, 0.36 mmol)、および 2 - アミノエタノール (122 mg, 2.0 mmol) を用い、逆相 HPLC による精製後、その TFA 塩として表題化合物を得た (75 mg, 46 %)。MS (ESI) (M+H)⁺ 336.0.

【 0 2 9 0 】

実施例 94

3 - [(4 - イソプロピル - 1 - ナフトイル) アミノ] - N - (ピペリジン - 2 - イルメチル) ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化 1 7 1】



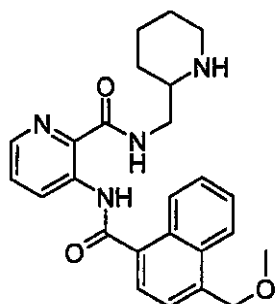
実施例 1 の工程 A の手順に従って、2 - (4 - イソプロピル - 1 - ナフトイル) - 4H - ピリド [3,2 - d] [1,3] オキサジン - 4 - オン (79 mg, 0.25 mmol)、および (ピペリジン - 2 - イルメチル) アミン (114 mg, 1.0 mmol) を用い、逆相 HPLC による精製後、その TFA 塩として表題化合物を得た (25 mg, 18 %)。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) 1.35 (d, J=6.8 Hz, 6H), 1.60 (m, 3H), 1.90 (m, 3H), 2.87 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 3.33 (m, 2H), 3.66 (m, 2H), 7.54 (dd, J=8.0, 4.0 Hz, 1 H), 7.60 (m, 1H), 7.76 (brs, 1 H), 7.94 (m, 2 H), 8.02 (dd, J=8.0, 4.0 Hz, 1 H), 8.36 (d, J=4.0 Hz, 1 H), 8.51 (brs, 1 H), 9.24 (d, J=8.0 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 431.3.

【 0 2 9 1 】

実施例 95

3 - {[4 - (メトキシメチル) - 1 - ナフトイル] アミノ} - N - (ピペリジン - 2 - イルメチル) ピリジン - 2 - カルボキサミド

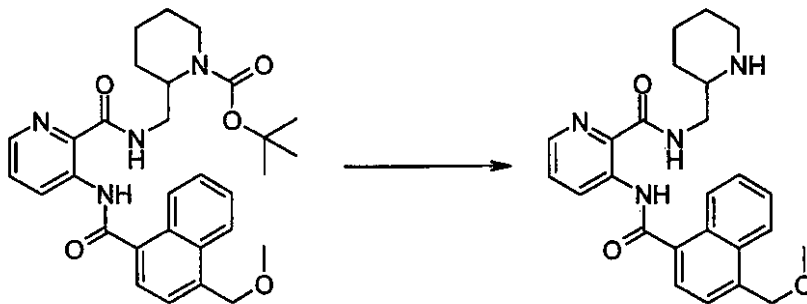
【化 1 7 2】



【0292】

工程A. 3- {[4-(メトキシメチル)-1-ナフトイル]アミノ}-N-(ピペリジン-2-イルメチル)ピリジン-2-カルボキサミド

【化173】



10

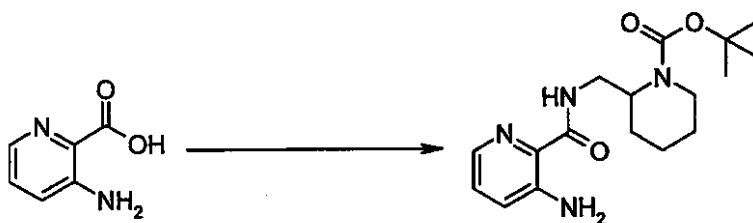
工程Dからの粗製tert-ブチル2-({[(3-{[4-(メトキシメチル)-1-ナフトイル]アミノ}ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(粗製, 0.3 mmol)を2時間、室温で、CH₂Cl₂中のTFA(1:1)で処理した。溶媒の除去により残留物を得て、これを逆相HPLCにより精製し、そのTFA塩として表題化合物を得た(38 mg, 23%)。¹H NMR(400 MHz、CD₃OD) 1.55(m, 3H), 1.88(m, 3H), 2.85(m, 1H), 3.23(m, 2H), 3.49(s, 3H), 3.55(m, 2H), 4.97(s, 2H), 7.61(m, 3H), 7.66(d, J=8.0, 4.0Hz, 1H), 7.86(d, J=8.0 Hz, 1H), 8.18(d, J=8.0 Hz, 1H), 8.41(d, J=4.0 Hz, 1H), 8.44(d, J=8.0 Hz, 1H), 9.28(dd, J=8.0 Hz, 1H); MS(ESI)(M+H)⁺ 433.0.

20

【0293】

工程B. tert-ブチル2-({[(3-アミノピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化174】



30

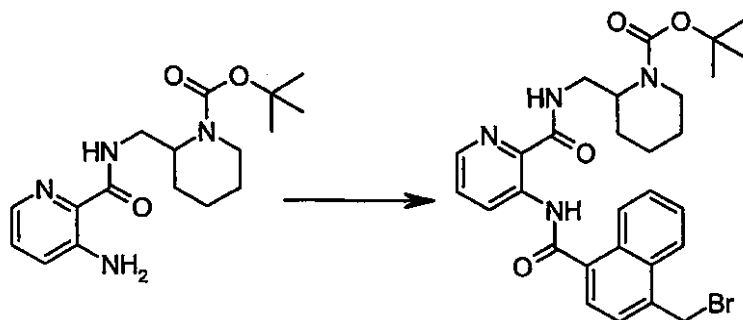
DMF(25 mL)/THF(10 mL)中の3-アミノピリジン-2-カルボン酸(552 mg, 4.0 mmol)、tert-ブチル2-(アミノメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(1.28 g, 6.0 mmol)、およびDIPEA(6.0 mmol)の溶液に、一度にHATU(2.3 g, 6.0 mmol)を添加した。この溶液を1時間、室温でおよび1時間、50℃で攪拌し、次いで濃縮した。残留物をEtOAc中に溶解し、ブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、そして濃縮した。MPLCによる精製により、表題化合物を得た(1.05 g, 79%)。

【0294】

工程C. tert-ブチル2-({[(3-{[4-(プロモメチル)-1-ナフトイル]アミノ}ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

40

【化 1 7 5】



10

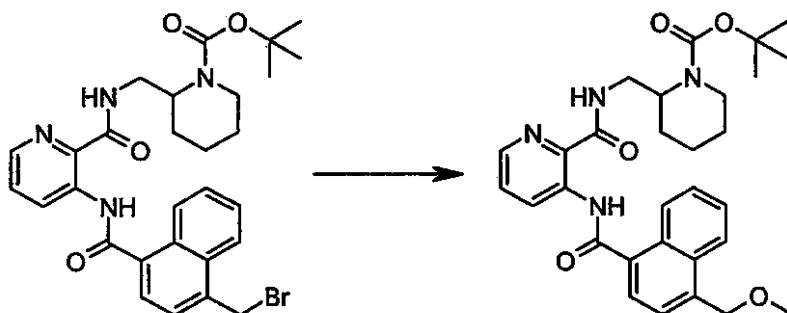
室温で、 CH_2Cl_2 (5 mL)中の4-(ブロモメチル)-1-ナフトエ酸(100 mg, 0.38 mmol)の懸濁液に、オキサリクロライド (0.5 mL, 1.0 mmol)を滴下した。この溶液を室温で、10分間攪拌し、次いで50℃で30分間加熱した。溶媒の除去後、残留物を0℃で CH_2Cl_2 (10 mL)中のtert-ブチル2-((3-アミノピリジン-2-イル)カルボニル)アミノ}メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (100 mg, 0.3 mmol)およびDIPEA (1.0 mmol)の溶液に添加した。この反応混合物を室温で、2時間攪拌し、次いで濃縮した。残留物を直接工程Dに用いた。

【0 2 9 5】

工程D. tert-ブチル2-((3-((4-(メトキシメチル)-1-ナフトイル)アミノ}ピリジン-2-イル)カルボニル)アミノ}メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

20

【化 1 7 6】



30

MeOH (10 mL)中のtert-ブチル2-((3-((4-(ブロモメチル)-1-ナフトイル)アミノ}ピリジン-2-イル)カルボニル)アミノ}メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (粗製, 0.3 mmol)の溶液に、0℃でNaOMe (MeOH中の30%, 1.0 mL)を添加した。この溶液を室温で、1時間攪拌し、次いで濃縮した。残留物をEtOAc中に溶解し、ブラインで洗浄し、そして乾燥させた(Na_2SO_4)。溶媒の除去により、粗製表題化合物を得て、これを工程Aに直接用いた。

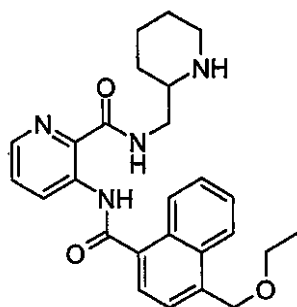
【0 2 9 6】

実施例 96

3-((4-(エトキシメチル)-1-ナフトイル)アミノ}-N-(ピペリジン-2-イルメチル)ピリジン-2-カルボキサミド

40

【化 1 7 7】

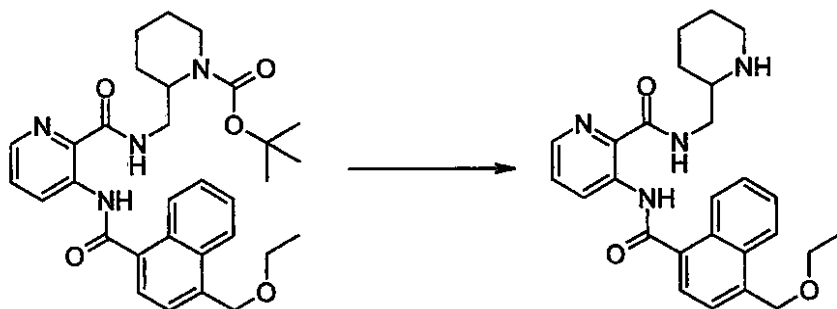


50

【0297】

工程 A. 3- { [4- (エトキシメチル) - 1- ナフトイル] アミノ } - N- (ピペリジン - 2- イルメチル) ピリジン - 2- カルボキサミド

【化178】



10

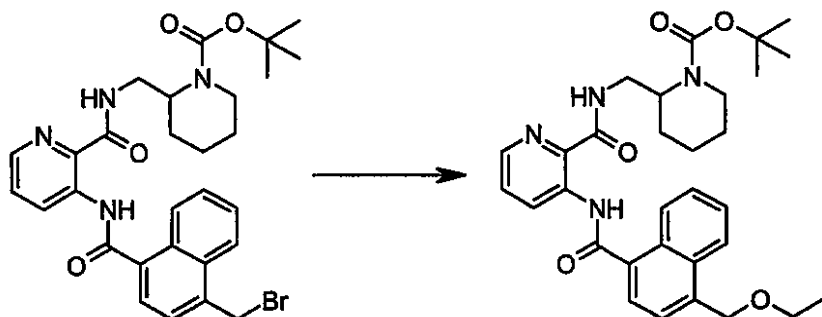
工程 B からの粗製 tert-ブチル 2- ({ [(3- { [4- (エトキシメチル) - 1- ナフトイル] アミノ } ピリジン - 2- イル) カルボニル] アミノ } メチル) ピペリジン - 1- カルボキシレート を 2 時間、室温で、CH₂Cl₂ 中の TFA (1:1) で処理した。溶媒の除去により残留物を得て、これを逆相 HPLC により精製し、その TFA 塩として表題化合物を得た (55 mg, 57 %)。MS (ESI) (M+H)⁺ 447.0.

【0298】

工程 B. tert-ブチル 2- ({ [(3- { [4- (エトキシメチル) - 1- ナフトイル] アミノ } ピリジン - 2- イル) カルボニル] アミノ } メチル) ピペリジン - 1- カルボキシレート

20

【化179】



30

EtOH (5 mL) 中の tert-ブチル 2- ({ [(3- { [4- (ブロモメチル) - 1- ナフトイル] アミノ } ピリジン - 2- イル) カルボニル] アミノ } メチル) ピペリジン - 1- カルボキシレート (100 mg) の溶液に、0 で、NaOEt (100 mg) を添加した。この溶液を室温で、1 時間攪拌し、次いで濃縮した。残留物を EtOAc 中に溶解し、ブラインで洗浄し、そして乾燥させた (Na₂SO₄)。溶媒の除去により、粗製表題化合物を得て、これを工程 A に直接用いた。

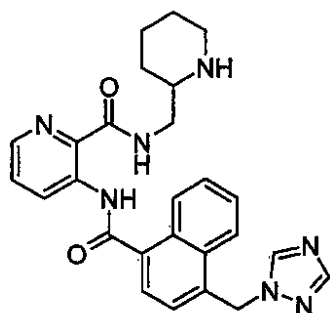
【0299】

実施例 97

N- (ピペリジン - 2- イルメチル) - 3- { [4- (1H-1,2,4- トリアゾール - 1- イルメチル) - 1- ナフトイル] アミノ } ピリジン - 2- カルボキサミド

40

【化180】

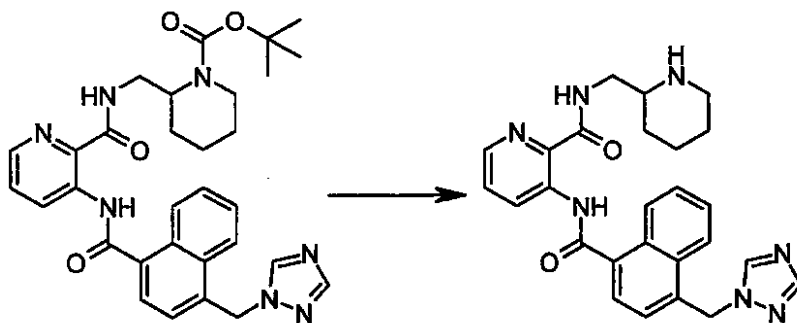


50

【0300】

工程 A. N - (ピペリジン - 2 - イルメチル) - 3 - { [4 - (1H - 1,2,4 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ } ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化181】



10

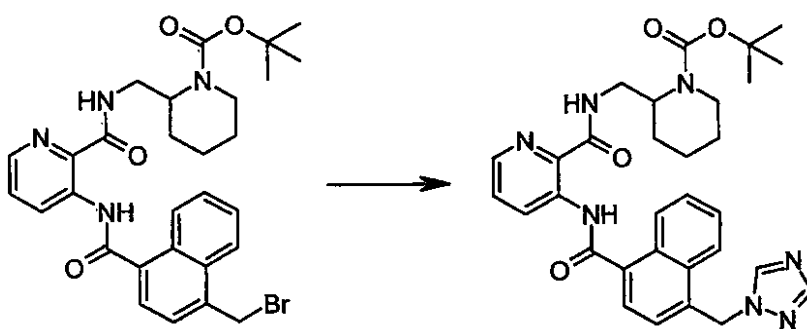
工程 B からの粗製生成物を 2 時間、室温で、 CH_2Cl_2 中の TFA(1:1) で処理した。溶媒の除去により残留物を得て、これを逆相 HPLC により精製し、その TFA 塩として N - (ピペリジン - 2 - イルメチル) - 3 - { [4 - (1H - 1,2,4 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ } ピリジン - 2 - カルボキサミドを得た (25 mg, 21 %). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 1.54 (m, 3H), 1.88 (m, 3H), 2.84 (m, 1H), 3.22 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 6.02 (s, 2H), 7.34 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.66 (m, 3 H), 7.87 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 8.05 (s, 1H), 8.25 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 8.41 (dd, $J=4.0$ Hz, 1 H), 8.48 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 8.63 (s, 1H), 9.28 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 470.0.

20

【0301】

工程 B. tert - ブチル 2 - ({ [(3 - { [4 - (1H - 1,2,4 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ } ピリジン - 2 - イル)カルボニル]アミノ } メチル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化182】



30

DMF (5 mL) 中の tert - ブチル 2 - ({ [(3 - { [4 - (プロモメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ } ピリジン - 2 - イル)カルボニル]アミノ } メチル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート (100 mg) の溶液に、室温で、1,2,4 - トリアゾール (300 mg, 4.3 mmol) を添加した。この溶液を 90 で、2 時間攪拌し、次いで濃縮した。残留物を EtOAc 中に溶解し、ブラインで洗浄し、そして乾燥させた (Na_2SO_4)。溶媒の除去により、粗製生成物を得て、これを直接工程 A に用いた。

40

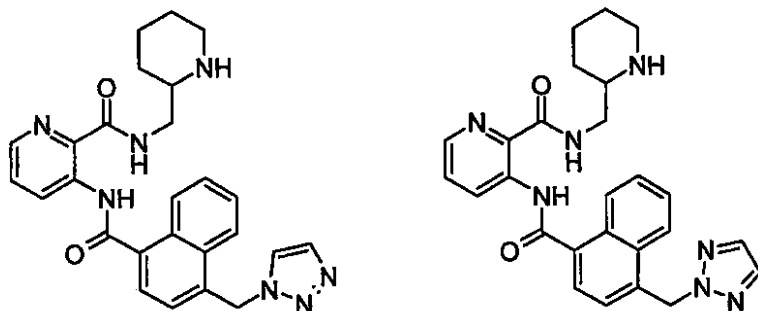
【0302】

実施例 98 および 99

N - (ピペリジン - 2 - イルメチル) - 3 - { [4 - (1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ } ピリジン - 2 - カルボキサミド

N - (ピペリジン - 2 - イルメチル) - 3 - { [4 - (2H - 1,2,3 - トリアゾール - 2 - イルメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ } ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化 1 8 3】



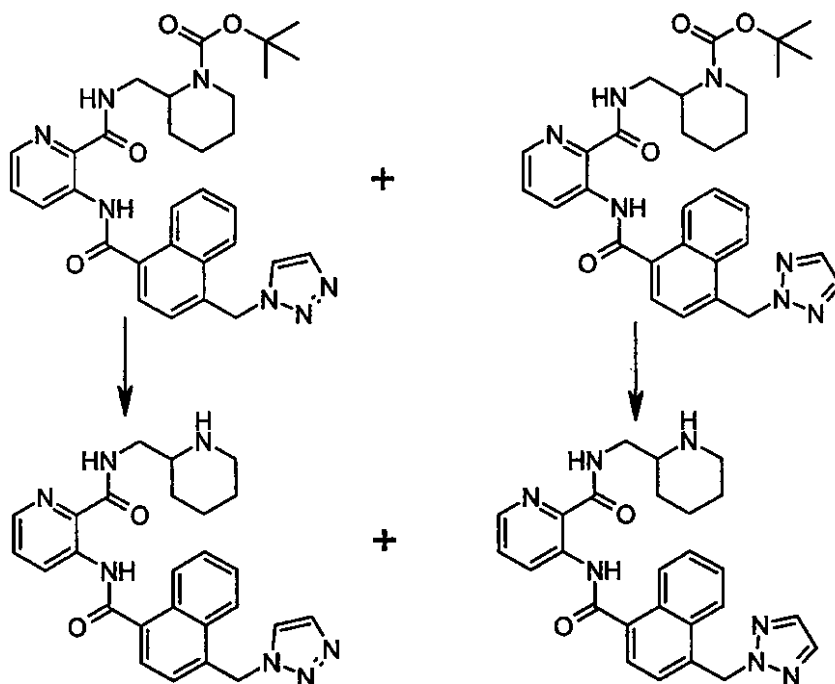
10

【 0 3 0 3】

工程 A . N - (ピペリジン - 2 - イルメチル) - 3 - { [4 - (1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ } ピリジン - 2 - カルボキサミド

および N - (ピペリジン - 2 - イルメチル) - 3 - { [4 - (2H - 1,2,3 - トリアゾール - 2 - イルメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ } ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化 1 8 4】



20

30

工程 B からの粗製生成物を 2 時間、室温で、 CH_2Cl_2 中の TFA (1:1) で処理した。溶媒の除去により残留物を得て、これを逆相 HPLC により精製し、その TFA 塩として N - (ピペリジン - 2 - イルメチル) - 3 - { [4 - (1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ } ピリジン - 2 - カルボキサミドを得た (58 mg, 32 %). ^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) 1.54 (m, 3H), 1.88 (m, 3H), 2.84 (m, 1H), 3.22 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 6.21 (s, 2H), 7.35 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.64 (m, 3 H), 7.77 (s, 1H), 7.87 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 8.02 (s, 1H), 8.26 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 8.41 (d, $J=4.0$ Hz, 1 H), 8.47 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 9.27 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H); MS (ESI) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 470.0.

40

およびその TFA 塩として N - (ピペリジン - 2 - イルメチル) - 3 - { [4 - (2H - 1,2,3 - トリアゾール - 2 - イルメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ } ピリジン - 2 - カルボキサミド (12 mg, 7 %). ^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) 1.54 (m, 3H), 1.88 (m, 3H), 2.84 (m, 1H), 3.24 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 6.18 (s, 2H), 7.32 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.63 (m, 3 H), 7.73 (s, 2H), 7.85 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 8.30 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 8.41 (dd, $J=4.4, 1.2$ Hz, 1 H), 8.45 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 9.27 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H); MS (ESI) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 470.0.

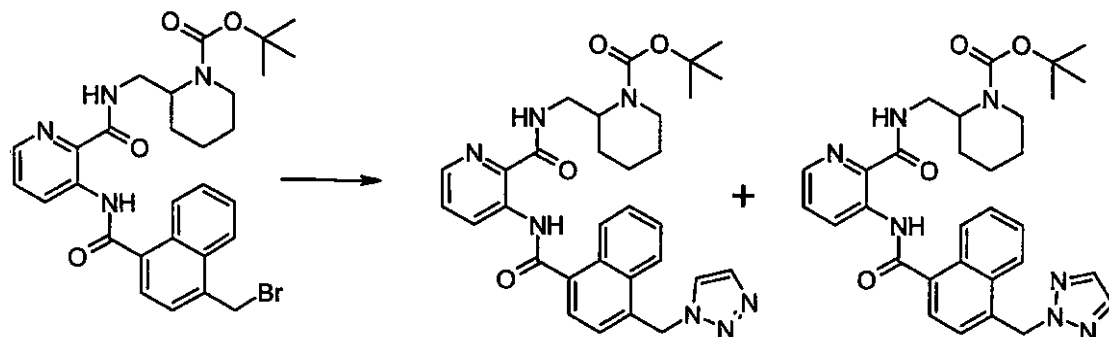
50

【0304】

工程 B. tert - ブチル 2 - ({ [(3 - { [4 - (1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフトイル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

および tert - ブチル 2 - ({ [(3 - { [4 - (2H - 1,2,3 - トリアゾール - 2 - イルメチル) - 1 - ナフトイル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化185】



10

DMF (5 mL) 中の tert - ブチル 2 - ({ [(3 - { [4 - (ブロモメチル) - 1 - ナフトイル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (150 mg) の溶液に、室温で、1,2,4 - トリアゾール (500 mg, 7.2 mmol) を添加した。この溶液を 90 で、2 時間攪拌し、次いで濃縮した。残留物を EtOAc 中に溶解し、ブラインで洗浄し、そして乾燥させた (Na₂SO₄)。溶媒の除去により、粗製生成物を得て、これを直接工程 A に用いた。

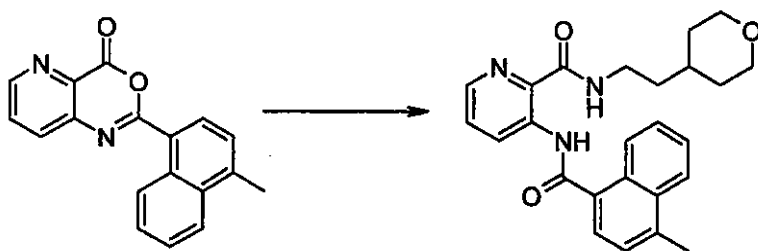
20

【0305】

実施例 100

3 - [(4 - メチル - 1 - ナフトイル) アミノ] - N - [2 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) エチル] ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化186】



30

実施例 1 の工程 A の手順に従って、2 - (4 - メチル - 1 - ナフチル) - 4H - ピリド [3,2 - d] [1,3] オキサジン - 4 - オン (960 mg, 3.3 mmol)、および [2 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) エチル] アミン (1.29 g, 10.0 mmol) を用い、逆相 HPLC による精製後、その TFA 塩として表題化合物を得た (584 mg, 33 %)。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 1.35 (m, 2 H), 1.63 (m, 5 H), 2.75 (s, 3 H), 3.40 (m, 4 H), 3.97 (m, 2 H), 7.40 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.53 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.81 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.06 (m, 1H), 8.27 (d, J=4.0 Hz, 1H), 8.44 (m, 1 H), 8.58 (m, 1H), 9.40 (dd, J=8.0, 1.2 Hz, 1H), 12.78 (brs, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ = 418.0.

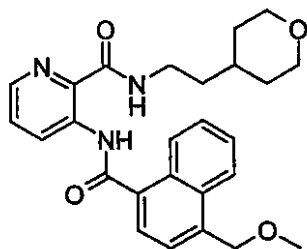
40

【0306】

実施例 101

3 - { [4 - (メトキシメチル) - 1 - ナフトイル] アミノ } - N - [2 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) エチル] ピリジン - 2 - カルボキサミド

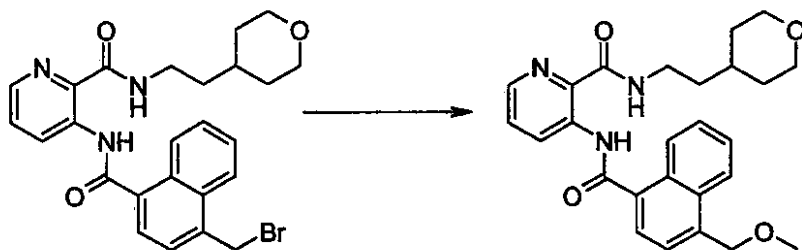
【化 1 8 7】



【 0 3 0 7】

工程 A . 3 - { [4 - (メトキシメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ } - N - [2 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)エチル]ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化 1 8 8】

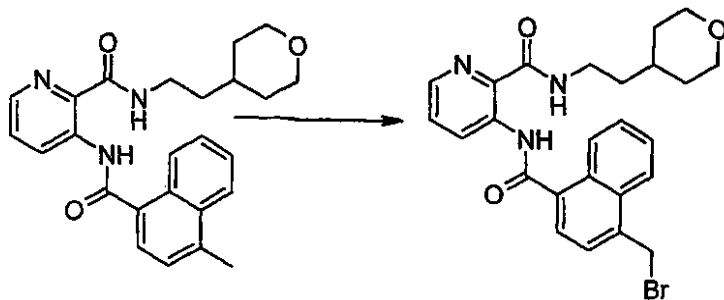


MeOH (10 mL)中の工程 B からの 3 - { [4 - (プロモメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ } - N - [2 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)エチル]ピリジン - 2 - カルボキサミドの溶液に、0 で、NaOMe (MeOH中の 30 % , 1.0 mL)を添加した。この溶液を室温で、1 時間攪拌し、次いで濃縮した。残留物を EtOAc 中に溶解し、ブラインで洗浄し、そして乾燥させた (Na₂SO₄)。溶媒の除去により、残留物を得て、これを逆相 HPLC により精製し、その TFA 塩として表題化合物を得た (9 mg, 7 %)。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 1.34 (m, 2 H), 1.60 (m, 5 H), 3.43 (m, 4 H), 3.48 (s, 3 H), 3.95 (m, 2 H), 4.96 (s, 2H), 7.54 (d, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 7.59 (m, 3H), 7.87 (d, J=4.0 Hz, 1 H), 8.14 (m, 1H), 8.28 (d, J=4.0 Hz, 1H), 8.43 (m, 1 H), 8.56 (m, 1H), 9.41 (dd, J=8.0, 1.2 Hz, 1H), 12.82 (brs, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ = 448.0.

【 0 3 0 8】

工程 B . 3 - { [4 - (プロモメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ } - N - [2 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)エチル]ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化 1 8 9】

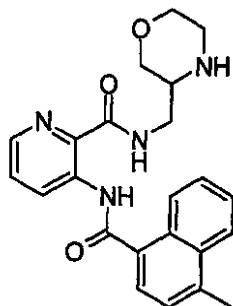


室温で、1,2 - C₂H₄Cl₂ (20 mL)中の 3 - [(4 - メチル - 1 - ナフトイル)アミノ] - N - [2 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)エチル]ピリジン - 2 - カルボキサミド (100 mg, 0.24 mmol)および NBS (150 mg, 0.8 mmol)の溶液に、一度に 1,1' - アゾピス(シクロヘキサンカルボニトリル) (5 mg)を添加した。この溶液を 2.5 時間、80 で加熱し、室温に冷まし、濃縮し、そして残留物を直接工程 A に用いた。

【 0 3 0 9】

実施例102

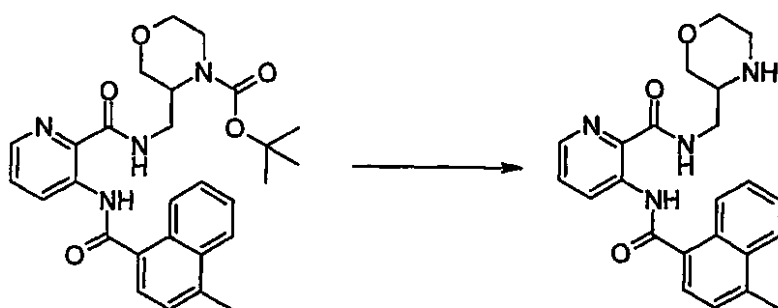
3 - [(4 - メチル - 1 - ナフトイル)アミノ] - N - (モルホリン - 3 - イルメチル)ピリジン - 2 - カルボキサミド
【化190】



10

【0310】

工程A: 3 - [(4 - メチル - 1 - ナフトイル)アミノ] - N - (モルホリン - 3 - イルメチル)ピリジン - 2 - カルボキサミド
【化191】



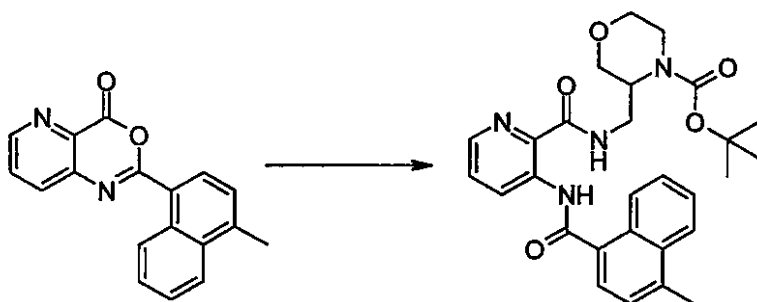
20

工程Bからの粗製tert - ブチル 3 - { [({ 3 - [(4 - メチル - 1 - ナフトイル)アミノ]ピリジン - 2 - イル } カルボニル)アミノ]メチル } モルホリン - 4 - カルボキシレート、1時間、室温で、CH₂Cl₂中のTFA (1:1)で処理した。蒸発後、残留物を逆相HPLCにより精製し、そのTFA塩として表題化合物を得た(29 mg, 2工程について16%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 2.68 (s, 3H), 3.02 (m, 1H), 3.21 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 7.34 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.71 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.32 (m, 1H), 8.39 (d, J=8.0 Hz, 1H), 9.20 (d, J=8.0 Hz, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ = 405.2.

30

【0311】

工程B: tert - ブチル 3 - { [({ 3 - [(4 - メチル - 1 - ナフトイル)アミノ]ピリジン - 2 - イル } カルボニル)アミノ]メチル } モルホリン - 4 - カルボキシレート
【化192】



40

実施例1の工程Aの手順に従って、2 - (4 - メチル - 1 - ナフトイル) - 4H - ピリド[3,2 - d][1,3]オキサジン - 4 - オン(100 mg, 0.35 mmol)、およびtert - ブチル 3 - (アミノメチル)モルホリン - 4 - カルボキシレート (216 mg, 1.0 mmol)を用い、粗製tert - ブチル 3

50

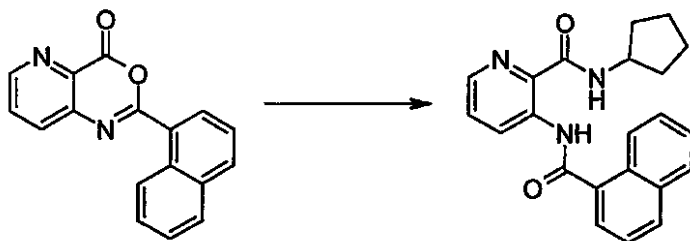
- { [({ 3 - [(4 - メチル - 1 - ナフトイル) アミノ] ピリジン - 2 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } モルホリン - 4 - カルボキシレートを得て、これを工程 A に直接用いた。

【 0 3 1 2 】

実施例 103

N - シクロペンチル - 3 - [(1 - ナフタレニルカルボニル) アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド

【 化 1 9 3 】



10

DMF (1 mL)中の2 - (1 - ナフチル) - 4H - ピリド[3,2 - d][1,3]オキサジン - 4 - オン(100 mg, 0.365 mmol)の溶液を室温で、シクロペンチルアミン (0.22 mL, 2.16 mmol)で処理した。この混合物を3時間、室温で撹拌した。溶媒の蒸発後、残留物を逆相HPLC (H₂O中の40 - 95% CH₃CN)により精製し、そのTFA塩として表題化合物を得た(22.1 mg, 13%)。

¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 1.52 - 1.66 (m, 4 H), 1.70 - 1.80 (m, 2 H), 1.94 - 2.02 (m, 2 H), 4.18 - 4.25 (m, 1 H), 7.54 - 7.62 (m, 4 H), 7.89 - 7.91 (m, 1 H), 7.93 - 7.97 (m, 1 H), 8.05 - 8.07 (m, 1 H), 8.34 (dd, J=4.49, 1.37 Hz, 1 H), 8.42 - 8.45 (m, 1 H), 9.28 (dd, J=8.59, 1.37 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 360.0; 分析 . (C, H, N) C₂₂H₂₁N₃O₂+0.40CH₃OHについての計算値: C 72.28, H 6.12, N 11.29; 実験値 C 72.23, H 6.03, N 11.13.

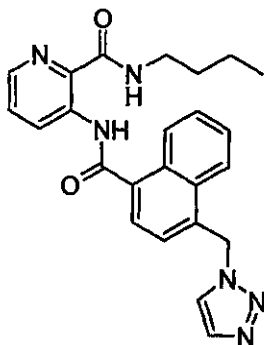
20

【 0 3 1 3 】

実施例 104

N - ブチル - 3 - [[[4 - (1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフタレニル] カルボニル] アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド

【 化 1 9 4 】



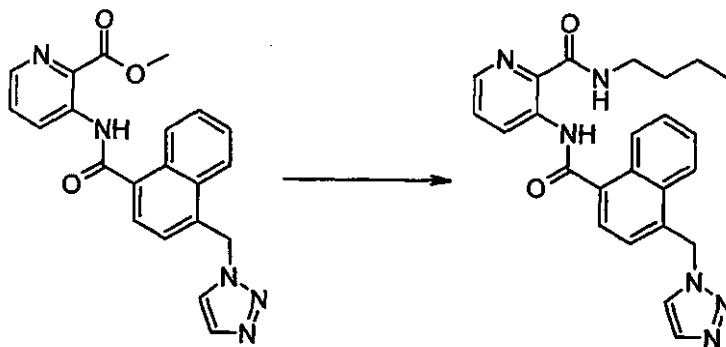
30

40

【 0 3 1 4 】

工程 A . N - ブチル - 3 - [[[4 - (1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフタレニル] カルボニル] アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド

【化 1 9 5】



10

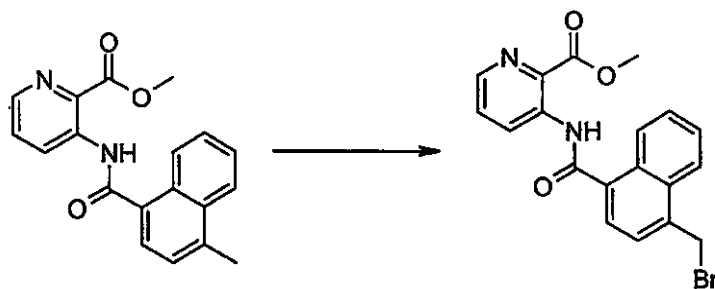
DMF (1.7 mL)中のメチル3 - { [4 - (1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ } ピリジン - 2 - カルボキシレート (100 mg, 0.26 mmol)の溶液に、室温で、ブチルアミン(0.15 mL, 1.51 mmol)を添加した。この溶液を80 で2時間加熱し、そして室温に冷ました。溶媒の蒸発および逆相HPLC(H₂O中の40 - 95% CH₃CN)による精製により、そのTFA塩として表題化合物を得た(16.5 mg, 3%)。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 0.95 (t, J=7.32 Hz, 3 H), 1.36 - 1.46 (m, 2 H), 1.57 - 1.64 (m, 2 H), 3.39 (q, J=7.03 Hz, 2 H), 6.07 (s, 2 H), 7.45 (d, J=7.22 Hz, 1 H), 7.53 (dd, J=8.59, 4.49 Hz, 1 H), 7.57 - 7.63 (m, 2 H), 7.74 (br.s, 1 H), 7.88 (d, J=7.22 Hz, 1 H), 8.00 - 8.02 (m, 1 H), 8.30 (dd, J=4.49, 1.46 Hz, 1 H), 8.45 - 8.51 (m, 1 H), 8.54 - 8.57 (m, 1 H), 9.39 (dd, J=8.59, 1.46 Hz, 1 H), 12.95 (s, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 429.0; 分析. (C, H, N) C₂₄H₂₄N₆O₂についての計算値: C 67.27, H 5.65, N 19.61; 実験値 C 68.29, H 5.74, N 19.50.

20

【 0 3 1 5】

工程 B. メチル3 - { [4 - (プロモメチル) - 1 - ナフトイル] アミノ } ピリジン - 2 - カルボキシレート

【化 1 9 6】



30

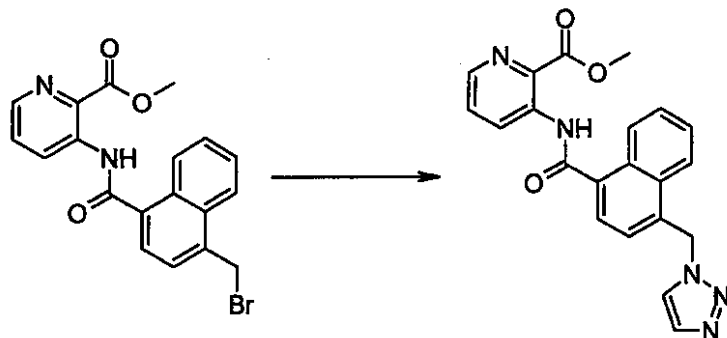
室温で、DCE (44 mL)中のメチル3 - [(4 - メチル - 1 - ナフトイル)アミノ]ピリジン - 2 - カルボキシレート (700mg, 2.2 mmol)およびNBS (979 mg, 5.5 mmol)の溶液に、一度に1,1' - アゾビス(シクロヘキサンカルボニトリル) (30 mg, 0.12 mmol)を添加した。この溶液を2時間、110 で加熱し、次いで室温に冷やした。この溶液を濃縮し、そして残留物を直接工程 C に用いた。MS (ESI) (M+H)⁺ 400.92.

40

【 0 3 1 6】

工程 C. メチル3 - { [4 - (1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフトイル] アミノ } ピリジン - 2 - カルボキシレート

【化 1 9 7】



10

室温で、DMF (20 mL)中のメチル3 - { [4 - (ブロモメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ } ピリジン - 2 - カルボキシレート (410 mg, 1.05 mmol)の溶液に、1,2,3 - トリアゾール (1.8 mL, 31.2 mmol)を一度に添加した。この溶液を100 で1時間加熱し、次いで室温に冷やした。この溶液を濃縮し、そして残留物を直接工程 A に用いた。MS (ESI) (M+H)⁺ 387.95

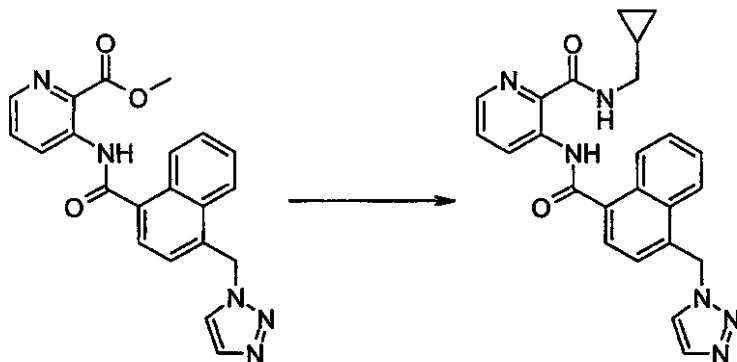
【 0 3 1 7】

実施例 105

N - (シクロプロピルメチル) - 3 - [[[4 - (1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフトレニル] カルボニル]アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド

20

【化 1 9 8】



30

実施例104の工程 A の手順に従って、メチル3 - { [4 - (1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ } ピリジン - 2 - カルボキシレート (200 mg, 0.52 mmol)およびシクロプロパンメチルアミン (0.27 mL, 3.12 mmol)を用い、逆相HPLC (H₂O中の40 - 95% CH₃CN) による精製後、そのTFA塩として表題化合物を得た (42.2 mg, 15 %)。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 0.26 - 0.30 (m, 2 H), 0.55 - 0.60 (m, 2 H), 1.01 - 1.11 (m, 1 H), 3.26 (dd, J=7.03, 5.86 Hz, 2 H), 6.08 (s, 2 H), 7.43 (s, 1 H), 7.47 (d, J=7.42 Hz, 1 H), 7.55 (dd, J=8.59, 4.49 Hz, 1 H), 7.57 - 7.64 (m, 2 H), 7.75 (s, 1 H), 7.88 (d, J=7.42 Hz, 1 H), 7.98 - 7.80 (m, 1 H), 8.33 (dd, J=4.49, 1.56 Hz, 1 H), 8.55 - 8.57 (m, 2 H), 9.39 (dd, J=8.59, 1.56 Hz, 1 H), 12.94 (s, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 427.0; 分析: (C, H, N) C₂₄H₂₂N₆O₂ + 0.10CF₃COOH + 0.10CH₃OHについての計算値: C 66.17, H 5.14, N 19.05; 実験値 C 66.26, H 5.24, N 19.10.

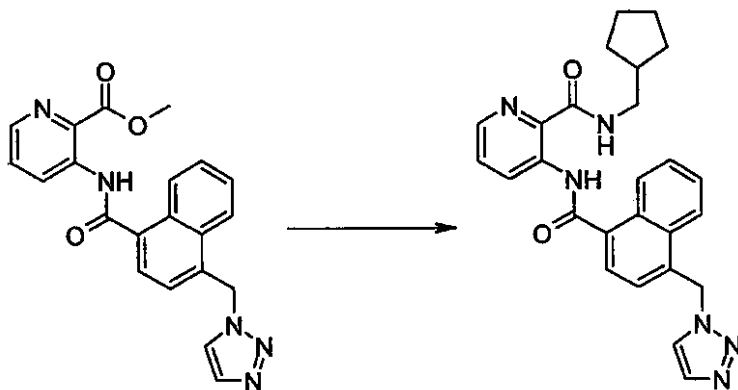
40

【 0 3 1 8】

実施例 106

N - (シクロペンチルメチル) - 3 - [[[4 - (1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフトレニル] カルボニル]アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド

【化 1 9 9】



10

実施例104の工程 A の手順に従って、メチル3 - { [4 - (1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ } ピリジン - 2 - カルボキシレート (200 mg, 0.52 mmol) およびシクロペンタンメチルアミン (0.92 mL, 3.12 mmol, MeOH中の3.4 M) を用い、逆相HPLC (H₂O中の50 - 95% CH₃CN) による精製後、そのTFA塩として表題化合物を得た (16.3 mg, 6%)。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 1.22 - 1.30 (m, 2 H), 1.53 - 1.67 (m, 4 H), 1.76 - 1.85 (m, 2 H), 2.12 - 2.21 (m, 1 H), 3.32 - 3.35 (m, 2 H), 3.49 (s, 1 H), 6.07 (s, 2 H), 7.40 (s, 1 H), 7.45 (d, J=7.42 Hz, 1 H), 7.54 (dd, J=8.59, 4.49 Hz, 1 H), 7.57 - 7.63 (m, 2 H), 7.70 (s, 1 H), 7.88 (d, J=7.42 Hz, 1 H), 8.00 - 8.02 (m, 1 H), 8.30 (dd, J=4.49, 1.37 Hz, 1 H), 8.51 - 8.57 (m, 1 H), 9.39 (dd, J=8.59, 1.37 Hz, 1 H), 12.95 (s, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 455.0; 分析 . (C, H, N) C₂₆H₂₆N₆O₂+0.10CF₃COOH+0.40CH₃OHについての計算値: C 66.73, H 5.83, N 17.55; 実験値 C 66.85, H 5.70, N 17.43.

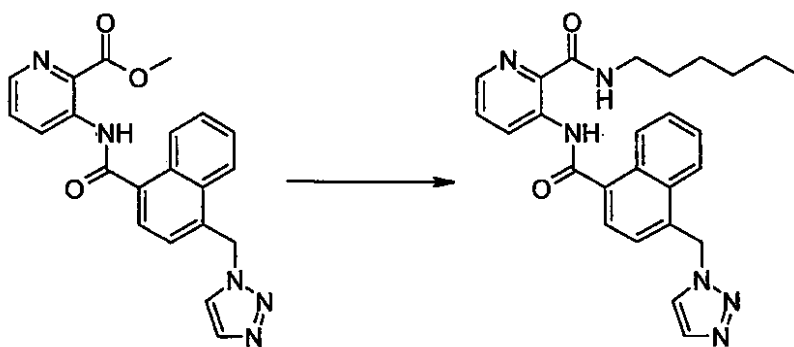
20

【 0 3 1 9】

実施例107

N - ヘキシル - 3 - [[[4 - (1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフタレニル]カルボニル]アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド

【化 2 0 0】



30

実施例104の工程 A の手順に従って、メチル3 - { [4 - (1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ } ピリジン - 2 - カルボキシレート (100 mg, 0.26 mmol) 中の DMF (1 mL) およびヘキシルアミン (0.2 mL, 1.51 mmol) を用い、逆相HPLC (H₂O中の40 - 95% CH₃CN) による精製後、そのTFA塩として表題化合物を得た (27.6 mg, 18%)。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 0.86 - 0.90 (m, 3 H), 1.28 - 1.41 (m, 6 H), 1.58 - 1.65 (m, 2 H), 3.36 - 3.41 (m, 2 H), 6.07 (s, 2 H), 7.40 (s, 1 H), 7.44 (d, J=7.42 Hz, 1 H), 7.53 (dd, J=8.59, 4.49 Hz, 1 H), 7.56 - 7.63 (m, 2 H), 7.70 (s, 1 H), 7.88 (d, J=7.42 Hz, 1 H), 8.00 - 8.02 (m, 1 H), 8.30 (dd, J=4.49, 1.46 Hz, 1 H), 8.47 - 8.50 (m, 1 H), 8.55 - 8.57 (m, 1 H), 9.39 (dd, J=8.59, 1.46 Hz, 1 H), 12.95 (s, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 457.0; 分析 . (C, H, N) C₂₆H₂₈N₆O₂+1.80H₂Oについての計算値: C 63.87, H 6.51, N 17.19; 実験値 C 63.36, H 5.77, N 18.92.

40

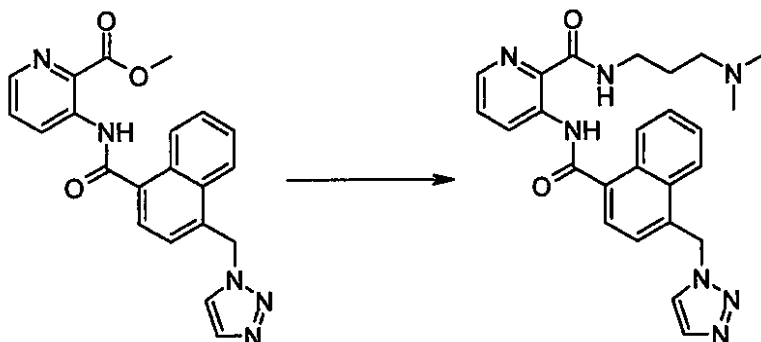
50

【 0 3 2 0 】

実施例108

N - [3 - (ジメチルアミノ)プロピル] - 3 - [[4 - (1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフタレニル] カルボニル]アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド

【 化 2 0 1 】



10

実施例104の工程Aの手順に従って、DMF (1 mL)およびN,N - ジメチル - 1,3 - プロパンジアミン (0.2 mL, 1.51 mmol)中のメチル3 - { [4 - (1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ } ピリジン - 2 - カルボキシレート (100 mg, 0.26 mmol)を用い、逆相HPLC (H₂O中の20 - 50% CH₃CN) による精製後、そのTFA塩として表題化合物を得た (83.7 mg, 56%)。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 2.06 - 2.10 (m, 2 H), 2.80 (s, 6 H), 3.07 - 3.11 (m, 2 H), 3.46 - 3.51 (q, 2 H), 6.07 (s, 2 H), 7.39 (d, J=7.22 Hz, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.54 (dd, J=8.59, 4.49 Hz, 1 H), 7.57 - 7.64 (m, 2 H), 7.72 (s, 1 H), 7.84 (d, J=7.22 Hz, 1 H), 8.01 - 8.03 (m, 1 H), 8.30 (dd, J=4.49, 1.37 Hz, 1 H), 8.54 - 8.57 (m, 1 H), 8.75 - 8.78 (m, 1 H), 9.36 (dd, J=8.59, 1.37 Hz, 1 H), 12.68 (s, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 458.0; 分析 . (C, H, N) C₂₅H₂₇N₇O₂+1.60CF₃COOH+0.70H₂Oについての計算値: C 51.90, H 4.62, N 15.10; 実験値 C 51.89, H 4.63, N 15.02.

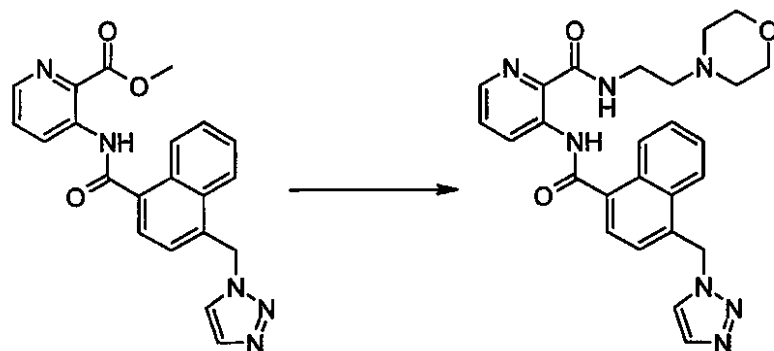
20

【 0 3 2 1 】

実施例109

N - [2 - (4 - モルホリニル)エチル] - 3 - [[4 - (1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフタレニル] カルボニル]アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド

【 化 2 0 2 】



40

実施例104の工程Aの手順に従って、DMF (1 mL)および4(2 - アミノエチル)モルホリン (0.2 mL, 1.51 mmol)中のメチル3 - { [4 - (1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ } ピリジン - 2 - カルボキシレート (100 mg, 0.26 mmol)を用い、逆相HPLC (H₂O中の10 - 95% CH₃CN) による精製後、そのTFA塩として表題化合物を得た (66.4 mg, 42%)。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 2.68 - 3.00 (m, 2 H), 3.33 - 3.36 (m, 2 H), 3.66 - 3.70 (m, 2 H), 3.78 - 4.03 (m, 6 H), 6.07 (s, 2 H), 7.38 (d, J=7.42 Hz, 1 H), 7.52 (dd, J=8.59, 4.49 Hz, 1 H), 7.58 - 7.65 (m, 2 H), 7.80 (m, 1 H), 7.84 (d, J=7.42 Hz, 1 H), 7.96 - 7.80 (m, 1 H), 8.13 - 8.14 (m, 1 H), 8.27 (dd, J=4.49, 1.37 Hz, 1 H), 12.68 (s, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 458.0; 分析 . (C, H, N) C₂₅H₂₇N₇O₂+1.60CF₃COOH+0.70H₂Oについての計算値: C 51.90, H 4.62, N 15.10; 実験値 C 51.89, H 4.63, N 15.02.

50

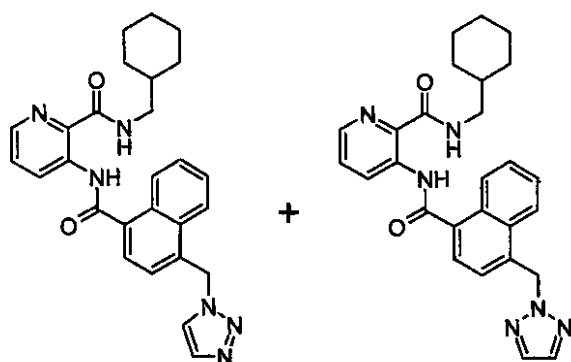
1.37 Hz, 1 H), 8.51 - 8.55 (m, 1 H), 9.02 - 9.05 (m, 1 H), 9.32 (dd, J=8.59, 1.37 Hz, 1 H), 12.50 (s, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 486.0.

【 0 3 2 2 】

実施例110および111

N - (シクロヘキシルメチル) - 3 - { [4 - (1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ } ピリジン - 2 - カルボキサミドおよびN - (シクロヘキシルメチル) - 3 - { [4 - (2H - 1,2,3 - トリアゾール - 2 - イルメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ } ピリジン - 2 - カルボキサミド

【 化 2 0 3 】



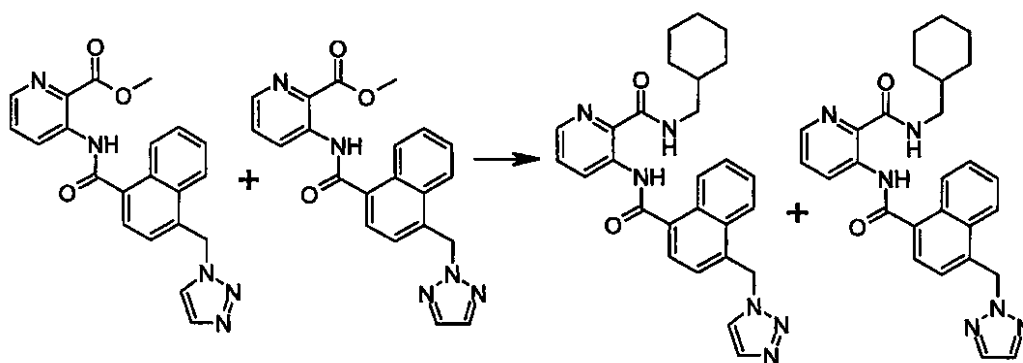
10

20

【 0 3 2 3 】

工程 A . N - (シクロヘキシルメチル) - 3 - { [4 - (1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ } ピリジン - 2 - カルボキサミドおよびN - (シクロヘキシルメチル) - 3 - { [4 - (2H - 1,2,3 - トリアゾール - 2 - イルメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ } ピリジン - 2 - カルボキサミド

【 化 2 0 4 】



30

実施例104の工程 A の手順に従って、工程 C からの粗製生成物(116 mg, 0.3 mmol)および(シクロヘキシルメチル)アミン(170 mg, 1.5 mmol)を用い、逆相HPLCによる精製後、そのTFA塩としてN - (シクロヘキシルメチル) - 3 - { [4 - (1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ } ピリジン - 2 - カルボキサミドを得た(59 mg, 34 %)。 ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 0.90 (m, 2 H), 1.16 (m, 3H), 1.66 (m, 6 H), 3.12 (d, J=6.8 Hz, 2 H), 6.15 (s, 2 H), 7.41 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.56 (dd, J=8.6, 4.5 Hz, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.75 (brs, 1 H), 7.84 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.95 (brs, 1 H), 8.17 (m, 1 H), 8.32 (dd, J=4.5, 1.3 Hz, 1 H), 8.46 (m, 1 H), 9.23 (dd, J=8.6, 1.3 Hz, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 469.0;

およびそのTFA塩としてのN - (シクロヘキシルメチル) - 3 - { [4 - (2H - 1,2,3 - トリアゾール - 2 - イルメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ } ピリジン - 2 - カルボキサミド (59 mg, 34 %)。 ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 0.93 (m, 2H), 1.17 (m, 3H), 1.68 (m, 6H), 3.12 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.14 (s, 2H), 7.33 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.56 (m, 3 H), 7.71 (

40

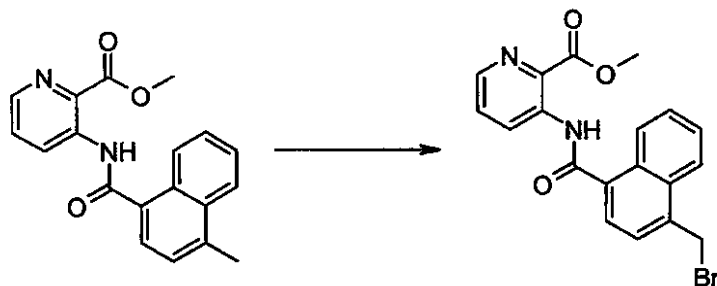
50

s, 2H), 7.83 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.24 (m, 1 H), 8.32 (m, 1 H), 8.46 (m, 1 H), 9.23 (d, J=8.0 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 469.2.

【0324】

工程B. メチル3- {[4-(プロモメチル)-1-ナフトイル]アミノ}ピリジン-2-カルボキシレート

【化205】



10

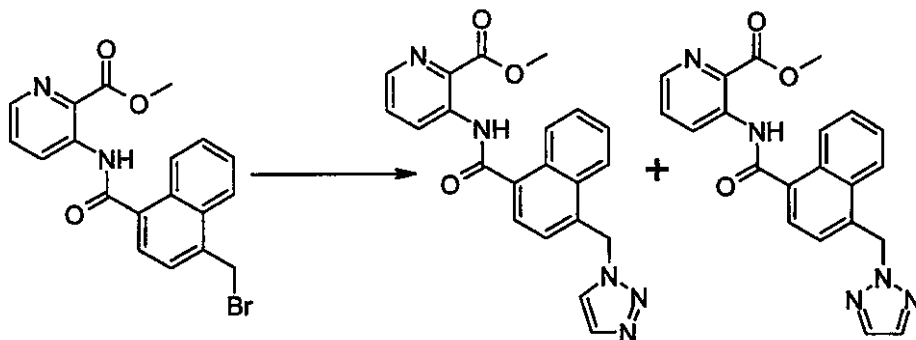
室温で、DCE (20 mL)中のメチル3-[(4-メチル-1-ナフトイル)アミノ]ピリジン-2-カルボキシレート (96 mg, 0.3 mmol)およびNBS (107 mg, 0.6 mmol)の溶液に、1,1'-アゾビス(シクロヘキサンカルボニトリル) (5 mg)を一度に添加した。この溶液を110 °Cで2時間加熱し、次いで室温に冷やした。この溶液を濃縮し、そして残留物を直接工程Cに用いた。MS (ESI) (M+H)⁺ 400.92.

【0325】

20

工程C. メチル3- {[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)-1-ナフトイル]アミノ}ピリジン-2-カルボキシレートおよびメチル3- {[4-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イルメチル)-1-ナフトイル]アミノ}ピリジン-2-カルボキシレート

【化206】



30

室温で、DMF (5 mL)中の工程Cからの粗製メチル3- {[4-(プロモメチル)-1-ナフトイル]アミノ}ピリジン-2-カルボキシレートの溶液(0.3 mmol)に、1,2,3-トリアゾール(138 mg, 2.0 mmol)を一度に添加した。この溶液を100 °Cで1時間加熱し、次いで室温に冷やした。この溶液を濃縮し、そして残留物を直接工程Aに用いた。

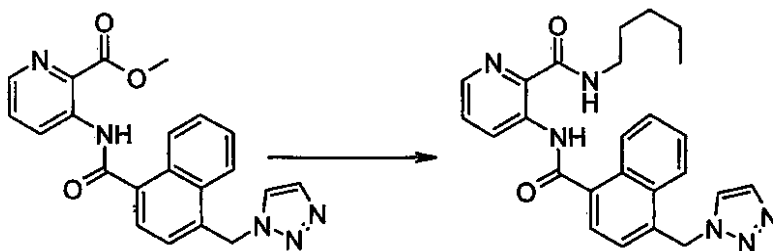
【0326】

40

実施例112

N-ペンチル-3- {[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)-1-ナフトイル]アミノ}ピリジン-2-カルボキサミド

【化 2 0 7】



実施例104の工程 A の手順に従って、メチル3 - { [4 - (1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ } ピリジン - 2 - カルボキシレート (116 mg, 0.3 mmol) およびペンタン - 1 - アミン (130 mg, 1.5 mmol) を用い、逆相HPLCによる精製後、そのTFA塩として表題化合物を得た (55 mg, 33 %). ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) δ 4.90 (t, 2H), 4.70 (t, 2H), 4.50 (t, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.50 (s, 2H), 2.30 (s, 2H), 2.10 (s, 2H), 1.90 (s, 2H), 1.70 (s, 2H), 1.50 (s, 2H), 1.30 (s, 2H), 1.10 (s, 2H), 0.90 (s, 2H), 0.70 (s, 2H), 0.50 (s, 2H), 0.30 (s, 2H), 0.10 (s, 2H); MS (ESI) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 443.0.

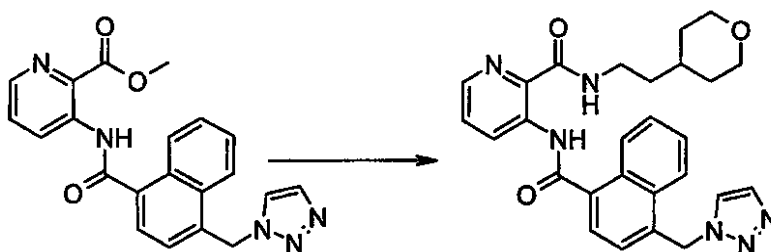
10

【 0 3 2 7】

実施例113

N - [2 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)エチル] - 3 - { [4 - (1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ } ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化 2 0 8】



20

実施例104の工程 A の手順に従って、メチル3 - { [4 - (1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ } ピリジン - 2 - カルボキシレート (116 mg, 0.3 mmol) および2 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)エタナミン (194 mg, 1.5 mmol) を用い、逆相HPLCによる精製後、そのTFA塩として表題化合物を得た (118 mg, 66 %). ^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) δ 1.21 (m, 2 H), 1.49 (m, 3 H), 1.60 (m, 2 H), 3.30 (m, 4 H), 3.84 (m, 2 H), 6.15 (s, 2 H), 7.39 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.55 (dd, $J=8.6, 4.5$ Hz, 1 H), 7.59 (m, 2 H), 7.74 (brs, 1 H), 7.84 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.95 (brs, 1 H), 8.18 (m, 1 H), 8.31 (dd, $J=4.5, 1.3$ Hz, 1 H), 8.46 (m, 1 H), 9.22 (dd, $J=8.6, 1.3$ Hz, 1 H); MS (ESI) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 448.0.

30

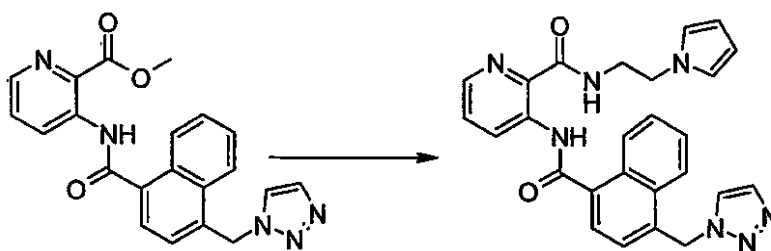
【 0 3 2 8】

実施例114

N - [2 - (1H - ピロール - 1 - イル)エチル] - 3 - { [4 - (1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ } ピリジン - 2 - カルボキサミド

40

【化 2 0 9】



実施例104の工程 A の手順に従って、メチル3 - { [4 - (1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 -

50

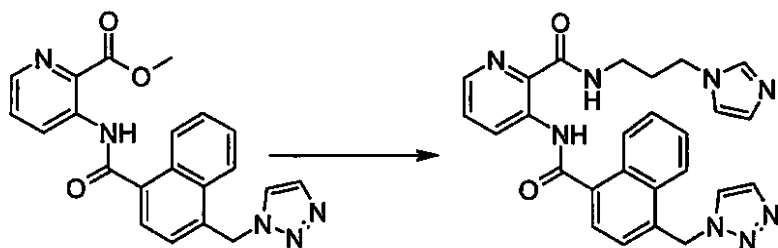
イルメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ}ピリジン - 2 - カルボキシレート (116 mg, 0.3 mmol)および[2 - (1H - ピロール - 1 - イル)エチル]アミン(165 mg, 1.5 mmol)を用い、逆相HPLCによる精製後、そのTFA塩として表題化合物を得た(39 mg, 22 %). ^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) 3.58 (d, $J=6.4$ Hz, 2 H), 4.02 (d, $J=6.4$ Hz, 2 H), 5.98 (brs, 2H), 6.15 (s, 2 H), 6.63 (brs, 2H), 7.38 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.53 (dd, $J=8.6$, 4.5 Hz, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.74 (brs, 1 H), 7.82 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.95 (brs, 1 H), 8.17 (m, 1 H), 8.28 (dd, $J=4.5$, 1.3 Hz, 1 H), 8.46 (m, 1 H), 9.20 (dd, $J=8.6$, 1.3 Hz, 1H); MS (ESI) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 466.0.

【0329】

実施例115

N - [3 - (1H - イミダゾール - 1 - イル)プロピル] - 3 - {[4 - (1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ}ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化210】



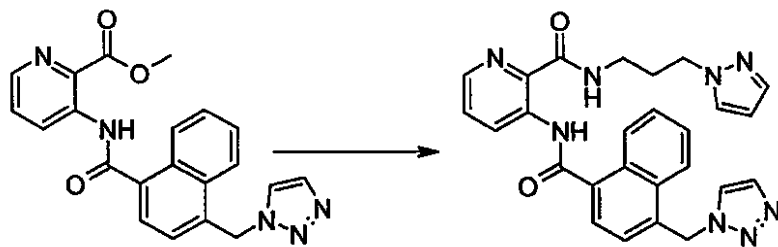
実施例104の工程Aの手順に従って、メチル3 - {[4 - (1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ}ピリジン - 2 - カルボキシレート (116 mg, 0.3 mmol)および[3 - (1H - イミダゾール - 1 - イル)プロピル]アミン(188 mg, 1.5 mmol)を用い、逆相HPLCによる精製後、そのTFA塩として表題化合物を得た(92 mg, 52 %). ^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) 2.15 (m, 2 H), 3.39 (m, 2 H), 4.26 (m, 2H), 6.17 (s, 2 H), 7.37 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.46 (m, 1H), 7.59 (m, 4H), 7.75 (brs, 1 H), 7.84 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 8.0 (brs, 1 H), 8.19 (m, 1 H), 8.36 (dd, $J=4.5$, 1.3 Hz, 1 H), 8.46 (m, 1 H), 8.90 (s, 1H), 9.22 (dd, $J=8.6$, 1.3 Hz, 1H); MS (ESI) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 481.0.

【0330】

実施例116

N - [3 - (1H - ピラゾール - 1 - イル)プロピル] - 3 - {[4 - (1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ}ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化211】



実施例104の工程Aの手順に従って、メチル3 - {[4 - (1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ}ピリジン - 2 - カルボキシレート (116 mg, 0.3 mmol)および[3 - (1H - ピラゾール - 1 - イル)プロピル]アミン(188 mg, 1.5 mmol)を用い、逆相HPLCによる精製後、そのTFA塩として表題化合物を得た(62 mg, 35 %). ^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) 2.01 (m, 2 H), 3.23 (m, 2 H), 4.13 (m, 2H), 6.04 (s, 2 H), 6.18 (s, 1H), 7.23 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.43 (m, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.58 (brs, 1 H), 7.69 (m, 1H), 7.74 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.88 (brs, 1 H), 8.06 (m, 1 H), 8.21 (d, $J=4.5$ Hz, 1 H), 8.41 (m, 1 H), 9.11 (d, $J=8.0$ Hz, 1H); MS (ESI) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 481.0.

10

20

30

40

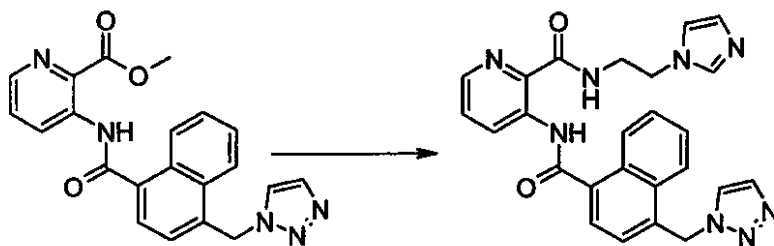
50

【 0 3 3 1 】

実施例 117

N - [2 - (1H - イミダゾール - 1 - イル)エチル] - 3 - { [4 - (1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフトイル] アミノ } ピリジン - 2 - カルボキサミド

【 化 2 1 2 】



10

実施例 104 の工程 A の手順に従って、メチル 3 - { [4 - (1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ } ピリジン - 2 - カルボキシレート (116 mg, 0.3 mmol) および [2 - (1H - イミダゾール - 1 - イル)エチル]アミン (167 mg, 1.5 mmol) を用い、逆相 HPLC による精製後、その TFA 塩として表題化合物を得た (48 mg, 28 %). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 3.77 (m, 2 H), 4.40 (m, 2H), 6.14 (s, 2 H), 7.33 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.44 (s, 1H), 7.57 (m, 4H), 7.74 (brs, 1 H), 7.77 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.98 (brs, 1 H), 8.17 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 8.30 (m, 1 H), 8.43 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 8.90 (s, 1H), 9.17 (dd, $J=8.0$ Hz, 1H); MS (ESI) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 467.0.

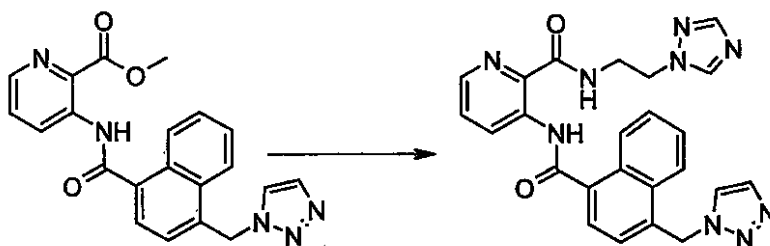
20

【 0 3 3 2 】

実施例 118

N - [2 - (1H - 1,2,4 - トリアゾール - 1 - イル)エチル] - 3 - { [4 - (1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフトイル] アミノ } ピリジン - 2 - カルボキサミド

【 化 2 1 3 】



30

実施例 104 の工程 A の手順に従って、メチル 3 - { [4 - (1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ } ピリジン - 2 - カルボキシレート (116 mg, 0.3 mmol) および 2 - (1H - 1,2,4 - トリアゾール - 1 - イル)エタンアミン (168 mg, 1.5 mmol) を用い、逆相 HPLC による精製後、その TFA 塩として表題化合物を得た (46 mg, 26 %). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 3.78 (m, 2 H), 4.46 (m, 2H), 6.19 (s, 2 H), 7.42 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.59 (m, 3H), 7.75 (brs, 1 H), 7.83 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.98 (brs, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 8.21 (m, 1 H), 8.32 (m, 1H), 8.45 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 8.77 (s, 1H), 9.23 (d, $J=8.0$ Hz, 1H); MS (ESI) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 468.0.

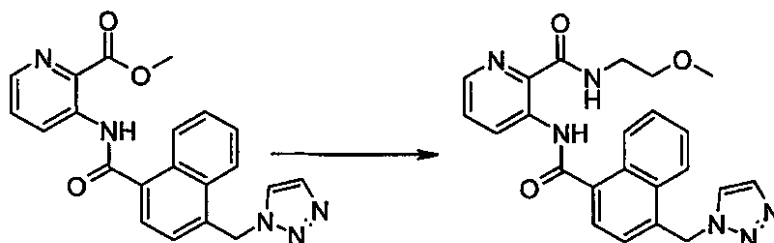
40

【 0 3 3 3 】

実施例 119

N - (2 - メトキシエチル) - 3 - { [4 - (1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ } ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化 2 1 4】



実施例104の工程 A の手順に従って、メチル3 - { [4 - (1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ } ピリジン - 2 - カルボキシレート (58 mg, 0.15 mmol) および (2 - メトキシエチル)アミン (75 mg, 1.0 mmol) を用い、逆相HPLCによる精製後、そのTFA塩として表題化合物を得た (42 mg, 51 %). ^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) 3.35 (s, 3 H), 3.52 (m, 4H), 6.21 (s, 2 H), 7.46 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.63 (m, 3H), 7.75 (brs, 1 H), 7.89 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.97 (brs, 1 H), 8.23 (m, 1 H), 8.37 (dd, $J=8.0, 1.3$ Hz, 1 H), 8.48 (m, 1H), 9.28 (dd, $J=8.0, 1.4$ Hz, 1H); MS (ESI) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 431.0.

10

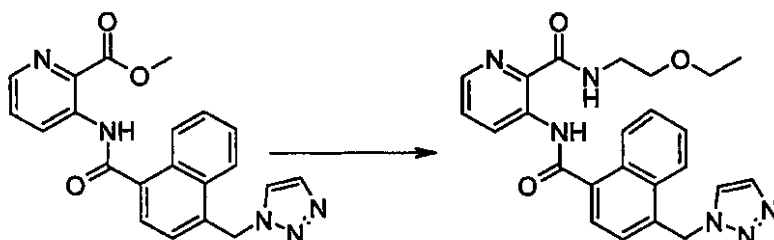
【 0 3 3 4】

実施例120

N - (2 - エトキシエチル) - 3 - { [4 - (1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ } ピリジン - 2 - カルボキサミド

20

【化 2 1 5】



実施例104の工程 A の手順に従って、メチル3 - { [4 - (1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ } ピリジン - 2 - カルボキシレート (58 mg, 0.15 mmol) および (2 - エトキシエチル)アミン (89 mg, 1.0 mmol) を用い、逆相HPLCによる精製後、そのTFA塩として表題化合物を得た (22 mg, 26 %). ^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) 1.16 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 3.51 (m, 4H), 3.56 (m, 2H), 6.19 (s, 2 H), 7.44 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.61 (m, 3H), 7.75 (brs, 1 H), 7.87 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.96 (brs, 1 H), 8.21 (m, 1 H), 8.35 (dd, $J=8.0, 1.3$ Hz, 1 H), 8.48 (m, 1H), 9.27 (dd, $J=8.0, 1.4$ Hz, 1H); MS (ESI) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 445.0.

30

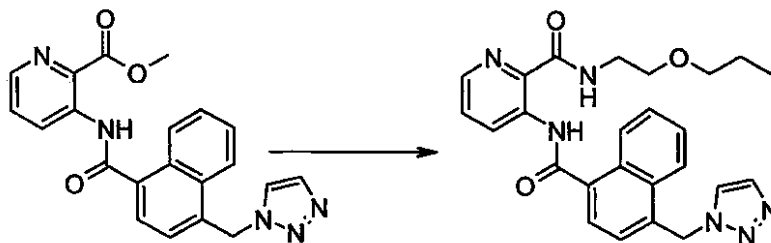
【 0 3 3 5】

実施例121

N - (2 - プロポキシエチル) - 3 - { [4 - (1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ } ピリジン - 2 - カルボキサミド

40

【化 2 1 6】



実施例104の工程 A の手順に従って、メチル3 - { [4 - (1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ } ピリジン - 2 - カルボキシレート (58 mg, 0.15 mmol) および (2 - プロポキシエチル)アミン (103 mg, 1.0 mmol) を用い、逆相HPLCによる精製後、そのTFA塩として表題化合物を得た (43 mg, 51 %). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 0.86 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 1.53 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 6.15 (s, 2H), 7.39 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.58 (m, 3H), 7.75 (brs, 1H), 7.84 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.97 (brs, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.31 (m, 1H), 8.46 (m, 1H), 9.22 (d, $J=8.0$ Hz, 1H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 459.0.

10

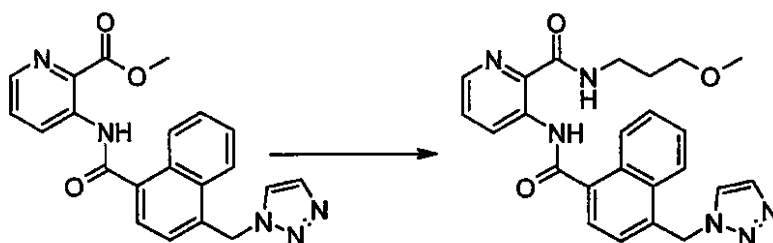
【 0 3 3 6】

実施例122

N - (3 - メトキシプロピル) - 3 - { [4 - (1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ } ピリジン - 2 - カルボキサミド

20

【化 2 1 7】



実施例104の工程 A の手順に従って、メチル3 - { [4 - (1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ } ピリジン - 2 - カルボキシレート (58 mg, 0.15 mmol) および (3 - メトキシプロピル)アミン (89 mg, 1.0 mmol) を用い、逆相HPLCによる精製後、そのTFA塩として表題化合物を得た (39 mg, 46 %). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 1.81 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.42 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 6.16 (s, 2H), 7.41 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.58 (m, 3H), 7.73 (brs, 1H), 7.85 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.94 (brs, 1H), 8.19 (m, 1H), 8.33 (dd, $J=4.5, 1.4$ Hz, 1H), 8.46 (m, 1H), 9.23 (dd, $J=8.0, 1.4$ Hz, 1H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 445.0.

30

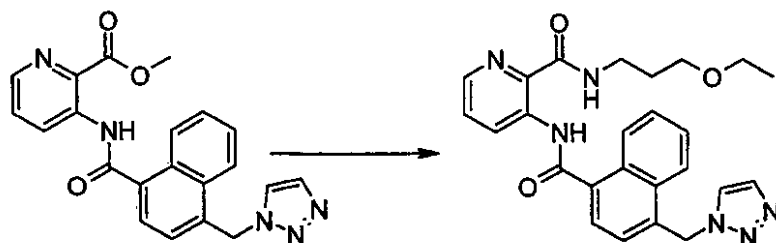
【 0 3 3 7】

実施例123

N - (3 - エトキシプロピル) - 3 - { [4 - (1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ } ピリジン - 2 - カルボキサミド

40

【化 2 1 8】



実施例104の工程 A の手順に従って、メチル3 - { [4 - (1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ } ピリジン - 2 - カルボキシレート (58 mg, 0.15 mmol) および (3 - エトキシプロピル)アミン (103 mg, 1.0 mmol) を用い、逆相HPLCによる精製後、そのTFA塩として表題化合物を得た (38 mg, 44 %). ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) 1.18 (t, J=7.0 Hz, 1H), 1.83 (m, 2H), 3.50 (m, 4H), 3.52 (m, 2H), 6.21 (s, 2 H), 7.47 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.63 (m, 3H), 7.76 (brs, 1 H), 7.88 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.98 (brs, 1 H), 8.22 (m, 1 H), 8.36 (dd, J=4.5, 1.4Hz, 1 H), 8.48 (m, 1H), 9.27 (dd, J=8.0, 1.4 Hz, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 459.0.

10

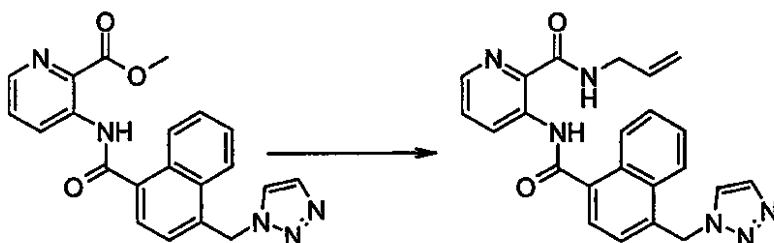
【 0 3 3 8】

実施例124

N - アリル - 3 - { [4 - (1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ } ピリジン - 2 - カルボキサミド

20

【化 2 1 9】



実施例104の工程 A の手順に従って、メチル3 - { [4 - (1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ } ピリジン - 2 - カルボキシレート (58 mg, 0.15 mmol) およびアリルアミン (57 mg, 1.0 mmol) を用い、逆相HPLCによる精製後、そのTFA塩として表題化合物を得た (42 mg, 53 %). ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) 3.92 (d, J=5.5 Hz, 2H), 5.08 (m, 1H), 5.19 (m, 1H), 5.85 (m, 1H), 6.13 (s, 2 H), 7.37 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.56 (m, 3H), 7.72 (brs, 1 H), 7.82 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.92 (brs, 1 H), 8.16 (m, 1 H), 8.31 (dd, J=4.5, 1.4Hz, 1 H), 8.46 (m, 1H), 9.22 (dd, J=8.0, 1.4 Hz, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 413.0.

30

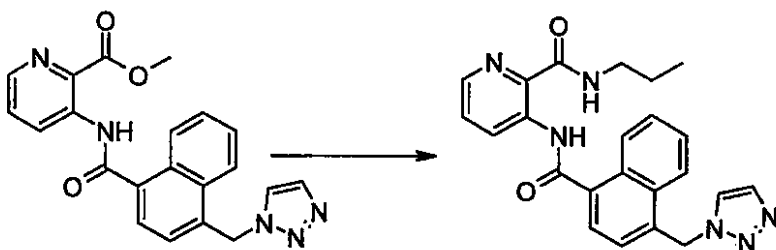
【 0 3 3 9】

実施例125

N - プロピル - 3 - { [4 - (1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ } ピリジン - 2 - カルボキサミド

40

【化 2 2 0】



実施例104の工程 A の手順に従って、メチル3 - { [4 - (1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ } ピリジン - 2 - カルボキシレート (58 mg, 0.15 mmol)およびプロピルアミン (59 mg, 1.0 mmol)を用い、逆相HPLCによる精製後、そのTFA塩として表題化合物を得た(32 mg, 40 %). ^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) 0.89 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 1.56 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 6.13 (s, 2 H), 7.37 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.56 (m, 3H), 7.72 (brs, 1 H), 7.83 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.93 (brs, 1 H), 8.16 (m, 1 H), 8.31 (dd, $J=4.5, 1.4$ Hz, 1 H), 8.46 (m, 1H), 9.21 (dd, $J=8.0, 1.4$ Hz, 1H); MS (ESI) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 415.0.

10

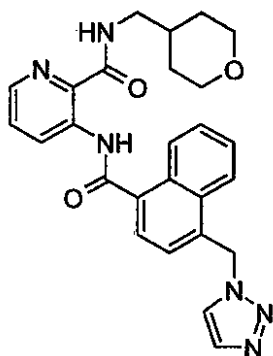
【 0 3 4 0】

実施例128

N - [(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メチル] - 3 - [[4 - (1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフタレニル]カルボニル]アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド

20

【化 2 2 1】

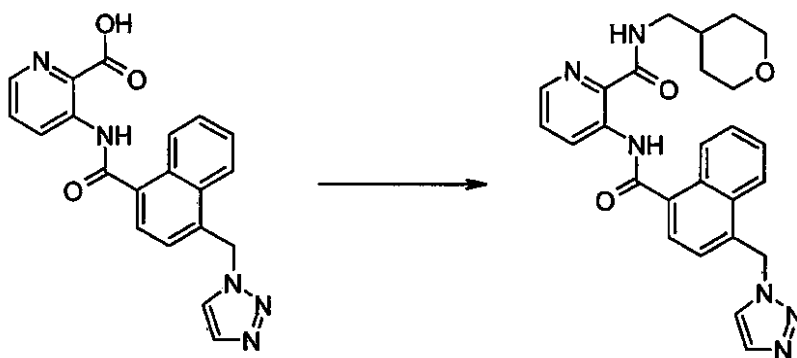


30

【 0 3 4 1】

工程 A . N - [(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メチル] - 3 - [[4 - (1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフタレニル]カルボニル]アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド

【化 2 2 2】



40

室温で、DMF (1 mL)中の3 - { [4 - (1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ } ピリジン - 2 - カルボン酸 (20 mg, 0.054 mmol, その製造については工

50

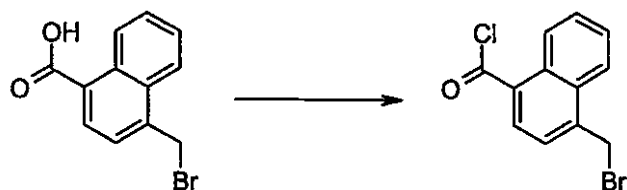
程 D を参照されたい)および DIPEA (60 μ L, 0.324 mmol) の溶液に、HATU (14 mg, 0.12 mmol) を一度に添加した。この溶液を 50 で 1 時間加熱し、室温に冷やし、そして 4 - テトラヒドロピランメチルアミンを添加した。この溶液を 50 で 30 分間加熱した。溶媒の蒸発後、残留物を逆相 HPLC (H_2O 中の 15 - 95% CH_3CN) により精製し、その TFA 塩として表題化合物を得た (8.18 mg, 32%)。 1H NMR (400 MHz、 $CDCl_3$) 1.37 - 1.51 (m, 2 H), 1.66 - 1.70 (m, $J=12.69$ Hz, 2 H), 1.81 - 1.92 (m, 1 H), 3.31 (t, $J=6.64$ Hz, 2 H), 3.36 - 3.42 (m, 2 H), 3.98 - 4.02 (m, 2 H), 6.09 (s, 2 H), 7.44 - 7.46 (m, 1 H), 7.48 (d, $J=7.22$ Hz, 1 H), 7.56 (dd, $J=8.59, 4.49$ Hz, 1 H), 7.61 - 7.65 (m, 2 H), 7.79 (s, 1 H), 7.88 (d, $J=7.23$ Hz, 1 H), 7.98 - 7.80 (m, 1 H), 8.31 (dd, $J=4.49, 1.37$ Hz, 1 H), 8.54 - 8.56 (m, 1 H), 8.60 - 8.64 (m, 1 H), 9.40 (dd, $J=8.59, 1.56$ Hz, 1 H), 12.86 (s, 1 H); MS (ESI) ($M+H$) $^+$ 471.0; 分析: (C, H, N) $C_{26}H_{26}N_6O_3 + 0.20CF_3COOH + 0.20CH_3OH$ についての計算値: C 60.93, H 6.26, N 14.91; 実験値 C 61.17, H 5.69, N 14.25.

10

【0342】

工程 B. 4 - (プロモメチル) - 1 - ナフトイルクロライド

【化223】



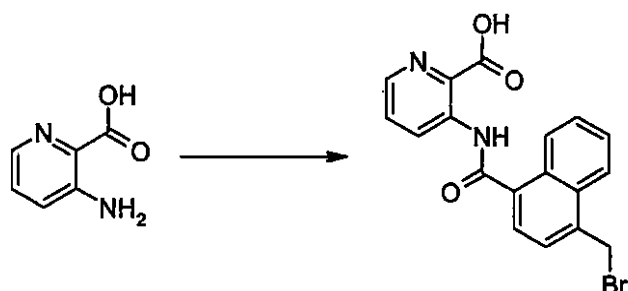
20

室温で、 CH_2Cl_2 (5 mL) 中の 4 - (プロモメチル) - 1 - ナフトエ酸 (112 mg, 0.42 mmol) の懸濁液に、オキサリルクロライド (0.63 mL, 1.26 mmol) を滴下した。この溶液を室温で、10 分間攪拌し、次いで 50 で 30 分間加熱した。この溶液を濃縮し、そして残留物を直接工程 C に用いた。

【0343】

工程 C. 3 - { [4 - (プロモメチル) - 1 - ナフトイル] アミノ } ピリジン - 2 - カルボン酸

【化224】



30

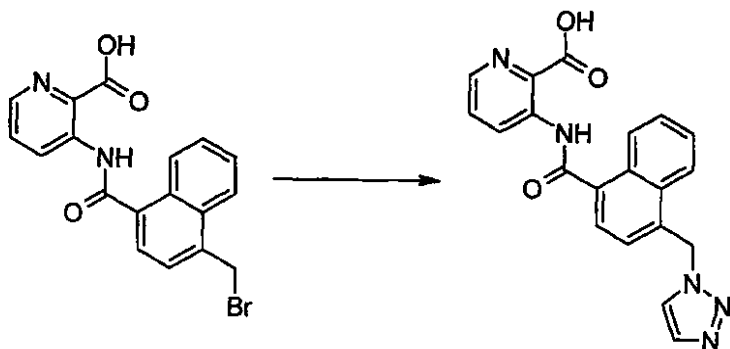
0 で、DMF (4.5 mL) 中の 3 - アミノピリジン - 2 - カルボン酸 (48.4 mg, 0.35 mmol) および DIPEA (0.12 mL, 0.7 mmol) の懸濁液に、4 - (プロモメチル) - 1 - ナフトイルクロライド (119 mg, 0.42 mmol, その製造については工程 D を参照されたい) を添加した。この溶液を室温で、一晩攪拌した。この溶液を濃縮し、そして残留物を直接工程 D に用いた。MS (ESI) ($M+H$) $^+$ 385.79.

40

【0344】

工程 D. 3 - { [4 - (1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフトイル] アミノ } ピリジン - 2 - カルボン酸

【化 2 2 5】



10

室温で、DMF (1 mL)中の3 - { [4 - (ブロモメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ } ピリジン - 2 - カルボン酸 (134.8 mg, 0.35 mmol, その製造については工程 C を参照されたい)の溶液に、1,2,3 - トリアゾール (200 mg, 過剰)を一度に添加した。この溶液を90 で1時間加熱し、濃縮し、そして残留物を直接工程 A に用いた。MS (ESI) (M+H)⁺ 373.94.

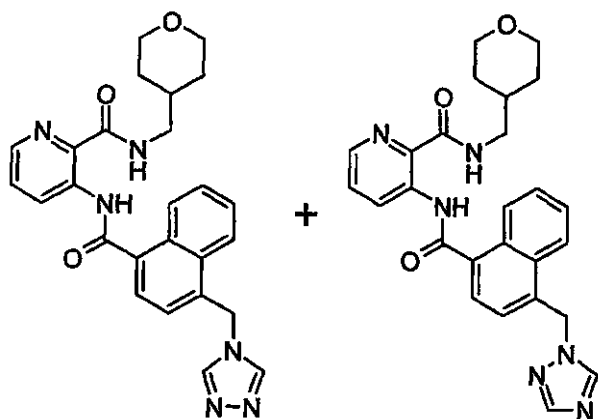
【 0 3 4 5】

実施例 129 および 130

N - [(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メチル] - 3 - [[4 - (4H - 1,2,4 - トリアゾール - 4 - イルメチル) - 1 - ナフタレニル]カルボニル]アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド および N - [(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メチル] - 3 - [[4 - (1H - 1,2,4 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフタレニル]カルボニル]アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド

20

【化 2 2 6】



30

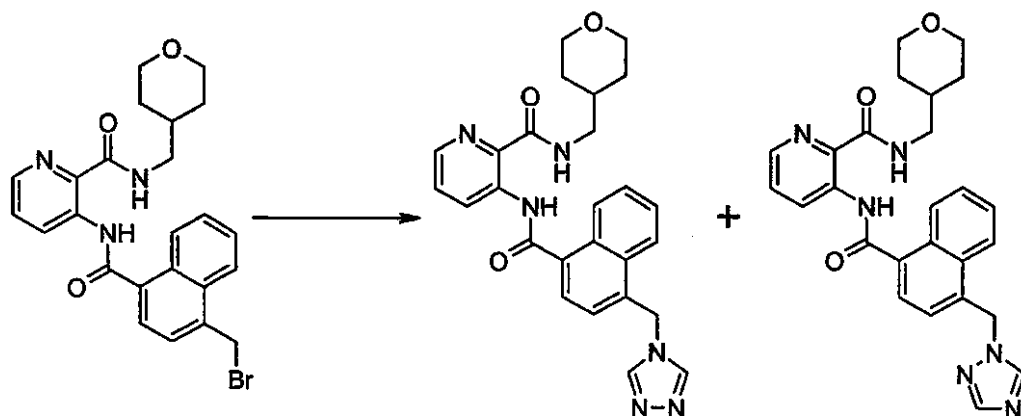
【 0 3 4 6】

工程 A . N - [(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メチル] - 3 - [[4 - (4H - 1,2,4 - トリアゾール - 4 - イルメチル) - 1 - ナフタレニル]カルボニル]アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド

および N - [(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メチル] - 3 - [[4 - (1H - 1,2,4 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフタレニル]カルボニル]アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド

40

【化 2 2 7】

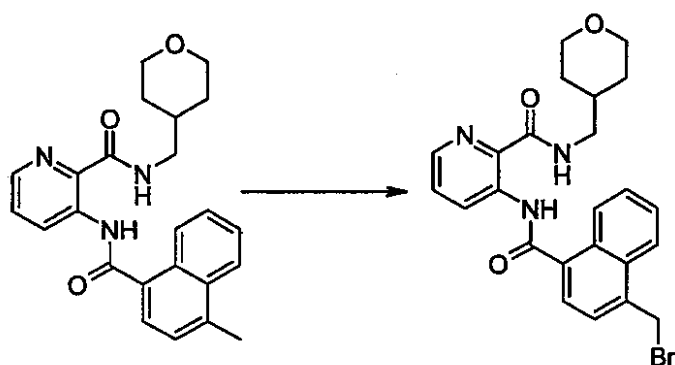


室温で、DMF (1 mL)中の1,2,4 - トリアゾール (116.1 mg, 1.68 mmol)の溶液に、3 - { [4 - (プロモメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ} - N - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメチル)ピリジン - 2 - カルボキサミド (100 mg, 0.21 mmol, その製造については工程 B を参照されたい)を添加した。この溶液を90 で30分間加熱し、そして室温に冷ました。溶媒の蒸発後、残留物を逆相HPLC (H₂O中の20 - 50% CH₃CN)により精製し、そのTFA塩として異性体1を得た(14.27 mg, 29%)。 ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 1.33 - 1.44 (m, 2 H), 1.66 - 1.69 (m, 2 H), 1.80 - 1.92 (m, 1 H), 3.31 (t, J=6.64 Hz, 2 H), 3.35 - 3.41 (m, 2 H), 3.99 (dd, J=11.33, 3.52 Hz, 2 H), 5.77 (s, 2 H), 7.40 (d, J=7.23 Hz, 1 H), 7.56 (dd, J=8.59, 4.49 Hz, 1 H), 7.68 (m, 2 H), 7.86 (m, 2 H), 8.31 (dd, J=4.49, 1.17 Hz, 1 H), 8.51 (br. s., 1 H), 8.61 (m, 2 H), 9.39 (dd, J=8.59, 1.17 Hz, 1 H), 12.93 (s, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 471.0; 分析 . (C, H, N) C₂₆H₂₆N₆O₃+1.5 OCF₃COOH+0.20H₂Oについての計算値: C 53.99, H 4.36, N 13.03; 実験値 C 53.94, H 4.33, N 12.99, およびそのTFA塩としての異性体2 (13.16 mg, 27%)。 ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 1.33 - 1.44 (m, 2 H), 1.63 - 1.69 (m, 2 H), 1.80 - 1.92 (m, 1 H), 3.31 (t, J=6.54 Hz, 2 H), 3.35 - 3.41 (m, 2 H), 3.97 - 4.01 (m, 2 H), 5.89 (s, 2 H), 7.46 (d, J=7.23 Hz, 1 H), 7.55 (dd, J=8.59, 4.49 Hz, 1 H), 7.61 - 7.66 (m, 2 H), 7.89 (d, J=7.23 Hz, 1 H), 7.96 - 7.99 (m, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 8.30 (dd, J=4.49, 1.17 Hz, 1 H), 8.58 (m, 2 H), 9.40 (dd, J=8.59, 1.17 Hz, 1 H), 12.88 (s, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 471.0; 分析 . (C, H, N) C₂₆H₂₆N₆O₃+0.20CH₃CN+1.60CF₃COOH+0.10H₂についての計算値: C 53.63, H 4.32, N 13.10; 実験値 C 53.56, H 4.28, N 13.14.

【 0 3 4 7 】

工程 B . 3 - { [4 - (プロモメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ } - N - (テトラヒドロ - 2H -
ピラン - 4 - イルメチル)ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化 2 2 8】

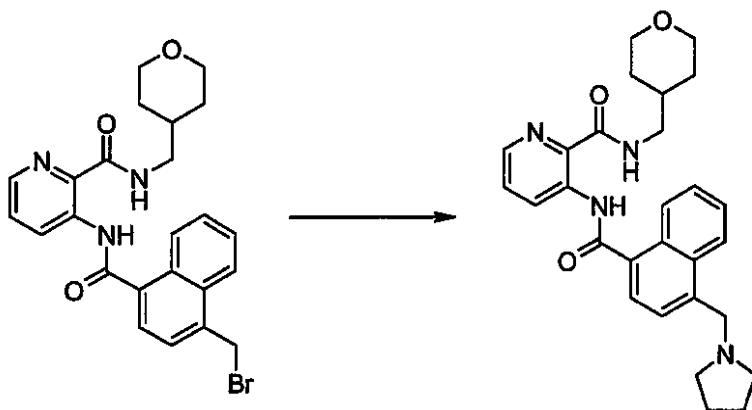


室温で、1,2 - $C_2H_2Cl_2$ (20 mL)中の3 - [(4 - メチル - 1 - ナフトイル)アミノ] - N - (テ

トラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメチル)ピリジン - 2 - カルボキサミド (400 mg, 0.99 mmol)およびNBS (356 mg, 2 mmol)の溶液に、1,1' - アゾビス(シクロヘキサンカルボニトリル) (15 mg, 0.06 mmol)を一度に添加した。この溶液を80 で2.5時間加熱し、次いで室温に冷まし、濃縮し、そして残留物を直接工程 A に用いた。MS (ESI) (M+H)⁺ 483.87。
【0348】

実施例 131

3 - [[[4 - (1 - ピロリジニルメチル) - 1 - ナフタレニル]カルボニル]アミノ] - N - [(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メチル] - 2 - ピリジンカルボキサミド
【化229】



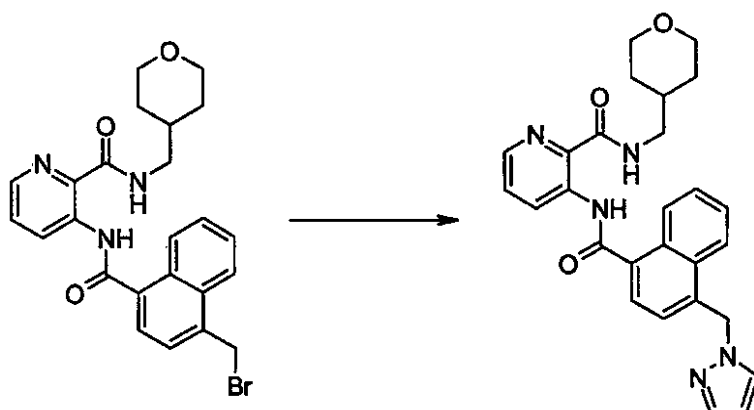
実施例 129/130 の工程 A の手順に従って、3 - {[4 - (ブロモメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ} - N - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメチル)ピリジン - 2 - カルボキサミド (100 mg, 0.21 mmol)、およびピロリジン (0.14 mL, 2.16 mmol)を用い、逆相 HPLC (H₂O 中の 15 - 95% CH₃CN) による精製後、その TFA 塩として表題化合物 (13.9 mg, 14%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.33 - 1.44 (m, 2 H), 1.68 (d, J=12.89 Hz, 2 H), 1.83 - 1.91 (m, 1 H), 2.04 - 2.18 (m, 4 H), 2.88 - 3.00 (m, 2 H), 3.31 (t, J=6.64 Hz, 2 H), 3.35 - 3.41 (m, 2 H), 3.72 - 3.86 (m, 2 H), 3.99 (dd, J=11.23, 3.42 Hz, 2 H), 4.83 (s, 2 H), 7.56 (dd, J=8.59, 4.49 Hz, 1 H), 7.64 - 7.72 (m, 2 H), 7.76 (d, J=7.23 Hz, 1 H), 7.90 (d, J=7.42 Hz, 1 H), 8.17 (d, J=8.01 Hz, 1 H), 8.31 (dd, J=4.49, 1.17 Hz, 1 H), 8.55 - 8.62 (m, 2 H), 9.39 (dd, J=8.59, 1.17 Hz, 1 H), 12.90 (s, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 473.2. 分析. (C, H, N) C₂₈H₃₂N₄O₃ + 1.70CF₃COOH についての計算値: C 56.59, H 5.10, N 8.41; 実験値 C 56.67, H 5.14, N 8.43.

【0349】

実施例 132

3 - [[[4 - (1H - ピラゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフタレニル]カルボニル]アミノ] - N - [(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メチル] - 2 - ピリジンカルボキサミド
【化230】



10

20

30

40

50

実施例129/130の工程Aの手順に従って、3 - { [4 - (ブロモメチル) - 1 - ナフトイル] アミノ } - N - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメチル)ピリジン - 2 - カルボキサミド (100 mg, 0.21 mmol)、およびピラゾール(114.4 mg, 1.68 mmol)を用い、逆相HPLC(H₂O中の30 - 60% CH₃CN)による精製後、そのTFA塩として表題化合物を得た(25.9 mg, 26%)。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 1.32 - 1.43 (m, 2 H), 1.65 - 1.69 (m, 2 H), 1.81 - 1.90 (m, 1 H), 3.30 (t, J=6.64 Hz, 2 H), 3.35 - 3.40 (m, 2 H), 3.98 (dd, J=11.33, 3.52 Hz, 2 H), 5.85 (s, 2 H), 6.29 - 6.30 (m, 1 H), 7.24 (d, J=7.42 Hz, 1 H), 7.34 (d, J=2.15 Hz, 1 H), 7.54 (dd, J=8.49, 4.49 Hz, 1 H), 7.58 - 7.62 (m, 2 H), 7.85 (d, J=7.42 Hz, 1 H), 8.02 - 8.05 (m, 1 H), 8.28 (dd, J=4.49, 1.27 Hz, 1 H), 8.56 - 8.59 (m, 2 H), 9.40 (dd, J=8.49, 1.27 Hz, 1 H), 12.82 (s, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 470.0.

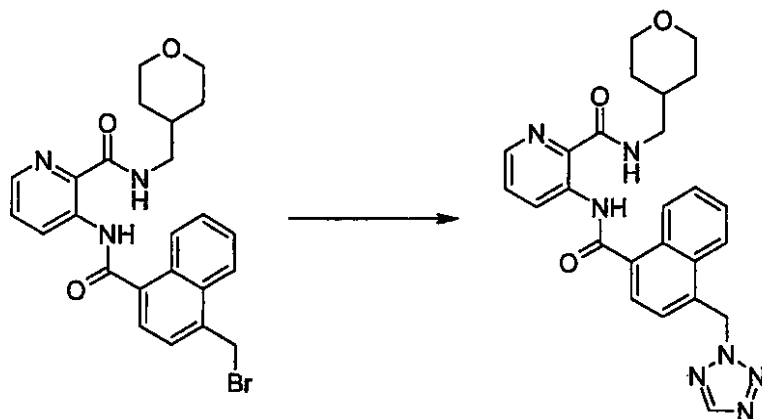
10

【0350】

実施例133

N - [(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メチル] - 3 - [[4 - (2H - テトラゾール - 2 - イルメチル) - 1 - ナフタレニル]カルボニル]アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド

【化231】



20

実施例129/130の工程Aの手順に従って、3 - { [4 - (ブロモメチル) - 1 - ナフトイル] アミノ } - N - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメチル)ピリジン - 2 - カルボキサミド (100 mg, 0.21 mmol)、およびテトラゾール(117.7 mg, 1.68 mmol)を用い、逆相HPLC(H₂O中の40 - 95% CH₃CN)による精製後、そのTFA塩として表題化合物を得た(17.4 mg, 3%)。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 1.38 (m, 1 H) 1.67 (m, J=12.89 Hz, 3 H) 1.86 (m, 1 H) 3.31 (t, J=6.64 Hz, 2 H) 3.37 (m, 2 H) 3.98 (dd, J=11.42, 3.42 Hz, 1 H) 6.10 (s, 2 H) 7.52 (d, J=7.42 Hz, 1 H) 7.56 (dd, J=8.59, 4.49 Hz, 1 H) 7.64 (m, 2 H) 7.90 (d, J=7.23 Hz, 1 H) 7.93 (m, 1 H) 8.31 (dd, J=4.49, 1.37 Hz, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 8.59 (m, 2 H) 9.39 (dd, J=8.59, 1.17 Hz, 1 H) 12.91 (s, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 472.0; 分析 . (C, H, N) C₂₅H₂₅N₇O₃ + 0.30CH₃CN + 0.10CF₃COOH についての計算値: C 62.18, H 5.38, N 19.91; 実験値 C 62.20, H 5.29, N 19.74.

30

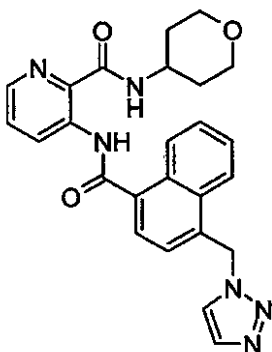
【0351】

実施例134

N - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 3 - [[4 - (1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフタレニル]カルボニル]アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド

40

【化 2 3 2】

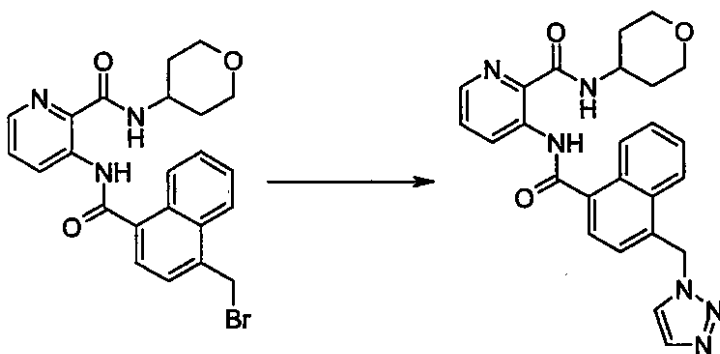


10

【 0 3 5 2】

工程 A. N - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 3 - [[[4 - (1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフタレニル]カルボニル]アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド

【化 2 3 3】



20

室温で、DMF (1.07 mL) 中の 3 - {[4 - (ブロモメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ} - N - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)ピリジン - 2 - カルボキサミド (100 mg, 0.214 mmol, その製造については工程 B を参照されたい) の溶液に、1,2,3 - トリアゾール (0.1 mL, 1.712 mmol) を添加した。この溶液を 90 で 30 分間加熱し、そして室温に冷ました。溶媒の蒸発後、残留物を逆相 HPLC (H₂O 中の 30 - 90% CH₃CN) により精製し、その TFA 塩として表題化合物を得た (18.6 mg, 19%)。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 1.63 - 1.73 (m, 2 H), 1.82 - 1.83 (m, 2 H), 3.44 - 3.50 (m, 2 H), 3.92 - 3.95 (m, 2 H), 3.98 - 4.04 (m, 1 H), 6.20 (s, 2 H), 7.45 (d, J=7.42 Hz, 1 H), 7.60 - 7.66 (m, 3 H), 7.73 - 7.79 (b r.s, 1 H), 7.88 (br.s, 1 H), 7.94 - 8.03 (m, 1 H), 8.22 - 8.24 (m, 1 H), 8.37 - 8.38 (m, 1 H), 8.47 - 8.49 (m, 1 H), 9.26 - 9.28 (m, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 457.0; 分析 (C, H, N) C₂₅H₂₄N₆O₃+0.20CF₃COOH についての計算値: C 63.65, H 5.09, N 17.53; 実験値 C 63.60, H 5.11, N 17.37.

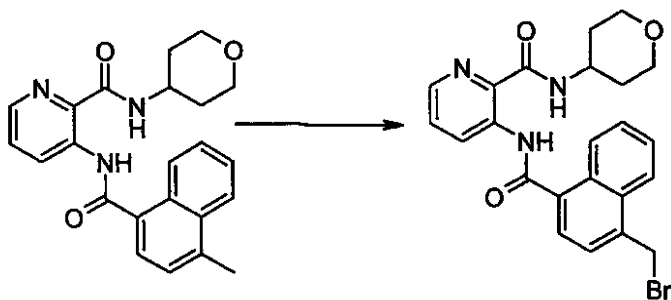
30

【 0 3 5 3】

工程 B. 3 - {[4 - (ブロモメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ} - N - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)ピリジン - 2 - カルボキサミド

40

【化 2 3 4】



10

室温で、1,2- $\text{C}_2\text{H}_2\text{Cl}_2$ (21 mL)中の3-[(4-メチル-1-ナフトイル)アミノ]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリジン-2-カルボキサミド (410 mg, 1.05 mmol) およびNBS (374 mg, 2.1 mmol)の溶液に、1,1'-アゾビス(シクロヘキサンカルボニトリル) (15 mg, 0.06 mmol)を一度に添加した。この溶液を90 で2時間加熱し、次いで室温に冷やした。この溶液を濃縮し、そして残留物を直接工程Aに用いた。MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 469.88.

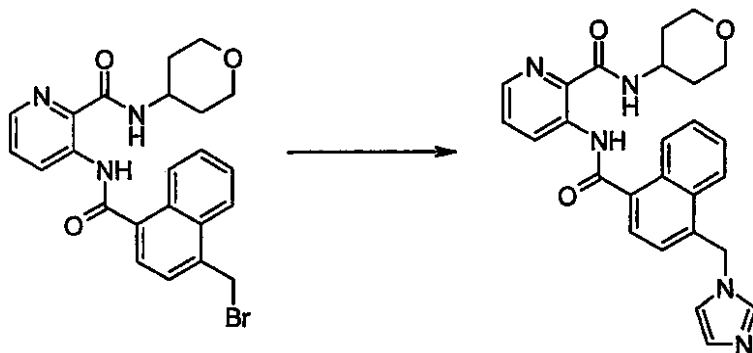
【0 3 5 4】

実施例135

3-[[[4-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-1-ナフタレニル]カルボニル]アミノ]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-ピリジンカルボキサミド

20

【化 2 3 5】



30

実施例134の工程Aの手順に従って、3-{[4-(ブロモメチル)-1-ナフトイル]アミノ}-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)ピリジン-2-カルボキサミド (100 mg, 0.21 mmol)、およびイミダゾール (116 mg, 1.71 mmol)を用い、逆相HPLC (H_2O 中の10-90% CH_3CN) による精製後、そのTFA塩として表題化合物を得た (30.8 mg, 25%)。 ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) 1.64 - 1.74 (m, 2 H), 1.82 - 1.85 (m, 2 H), 3.43 - 3.49 (m, 2 H), 3.93 - 3.96 (m, 2 H), 3.96 - 4.04 (m, 1 H), 6.04 (s, 2 H), 7.58 - 7.63 (m, 3 H), 7.66 - 7.72 (m, 3 H), 7.93 (d, $J=7.42$ Hz, 1 H), 8.13 - 8.15 (m, 1 H), 8.39 (d, $J=3.51$ Hz, 1 H), 8.49 - 8.53 (m, 1 H), 9.05 (s, 1 H), 9.28 (dd, $J=8.59, 0.98$ Hz, 1 H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 456.0; 分析. (C, H, N) $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3+1.40\text{CF}_3\text{COOH}+0.20\text{H}_2\text{O}$ についての計算値: C 55.91, H 4.37, N 11.32; 実験値 C 55.89, H 4.24, N 11.25.

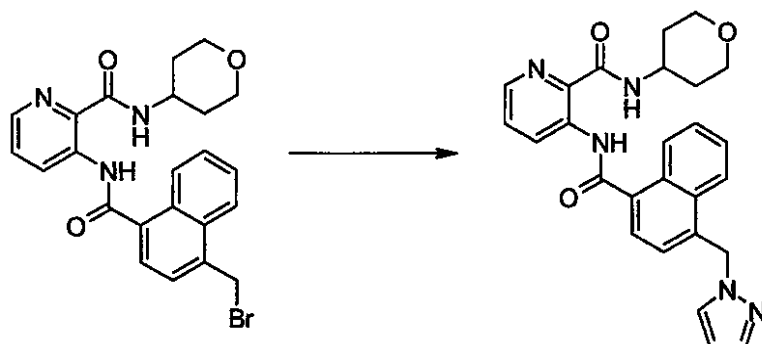
40

【0 3 5 5】

実施例136

3-[[[4-(1H-ピラゾール-1-イルメチル)-1-ナフタレニル]カルボニル]アミノ]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-ピリジンカルボキサミド

【化 2 3 6】



10

実施例134の工程Aの手順に従って、3- {[4-(ブロモメチル)-1-ナフトイル]アミノ} - N - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメチル)ピリジン - 2 - カルボキサミド (100 mg, 0.21 mmol)、およびピラゾール(116 mg, 1.71 mmol)を用い、逆相HPLC(H₂O中の30 - 90% CH₃CN)による精製後、そのTFA塩として表題化合物を得た(20.5 mg, 21%)。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 1.60 - 1.70 (m, 2 H), 1.93 - 1.96 (m, 2 H), 3.48 - 3.54 (m, 2 H), 3.99 - 4.02 (m, 2 H), 4.04 - 4.12 (m, 1 H), 5.89 (s, 2 H), 6.32 - 6.33 (m, 1 H), 7.28 - 7.32 (m, 2 H), 7.55 (dd, J=8.59, 4.49 Hz, 1 H), 7.58 - 7.63 (m, 2 H), 7.69 - 7.69 (m, 1 H), 7.85 (d, J=7.23 Hz, 1 H), 7.98 - 8.01 (m, 1 H), 8.30 (dd, J=4.49, 1.17 Hz, 1 H), 8.41 - 8.43 (m, 1 H), 8.55 - 8.58 (m, 1 H), 9.40 (dd, J=8.59, 1.17 Hz, 1 H), 12.81 (br.s, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 456.0; 分析 (C, H, N) C₂₆H₂₅N₅O₃ + 0.50CF₃COOH + 0.50CH₃CN + 0.10CH₃OHについての計算値: C 62.94, H 5.15, N 14.37; 実験値 C 62.89, H 4.89, N 14.45.

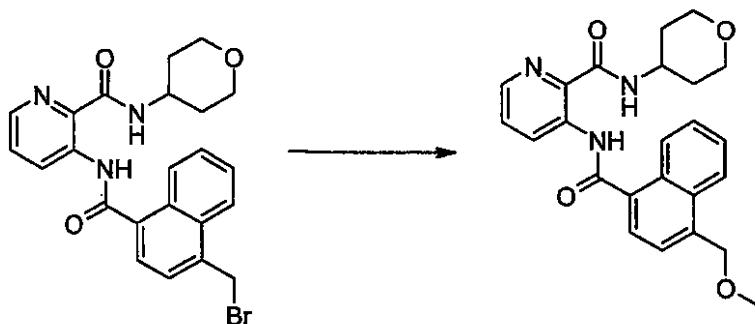
20

【 0 3 5 6】

実施例137

3 - [[[4-(メトキシメチル)-1-ナフタレニル]カルボニル]アミノ] - N - [(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メチル] - 2 - ピリジンカルボキサミド

【化 2 3 7】



30

実施例134の工程Aの手順に従って、3- {[4-(ブロモメチル)-1-ナフトイル]アミノ} - N - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメチル)ピリジン - 2 - カルボキサミド (100 mg, 0.21 mmol)、メタノール(3 mL, 0.07 mmol)およびNaOMe (1 mL, 過剰, 25 - 30% 溶液 in MeOH)を用い、逆相HPLC (H₂O中の30 - 90% CH₃CN) による精製後、そのTFA塩として表題化合物を得た(16 mg, 14%)。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 1.50 (t, J=7.52 Hz, 3 H), 1.61 - 1.71 (m, 2 H), 1.92 - 1.95 (m, 2 H), 3.16 (q, J=7.42 Hz, 2 H), 3.47 - 3.53 (m, 2 H), 3.98 - 4.01 (m, 2 H), 4.03 - 4.12 (m, 1 H), 5.70 (s, 2 H), 6.88 (d, J=1.17 Hz, 1 H), 7.05 (d, J=7.23 Hz, 1 H), 7.43 (d, J=1.17 Hz, 1 H), 7.57 (dd, J=8.59, 4.49 Hz, 1 H), 7.69 - 7.71 (m, 2 H), 7.79 - 7.81 (m, 1 H), 7.85 - 7.87 (m, 1 H), 8.33 (dd, J=4.49, 1.27 Hz, 1 H), 8.44 - 8.46 (m, 1 H), 8.61 - 8.63 (m, 1 H), 9.38 (dd, J=8.59, 1.27 Hz, 1 H), 12.90 (s, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 484.0; 分析 (C, H, N) C₂₈H₂₉N₅O₃ + 1.60CF₃COOH + 0.10H₂Oについての計算値: C 56.12, H 4.65, N 10.49;

40

50

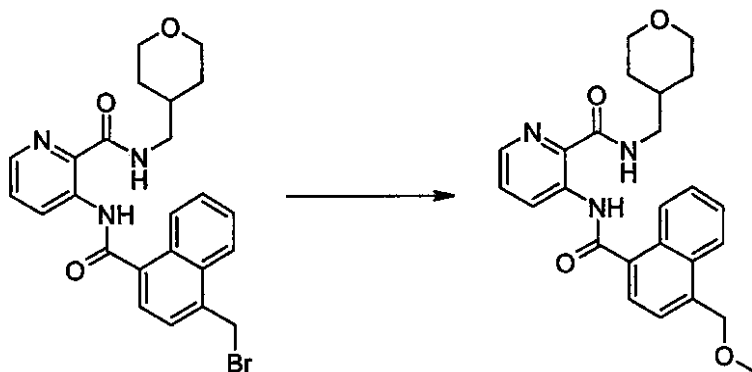
実験値 C 56.10, H 4.70, N 10.45.

【0357】

実施例138

3 - [[4 - (メトキシメチル) - 1 - ナフトイル]カルボニル]アミノ] - N - [(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メチル] - 2 - ピリジンカルボキサミド

【化238】



10

実施例134の工程Aの手順に従って、3 - {[4 - (ブロモメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ} - N - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメチル)ピリジン - 2 - カルボキサミド (100 mg, 0.21 mmol)、メタノール (3 mL, 0.07 mmol) および NaOMe (1 mL, 過剰, MeOH 中の 25 - 30% 溶液) を用い、逆相 HPLC (H₂O 中の 30 - 90% CH₃CN) による精製後、その TFA 塩として表題化合物を得た (32.2 mg, 28%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.37 (m, 2 H) 1.66 (m, J=12.89, 1.76 Hz, 2 H) 1.84 (m, 1 H) 3.35 (m, 4 H) 3.48 (s, 3 H) 3.98 (m, 2 H) 4.95 (s, 2 H) 7.53 (dd, J=8.59, 4.49 Hz, 1 H) 7.59 (m, 3 H) 7.87 (d, J=7.22 Hz, 1 H) 8.14 (m, 1 H) 8.27 (dd, J=4.49, 1.37 Hz, 1 H) 8.56 (m, 2 H) 9.41 (dd, J=8.59, 1.37 Hz, 1 H) 12.79 (s, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 434.0; 分析. (C, H, N) C₂₅H₂₇N₃O₄ + 0.20CH₃CN についての計算値: C 69.07, H 6.30, N 10.15; 実験値 C 69.16, H 6.39, N 10.25.

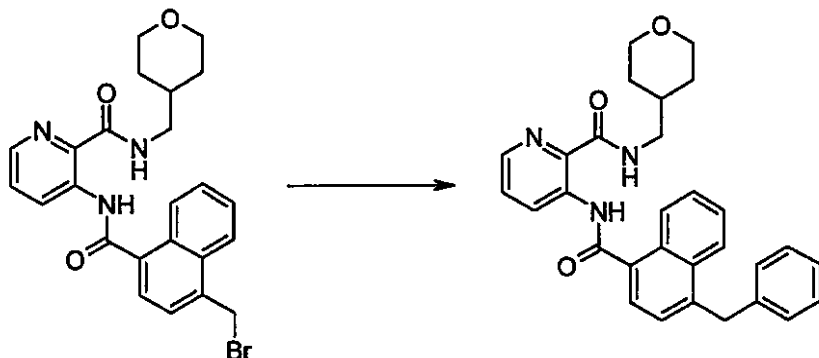
20

【0358】

実施例139

3 - [(4 - ベンジル - 1 - ナフトイル)アミノ] - N - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメチル)ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化239】



40

THF (4 mL) 中の 3 - {[4 - (ブロモメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ} - N - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメチル)ピリジン - 2 - カルボキサミド (150 mg, 0.31 mmol) および フェニルボロン酸 (61 mg, 0.5 mmol) の溶液に、室温で、2M Na₂CO₃ aq (0.39 mL, 0.78 mmol) を添加した。この溶液を、それにより N₂ をバブリングすることにより 20 分間脱気し、そして テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (35.8 mg, 0.031 mmol) を室温で、一度に添加した。この懸濁液を 4 時間還流加熱し、そして室温に冷ました。溶媒の蒸発後、残留物を MPLC (ヘキサン中の 0 - 100% EtOAc)、引き続き逆相 HPLC (H₂O 中の 30 -

50

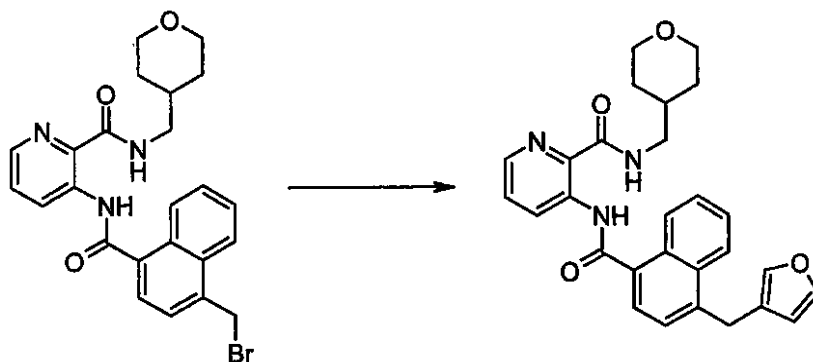
95% CH₃CN)により精製し、そのTFA塩として表題化合物を得た(27.6 mg, 15%)。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 1.33 - 1.43 (m, 2 H), 1.65 - 1.69 (m, 2 H), 1.81 - 1.92 (m, 1 H), 3.31 (t, J=6.64 Hz, 2 H), 3.34 - 3.41 (m, 2 H), 3.96 - 3.40 (m, 2 H), 4.49 (s, 2 H), 7.20 - 7.24 (m, 3 H), 7.28 - 7.35 (m, 3 H), 7.49 - 7.57 (m, 3 H), 7.84 (d, J=7.42 Hz, 1 H), 8.06 - 8.08 (m, 1 H), 8.27 (dd, J=4.49, 1.37 Hz, 1 H), 8.57 - 8.59 (m, 2 H), 9.42 (dd, J=8.59, 1.37 Hz, 1 H), 12.77 (br.s, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 480.0; 分析: (C, H, N) C₃₀H₂₉N₃O₃+0.10CH₃OH+0.20H₂O についての計算値: C 74.33, H 6.18, N 8.64; 実験値 C 74.43, H 6.03, N 8.63.

【0359】

実施例140

3-[[[4-(3-フランイルメチル)-1-ナフタレニル]カルボニル]アミノ]-N-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル]-2-ピリジンカルボキサミド

【化240】



DME (2.8 mL)中の3-[[[4-(ブロモメチル)-1-ナフトイル]アミノ]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)ピリジン-2-カルボキサミド (100 mg, 0.21 mmol)、および3-フランボロン酸(37.6 mL, 0.34 mmol)の溶液に、室温で、2M Na₂CO₃ aq (0.27 mL, 0.53 mmol)を添加した。この溶液を、それによりN₂をバブリングすることにより20分間脱気し、そしてテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(24.3 mg, 0.021 mmol)を一度に室温で添加した。この懸濁液を3.5時間還流加熱し、そして室温に冷ました。溶媒の蒸発後、残留物をCH₂Cl₂中に再溶解した。CH₂Cl₂ (2x)による抽出、ブラインでの洗浄(1x)、乾燥(Na₂SO₄)、濾過および溶媒の濃縮により、逆相HPLC(H₂O中の40-90% CH₃CN)による精製後、そのTFA塩として表題化合物を得た(25.7 mg, 21%)。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 1.38 (m, 2 H), 1.67 (m, 2 H), 1.86 (m, 1 H) 3.31 (m, 2 H), 3.37 (m, 2 H), 3.98 (m, 2 H), 4.27 (s, 2 H), 6.29 (s, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 7.41 (m, 2 H), 7.55 (m, 3 H), 7.84 (d, J=7.22 Hz, 1 H), 8.11 (m, 1 H), 8.27 (dd, J=4.59, 1.27 Hz, 1 H), 8.58 (m, 2 H), 9.41 (dd, J=8.59, 1.27 Hz, 1 H), 12.77 (br.s, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 470.0.

【0360】

実施例141

3-[[[4-(2-フランイルメチル)-1-ナフタレニル]カルボニル]アミノ]-N-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル]-2-ピリジンカルボキサミド

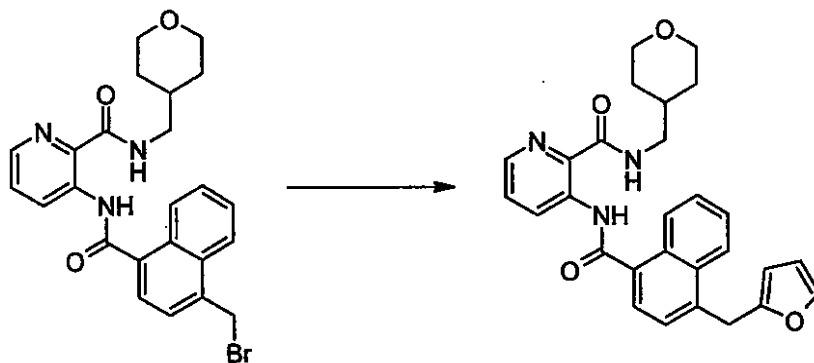
10

20

30

40

【化 2 4 1】



10

実施例140の手順に従うが、3 - { [4 - (ブロモメチル) - 1 - ナフトイル] アミノ } - N - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 - カルボキサミド (100 mg, 0.21 mmol)、2 - フラニルボロン酸 (37.6 mg, 0.34 mmol)、DMEの代りにトルエン (2.8 mL) およびエタノール (0.56 mL)、2M Na₂CO₃ aq (0.27 mL, 0.53 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (24.3 mg, 0.021 mmol) を用い、逆相HPLC (H₂O中の40 - 90 % CH₃CN) による精製後、そのTFA塩として表題化合物を得た (33.1 mg, 27%)。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 1.67 (m, 4 H), 1.85 (m, 1 H), 3.31 (m, 2 H), 3.38 (m, 2 H), 3.98 (m, 2 H), 4.47 (s, 2 H), 5.98 (m, 1 H), 6.30 (m, 1 H), 7.36 (m, 1 H), 7.40 (d, J=7.23 Hz, 1 H), 7.53 (dd, J=8.69, 4.59 Hz, 1 H), 7.57 (m, 2 H), 7.84 (d, J=7.23 Hz, 1 H), 8.11 (m, 1 H), 8.27 (dd, J=4.39, 1.46 Hz, 1 H), 9.41 (dd, J=8.69, 1.27 Hz, 1 H), 12.77 (s, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 470.0; 分析. (C, H, N) C₂₈H₂₇N₃O₄+0.20CH₃CN+0.20CF₃COOH についての計算値: C 61.11, H 5.60, N 8.95; 実験値 C 69.20, H 5.68, N 9.00.

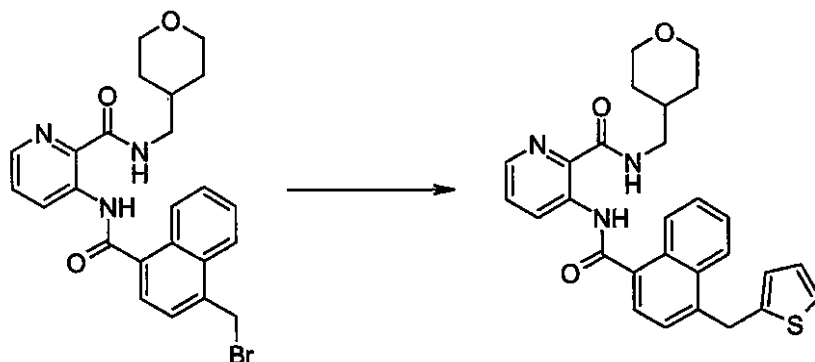
20

【 0 3 6 1】

実施例142

N - [(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メチル] - 3 - [[4 - (2 - チエニルメチル) - 1 - ナフタレニル] カルボニル]アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド

【化 2 4 2】



30

実施例140の手順に従って、3 - { [4 - (ブロモメチル) - 1 - ナフトイル] アミノ } - N - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 - カルボキサミド (100 mg, 0.21 mmol)、2 - チオフェンボロン酸 (43.5 mg, 0.34 mmol)、2M Na₂CO₃ aq (0.27 mL, 0.53 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (24.3 mg, 0.021 mmol) を用い、逆相HPLC (H₂O中の30 - 90 % CH₃CN) による精製後、そのTFA塩として表題化合物を得た (13.9 mg, 11%)。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 1.38 (m, 2 H), 1.64 (m, 2 H), 1.86 (m, 1 H), 3.31 (m, 2 H), 3.37 (m, 2 H), 3.98 (m, 2 H), 4.65 (s, 2 H), 6.78 (dd, J=3.51, 1.17 Hz, 1 H), 6.92 (dd, J=5.08, 3.51 Hz, 1 H), 7.16 (dd, J=5.08, 1.17 Hz, 1 H), 7.45 (d, J=7.42 Hz, 1 H), 7.53 (dd, J=8.59, 4.49 Hz, 1 H), 7.57 (m, 2 H), 7.85 (d, J=7.42 Hz, 1 H), 8.12 (m, 1 H), 8.27 (dd, J=4.49, 1.37 Hz, 1 H), 8.58 (m, 2 H), 9.41 (dd, J=8.59, 1.37 Hz, 1 H), 12.78 (s, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 486

40

50

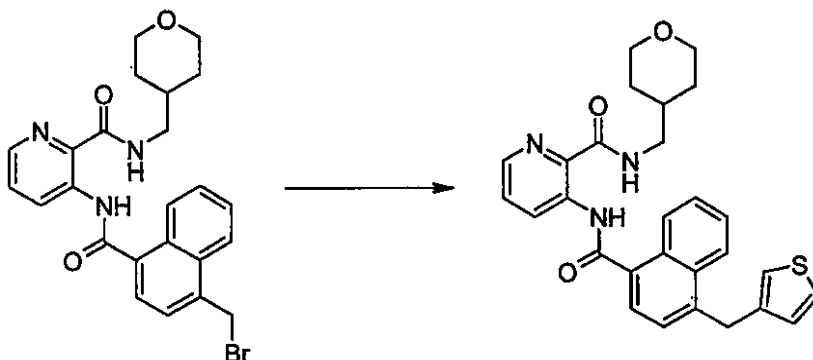
.0; 分析. (C, H, N) $C_{28}H_{27}N_3O_3S+0.10CF_3COOH+0.30H_2O$ についての計算値: C 67.42, H 5.56, N 8.36; 実験値 C 67.40, H 5.39, N 8.42.

【0362】

実施例143

N - [(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メチル] - 3 - [[4 - (3 - チエニルメチル) - 1 - ナフタレニル]カルボニル]アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド

【化243】



10

実施例140の手順に従って、3 - { [4 - (ブロモメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ } - N - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメチル)ピリジン - 2 - カルボキサミド (100 mg, 0.21 mmol)、3 - チオフェンボロン酸 (43.5 mg, 0.34 mmol)、2M Na_2CO_3 aq (0.27 mL, 0.53 mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (24.3 mg, 0.021 mmol)を用い、逆相HPLC (H_2O 中の50 - 90% CH_3CN) による精製後、そのTFA塩として表題化合物を得た (22.7 mg, 18%)。 1H NMR (400 MHz、 $CDCl_3$) 1.34 - 1.43 (m, 2 H), 1.65 - 1.69 (m, J=13.47, 2.54 Hz, 2 H), 1.80 - 1.92 (m, 1 H), 3.30 - 3.33 (m, 2 H), 3.35 - 3.41 (m, 2 H), 3.95 - 4.01 (m, 2 H), 4.48 (s, 2 H), 6.90 - 6.91 (m, 1 H), 6.97 (dd, J=4.98, 1.27 Hz, 1 H), 7.28 (dd, J=4.98, 2.93 Hz, 1 H), 7.38 (d, J=7.23 Hz, 1 H), 7.51 - 7.58 (m, 3 H), 7.84 (d, J=7.42 Hz, 1 H), 8.07 - 8.09 (m, 1 H), 8.27 (dd, J=4.49, 1.37 Hz, 1 H), 8.57 - 8.59 (m, 2 H), 9.42 (dd, J=8.59, 1.37 Hz, 1 H), 12.77 (s, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 486.0; 分析. (C, H, N) $C_{28}H_{27}N_3O_3S+0.20CF_3COOH+0.10CH_3CN+0.10CH_3OH$ についての計算値: C 66.84, H 5.45, N 8.42; 実験値 C 66.90, H 5.26, N 8.41.

20

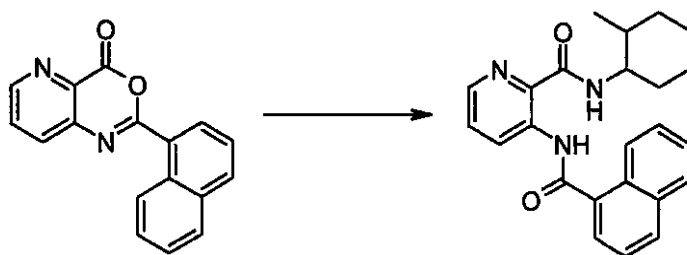
30

【0363】

実施例144

N - (2 - メチルシクロヘキシル) - 3 - [(1 - ナフタレニルカルボニル)アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド

【化244】



40

実施例1の工程Aの手順に従って、2 - (1 - ナフタレニル) - 4H - ピリド[3,2 - d][1,3]オキサジン - 4 - オン (100 mg, 0.36 mmol)、および2 - メチルシクロヘキシルアミン (0.30 mL, 2.16 mmol)を用い、逆相HPLC (H_2O 中の45 - 95% CH_3CN) による精製後、そのTFA塩として表題化合物を得た (19.8 mg, 11%)。 1H NMR (400 MHz、 $CDCl_3$) 0.90 (d, J=6.44 Hz, 3 H), 1.05 - 1.14 (m, 1 H), 1.27 - 1.41 (m, 3 H), 1.48 - 1.57 (m, 1 H), 1.66 - 1.90 (m, 4 H), 3.44 - 3.50 (m, 1 H), 7.55 - 7.63 (m, 4 H), 7.90 - 7.92 (m, 1 H),

50

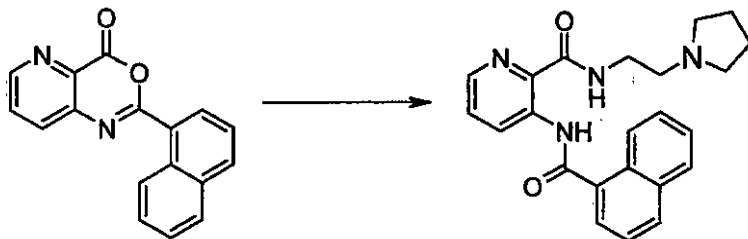
7.95 - 7.98 (m, 1 H), 8.06 - 8.08 (m, 1 H), 8.38 (dd, J=4.49, 1.37 Hz, 1 H), 8.43 - 8.45 (m, 1 H), 9.31 (dd, J=8.59, 1.37 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 388.0; 分析. (C, H, N) C₂₄H₂₅N₃O₂+0.20CH₃OHについての計算値: C 73.79, H 6.60, N 10.67; 実験値 C 73.86, H 6.53, N 10.61.

【0364】

実施例145

3 - [(1 - ナフタレニルカルボニル)アミノ] - N - [2 - (1 - ピロリジニル)エチル] - 2 - ピリジンカルボキサミド

【化245】



10

実施例1の工程Aの手順に従って、2 - (1 - ナフタレニル) - 4H - ピリド[3,2 - d][1,3]オキサジン - 4 - オン(100 mg, 0.36 mmol)、および1 - (2 - アミノエチル)ピロリジン(0.30 mL, 2.16 mmol)を用い、逆相HPLC (H₂O中の20 - 50% CH₃CN)による精製後、そのTFA塩として表題化合物を得た(26.3 mg, 15%)。 ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 1.82 - 1.94 (m, 2 H), 2.01 - 2.12 (m, 2 H), 3.01 - 3.11 (m, 2 H), 3.39 (t, J=5.86 Hz, 2 H), 3.67 - 3.74 (m, 4 H), 7.54 - 7.60 (m, 3 H), 7.63 (dd, J=8.59, 4.49 Hz, 1 H), 7.88 - 7.90 (m, 1 H), 7.93 - 7.98 (m, 1 H), 8.06 - 8.08 (m, 1 H), 8.39 (dd, J=4.49, 1.37 Hz, 1 H), 8.40 - 8.43 (m, 1 H), 9.24 (dd, J=8.59, 1.37 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 389.0; 分析. (C, H, N) C₂₃H₂₄N₄O₂+1.50CF₃COOH+0.20H₂Oについての計算値: C 55.46, H 4.64, N 9.95; 実験値 C 55.43, H 4.62, N 9.91.

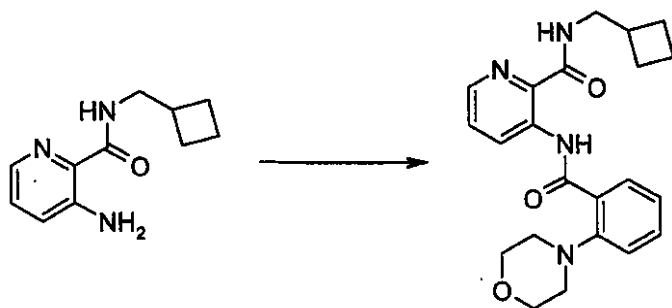
20

【0365】

実施例146

N - (シクロブチルメチル) - 3 - [[2 - (4 - モルホリニル)ベンゾイル]アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド

【化246】



40

室温で、DMF (1.6 mL)中の3 - アミノ - N - (シクロブチルメチル)ピリジン - 2 - カルボキサミド (100 mg, 0.49 mmol)、DIPEA (0.17 mL, 0.97 mmol)および2 - morpholino 安息香酸(203 mg, 0.97 mmol)の溶液に、室温で、HATU (369 mg, 0.97 mmol)を一度に添加した。この溶液を100 で一晩加熱した。溶媒の蒸発後、残留物を逆相HPLC (H₂O中の30 - 95% CH₃CN)により精製し、そのTFA塩として表題化合物を得た(50.8 mg, 20%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO - D₆) 1.66 - 1.83 (m, 4 H), 1.91 - 1.99 (m, 2 H), 2.58 - 2.52 (m, 1 H), 2.95 - 2.97 (m, 4 H), 3.29 - 3.32 (m, 2 H), 3.61 - 3.63 (m, 4 H), 7.13 - 7.19 (m, 2 H), 7.48 - 7.53 (m, 1 H), 7.62 - 7.66 (m, 2 H), 8.35 (dd, J=4.49, 1.56 Hz, 1 H), 9.09 - 9.12 (m, 1 H), 9.19 - 9.21 (m, 1 H), 13.02 (s, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 395.2; 分析. (C, H, N) C₂₂H₂₆N₄O₃+0.10H₂Oについての計算値: C 66.68, H 6.66, N 14.1

50

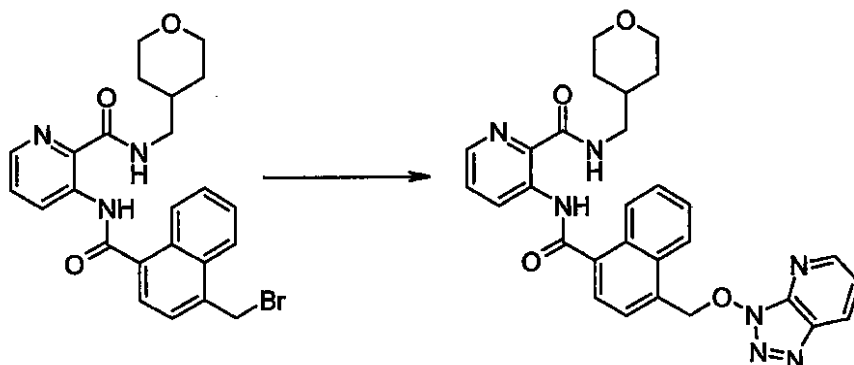
4; 実験値 C 66.60, H 6.74, N 14.10.

【0366】

実施例147

N - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメチル) - 3 - ({ 4 - [(3H - [1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン - 3 - イルオキシ)メチル] - 1 - ナフトイル } アミノ)ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化247】



10

実施例129/130の工程Aの手順に従って、3 - { [4 - (プロモメチル) - 1 - ナフトイル] アミノ } - N - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメチル)ピリジン - 2 - カルボキサミド (47 mg, 0.1 mmol)、および3H - [1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン - 3 - オール (136 mg, 1.0 mmol)を用い、表題化合物を得た (25 mg, 38 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.40 (m, 2 H), 1.67 (m, 2 H), 1.87 (m, 1 H), 3.31 (m, 2 H), 3.40 (m, 2 H), 3.99 (m, 2 H), 6.13 (s, 2 H), 7.45 (dd, J=8.0, 4.0 Hz, 1 H), 7.56 (dd, J=8.0, 4.0 Hz, 1 H), 7.67 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.70 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.77 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.81 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.31 (d, J=4.0 Hz, 1 H), 8.42 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.54 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.60 (m, 1 H), 8.63 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.76 (d, J=4.0 Hz, 1 H), 9.40 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 12.84 (s, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ = 438.0.

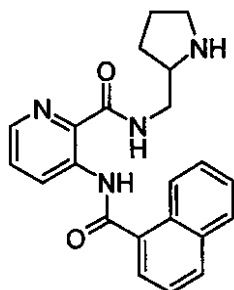
20

【0367】

実施例148

3 - (1 - ナフトイルアミノ) - N - (ピロリジン - 2 - イルメチル)ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化248】

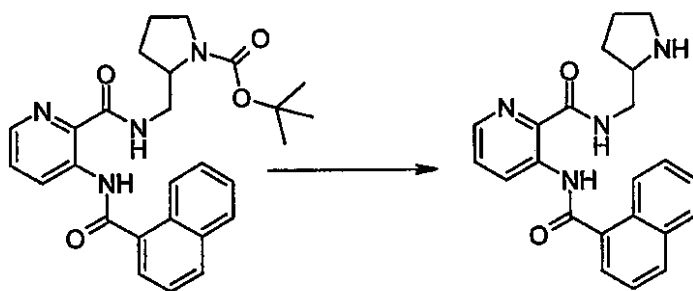


40

【0368】

工程A. 3 - (1 - ナフトイルアミノ) - N - (ピロリジン - 2 - イルメチル)ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化 2 4 9】



10

工程 B からの粗製 *tert*-ブチル 2-[(3-(1-ナフトイルアミノ)ピリジン-2-イル)カルボニル}アミノ)メチル]ピロリジン-1-カルボキシレート を 2 時間、室温で、ジオキサン中の 4 N HCl で処理した。溶媒の除去により残留物を得て、これを逆相 HPLC により精製し、その TFA 塩として表題化合物を得た (54 mg, 31 %)。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD)

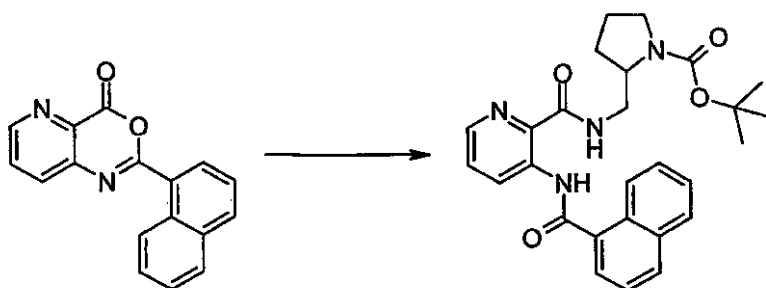
1.80 (m, 1H), 2.03 (m, 2H), 2.21 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.68 (m, 3H), 7.60 (m, 3H), 7.68 (m, 1H), 7.91 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.42 (m, 2H), 9.31 (d, J=8.0 Hz, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 375.2.

【 0 3 6 9】

工程 B. *tert*-ブチル 2-[(3-(1-ナフトイルアミノ)ピリジン-2-イル)カルボニル}アミノ)メチル]ピロリジン-1-カルボキシレート

20

【化 2 5 0】



30

実施例 1 の工程 A の手順に従って、2-(1-ナフタレニル)-4H-ピリド[3,2-d][1,3]オキサジン-4-オン (100 mg, 0.36 mmol)、および *tert*-ブチル 2-(アミノメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート (300 mg, 1.5 mmol) を用い、粗製生成物を得て、これを工程 A で直接用いた。

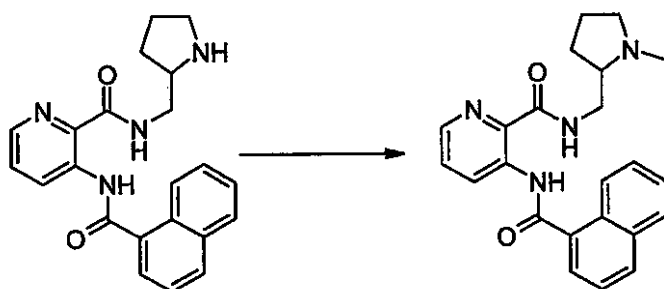
【 0 3 7 0】

実施例 149

N-[(1-メチルピロリジン-2-イル)メチル]-3-(1-ナフトイルアミノ)ピリジン-2-カルボキサミド

【化 2 5 1】

40



実施例 89 の手順に従って、3-(1-ナフトイルアミノ)-N-(ピロリジン-2-イル)メチ

50

ル)ピリジン - 2 - カルボキサミド (TFA塩, 30 mg)およびホルムアルデヒド (H₂O中の37 %, 100 mg)を用い、逆相HPLCによる精製後、そのTFA塩として表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) 1.96 (m, 2H), 2.08 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 3.12 (m, 1H), 3.67 (m, 3H), 3.88 (m, 1H), 7.59 (m, 3H), 7.61 (m, 1H), 7.91 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.42 (m, 2H), 9.28 (d, J=8.0 Hz, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 389.2.

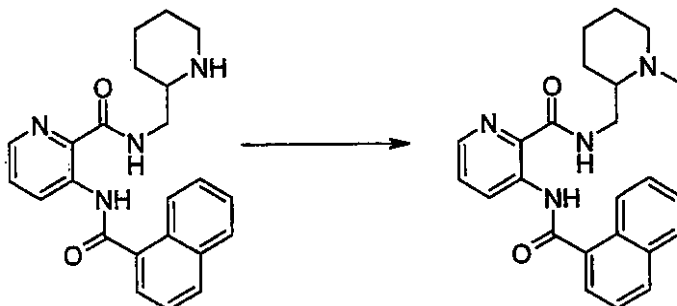
【0371】

実施例150

N - [(1 - メチルピペリジン - 2 - イル)メチル] - 3 - (1 - ナフトイルアミノ)ピリジン - 2 - カルボキサミド

10

【化252】



20

実施例89の手順に従って、3 - (1 - ナフトイルアミノ) - N - (ピペリジン - 2 - イルメチル)ピリジン - 2 - カルボキサミド (TFA塩, 100 mg)およびホルムアルデヒド (37 % in H₂O, 100 mg)を用い、逆相HPLCによる精製後、そのTFA塩として表題化合物を得た (52 mg, 51 %). ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) 1.67 (m, 3H), 1.86 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 3.03 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 7.58 (m, 3H), 7.61 (m, 1H), 7.91 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.42 (m, 2H), 9.29 (d, J=8.0 Hz, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 403.3.

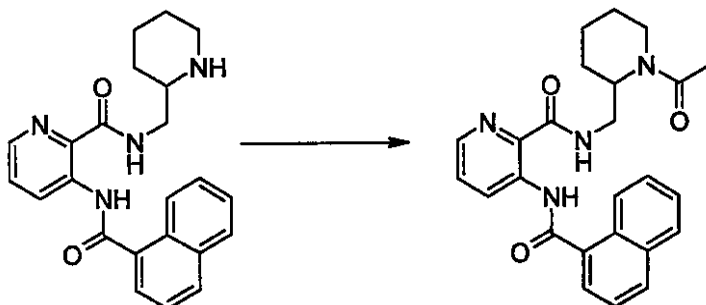
【0372】

実施例151

N - [(1 - アセチルピペリジン - 2 - イル)メチル] - 3 - (1 - ナフトイルアミノ)ピリジン - 2 - カルボキサミド

30

【化253】



40

CH₂Cl₂ (10 mL)中の3 - (1 - ナフトイルアミノ) - N - (ピペリジン - 2 - イルメチル)ピリジン - 2 - カルボキサミド (100 mg, 0.26 mmol)およびDIPEA (129 mg, 1.0 mmol)の溶液に、室温で、アセチルクロライド (78 mg, 1.0 mmol)を添加した。1時間後、この反応混合物を濃縮した。残留物を逆相HPLCにより精製し、そのTFA塩として表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) 1.34 (m, 1H), 1.65 (m, 5H), 2.02および1.98 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 3.55 - 3.95 (m, 1H), 4.10 - 4.50 (m, 1H), 7.57 (m, 4H), 7.90 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.97 (m, 1H), 8.05 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.42 (d, J=8.0 Hz, 1H), 9.29 (d, J=8.0 Hz, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 431.0.

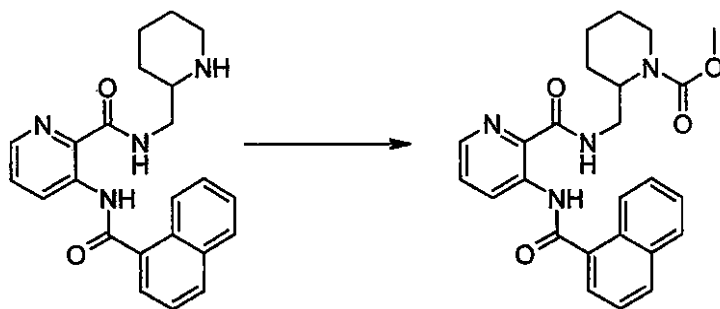
50

【 0 3 7 3 】

実施例 152

メチル 2 - [({ 3 - (1 - ナフトイルアミノ) ピリジン - 2 - イル] カルボニル } アミノ) メチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【 化 2 5 4 】



10

実施例 151 の手順に従って、3 - (1 - ナフトイルアミノ) - N - (ピペリジン - 2 - イルメチル) ピリジン - 2 - カルボキサミド (100 mg, 0.26 mmol) およびメチルククロホルメート (94 mg, 1.0 mmol) を用い、逆相 HPLC による精製後、その TFA 塩として表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) 1.34 (m, 1H), 1.58 (m, 5H), 2.99 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.79 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 7.56 (m, 4 H), 7.91 (m, 2 H), 8.04 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.31 (brs, 1 H), 8.43 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 9.25 (d, J=8.0 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 447.0.

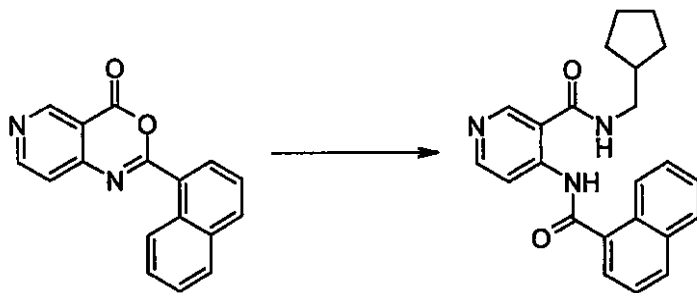
20

【 0 3 7 4 】

実施例 153

N - (シクロペンチルメチル) - 4 - (1 - ナフトイルアミノ) ニコチンアミド

【 化 2 5 5 】



30

実施例 1 の工程 A の手順に従って、2 - (1 - ナフトイル) - 4H - ピリド [4,3 - d] [1,3] オキサジン - 4 - オン (55 mg, 0.2 mmol) および (シクロペンチルメチル) アミン (99 mg, 1.0 mmol) を用い、逆相 HPLC による精製後、その TFA 塩として表題化合物を得た (36 mg, 37 %)。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) 1.29 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 2.21 (m, 1H), 3.32 (m, 2H), 7.65 (m, 3H), 8.01 (m, 2H), 8.17 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 8.54 (m, 1H), 8.77 (m, 1H), 9.07 (s, 1H), 9.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 374.2.

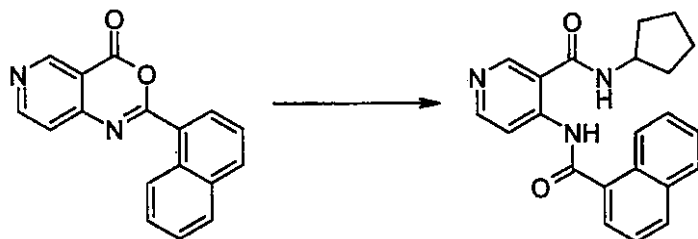
40

【 0 3 7 5 】

実施例 154

N - シクロペンチル - 4 - (1 - ナフトイルアミノ) ニコチンアミド

【化 2 5 6】



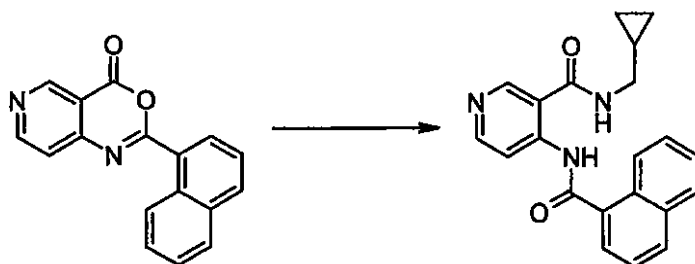
実施例 1 の工程 A の手順に従って、2 - (1 - ナフチル) - 4H - ピリド[4,3 - d][1,3]オキサジン - 4 - オン (55 mg, 0.2 mmol) およびシクロペンチルアミン (85 mg, 1.0 mmol) を用い、逆相 HPLC による精製後、その TFA 塩として表題化合物を得た (62 mg, 66 %). ^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) 1.63 (m, 4H), 1.78 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 4.31 (m, 1H), 7.63 (m, 3H), 8.01 (m, 2H),), 8.16 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.54 (m, 1H),), 8.76 (m, 1H), 9.09 (s, 1H), 9.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); MS (ESI) ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 360.3.

【 0 3 7 6】

実施例 155

N - (シクロプロピルメチル) - 4 - (1 - ナフトイルアミノ)ニコチンアミド

【化 2 5 7】



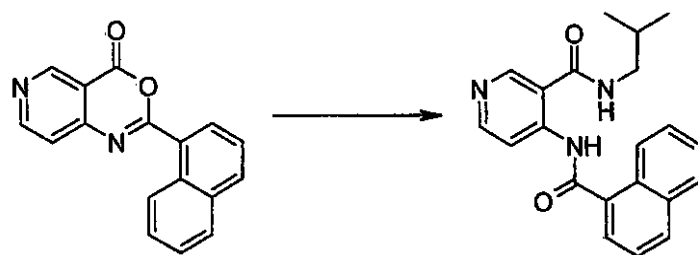
実施例 1 の工程 A の手順に従って、2 - (1 - ナフチル) - 4H - ピリド[4,3 - d][1,3]オキサジン - 4 - オン (55 mg, 0.2 mmol) およびシクロプロピルメチルアミン (71 mg, 1.0 mmol) を用い、逆相 HPLC による精製後、その TFA 塩として表題化合物を得た (9 mg, 10 %). ^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) 1 0.02 (m, 2H), 0.28 (m, 2H), 0.85 (m, 1H), 2.98 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.36 (m, 3H), 7.74 (m, 2H),), 7.89 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.27 (m, 1H),), 8.49 (m, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.98 (m, 1H); MS (ESI) ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 346.3.

【 0 3 7 7】

実施例 156

N - イソブチル - 4 - (1 - ナフトイルアミノ)ニコチンアミド

【化 2 5 8】



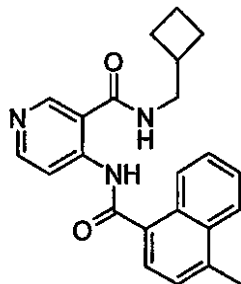
実施例 1 の工程 A の手順に従って、2 - (1 - ナフチル) - 4H - ピリド[4,3 - d][1,3]オキサジン - 4 - オン (55 mg, 0.2 mmol) およびイソブチルアミン (73 mg, 1.0 mmol) を用い、逆相 HPLC による精製後、その TFA 塩として表題化合物を得た (9 mg, 10 %). ^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) 0.97 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 1.93 (m, 1H), 3.22 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.63 (m, 3H), 8.01 (m, 2H),), 8.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.54 (m, 1H),), 8.78 (m, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); MS (ESI) ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 348.3.

【 0 3 7 8 】

実施例 157

N - (シクロブチルメチル) - 4 - [(4 - メチル - 1 - ナフトイル)アミノ]ニコチンアミド

【 化 2 5 9 】

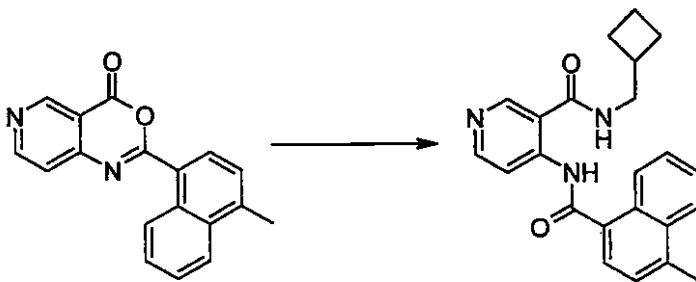


10

【 0 3 7 9 】

工程 A. N - (シクロブチルメチル) - 4 - [(4 - メチル - 1 - ナフトイル)アミノ]ニコチンアミド

【 化 2 6 0 】



20

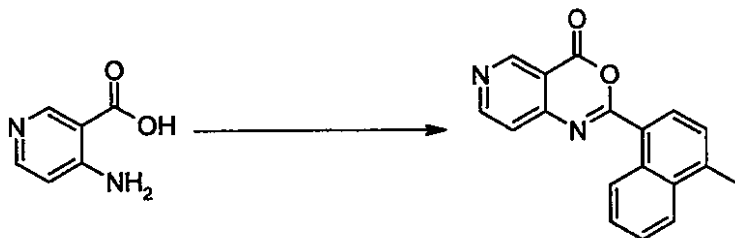
実施例 1 の工程 A の手順に従って、2 - (4 - メチル - 1 - ナフトイル) - 4H - ピリド[4,3 - d][1,3]オキサジン - 4 - オン(58 mg, 0.2 mmol)および(シクロブチルメチル)アミン(85 mg, 1.0 mmol)を用い、逆相HPLCによる精製後、そのTFA塩として表題化合物を得た(28 mg, 29 %). ^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) 1.79 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 3.41 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.89(d, $J=7.4$ Hz, 1H)), 8.14 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.57 (m, 1H),), 8.71 (m, 1H), 9.04 (s, 1H), 9.23 (m, 1H); MS (ESI) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 374.2.

30

【 0 3 8 0 】

工程 B. 2 - (4 - メチル - 1 - ナフトイル) - 4H - ピリド[4,3 - d][1,3]オキサジン - 4 - オン

【 化 2 6 1 】



40

実施例 1 の工程 B の手順に従って、4 - アミノニコチン酸(55 mg, 0.4 mmol)、4 - メチル - 1 - ナフトレンカルボニルクロライド(102 mg, 0.5 mmol)、DIPEA (284 mg, 2.2 mmol)、次いでHATU (419 mg, 1.1 mmol)を用い、DMF (6 mL)溶液として表題化合物を得て、工程 A に直接用いた。MS (ESI) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 288.8.

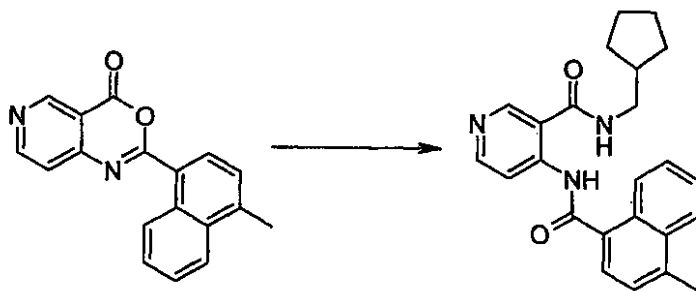
【 0 3 8 1 】

実施例 158

N - (シクロペンチルメチル) - 4 - [(4 - メチル - 1 - ナフトイル)アミノ]ニコチンアミド

50

【化 2 6 2】



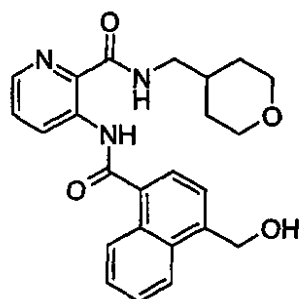
実施例 1 の工程 A の手順に従って、2 - (4 - メチル - 1 - ナフチル) - 4H - ピリド[4,3 - d][1,3]オキサジン - 4 - オン (58 mg, 0.2 mmol) および (シクロペンチルメチル) アミン (99 mg, 1.0 mmol) を用い、逆相 HPLC による精製後、その TFA 塩として表題化合物を得た (18 mg, 18 %). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 1.29 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 2.22 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 3.32 (m, 2H), 7.50 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.91 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.59 (m, 1H), 8.75 (m, 1H), 9.06 (s, 1H), 9.26 (m, 1H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 388.3.

【 0 3 8 2】

実施例 159

3 - { [4 - (ヒドロキシメチル) - 1 - ナフトイル] アミノ } - N - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 - カルボキサミド

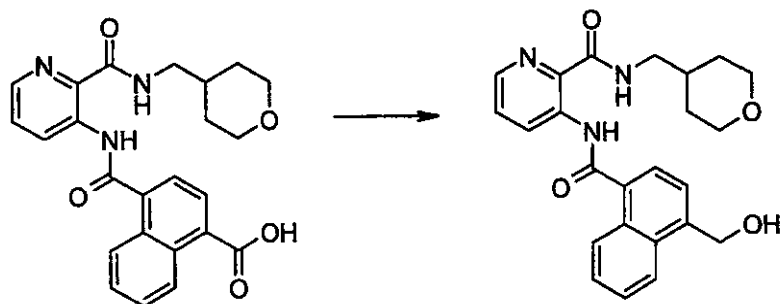
【化 2 6 3】



【 0 3 8 3】

工程 A. 3 - { [4 - (ヒドロキシメチル) - 1 - ナフトイル] アミノ } - N - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化 2 6 4】



オキサリルクロライド (0.011 mL, 0.115 mmol) を、0 で、4 - { [(2 - { [(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメチル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 3 - イル) アミノ] カルボニル } - 1 - ナフトエ酸 (50 mg, 0.11 mmol) および DCE (20 mL) の混合物に添加した。この反応混合物を周囲温度に温まるのにまかせ、そしてオキサリルクロライド (0.005 mL, 0.057 mmol) を添加した。この反応混合物を 70 に加熱し、1 時間攪拌し、そして 0 に冷やした。NaBH₄ (22 mg, 0.57 mmol) およびヨウ素 (1 結晶) を添加した。この反応混合物を 1 時間、0 で攪拌し、そして MeOH (5 mL) でクエンチした。溶媒を濃縮し、そして生成物を

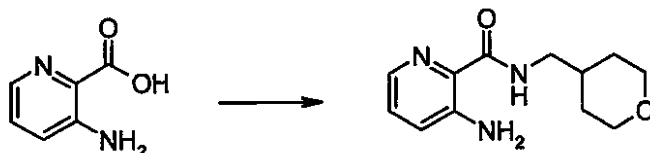
分取逆相HPLCにより精製し、白色粉末として表題化合物のTFA塩を得た(41 mg, 67 %); ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム - D) 1.31 - 1.45 (m, 2 H), 1.67 (dt, $J=13.03$, 1.78 Hz, 2 H), 1.78 - 1.96 (m, 3 H), 3.31 (t, $J=6.64$ Hz, 2 H), 3.37 (td, $J=11.77$, 2.05 Hz, 2 H), 3.98 (dd, $J=11.52$, 3.71 Hz, 2 H), 5.20 (d, $J=0.59$ Hz, 2 H), 7.54 (dd, $J=8.59$, 4.49 Hz, 1 H), 7.57 - 7.62 (m, 2 H), 7.64 (d, $J=7.42$ Hz, 1 H), 7.87 (d, $J=7.23$ Hz, 1 H), 8.09 - 8.16 (m, 1 H), 8.28 (dd, $J=4.49$, 1.37 Hz, 1 H), 8.52 - 8.61 (m, 1 H), 9.40 (dd, $J=8.59$, 1.37 Hz, 1 H), 12.80 (s, 1 H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 420.0: $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$ + 0.10 TFA + 0.20 H_2O についての分析計算値: C, 67.15; H, 5.94; N, 9.71. 実験値: C, 67.09; H, 5.78; N, 9.58.

【0384】

10

工程B. 3-アミノ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)ピリジン-2-カルボキサミド

【化265】



HATU (2.63 g, 6.93 mmol)および4-アミノメチルテトラヒドロピラン(0.80 g, 6.94 mmol)を、0 で、DMF (120 mL)中の3-アミノ-2-ピリジンカルボン酸(0.91 g, 6.60 mmol)およびDIPEA (1.26 mL, 7.26 mmol)の溶液に添加した。この反応混合物を周囲温度に温まるのにまかせ、そして50 に3時間加熱した。溶媒を濃縮し、そして残留物をEtOAc (300 mL)中に回収した。この溶液を水、飽和 NaHCO_3 溶液、ブラインで洗浄し、そして無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた。溶媒を濃縮し、そして生成物を、DCM中の Et_3N 0.1%、MeOH 3%およびアセトン5%を用いたシリカゲルにおけるフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、白色固体として表題化合物を得た(1.40 g, 90 %)。

20

【0385】

工程C. ナフタレン-1,4-ジカルボニルジクロライド

【化266】



30

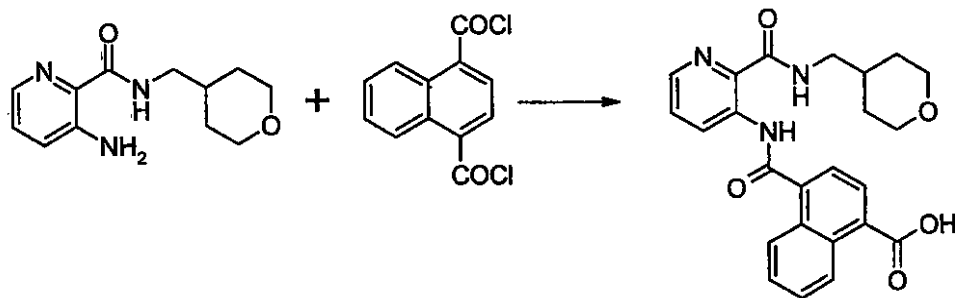
ナフタレン1,4-ジカルボン酸(0.25 g, 1.15 mmol)を SOCl_2 (10 mL)に添加した。この反応混合物を還流加熱し、そして3時間撹拌した。生じた溶液を周囲温度に冷やし、そして溶媒を濃縮した。残留物を真空乾燥した。この粗製生成物をさらに精製することなく次の工程に用いた。

【0386】

40

工程D. 4-{[(2-{[(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ]カルボニル}ピリジン-3-イル)アミノ]カルボニル}-1-ナフトエ酸

【化 2 6 7】



10

DCE (2 mL)中の3-アミノ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)ピリジン-2-カルボキサミド (67 mg, 0.28 mmol)およびDIPEA (1 mL, 5.74 mmol)の溶液を、DCE (20 mL)中のナフタレン-1,4-ジカルボニルジクロライド (実施例1、工程C)の溶液に添加した。この反応混合物を3時間、周囲温度で撹拌し、そして水(20 mL)でクエンチした。有機層を分離し、そして無水Na₂SO₄上で乾燥させた。溶媒を濃縮し、そして生成物を分取逆相HPLCにより精製し、白色粉末として表題化合物のTFA塩を得た(20 mg, 16 %)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.49 (dd, J=12.89, 2.15 Hz, 2 H), 2.07 (d, J=3.91 Hz, 2 H), 3.12 (m, 2 H), 3.19 (m, 2 H), 3.32 (s, 2 H), 3.78 (dd, J=10.74, 3.32 Hz, 2 H), 3.89 (s, 1 H), 7.67 (t, J=7.71 Hz, 1 H), 7.73 (dd, J=8.59, 4.69 Hz, 2 H), 7.92 (d, J=7.42 Hz, 1 H), 8.19 (d, J=7.62 Hz, 1 H), 8.35 (d, J=8.20 Hz, 1 H), 8.42 (dd, J=4.49, 1.37 Hz, 1 H), 8.85 (d, J=8.40 Hz, 1 H), 9.20 (dd, J=8.49, 1.27 Hz, 1 H), 12.96 (s, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 434.0; C₂₄H₂₃N₃O₅ + 0.20 TFA + 0.10 H₂Oについての分析計算値: C, 63.98; H, 5.15; N, 9.17. 実験値: C, 64.09; H, 5.15; N, 9.02.

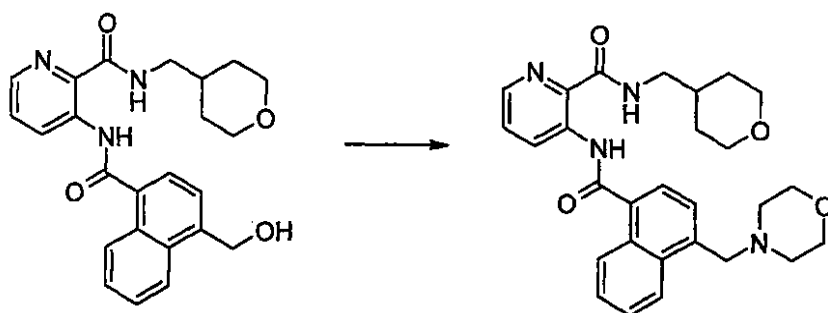
20

【 0 3 8 7】

実施例160

3-{[4-(ピペリジン-1-イルメチル)-1-ナフトイル]アミノ}-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)ピリジン-2-カルボキサミド

【化 2 6 8】



30

メタンスルホニルクロライド (0.011 mL, 0.14 mmol)を0 で、DCM (20 mL)中の3-{[4-(ヒドロキシメチル)-1-ナフトイル]アミノ}-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)ピリジン-2-カルボキサミド (50 mg, 0.11 mmol)およびEt₃N (0.032 mL, 0.17 mmol)の溶液に添加した。この反応混合物を周囲温度に温まるのにまかせ、そして4時間撹拌した。溶媒を濃縮し、そして生成物をDMF (10 mL)中に回収した。モルホリン (0.10 mL, 1.19 mmol)およびKI (69 mg, 0.41 mmol)を生じた溶液に添加した。この反応混合物を80 に2時間加熱した。溶媒を濃縮し、そして生成物を分取逆相HPLCにより精製し、白色粉末として表題化合物のTFA塩を得た(49 mg, 68 %); ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 1.30 - 1.47 (m, 2 H), 1.67 (dd, J=13.86, 2.73 Hz, 2 H), 1.79 - 1.96 (m, 1 H), 3.31 (t, J=6.64 Hz, 2 H), 3.38 (td, J=11.81, 2.15 Hz, 2 H), 3.91 - 4.05 (m, 8 H), 4.74 - 4.81 (m, 2 H), 7.56 (dd, J=8.59, 4.49 Hz, 1 H), 7.61 - 7.75 (m, 2 H), 7.82 (d, J=7.42 Hz, 1 H), 7.91 (d, J=7.22 Hz, 1 H), 8.17 (d, J=7.81 Hz, 1 H), 8.3

40

50

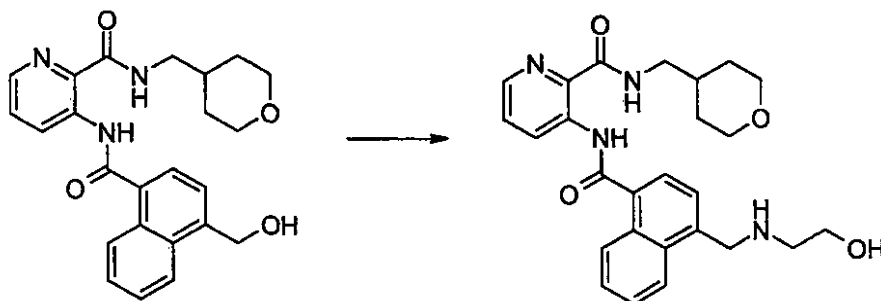
1 (dd, J=4.49, 1.37 Hz, 1 H), 8.54 - 8.58 (m, 1 H), 8.60 (t, J=6.44 Hz, 1 H), 9.39 (dd, J=8.59, 1.37 Hz, 1 H), 12.91 (s, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 489.2; C₂₈H₃₂N₄O₄ + 1.10 TFA + 1.60 H₂O + 0.50 MeCNについての分析計算値: C, 57.56; H, 5.58; N, 8.89. 実験値: C, 57.62; H, 5.55; N, 8.86.

【0388】

実施例161

3 - [(4 - {(2 - ヒドロキシエチル)アミノ}メチル) - 1 - ナフトイル)アミノ] - N - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメチル)ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化269】



10

実施例160の手順に従って、エタノールアミン(0.072 mL, 1.19 mmol)を用い、逆相HPLCによる精製後、そのTFA塩として表題化合物を得た(44 mg, 64 %). ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - D) 1.30 - 1.47 (m, 2 H), 1.67 (dd, J=12.99, 1.86 Hz, 2 H), 1.78 - 1.96 (m, 1 H), 2.20 - 2.34 (m, 1 H), 2.65 - 2.83 (m, 1 H), 3.31 (t, J=6.64 Hz, 2 H), 3.38 (td, J=11.77, 2.05 Hz, 2 H), 3.91 (q, J=9.24 Hz, 2 H), 3.99 (dd, J=11.23, 3.22 Hz, 2 H), 4.27 - 4.40 (m, 2 H), 4.71 - 4.79 (m, 2 H), 7.56 (dd, J=8.59, 4.49 Hz, 1 H), 7.61 - 7.76 (m, 3 H), 7.91 (d, J=7.22 Hz, 1 H), 8.08 (d, J=7.81 Hz, 1 H), 8.31 (dd, J=4.49, 1.56 Hz, 1 H), 8.56 (dd, J=8.20, 1.37 Hz, 1 H), 8.61 (t, J=6.15 Hz, 1 H), 9.39 (dd, J=8.59, 1.37 Hz, 1 H), 12.90 (s, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 463.0; C₂₆H₃₀N₄O₄ + 1.80 TFA + 1.60 H₂O + 0.50 MeCNについての分析計算値: C, 51.25; H, 5.13; N, 8.79. 実験値: C, 51.30; H, 5.09; N, 8.81.

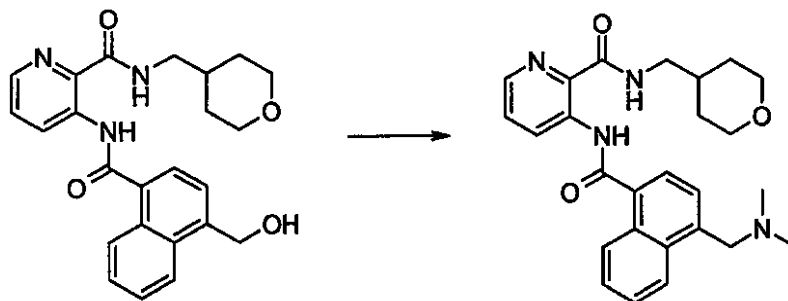
20

【0389】

実施例162

3 - ({4 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 1 - ナフトイル}アミノ) - N - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメチル)ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化270】



40

実施例160の手順に従って、ジメチルアミンヒドロクロリド(89 mg, 1.07 mmol)を用い、逆相HPLCによる精製後、そのTFA塩として表題化合物を得た(30 mg, 44 %). ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - D) 1.30 - 1.47 (m, 2 H), 1.62 - 1.73 (m, 2 H), 1.78 - 1.96 (m, 1 H), 2.87 (s, 6 H), 3.31 (t, J=6.64 Hz, 2 H), 3.38 (td, J=11.81, 1.95 Hz, 2 H), 3.99 (dd, J=11.13, 3.71 Hz, 2 H), 4.73 - 4.82 (m, 2 H), 7.56 (dd, J=8.59, 4.49 Hz, 1 H), 7.63 - 7.74 (m, 2 H), 7.78 (d, J=7.42 Hz, 1 H), 7.92 (d, J=7.42 Hz, 1 H), 8.16 (d, J=7.81 Hz, 1 H), 8.31 (dd, J=4.49, 1.37 Hz, 1 H), 8.57 (d, J=8.20

50

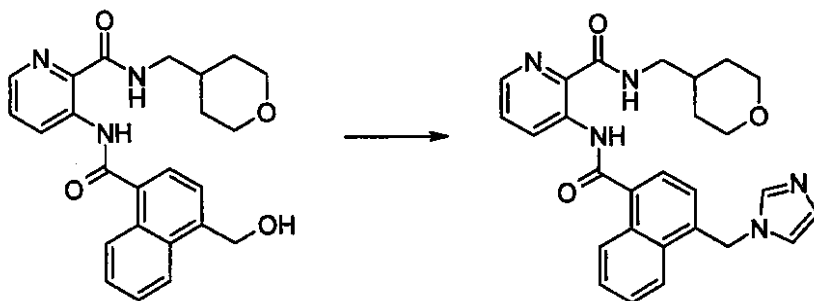
Hz, 1 H), 8.60 (t, J=6.54 Hz, 1 H), 9.39 (dd, J=8.59, 1.37 Hz, 1 H), 12.91 (s, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 447.0; C₂₆H₃₀N₄O₃ + 1.60 TFA + 0.90 H₂Oについての分析計算値: C, 54.36; H, 5.22; N, 8.68. 実験値: C, 54.37; H, 5.24; N, 8.48.

【0390】

実施例163

3 - { [4 - (1H - イミダゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ } - N - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメチル)ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化271】



10

実施例160の手順に従って、イミダゾール(81 mg, 1.19 mmol, イミダゾール添加後、この反応混合物を80 に加熱し、そして一晩撹拌した)を用い、逆相HPLCによる精製後、そのTFA塩として表題化合物を得た(20 mg, 28 %). ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - D)

20

1.29 - 1.48 (m, 2 H), 1.67 (d, J=12.89 Hz, 2 H), 1.79 - 1.93 (m, 1 H), 3.31 (t, J=6.64 Hz, 2 H), 3.37 (td, J=11.77, 1.86 Hz, 2 H), 3.98 (dd, J=11.13, 4.10 Hz, 2 H), 5.81 (s, 2 H), 7.06 (s, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.47 (d, J=7.42 Hz, 1 H), 7.56 (dd, J=8.59, 4.49 Hz, 1 H), 7.62 - 7.71 (m, 2 H), 7.82 - 7.88 (m, 1 H), 7.90 (d, J=7.23 Hz, 1 H), 8.31 (dd, J=4.59, 1.46 Hz, 1 H), 8.54 - 8.66 (m, 2 H), 8.85 (s, 1 H), 9.39 (dd, J=8.59, 1.37 Hz, 1 H), 12.92 (s, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 470.0.

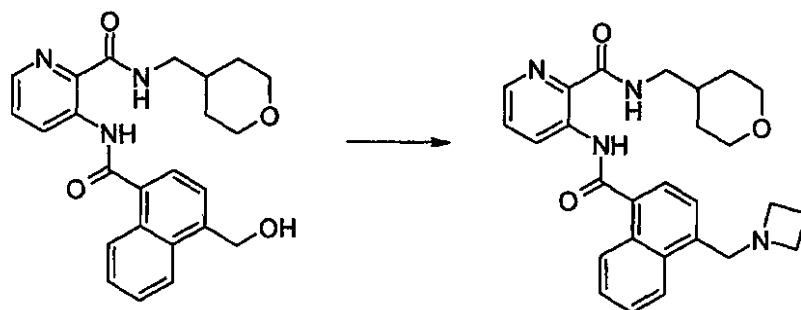
【0391】

実施例164

3 - { [4 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ } - N - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメチル)ピリジン - 2 - カルボキサミド

30

【化272】



40

実施例160の手順に従って、アゼチジン(68 mg, 1.19 mmol, アゼチジン添加後、この反応混合物を80 に加熱し、そして一晩撹拌した)を用い、逆相HPLCによる精製後、そのTFA塩として表題化合物を得た(42 mg, 61 %). ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - D) 1.30 - 1.47 (m, 2 H), 1.67 (dd, J=12.99, 1.86 Hz, 2 H), 1.78 - 1.96 (m, 1 H), 2.20 - 2.34 (m, 1 H), 2.65 - 2.83 (m, 1 H), 3.31 (t, J=6.64 Hz, 2 H), 3.38 (td, J=11.77, 2.05 Hz, 2 H), 3.91 (q, J=9.24 Hz, 2 H), 3.99 (dd, J=11.23, 3.22 Hz, 2 H), 4.27 - 4.40 (m, 2 H), 4.71 - 4.79 (m, 2 H), 7.56 (dd, J=8.59, 4.49 Hz, 1 H), 7.61 - 7.76 (m, 3 H), 7.91 (d, J=7.22 Hz, 1 H), 8.08 (d, J=7.81 Hz, 1 H), 8.31 (dd, J=4.49, 1.56 Hz, 1 H), 8.56 (dd, J=8.20, 1.37 Hz, 1 H), 8.61 (t, J=6.15 Hz, 1 H), 9.39 (dd, J=8.59, 1.37 Hz, 1 H), 12.90 (s, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 459.2; C₂₇H₃₀N₄O₃ + 1

50

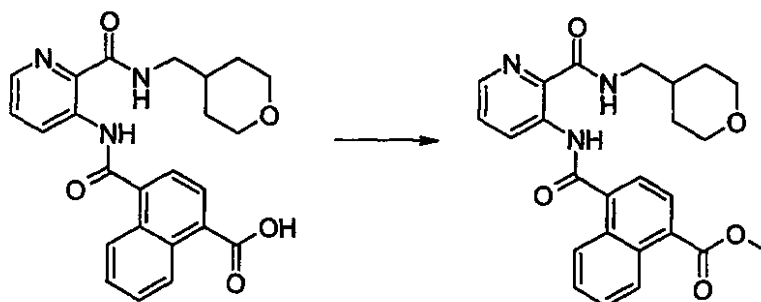
.60 TFA + 0.80 H₂O)についての分析計算値: C, 55.34; H, 5.11; N, 8.55. 実験値: C, 55.29; H, 5.14; N, 8.50.

【0392】

実施例165

メチル4- { [(2- { [(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメチル)アミノ]カルボニル}ピリジン - 3 - イル)アミノ]カルボニル} - 1 - ナフトエート

【化273】



10

オキサリルクロライド (0.011 mL, 0.115 mmol)を0 で、4- { [(2- { [(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメチル)アミノ]カルボニル}ピリジン - 3 - イル)アミノ]カルボニル} - 1 - ナフトエ酸 (50 mg, 0.11 mmol)およびDCE (20 mL)の混合物に添加した。この反応混合物を周囲温度に温まるのにまかせ、そしてオキサリルクロライド (0.005 mL, 0.057 mmol)を添加した。この反応混合物を70 に加熱し、1時間攪拌し、0 に冷やし、そしてMeOH (5 mL)でクエンチした。溶媒を濃縮し、そして生成物を分取逆相HPLCにより精製し、白色粉末として表題化合物のTFA塩を得た (20 mg, 30 %). ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - D) 1.30 - 1.46 (m, 2 H), 1.66 (dd, J=12.89, 1.76 Hz, 2 H), 1.77 - 1.92 (m, 1 H), 3.29 (t, J=6.64 Hz, 2 H), 3.37 (td, J=11.81, 1.95 Hz, 2 H), 3.97 (dd, J=11.13, 3.51 Hz, 2 H), 4.03 (s, 3 H), 7.54 (dd, J=8.59, 4.49 Hz, 1 H), 7.58 - 7.70 (m, 2 H), 7.87 (d, J=7.42 Hz, 1 H), 8.20 (d, J=7.42 Hz, 1 H), 8.29 (dd, J=4.49, 1.37 Hz, 1 H), 8.49 (d, J=8.01 Hz, 1 H), 8.57 (t, J=6.05 Hz, 1 H), 8.90 (d, J=8.20 Hz, 1 H), 9.40 (dd, J=8.59, 1.37 Hz, 1 H), 12.88 (s, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 448.0; C₂₅H₂₅N₃O₅ + 0.30 H₂O: C, 66.30についての分析計算値; H, 5.70; N, 9.28. 実験値: C, 66.38; H, 5.67; N, 8.97.

20

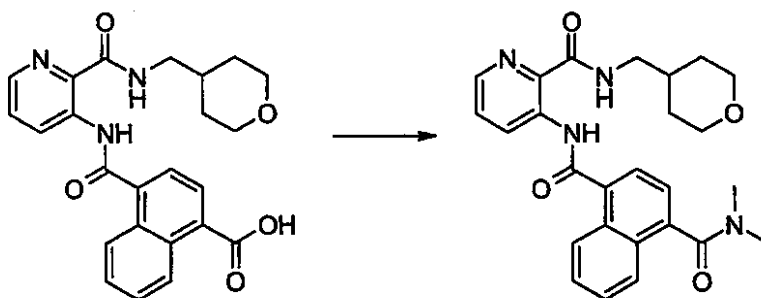
30

【0393】

実施例166

N,N - ジメチル - N' - (2- { [(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメチル)アミノ]カルボニル}ピリジン - 3 - イル)ナフタレン - 1,4 - ジカルボキサミド

【化274】



40

実施例165の手順に従って、ジメチルアミンヒドロクロリド (75 mg, 0.91 mmol)を用い、逆相HPLCによる精製後、そのTFA塩として表題化合物を得た (30 mg, 43 %); ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - D) 1.32 - 1.47 (m, 2 H), 1.62 - 1.73 (m, 2 H), 1.80 - 1.95 (m, 1 H), 2.74 (s, 3 H), 2.85 (s, 2 H), 3.27 - 3.34 (m, 4 H), 3.39 (td, J=11.81, 1.95 Hz, 2 H), 4.00 (dd, J=11.23, 3.42 Hz, 2 H), 7.51 (d, J=7.23 Hz, 1 H), 7.55

50

(dd, $J=8.59$, 4.49 Hz, 1 H), 7.57 - 7.65 (m, 2 H), 7.78 - 7.85 (m, 1 H), 7.92 (d, $J=7.22$ Hz, 1 H), 8.29 (dd, $J=4.59$, 1.46 Hz, 1 H), 8.52 - 8.63 (m, 1 H), 9.40 (dd, $J=8.59$, 1.37 Hz, 1 H), 12.86 (s, 1 H); MS (ESI) $(M+H)^+$ 461.0; $C_{26}H_{28}N_4O_4 + 0.50$ TFAについての分析計算値: C, 62.66; H, 5.55; N, 10.83. 実験値: C, 62.80; H, 5.59; N, 10.64.

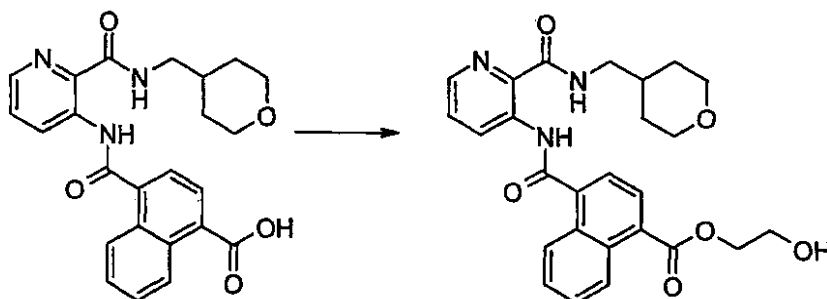
【0394】

実施例167

2-ヒドロキシエチル 4- {[(2- {[(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ]カルボニル}ピリジン-3-イル)アミノ]カルボニル} - 1-ナフトエート

【化275】

10



実施例165の手順に従って、エチレングリコール (171 mg, 2.76 mmol) を用い、逆相HPLCによる精製後、そのTFA塩として表題化合物を得た (20 mg, 12 %); 1H NMR (400 MHz, クロロホルム-D) 1.30 - 1.46 (m, 2 H), 1.66 (dd, $J=12.89$, 1.95 Hz, 2 H), 1.75 - 1.94 (m, 1 H), 3.15 (s, 1 H), 3.37 (td, $J=11.81$, 1.95 Hz, 2 H), 3.93 - 4.07 (m, 4 H), 4.51 - 4.61 (m, 2 H), 7.54 (dd, $J=8.59$, 4.49 Hz, 1 H), 7.58 - 7.72 (m, 2 H), 7.87 (d, $J=7.42$ Hz, 1 H), 8.23 (d, $J=7.62$ Hz, 1 H), 8.29 (dd, $J=4.49$, 1.56 Hz, 1 H), 8.50 (dd, $J=8.20$, 0.98 Hz, 1 H), 8.58 (t, $J=6.15$ Hz, 1 H), 8.88 (d, $J=7.62$ Hz, 1 H), 9.39 (dd, $J=8.59$, 1.37 Hz, 1 H), 12.89 (s, 1 H); MS (ESI) $(M+H)^+$ 478.0; $C_{26}H_{27}N_3O_6 + 0.30$ TFA + 0.20 H_2O についての分析計算値: C, 62.00; H, 5.42; N, 8.15. 実験値: C, 61.93; H, 5.27; N, 8.15.

20

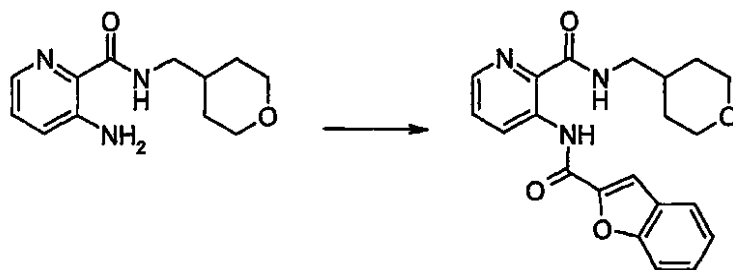
【0395】

実施例168

3- [(1-ベンゾフラン-2-イルカルボニル)アミノ] - N - (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)ピリジン-2-カルボキサミド

【化276】

30



40

実施例30の工程Aの手順に従って、2-ベンゾフランカルボン酸 (172 mg, 1.06 mmol) および 3-アミノ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)ピリジン-2-カルボキサミド (250 mg, 1.06 mmol) を用い、逆相HPLCによる精製後、そのTFA塩として表題化合物を得た (100 mg, 19 %); 1H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.23 (m, 2 H), 1.59 (dd, $J=12.89$, 1.76 Hz, 2 H), 3.26 (m, 4 H), 3.84 (dd, $J=11.52$, 2.54 Hz, 2 H), 7.38 (m, 1 H), 7.53 (td, $J=7.81$, 1.37 Hz, 1 H), 7.68 (dd, $J=8.59$, 4.49 Hz, 1 H), 7.74 (d, $J=0.98$ Hz, 1 H), 7.80 (dd, $J=34.47$, 8.49 Hz, 2 H), 8.40 (dd, $J=4.39$, 1.47 Hz, 1 H), 9.11 (dd, $J=8.59$, 1.56 Hz, 1 H), 9.31 (t, $J=6.25$ Hz, 1 H), 13.39 (s, 1 H);

50

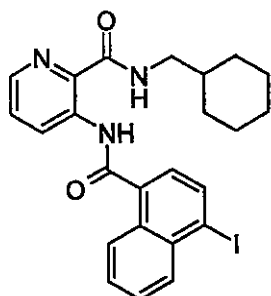
MS (ESI) (M+H)⁺ 380.2; C₂₁H₂₁N₃O₄ + 0.20 H₂Oについての分析計算値: C, 65.85; H, 5.63; N, 10.97. 実験値: C, 65.79; H, 5.57; N, 11.09.

【0396】

実施例169

N-(シクロヘキシルメチル)-3-[(4-ヨード-1-ナフトイル)アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド

【化277】

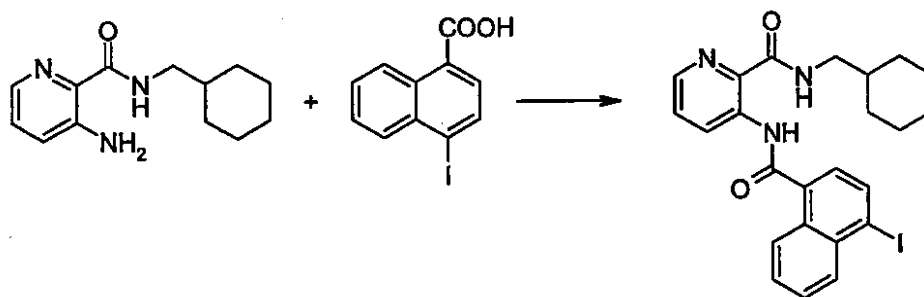


10

【0397】

工程A. N-(シクロヘキシルメチル)-3-[(4-ヨード-1-ナフトイル)アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド

【化278】



20

オキサリルクロライド (0.26 mL, 3.0 mmol)を0 で、DCE (100 mL)中の4-ヨード-1-ナフトエ酸(580 mg, 1.85 mmol)の溶液に添加した。DMF (1滴)を添加し、そしてこの反応混合物を1時間、0 で撹拌した。DCE (20 mL)中の3-アミノ-N-(シクロヘキシルメチル)ピリジン-2-カルボキサミド (465 mg, 1.9 mmol)およびDIPEA (0.65 mL, 3.7 mmol)の溶液を添加した。この反応混合物を70 に加熱し、そして一晩撹拌した。溶媒を濃縮し、そして生成物をシリカゲル上でフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体として表題化合物を得た(810 mg, 84 %); ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-D) 1.00 (m, 2 H), 1.20 (m, 3 H), 1.56 (m, 2 H), 1.74 (m, 3 H), 3.23 (t, J=6.64 Hz, 2 H), 7.52 (dd, J=8.59, 4.49 Hz, 1 H), 7.57 (d, J=7.62 Hz, 1 H), 7.61 (m, 2 H), 8.18 (m, 2 H), 8.29 (dd, J=4.49, 1.56 Hz, 1 H), 8.46 (m, 1 H), 9.37 (dd, J=8.59, 1.37 Hz, 1 H), 12.94 (s, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 514.0.

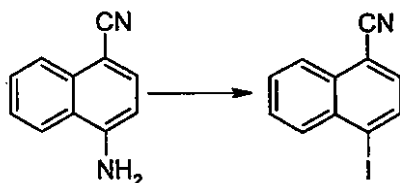
30

40

【0398】

工程B. 4-ヨード-1-ナフトニトリル

【化279】



水(10 mL)中のNaNO₂ (0.83 g, 12.1 mmol)の溶液を30分かけて、0 で、4-アミノ-1

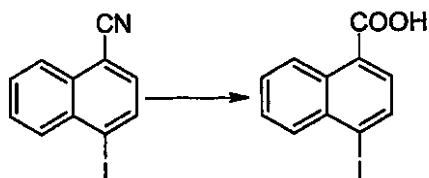
50

- ナフトニトリル (1.94 g, 11.5 mmol)、濃HCl (12 mL)および氷酢酸 (25 mL)の混合物に添加した。この反応混合物を1.5時間攪拌し、そして冷水 (25 mL)を添加した。水 (15 mL)中のKI (2.29 g, 13.8 mmol)およびヨウ素 (1.75 g, 6.9 mmol)の溶液を添加した。この反応混合物を2時間、0 で攪拌し、そして周囲温度に温めた。生成物をEtOAcで抽出し、水およびブラインで洗浄し、そして無水Na₂SO₄上で乾燥させた。溶媒を濃縮し、そして生成物をシリカゲル上でフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体として表題化合物を得た (2.21 g, 67 %)。

【0399】

工程C. 4-ヨード-1-ナフトエ酸

【化280】



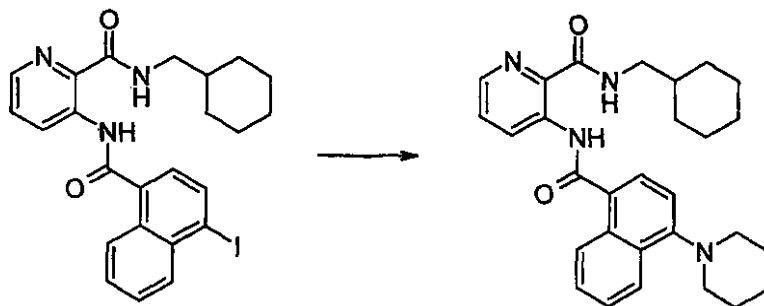
4-ヨード-1-ナフトニトリル (2.21 g, 7.92 mmol)、濃HCl (20 mL)および氷酢酸 (10 mL)を一緒に混合し、そして密閉した反応槽で130 に一晩加熱した。この反応混合物を周囲温度に冷やし、そして濾過した。残留物をEtAc中に回収し、そして無水Na₂SO₄上で乾燥させた。溶媒を濃縮し、白色固体として表題化合物を得た (1.59 g, 67 %)

【0400】

実施例170

N-(シクロヘキシルメチル)-3-[(4-ピペリジン-1-イル-1-ナフトイル)アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド

【化281】



オーブンで乾燥した反応フラスコに窒素雰囲気下、THF (0.62 mL, 0.62 mmol)、ピペリジン (0.023 mL, 0.23 mmol)および無水THF (1.5 mL)中のPd₂(dba)₃ (3.5 mg, 0.0038 mmol)、N-(シクロヘキシルメチル)-3-[(4-ヨード-1-ナフトイル)アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (100 mg, 0.19 mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ビフェニル (3.1 mg, 0.0078 mmol)、1.0 M溶液LiHMDSで充填した。この反応混合物を65 に加熱し、そして一晩攪拌した。反応物を周囲温度に冷やし、そして濾過した。溶媒を濃縮し、そして生成物をシリカゲル上でMPLCにより精製し、白色固体として表題化合物を得た (36 mg, 39 %); ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-D) 0.87 - 1.08 (m, 2 H), 1.09 - 1.34 (m, 3 H), 1.52 - 1.63 (m, 2 H), 1.63 - 1.82 (m, 7 H), 1.82 - 1.92 (m, 3 H), 2.98 - 3.17 (m, J=5.47, 3.32 Hz, 2 H), 3.20 - 3.30 (m, 2 H), 7.07 (d, J=7.81 Hz, 1 H), 7.44 - 7.61 (m, 3 H), 7.84 - 7.95 (m, 1 H), 8.18 - 8.30 (m, 2 H), 8.49 - 8.57 (m, J=6.64 Hz, 1 H), 8.58 - 8.63 (m, 1 H), 9.36 - 9.43 (m, 1 H), 12.77 (s, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 471.3; C₂₆H₃₀N₄O₂ + 0.10 H₂Oについての分析計算値: C, 73.73; H, 7.30; N, 11.86. 実験値: C, 73.66; H, 7.24; N, 11.87.

【0401】

実施例171

10

20

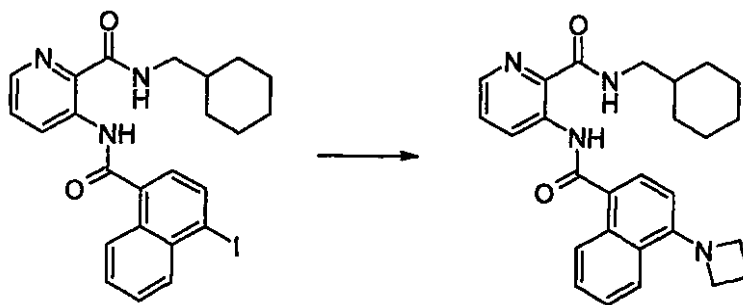
30

40

50

3 - [(4 - アゼチジン - 1 - イル - 1 - ナフトイル)アミノ] - N - (シクロヘキシルメチル)ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化 2 8 2】



10

アゼチジン (18 mg, 0.35 mmol) を用いて、実施例 170 (65 で 3 日間加熱し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー後に MeOH 中で再結晶化する) の手順にしたがって、白色固体として表題化合物を得た (75 mg, 58 %); ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム - D) 0.92 - 1.05 (m, 2 H), 1.10 - 1.31 (m, 2 H), 1.52 - 1.62 (m, 2 H), 1.62 - 1.70 (m, 1 H), 1.70 - 1.84 (m, 4 H), 2.40 - 2.50 (m, 2 H), 3.26 (t, $J=6.64$ Hz, 2 H), 4.24 - 4.31 (m, 4 H), 6.49 (d, $J=8.01$ Hz, 1 H), 7.37 - 7.44 (m, 1 H), 7.48 (dd, $J=8.59$, 4.49 Hz, 1 H), 7.50 - 7.55 (m, 1 H), 7.88 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H), 7.99 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H), 8.23 (dd, $J=4.49$, 1.56 Hz, 1 H), 8.52 (t, $J=6.05$ Hz, 1 H), 8.72 (dd, $J=8.59$, 0.78 Hz, 1 H), 9.37 (dd, $J=8.59$, 1.56 Hz, 1 H), 12.72 (s, 1 H); MS (ESI) ($M+H$) $^+$ 443.1; $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2$ についての分析計算値: C, 73.28; H, 6.83; N, 12.66. 実験値: C, 73.25; H, 6.88; N, 12.69.

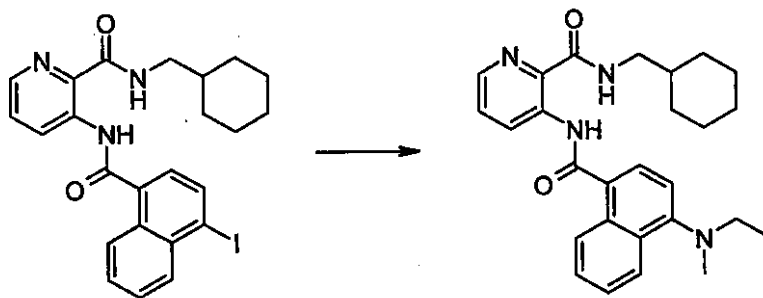
20

【 0 4 0 2】

実施例 172

N - (シクロヘキシルメチル) - 3 - ({ 4 - [エチル(メチル)アミノ] - 1 - ナフトイル } アミノ) ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化 2 8 3】



30

実施例 170 の手順に従って、エチルメチルアミン (0.05 mL, 0.58 mmol) を用い、そして逆相分取 HPLC により精製して、白色固体として表題化合物の TFA 塩を得た (68 mg, 31 %); ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム - D) 0.91 - 1.06 (m, 2 H), 1.12 - 1.32 (m, 4 H), 1.52 - 1.63 (m, 1 H), 1.63 - 1.84 (m, 4 H), 2.18 (s, 3 H), 3.09 (s, 3 H), 3.21 - 3.28 (m, 2 H), 3.44 (q, $J=6.90$ Hz, 2 H), 7.30 (d, $J=7.81$ Hz, 1 H), 7.52 (dd, $J=8.59$, 4.49 Hz, 1 H), 7.57 - 7.64 (m, 2 H), 7.90 (d, $J=7.81$ Hz, 1 H), 8.28 (dd, $J=4.49$, 1.37 Hz, 1 H), 8.30 - 8.38 (m, 1 H), 8.56 (t, $J=6.35$ Hz, 1 H), 8.58 - 8.64 (m, 1 H), 9.39 (dd, $J=8.59$, 1.37 Hz, 1 H), 12.87 (s, 1 H); MS (ESI) ($M+H$) $^+$ 445.0; $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_2 + 0.70 \text{ TFA} + 0.10 \text{ H}_2\text{O} + 0.10 \text{ MeCN}$ についての分析計算値: C, 64.78; H, 6.31; N, 10.83. 実験値: C, 64.81; H, 6.07; N, 10.90.

40

【 0 4 0 3】

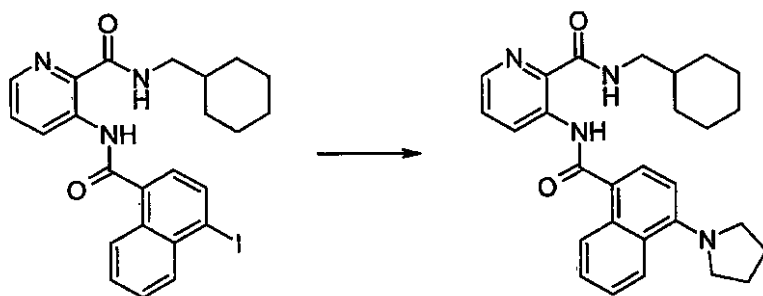
実施例 173

N - (シクロヘキシルメチル) - 3 - [(4 - ピロリジン - 1 - イル - 1 - ナフトイル)アミノ]ピ

50

リジン - 2 - カルボキサミド

【化 2 8 4】



10

実施例170の手順に従って、ピロリジン(0.02 mL, 0.23 mmol)を用い、白色固体として表題化合物を得た(25 mg, 28 %); ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム - D) 0.88 - 1.07 (m, 2 H), 1.09 - 1.33 (m, 3 H), 1.54 - 1.62 (m, 3 H), 1.67 (d, $J=11.72$ Hz, 1 H), 1.70 - 1.83 (m, 2 H), 1.98 - 2.08 (m, 4 H), 3.26 (t, $J=6.64$ Hz, 2 H), 3.45 - 3.55 (m, 4 H), 6.89 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H), 7.39 - 7.46 (m, 1 H), 7.46 - 7.55 (m, 2 H), 7.87 (d, $J=8.01$ Hz, 1 H), 8.19 - 8.25 (m, 2 H), 8.53 (t, $J=5.86$ Hz, 1 H), 8.68 (dd, $J=8.59, 0.78$ Hz, 1 H), 9.38 (dd, $J=8.59, 1.37$ Hz, 1 H), 12.73 (s, 1 H); MS (ESI) ($M+H$) $^+$ 457.2; $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_2 + 0.20 \text{ H}_2\text{O}$ についての分析計算値: C, 73.08; H, 7.10; N, 12.17. 実験値: C, 73.08; H, 7.18; N, 11.90.

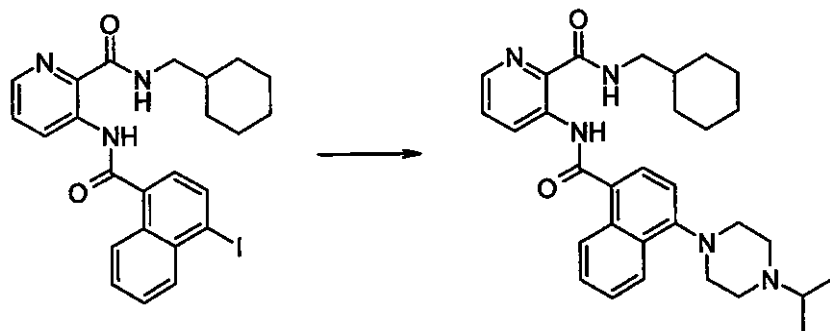
20

【 0 4 0 4】

実施例174

N - (シクロヘキシルメチル) - 3 - { [4 - (4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) - 1 - ナフトイル]アミノ } ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化 2 8 5】



30

実施例170の手順に従って、N - イソプロピルピペラジン(30 mg, 0.23 mmol)を用い、そして逆相分取HPLCにより精製して、白色固体として表題化合物のTFA塩を得た(33 mg, 27 %); ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム - D) 0.91 - 1.07 (m, 1 H), 1.12 - 1.33 (m, 2 H), 1.48 (d, $J=6.64$ Hz, 5 H), 1.52 - 1.62 (m, 1 H), 1.66 (d, $J=13.67$ Hz, 1 H), 1.70 - 1.83 (m, 3 H), 1.88 (s, 6 H), 3.25 (t, $J=6.54$ Hz, 3 H), 3.52 (d, $J=6.83$ Hz, 3 H), 3.68 (d, $J=9.76$ Hz, 2 H), 7.21 (d, $J=7.62$ Hz, 1 H), 7.48 - 7.62 (m, 2 H), 7.89 (d, $J=7.62$ Hz, 1 H), 8.06 - 8.12 (m, 1 H), 8.28 (dd, $J=4.49, 1.56$ Hz, 1 H), 8.54 (t, $J=6.15$ Hz, 1 H), 8.57 - 8.62 (m, 1 H), 9.37 (dd, $J=8.59, 1.37$ Hz, 1 H), 12.89 (s, 1 H); MS (ESI) ($M+H$) $^+$ 514.2; $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_2 + 1.50 \text{ TFA} + 0.20 \text{ H}_2\text{O}$ についての分析計算値: C, 59.33; H, 5.99; N, 10.17. 実験値: C, 59.40; H, 5.97; N, 9.94.

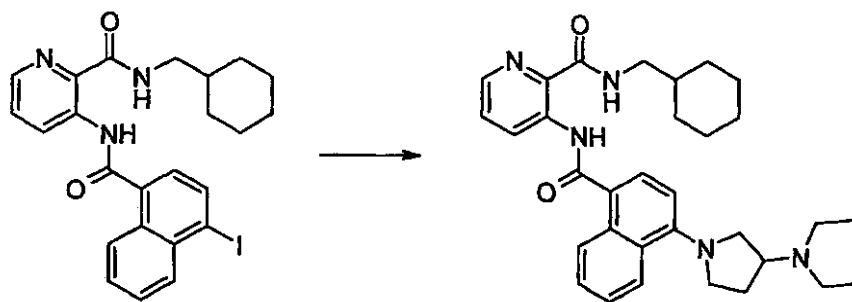
40

【 0 4 0 5】

実施例175

N - (シクロヘキシルメチル) - 3 - ({ 4 - [3 - (ジエチルアミノ)ピロリジン - 1 - イル] - 1 - ナフトイル } アミノ) ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化 2 8 6】



10

実施例170の手順に従って、N,N - ジエチルピロリジン - 3 - アミン (33 mg, 0.23 mmol) を用い、そして逆相分取HPLCにより精製して、白色固体として表題化合物のTFA塩を得た (37 mg, 29 %); ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム - D) 0.91 - 1.07 (m, 2 H), 1.12 - 1.32 (m, 3 H), 1.42 (q, $J=6.90$ Hz, 6 H), 1.52 - 1.63 (m, 1 H), 1.67 (d, $J=11.13$ Hz, 1 H), 1.70 - 1.85 (m, 4 H), 2.40 - 2.66 (m, 4 H), 3.11 - 3.22 (m, 1 H), 3.25 (t, $J=6.64$ Hz, 2 H), 3.33 - 3.46 (m, 2 H), 3.47 - 3.62 (m, 2 H), 3.84 (dd, $J=10.25, 6.35$ Hz, 1 H), 3.97 - 4.09 (m, 1 H), 7.07 (d, $J=8.01$ Hz, 1 H), 7.47 - 7.60 (m, 3 H), 7.86 (d, $J=7.81$ Hz, 1 H), 8.10 (d, $J=7.81$ Hz, 1 H), 8.26 (dd, $J=4.49, 1.37$ Hz, 1 H), 8.54 (t, $J=6.54$ Hz, 1 H), 8.61 (dd, $J=8.30, 1.27$ Hz, 1 H), 9.37 (dd, $J=8.59, 1.37$ Hz, 1 H), 12.84 (s, 1 H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 528.3; $\text{C}_{32}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_2 + 1.50$ TFAについての分析計算値: C, 60.16; H, 6.13; N, 10.02. 実験値: C, 60.14; H, 6.07; N, 9.85.

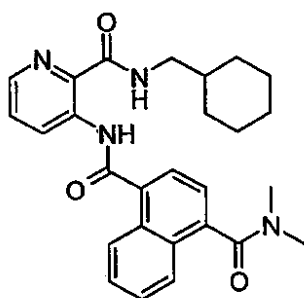
20

【 0 4 0 6】

実施例 176

N' - (2 - { [(シクロヘキシルメチル)アミノ]カルボニル}ピリジン - 3 - イル) - N,N - ジメチルナフタレン - 1,4 - ジカルボキサミド

【化 2 8 7】

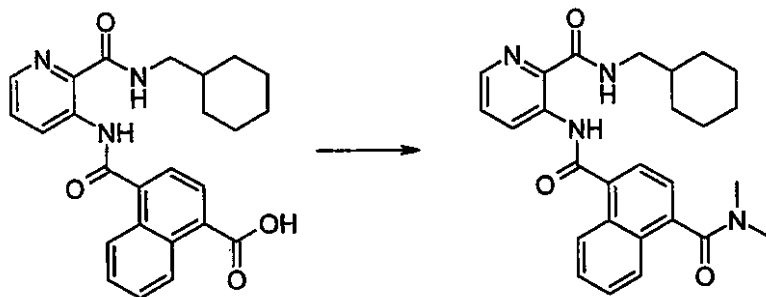


30

【 0 4 0 7】

工程 A . N' - (2 - { [(シクロヘキシルメチル)アミノ]カルボニル}ピリジン - 3 - イル) - N,N - ジメチルナフタレン - 1,4 - ジカルボキサミド

【化 2 8 8】



40

実施例30の工程 A の手順に従って、4 - { [(2 - { [(シクロヘキシルメチル)アミノ]カル

50

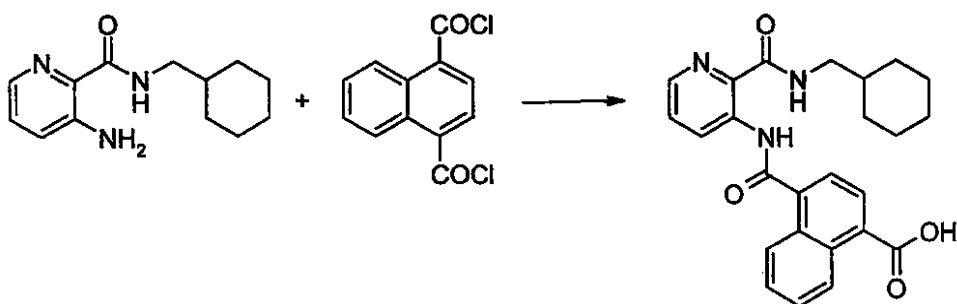
ボニル}ピリジン-3-イル)アミノ]カルボニル}-1-ナフトエ酸(100 mg, 0.23 mmol)、ジメチルアミンヒドロクロリド(187 mg, 2.31 mmol)およびEt₃N (0.48 mL, 3.47 mmol)を用い、そして逆相分取HPLCにより精製して、白色粉末として表題化合物のTFA塩を得た(30 mg, 43 %); ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-D) 0.91 - 1.06 (m, 2 H), 1.09 - 1.33 (m, 3 H), 1.51 - 1.62 (m, 1 H), 1.63 - 1.84 (m, 5 H), 2.84 (s, 3 H), 3.24 (t, J=6.54 Hz, 2 H), 3.27 - 3.30 (m, 3 H), 7.47 - 7.55 (m, 2 H), 7.55 - 7.65 (m, 2 H), 7.78 - 7.86 (m, 1 H), 7.92 (d, J=7.23 Hz, 1 H), 8.29 (dd, J=4.49, 1.56 Hz, 1 H), 8.49 - 8.60 (m, 2 H), 9.39 (dd, J=8.49, 1.46 Hz, 1 H), 12.94 (s, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 459.0; C₂₇H₃₀N₄O₃ + 0.40 TFA + 0.10 H₂Oについての分析計算値: C, 65.99; H, 6.10; N, 11.07. 実験値: C, 65.90; H, 6.00; N, 11.04.

10

【0408】

工程B. 4- {[2- {(シクロヘキシルメチル)アミノ]カルボニル}ピリジン-3-イル)アミノ]カルボニル}-1-ナフトエ酸

【化289】



20

THF (2 mL)中の3-アミノ-N-(シクロヘキシルメチル)ピリジン-2-カルボキサミド(500 mg, 2.14 mmol, その製造については実施例82の工程Bを参照されたい)およびDIPEA (0.37 mL, 2.14 mmol)の溶液を、0 で、THF (300 mL)中のナフタレン-1,4-ジカルボニルジクロライド (1.6 g, 6.4 mmol, その製造については実施例159の工程Cを参照されたい)の溶液に添加した。この反応混合物を周囲温度に温め、そしてNaOH 0.1 M (10滴)およびMeCN (50 mL)を添加した。この反応混合物を2時間攪拌し、そして溶媒量を減少させた。生じた沈殿を濾過し、冷THFのほんの一部で洗浄し、そして風乾し、白色固体として純粋な表題化合物を得た(600 mg, 64 %)。

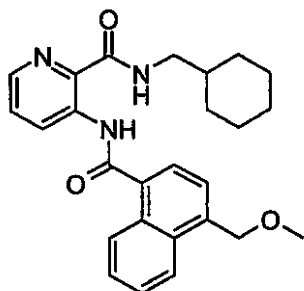
30

【0409】

実施例177

N-(シクロヘキシルメチル)-3- {[4-(メトキシメチル)-1-ナフトイル]アミノ}ピリジン-2-カルボキサミド

【化290】

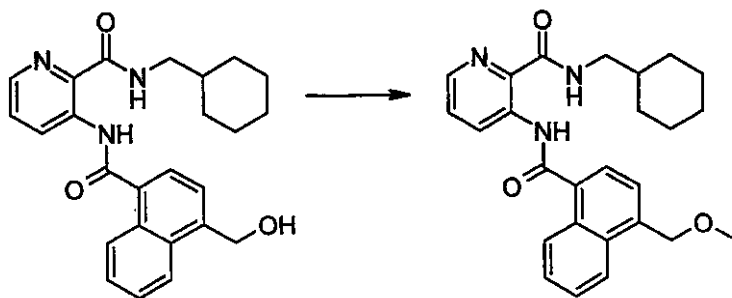


40

【0410】

工程A. N-(シクロヘキシルメチル)-3- {[4-(メトキシメチル)-1-ナフトイル]アミノ}ピリジン-2-カルボキサミド

【化 2 9 1】



10

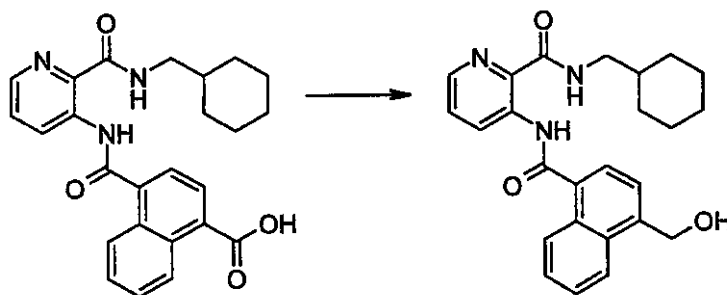
実施例160の手順に従って、MeOH (10 mL)中のN-(シクロヘキシルメチル)-3- {[4-(ヒドロキシメチル)-1-ナフトイル]アミノ}ピリジン-2-カルボキサミド (103 mg, 0.24 mmol)およびNaOMe 25%を用い、そして逆相分取HPLCにより精製して、白色粉末として表題化合物のTFA塩を得た(30 mg, 22 %); ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-D) 0.91 - 1.05 (m, 2 H), 1.10 - 1.32 (m, 3 H), 1.52 - 1.62 (m, 1 H), 1.61 - 1.70 (m, 1 H), 1.70 - 1.83 (m, 4 H), 3.24 (t, $J=6.54$ Hz, 2 H), 3.44 - 3.50 (m, 3 H), 4.95 (s, 2 H), 7.52 (dd, $J=8.59, 4.49$ Hz, 1 H), 7.55 - 7.63 (m, 3 H), 7.87 (d, $J=7.42$ Hz, 1 H), 8.10 - 8.17 (m, 1 H), 8.28 (d, $J=3.91$ Hz, 1 H), 8.47 - 8.59 (m, 2 H), 9.40 (d, $J=8.40$ Hz, 1 H), 12.87 (s, 1 H); MS (ESI) ($M+H$) $^+$ 432.0.

20

【 0 4 1 1】

工程B. N-(シクロヘキシルメチル)-3- {[4-(ヒドロキシメチル)-1-ナフトイル]アミノ}ピリジン-2-カルボキサミド

【化 2 9 2】



30

実施例159の工程Aの手順に従って、4- {[2- {[(シクロヘキシルメチル)アミノ]カルボニル}ピリジン-3-イル]アミノ]カルボニル}-1-ナフトエ酸(600 mg, 1.39 mmol, その製造については実施例27の工程Bを参照されたい)を用い、そしてシリカゲルにおけるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体として表題化合物を得た(307 mg, 52%).

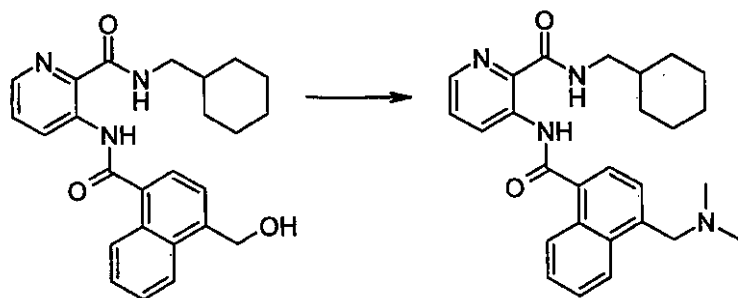
【 0 4 1 2】

実施例178

N-(シクロヘキシルメチル)-3- ({4- [(ジメチルアミノ)メチル]-1-ナフトイル}アミノ)ピリジン-2-カルボキサミド

40

【化 2 9 3】



10

実施例160の手順に従って、N-(シクロヘキシルメチル)-3- {[4-(ヒドロキシメチル)-1-ナフトイル]アミノ}ピリジン-2-カルボキサミド (103 mg, 0.24 mmol)を用い、白色固体として表題化合物のTFA塩を得た (20 mg, 14 %); ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-D) 0.90 - 1.07 (m, 2 H), 1.11 - 1.30 (m, 2 H), 1.66 - 1.82 (m, 4 H), 2.84 (s, 6 H), 3.23 (t, $J=6.64$ Hz, 2 H), 4.76 (s, 2 H), 7.54 (dd, $J=8.49, 4.59$ Hz, 1 H), 7.61 - 7.74 (m, 2 H), 7.84 (dd, $J=59.56, 7.42$ Hz, 2 H), 8.17 (d, $J=7.42$ Hz, 1 H), 8.31 (dd, $J=4.49, 1.37$ Hz, 1 H), 8.56 (dd, $J=8.20, 0.98$ Hz, 2 H), 9.38 (dd, $J=8.59, 1.37$ Hz, 1 H), 12.99 (s, 1 H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 445.2; $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_2 + 1.40$ TFAについての分析計算値: C, 59.24; H, 5.57; N, 9.27. 実験値: C, 59.64; H, 4.51; N, 9.29.

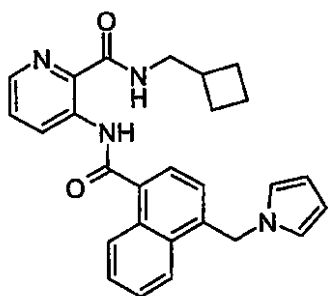
20

【 0 4 1 3】

実施例179

N-(シクロブチルメチル)-3- {[4-(1H-ピロール-1-イルメチル)-1-ナフトイル]アミノ}ピリジン-2-カルボキサミド

【化 2 9 4】

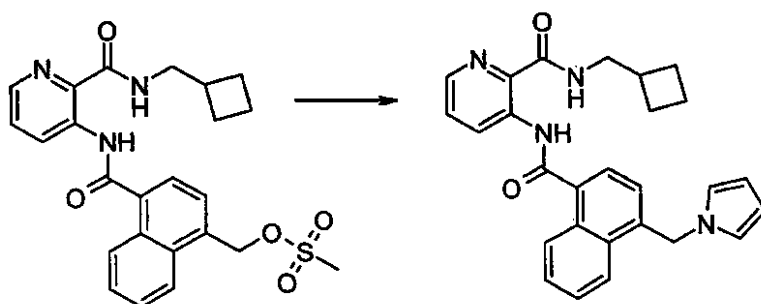


30

【 0 4 1 4】

工程A. N-(シクロブチルメチル)-3- {[4-(1H-ピロール-1-イルメチル)-1-ナフトイル]アミノ}ピリジン-2-カルボキサミド

【化 2 9 5】



40

工程Dからの(4- {[2- {[(シクロブチルメチル)アミノ]カルボニル}ピリジン-3-イル]アミノ]カルボニル}-1-ナフトイル)メチルメタンスルホネート (85 mg, 0.18 mmol)、ピロール (624 mg, 9.30 mmol)、KI (33 mg, 0.20 mmol)およびDMF (2 mL)と一緒に混合

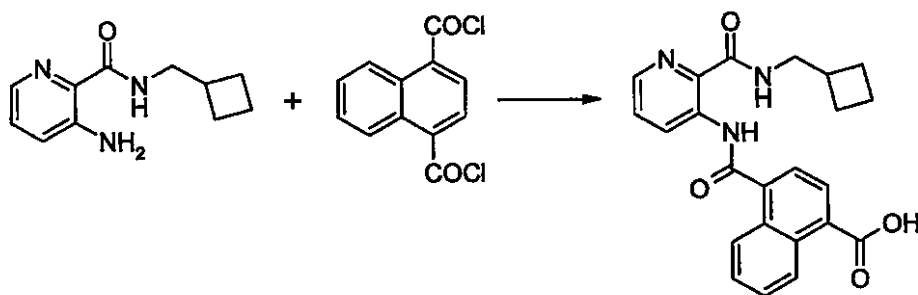
50

し、そして80℃に1時間加熱した。溶媒を濃縮し、そして残留物をEtOAc中に回収した。この溶液を飽和NaHCO₃溶液、水、ブラインで洗浄し、そして無水Na₂SO₄上で乾燥させた。溶媒を濃縮し、そして生成物を分取逆相HPLCにより精製し、白色粉末として表題化合物のTFA塩を得た(29 mg, 28 %); ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - D) 1.67 - 1.84 (m, 3 H), 1.85 - 1.97 (m, 2 H), 2.04 - 2.17 (m, 2 H), 2.52 - 2.64 (m, 1 H), 3.42 (dd, J=7.13, 6.15 Hz, 2 H), 4.45 - 4.50 (m, 2 H), 6.06 - 6.11 (m, 1 H), 6.18 (q, J=2.73 Hz, 1 H), 6.62 - 6.68 (m, 1 H), 7.38 (d, J=7.42 Hz, 1 H), 7.48 - 7.61 (m, 3 H), 7.84 (d, J=7.23 Hz, 1 H), 8.09 - 8.15 (m, 1 H), 8.28 (dd, J=4.49, 1.56 Hz, 1 H), 8.45 (t, J=5.76 Hz, 1 H), 8.54 - 8.59 (m, 1 H), 9.40 (dd, J=8.59, 1.56 Hz, 1 H), 12.86 (s, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 439.0; C₂₇H₂₆N₄O₂ + 5.10 TFA + 7.00 MeCN + 5.10 H₂O 10
 についての分析計算値: C, 43.95; H, 4.49; N, 11.01. 実験値: C, 44.13; H, 4.14; N, 10.93.

【0415】

工程B. 4 - { [(2 - { [(シクロブチルメチル)アミノ]カルボニル}ピリジン - 3 - イル)アミノ]カルボニル} - 1 - ナフトエ酸

【化296】

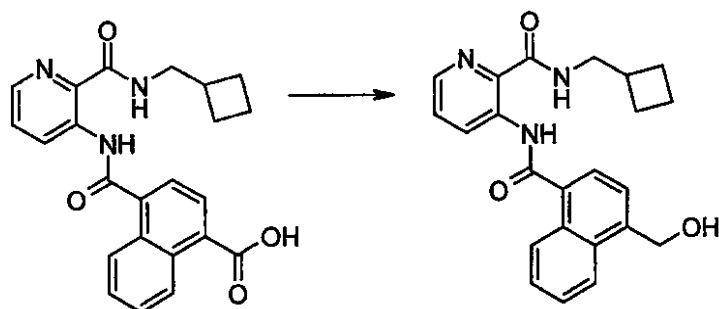


MeCN (50 mL)中の3 - アミノ - N - (シクロブチルメチル)ピリジン - 2 - カルボキサミド (3.0 g, 14.6 mmol)およびEt₃N (2.6 mL, 14.6 mmol)の溶液を、0℃で、MeCN (700 mL)中のナフタレン - 1,4 - ジカルボニルジクロライド (4.7 g, 18.5 mmol, その製造については実施例159の工程Cを参照されたい)の溶液に添加した。この反応混合物を2時間撹拌し、そしてNaOH 0.1 M溶液(0.44 mL)を添加した。この反応混合物を1時間余計に撹拌し、そしてNaOH 0.1 M溶液(過剰)を添加した。溶媒を濃縮し、そして水を残留物に添加した。沈殿物を濾過し、そしてろ液を濃HClで酸性化した。生じた沈殿物を濾過した。この沈殿物をDCM中に回収し、合わせ、そして無水Na₂SO₄上で乾燥させた。溶媒を濃縮し、ベージュ固体として純粋な表題化合物を得た(5.43 g, 92 %)。 30

【0416】

工程C. N - (シクロブチルメチル) - 3 - { [4 - (ヒドロキシメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ}ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化297】



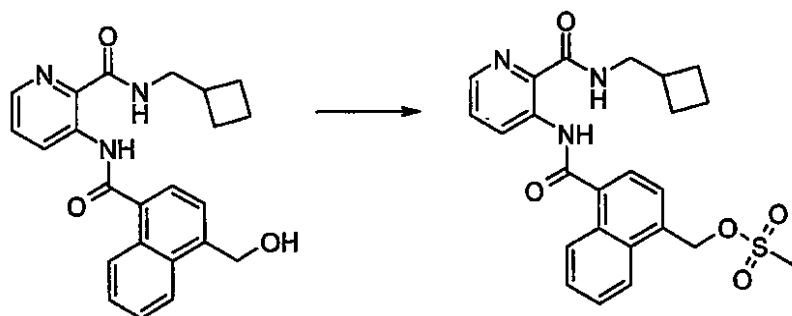
実施例159の工程Aの手順に従って、工程Bからの4 - { [(2 - { [(シクロブチルメチル)アミノ]カルボニル}ピリジン - 3 - イル)アミノ]カルボニル} - 1 - ナフトエ酸 (1.33 g, 3.30 mmol)を用い、そしてEtOAcで後処理を行い、淡黄色油状物として純粋な表題化合物 50

を得た (1.01 g, 78 %).

【0417】

工程 D. (4 - { [(2 - { [(シクロブチルメチル)アミノ]カルボニル}ピリジン - 3 - イル)アミノ]カルボニル} - 1 - ナフトイル)メチルメタンスルホネート

【化298】



10

メタンスルホニルクロライド (0.24 mL, 3.11 mmol)を、0 で、DCM (150 mL)中の工程 C からの N - (シクロブチルメチル) - 3 - { [4 - (ヒドロキシメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ } ピリジン - 2 - カルボキサミド (1.01 g, 2.59 mmol)および Et₃N (0.45 mL, 3.23 mmol)の溶液に添加した。この反応混合物を周囲温度に温め、そして3時間攪拌した。この反応混合物を NaHCO₃ 飽和溶液、水、ブラインで洗浄し、そして無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させた。溶媒を濃縮し、そして生成物をシリカゲルにおけるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、無色油状物として表題化合物を得た (342 mg, 28 %)。

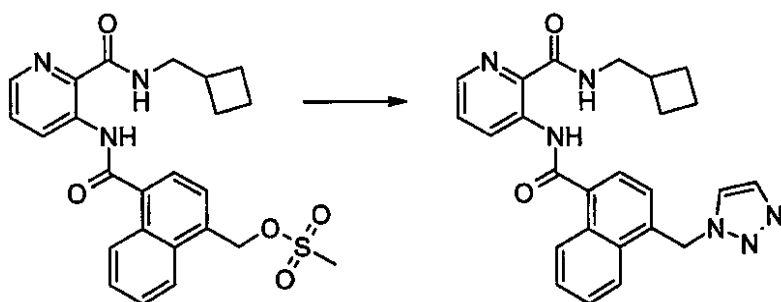
20

【0418】

実施例 180

N - (シクロブチルメチル) - 3 - { [4 - (1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ } ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化299】



30

実施例 179 の手順に従って、1,2,3 - トリアゾール (0.64 g, 9.30 mmol) を用い、白色粉末として表題化合物の TFA 塩を得た (63 mg, 64 %); ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - D)

1.68 - 1.81 (m, 2 H), 1.85 - 1.98 (m, 2 H), 2.05 - 2.16 (m, 2 H), 2.52 - 2.65 (m, 1 H), 3.42 (dd, J=7.13, 6.15 Hz, 2 H), 6.08 (s, 2 H), 7.43 (s, 1 H), 7.48 (d, J=7.23 Hz, 1 H), 7.54 (dd, J=8.59, 4.49 Hz, 1 H), 7.57 - 7.66 (m, 2 H), 7.76 (s, 1 H), 7.88 (d, J=7.42 Hz, 1 H), 7.95 - 8.02 (m, 1 H), 8.30 (dd, J=4.49, 1.37 Hz, 1 H), 8.48 (t, J=5.76 Hz, 1 H), 8.52 - 8.59 (m, 1 H), 9.39 (dd, J=8.59, 1.56 Hz, 1 H), 12.95 (s, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 441.0; C₂₅H₂₄N₆O₂ + 0.30 TFA についての分析計算値: C, 64.77; H, 5.16; N, 17.70. 実験値: C, 64.75; H, 5.04; N, 17.30.

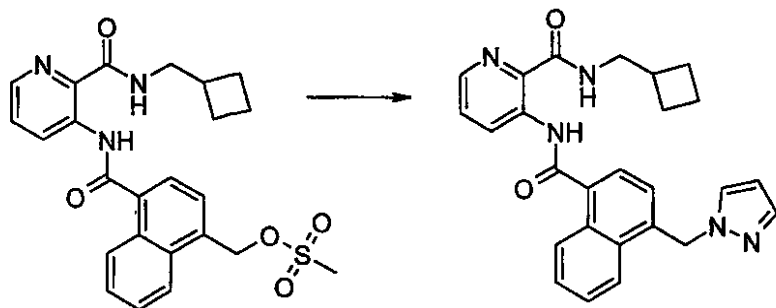
40

【0419】

実施例 181

N - (シクロブチルメチル) - 3 - { [4 - (1H - ピラゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ } ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化 3 0 0】



10

実施例179の手順に従って、ピラゾール(0.72 g, 10.5 mmol)を用い、白色粉末として表題化合物のTFA塩を得た(33 mg, 32 %); ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム - D) 1.67 - 1.81 (m, 2 H), 1.84 - 1.98 (m, 2 H), 2.04 - 2.16 (m, 2 H), 2.52 - 2.64 (m, 1 H), 3.42 (dd, $J=7.22, 6.25$ Hz, 2 H), 5.85 (s, 2 H), 6.30 (s, 1 H), 7.22 - 7.28 (m, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.52 (dd, $J=8.59, 4.49$ Hz, 1 H), 7.56 - 7.61 (m, 2 H), 7.61 - 7.65 (m, 1 H), 7.85 (d, $J=7.42$ Hz, 1 H), 7.98 - 8.06 (m, 1 H), 8.28 (dd, $J=4.49, 1.56$ Hz, 1 H), 8.44 (t, $J=5.76$ Hz, 1 H), 8.53 - 8.61 (m, 1 H), 9.39 (dd, $J=8.59, 1.37$ Hz, 1 H), 12.90 (s, 1 H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 440.0; $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2 + 0.70 \text{ TFA} + 0.10 \text{ H}_2\text{O} + 0.80 \text{ MeCN}$ についての分析計算値: C, 62.88; H, 5.15; N, 14.66. 実験値: C, 62.89; H, 4.86; N, 14.66.

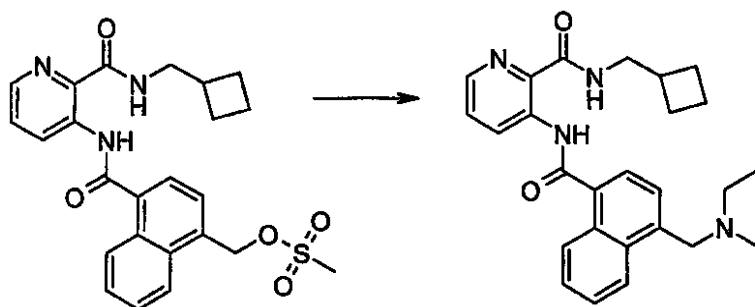
20

【 0 4 2 0】

実施例182

N - (シクロブチルメチル) - 3 - [(4 - { [エチル(メチル)アミノ]メチル } - 1 - ナフトイル)アミノ]ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化 3 0 1】



30

実施例179の手順に従って、エチルメチルアミン(0.55 g, 9.30 mmol)を用い、白色粉末として表題化合物のTFA塩を得た(95 mg, 96 %); ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム - D) 1.43 (t, $J=7.23$ Hz, 3 H), 1.67 - 1.82 (m, 2 H), 1.84 - 1.99 (m, 2 H), 2.05 - 2.16 (m, 2 H), 2.52 - 2.65 (m, 1 H), 2.75 (s, 3 H), 2.96 - 3.10 (m, 1 H), 3.42 (dd, $J=7.03, 6.25$ Hz, 3 H), 4.65 - 4.92 (m, 2 H), 7.54 (dd, $J=8.59, 4.49$ Hz, 1 H), 7.61 - 7.74 (m, 2 H), 7.85 (dd, $J=4.49, 1.56$ Hz, 1 H), 8.16 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H), 8.31 (dd, $J=8.59, 1.37$ Hz, 1 H), 8.47 (t, $J=5.76$ Hz, 1 H), 8.55 (dd, $J=8.40, 1.17$ Hz, 1 H), 9.38 (dd, $J=8.59, 1.37$ Hz, 1 H), 12.98 (s, 1 H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 431.3; $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2 + 1.90 \text{ TFA} + 1.00 \text{ H}_2\text{O} + 0.60 \text{ MeCN}$ についての分析計算値: C, 53.97; H, 5.22; N, 9.34. 実験値: C, 53.93; H, 5.19; N, 9.40.

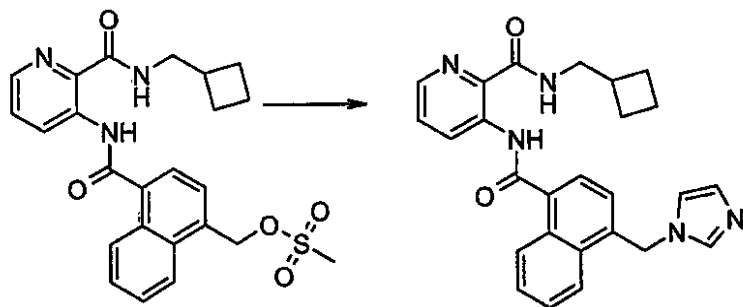
40

【 0 4 2 1】

実施例183

N - (シクロブチルメチル) - 3 - { [4 - (1H - イミダゾール - 1 - イルメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ } ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化 3 0 2】



10

実施例179の手順に従って、イミダゾール(0.33 g, 4.84 mmol)を用い、白色粉末として表題化合物のTFA塩を得た(50 mg, 18 %); ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム - D) 1.68 - 1.81 (m, 2 H), 1.83 - 1.99 (m, 2 H), 2.04 - 2.16 (m, 2 H), 2.52 - 2.64 (m, 1 H), 3.37 - 3.45 (m, 2 H), 5.83 (s, 2 H), 7.04 (s, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.46 (d, $J=7.4$ 2 Hz, 1 H), 7.54 (dd, $J=8.59$, 4.49 Hz, 1 H), 7.60 - 7.69 (m, 2 H), 7.82 - 7.92 (m, 2 H), 8.31 (dd, $J=4.49$, 1.37 Hz, 1 H), 8.47 (t, $J=5.96$ Hz, 1 H), 8.55 - 8.62 (m, 1 H), 8.98 (s, 1 H), 9.38 (dd, $J=8.59$, 1.37 Hz, 1 H), 13.00 (s, 1 H), MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 440.0; $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2$ + 1.20 TFA + 0.10 H_2O についての分析計算値: C, 59.00; H, 4.60; N, 12.11. 実験値: C, 59.05; H, 4.72; N, 12.04.

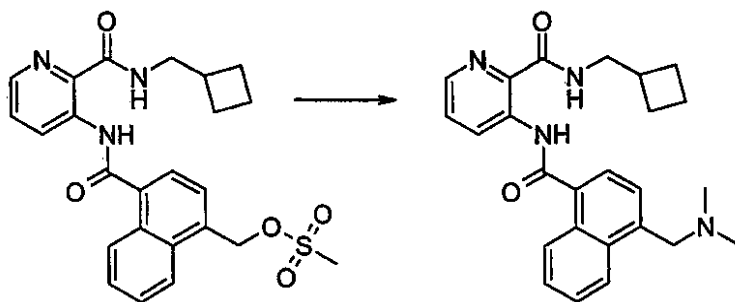
20

【 0 4 2 2】

実施例184

N - (シクロブチルメチル) - 3 - ({ 4 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 1 - ナフトイル } アミノ)ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化 3 0 3】



30

実施例179の手順に従って、ジメチルアミンヒドロクロリド(0.20 g, 2.45 mmol)を用い、白色粉末として表題化合物のTFA塩を得た(30 mg, 44 %); ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム - D) 1.69 - 1.80 (m, 2 H), 1.85 - 1.98 (m, 2 H), 2.05 - 2.16 (m, 2 H), 2.53 - 2.64 (m, 1 H), 2.84 (s, 6 H), 3.38 - 3.45 (m, 2 H), 4.73 - 4.79 (m, 2 H), 7.55 (dd, $J=8.49$, 4.59 Hz, 1 H), 7.63 - 7.74 (m, 2 H), 7.85 (dd, $J=60.44$, 7.32 Hz, 2 H), 8.17 (d, $J=7.81$ Hz, 1 H), 8.31 (dd, $J=4.49$, 1.37 Hz, 1 H), 8.46 (t, $J=5.66$ Hz, 1 H), 8.56 (dd, $J=8.40$, 1.17 Hz, 1 H), 9.38 (dd, $J=8.59$, 1.56 Hz, 1 H), 12.99 (s, 1 H), MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 417.3; $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2$ + 1.30 TFA + 0.70 H_2O についての分析計算値: C, 57.42; H, 5.36; N, 9.70. 実験値: C, 57.50; H, 5.31; N, 9.65.

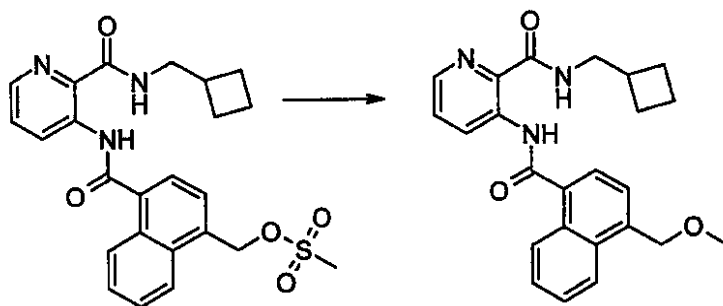
40

【 0 4 2 3】

実施例185

N - (シクロブチルメチル) - 3 - { [4 - (メトキシメチル) - 1 - ナフトイル]アミノ } ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化 3 0 4】



10

実施例 179 の手順に従って、MeOH (15 mL) 中の NaOMe 20% を用い、白色粉末として表題化合物の TFA 塩を得た (30 mg, 44 %); ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム - D) 1.68 - 1.81 (m, 2 H), 1.83 - 1.99 (m, 2 H), 2.03 - 2.16 (m, 2 H), 2.52 - 2.64 (m, 1 H), 3.42 (t, $J=6.05$ Hz, 2 H), 3.47 (s, 3 H), 4.92 - 4.99 (m, 2 H), 7.52 (dd, $J=3.12$, 1.37 Hz, 1 H), 7.59 (dd, $J=6.64$, 2.73 Hz, 3 H), 7.87 (d, $J=7.23$ Hz, 1 H), 8.14 (dd, $J=6.64$, 2.93 Hz, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 8.56 (dd, $J=6.64$, 2.93 Hz, 1 H), 9.40 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H), 12.87 (s, 1 H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 404.0; $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3 + 0.10 \text{ H}_2\text{O}$ についての分析計算値: C, 71.13; H, 6.27; N, 10.37. 実験値: C, 71.07; H, 6.53; N, 9.91.

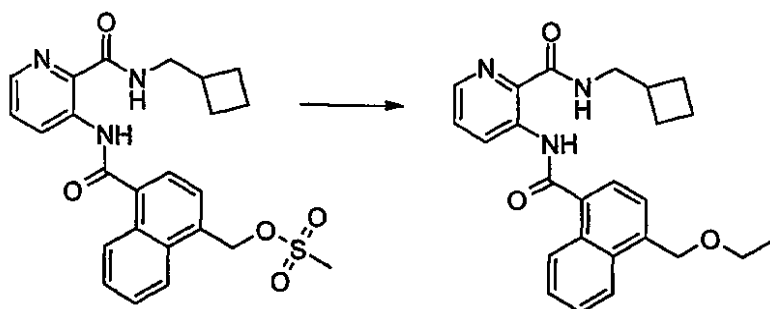
20

【 0 4 2 4】

実施例 186

N - (シクロブチルメチル) - 3 - { [4 - (エトキシメチル) - 1 - ナフトイル] アミノ } ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化 3 0 5】



30

油状物 (0.20 g, 5.00 mmol) 中の NaH 60% 懸濁液を 0 で、ゆっくり EtOH (20 mL) に添加した。この反応混合物を周囲温度に温め、そして 1 時間攪拌した。この溶液を 0 に冷やし、そして EtOH (2 mL) 中の (4 - { [(2 - { [(シクロブチルメチル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 3 - イル) アミノ] カルボニル } - 1 - ナフトイル) メチルメタンスルホネートの溶液 (60 mg, 0.12 mmol) を添加した。この反応混合物を周囲温度に温め、70 に加熱し、そして 3 時間攪拌した。溶媒を濃縮し、そして生成物を分取逆相 HPLC により精製し、白色固体として表題化合物の TFA 塩を得た (40 mg, 58 %); ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム - D) 1.29 (t, $J=6.93$ Hz, 3 H), 1.67 - 1.82 (m, 2 H), 1.84 - 1.97 (m, 2 H), 2.03 - 2.16 (m, 2 H), 2.53 - 2.64 (m, 1 H), 3.37 - 3.48 (m, $J=3.51$ Hz, 2 H), 3.64 (q, $J=7.03$ Hz, 2 H), 5.00 (s, 2 H), 7.48 - 7.55 (m, 1 H), 7.55 - 7.64 (m, 3 H), 7.87 (d, $J=6.83$ Hz, 1 H), 8.15 (dd, $J=6.44$, 3.12 Hz, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.56 (dd, $J=6.35$, 2.83 Hz, 1 H), 9.42 (d, $J=6.64$ Hz, 1 H), 12.87 (s, 1 H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 418.0; $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$ についての分析計算値: C, 71.92; H, 6.52; N, 10.06. 実験値: C, 71.94; H, 6.18; N, 9.64.

40

【 0 4 2 5】

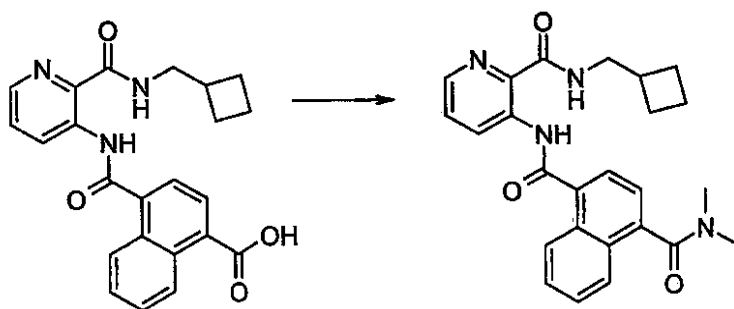
実施例 187

N' - (2 - { [(シクロブチルメチル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 3 - イル) - N, N - ジメ

50

チルナフタレン - 1,4 - ジカルボキサミド

【化 3 0 6】



10

実施例30の工程Aの手順に従って、4 - { [(2 - { [(シクロブチルメチル)アミノ]カルボニル}ピリジン - 3 - イル)アミノ]カルボニル} - 1 - ナフトエ酸 (50 mg, 0.12 mmol)、ジメチルアミンヒドロクロリド (100 mg, 1.23 mmol) および Et_3N (0.20 mL, 1.23 mmol) を用い、そして分取逆相HPLCにより精製し、白色粉末として表題化合物のTFA塩を得た (25 mg, 37 %); ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム - D) 1.69 - 1.81 (m, 2 H), 1.84 - 1.97 (m, 2 H), 2.05 - 2.21 (m, 2 H), 2.54 - 2.64 (m, 1 H), 2.84 (s, 3 H), 3.29 (s, 3 H), 3.40 - 3.45 (m, 2 H), 7.50 (d, $J=7.22$ Hz, 1 H), 7.53 (dd, $J=8.59, 4.49$ Hz, 1 H), 7.56 - 7.64 (m, 2 H), 7.80 - 7.85 (m, 1 H), 7.92 (d, $J=7.42$ Hz, 1 H), 8.29 (dd, $J=4.49, 1.17$ Hz, 1 H), 8.45 (t, $J=5.57$ Hz, 1 H), 8.57 (dd, $J=7.81, 1.56$ Hz, 1 H), 9.40 (dd, $J=8.49, 1.46$ Hz, 1 H), 12.94 (s, 1 H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 431.0; $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3 + 0.30 \text{ H}_2\text{O}$ についての分析計算値: C, 68.88; H, 6.15; N, 12.85. 実験値: C, 68.89; H, 5.99; N, 12.75.

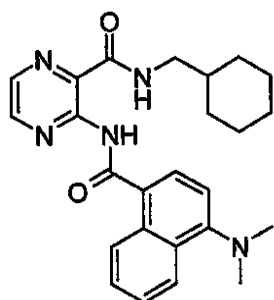
20

【 0 4 2 6】

実施例188

N - (シクロヘキシルメチル) - 3 - { [4 - (ジメチルアミノ) - 1 - ナフトイル]アミノ}ピラジン - 2 - カルボキサミド

【化 3 0 7】



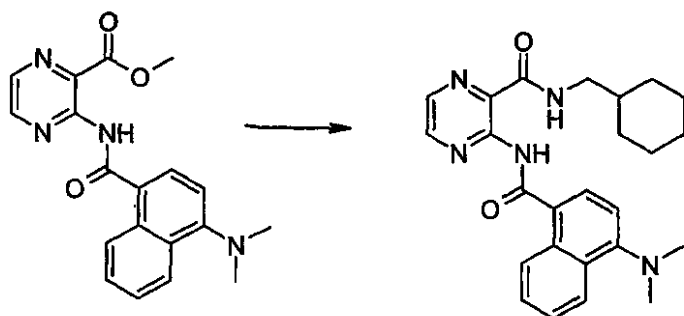
30

【 0 4 2 7】

工程A. N - (シクロヘキシルメチル) - 3 - { [4 - (ジメチルアミノ) - 1 - ナフトイル]アミノ}ピラジン - 2 - カルボキサミド

40

【化 3 0 8】



50

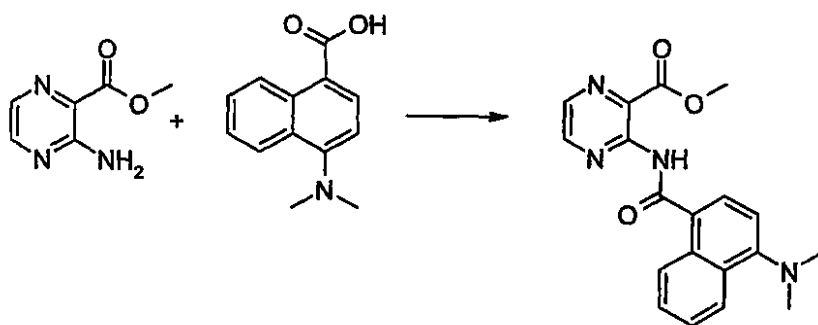
EtOH (25 mL)中のメチル3 - { [4 - (ジメチルアミノ) - 1 - ナフトイル]アミノ } ピラジン - 2 - カルボキシレート (100 mg, 0.28 mmol)およびシクロヘキシルメチルアミン(0.18 mL, 1.42 mmol)を、2日間90 に加熱した。溶媒を濃縮し、そして生成物を逆相HPLCにより精製し、黄色固体として表題化合物のTFA塩を得た(105 mg, 67 %); ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム - D) 0.83 - 0.89 (m, $J=7.03$ Hz, 1 H), 0.92 - 1.06 (m, 2 H), 1.12 - 1.32 (m, 3 H), 1.52 - 1.64 (m, 1 H), 1.64 - 1.82 (m, 4 H), 3.07 (s, 6 H), 3.27 (t, $J=6.64$ Hz, 2 H), 7.21 (d, $J=8.01$ Hz, 1 H), 7.54 - 7.62 (m, 2 H), 7.94 (d, $J=7.81$ Hz, 1 H), 8.22 - 8.32 (m, 3 H), 8.68 - 8.75 (m, 2 H), 12.71 (s, 1 H); MS (ESI) ($M+H$) $^+$ 432.0; $C_{25}H_{29}N_5O_2$ + 0.60 TFA + 0.10 H_2O についての分析計算値: C, 62.72; H, 5.99; N, 13.96. 実験値: C, 62.91; H, 6.06; N, 13.06.

10

【 0 4 2 8 】

工程 B. メチル3 - { [4 - (ジメチルアミノ) - 1 - ナフトイル]アミノ } ピラジン - 2 - カルボキシレート

【 化 3 0 9 】



20

オキサリルクロライド (1.70 mL, 19.5 mmol)を0 で、DCE (125 mL)中の4 - (ジメチルアミノ) - 1 - ナフトエ酸(2.63 g, 12.2 mmol)の溶液に添加した。この反応混合物を周囲温度に温め、85 に加熱し、そして10分間撹拌した。この反応混合物を蒸発乾固し、そして赤色残留物をDCE (30 mL)中に懸濁した。生じた懸濁液を80 で、ポンプシリンジを介して7時間かけてDCE (125 mL)中のメチル3 - アミノピラジン - 2 - カルボキシレート (1.25 g, 8.16 mmol)およびピリジン(4.75 mL, 58.7 mmol)の溶液に10時間、80 で滴下した。この反応混合物を撹拌し、周囲温度に冷やし、そして0.1M HCl溶液で洗浄した。溶媒を濃縮し、そして生成物をシリカゲルにおけるMPLCにより精製し、白色固体として表題化合物を得た(1.24 g, 43 %)。

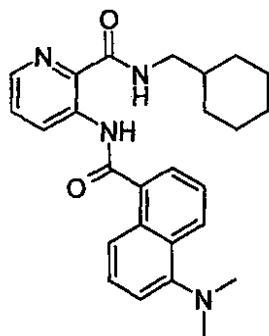
30

【 0 4 2 9 】

実施例189

N - (シクロヘキシルメチル) - 3 - { [5 - (ジメチルアミノ) - 1 - ナフトイル]アミノ } ピリジン - 2 - カルボキサミド

【 化 3 1 0 】



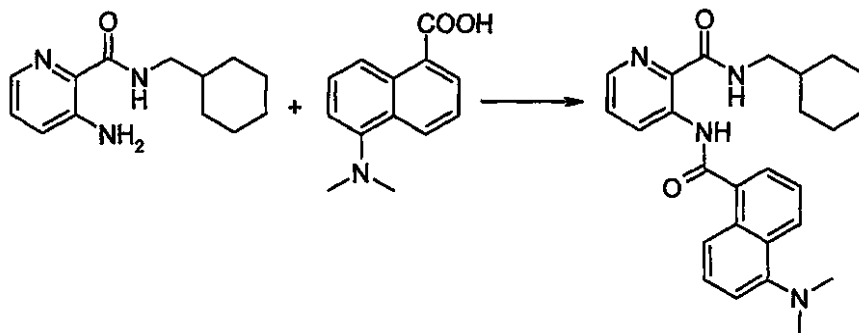
40

【 0 4 3 0 】

工程 A. N - (シクロヘキシルメチル) - 3 - { [5 - (ジメチルアミノ) - 1 - ナフトイル]アミノ } ピリジン - 2 - カルボキサミド

50

【化 3 1 1】



10

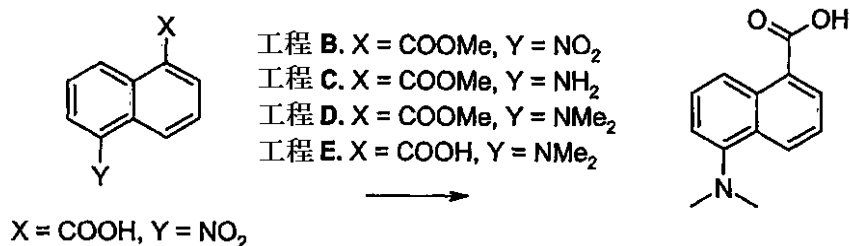
実施例188の工程Bの手順に従って、3-アミノ-N-(シクロヘキシルメチル)ピリジン-2-カルボキサミド (279 mg, 1.19 mmol) および 5-(ジメチルアミノ)-1-ナフトエ酸 (387 mg, 1.79 mmol) を用い、そして分取逆相HPLCにより生成物を精製し、黄色固体として表題化合物のTFA塩を得た (30 mg, 4 %); ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-D) 0.82 - 0.89 (m, 1 H), 0.92 - 1.05 (m, 2 H), 1.12 - 1.31 (m, 3 H), 1.52 - 1.62 (m, 1 H), 1.63 - 1.83 (m, 4 H), 3.21 - 3.25 (m, 2 H), 3.25 - 3.30 (m, 6 H), 7.47 - 7.51 (m, 1 H), 7.53 (dd, $J=8.59$, 4.49 Hz, 1 H), 7.55 - 7.61 (m, 1 H), 7.73 (dd, $J=8.59$, 7.23 Hz, 1 H), 7.98 (d, $J=7.03$ Hz, 1 H), 8.30 (dd, $J=4.49$, 1.37 Hz, 1 H), 8.45 - 8.58 (m, 3 H), 9.37 (dd, $J=8.59$, 1.37 Hz, 1 H), 12.96 (s, 1 H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 431.0 ; $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2 + 0.30$ TFA についての分析計算値: C, 68.74; H, 6.57; N, 12.05. 実験値: C, 69.20; H, 6.01; N, 10.06.

20

【0 4 3 1】

工程B - C - D - E. 5-(ジメチルアミノ)-1-ナフトエ酸

【化 3 1 2】



30

Et_2O (25 mL) 中のジアゾメタンの 3 M 溶液を 0 で、THF (150 mL) 中の 5-ニトロ-1-ナフトエ酸 (2.40 g, 11.0 mmol) の溶液に添加した。この反応混合物を周囲温度に温め、そして一晩撹拌した。溶媒を濃縮し、そして生成物の中に回収した EtOAc (150 mL)。生じた溶液を Parr 装置において、50 PSI 水素下、10% Pd/C と共に一晩振盪した。この混合物をセライトパッドにおいて濾過し、そして溶媒を濃縮した。THF 中の残留物、 K_2CO_3 (7.64 g, 55.2 mmol) および MeI (4.69 g, 33.1 mmol) を、3日間、72 に加熱した。溶媒を濃縮した。生成物を EtOAc 中に回収し、飽和 NaHCO_3 溶液、水、ブラインで洗浄し、そして無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた。溶媒を濃縮し、そして生成物をヘプタン 10~20% 中の EtOAc を用いたシリカゲルにおける MPLC により精製し、無色油状物を得た。油状物を 2 M NaOH (100 mL) と混合した。この混合物を 95 に加熱し、そして一晩撹拌した。この反応混合物を 0 に冷やし、そして濃 HCl (18 mL) で酸性化した。生成物を Et_2O 、 EtOAc および DCM で抽出した。有機相を合わせ、そして無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。溶媒を濃縮し、黄色固体として純粋な表題化合物を得た。収量: 1.36 g (56%)。

40

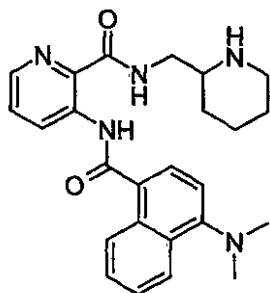
【0 4 3 2】

実施例190

3-{[4-(ジメチルアミノ)-1-ナフトイル]アミノ}-N-(ピペリジン-2-イルメチル)ピリジン-2-カルボキサミド

50

【化 3 1 3】

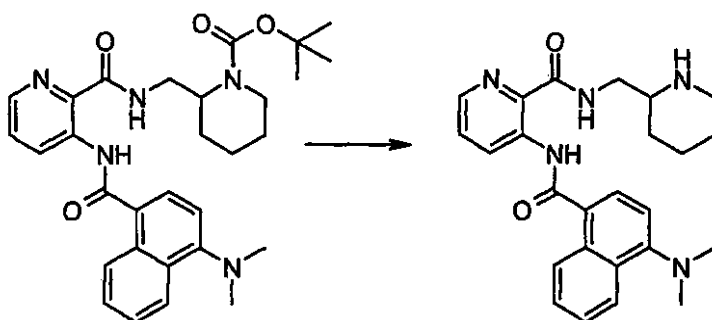


10

【 0 4 3 3】

工程 A. 3-({[4-(ジメチルアミノ)-1-ナフトイル]アミノ}-N-(ピペリジン-2-イルメチル)ピリジン-2-カルボキサミド

【化 3 1 4】



20

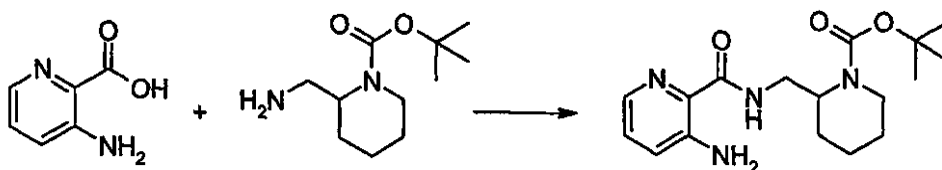
tert-ブチル2-({[3-({[4-(ジメチルアミノ)-1-ナフトイル]アミノ}ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (56 mg, 0.086 mmol) の TFA 塩を 0 で、TFA (5 mL) に添加した。この反応混合物を周囲温度に温まるのにまかせ、そして 3 時間撹拌した。溶媒を濃縮し、そして生成物を分取逆相 HPLC により精製し、白色固体として表題化合物の TFA 塩を得た (30 mg, 64 %); ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-D) 1.40 (t, $J=13.08$ Hz, 1 H), 1.48 - 1.74 (m, 3 H), 1.74 - 1.89 (m, 2 H), 2.65 - 2.80 (m, 1 H), 3.16 (s, 6 H), 3.28 (d, $J=12.89$ Hz, 1 H), 3.42 - 3.63 (m, 2 H), 7.36 (d, $J=7.81$ Hz, 1 H), 7.47 (dd, $J=8.59, 4.49$ Hz, 1 H), 7.57 - 7.67 (m, 2 H), 7.85 (d, $J=7.81$ Hz, 1 H), 8.21 (d, $J=3.71$ Hz, 1 H), 8.25 - 8.32 (m, 1 H), 8.53 - 8.61 (m, 1 H), 8.93 (t, $J=6.15$ Hz, 1 H), 9.27 (dd, $J=8.59, 0.98$ Hz, 2 H), 12.46 (s, 1 H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 432.2; $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2 + 2.50 \text{ TFA} + 0.20 \text{ H}_2\text{O}$ についての分析計算値: C, 50.03; H, 4.46; N, 9.72. 実験値: C, 50.00; H, 4.47; N, 9.78.

30

【 0 4 3 4】

工程 B. tert-ブチル2-({[3-アミノピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 3 1 5】



40

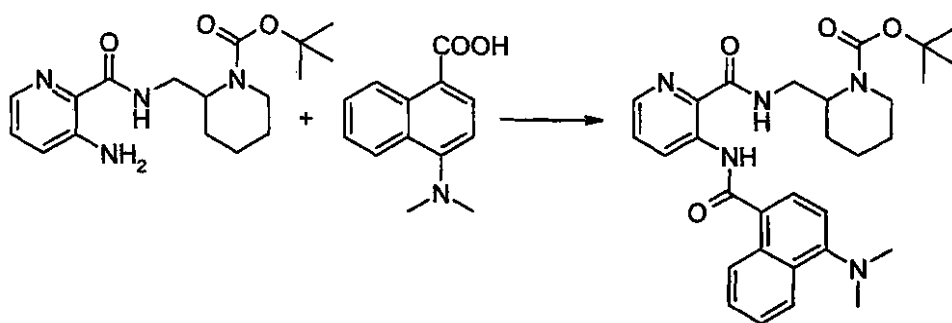
実施例 30 の工程 B の手順に従って、tert-ブチル 2-(アミノメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (0.49 g, 2.30 mmol) を用い、そしてシリカゲルにおけるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、無色油状物として表題化合物を得た (477 mg, 92 %).

【 0 4 3 5】

工程 C. tert-ブチル2-({[3-({[4-(ジメチルアミノ)-1-ナフトイル]アミノ}ピ

50

リジン - 2 - イル)カルボニル]アミノ } メチル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート
【化 3 1 6】



10

オキサリルクロライド (0.10 mL, 1.24 mmol) を 0 で、DCM (40 mL) 中の 4 - (ジメチルアミノ) - 1 - ナフトエ酸 (0.17 g, 0.82 mmol) の溶液に添加した。この反応混合物を周囲温度に温め、そして 1 時間撹拌した。溶媒を濃縮した。生成物を分取逆相 HPLC により精製し、白色固体として表題化合物の TFA 塩を得た (56 mg, 10 %)。

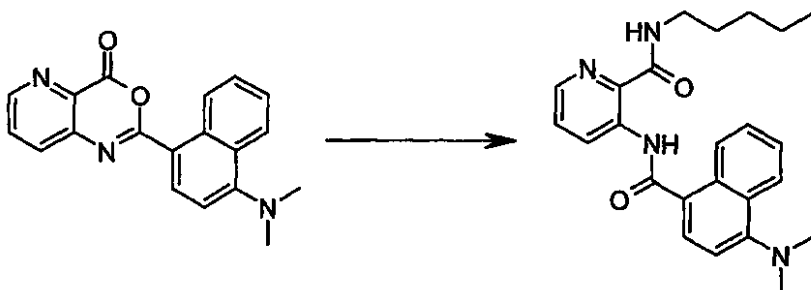
【 0 4 3 6】

実施例 191

3 - { [4 - (ジメチルアミノ) - 1 - ナフトイル]アミノ } - N - ペンチルピリジン - 2 - カルボキサミド

【化 3 1 7】

20



実施例 1 の工程 A の手順に従って、2 - [4 - (ジメチルアミノ) - 1 - ナフチル] - 4H - ピリド [3,2 - d] [1,3] オキサジン - 4 - オン (0.47 mmol) およびアミルアミン (0.27 mL, 2.36 mmol) を用い、表題化合物を得た (26 mg, 14 %)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 0.89 (t, J = 6.93Hz, 3H), 1.26 - 1.41 (m, 4H), 1.53 - 1.68 (m, 2H), 2.95 (s, 6H), 3.38 (q, J = 6.96Hz, 2H), 7.08 (d, J = 7.42Hz, 1H), 7.43 - 7.59 (m, 3H), 7.87 (d, J = 7.81Hz, 1H), 8.18 - 8.32 (m, 2H), 8.45 (t, J = 4.78Hz, 1H), 8.57 - 8.65 (m, 1H), 9.38 (dd, J = 8.59, 1.17Hz, 1H), 12.78 (s, 1H); 実験値: C, 69.01; H, 6.87; N, 13.05. C₂₄H₂₈N₄O₂ × 0.3HCl × 0.1H₂O は C, 69.09; H, 6.88; N, 13.43% を有する; MS (ESI) (M+H)⁺ 405.0

30

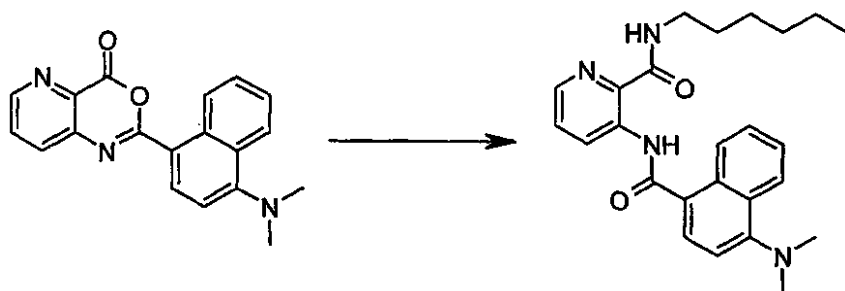
【 0 4 3 7】

実施例 192

3 - { [4 - (ジメチルアミノ) - 1 - ナフトイル]アミノ } - N - ヘキシルピリジン - 2 - カルボキサミド

40

【化 3 1 8】



50

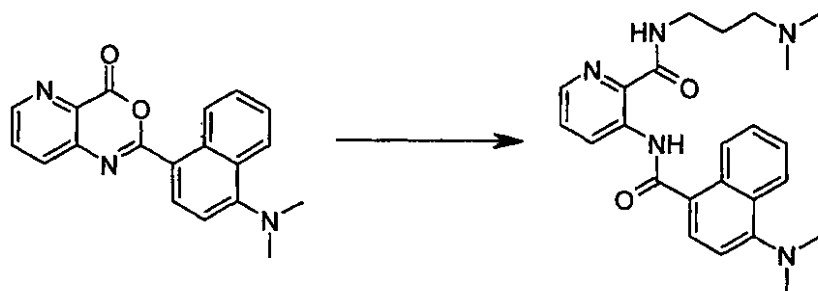
実施例 1 の工程 A の手順に従って、2 - [4 - (ジメチルアミノ) - 1 - ナフチル] - 4H - ピリド[3,2 - d][1,3]オキサジン - 4 - オン(0.57 mmol)およびヘキシルアミン(0.38 mL, 2.85 mmol)を用い、表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) ppm 0.81 (t, J = 7.42 Hz, 6H), 1.21 - 1.33 (m, 4H), 1.38 - 1.50 (m, 1H), 2.85 (s, 6H), 3.17 - 3.24 (m, 2H), 7.05 (d, J = 7.81Hz, 1H), 7.40 - 7.52 (m, 3H), 7.76 (d, J = 7.81Hz, 1H), 8.14 - 8.20 (m, 1H), 8.24 (dd, J = 4.49, 1.37Hz, 1H), 8.37 - 8.45 (m, 1H), 8.89 (t, J = 5.27Hz, 1H), 9.17 (dd, J = 8.59, 1.37Hz, 1H), 12.77 (s, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 419.0

【0438】

実施例 193

3 - { [4 - (ジメチルアミノ) - 1 - ナフトイル]アミノ } - N - [3 - (ジメチルアミノ)プロピル]ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化319】



10

20

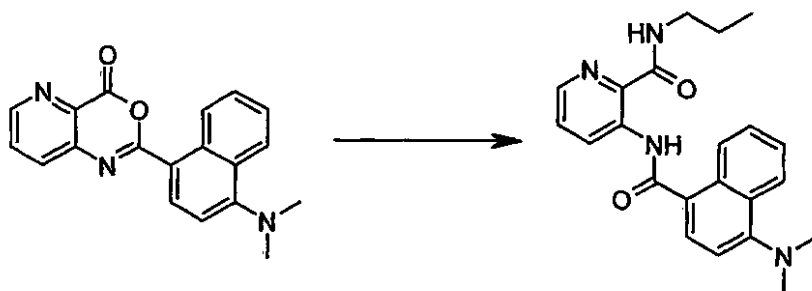
実施例 1 の工程 A の手順に従って、2 - [4 - (ジメチルアミノ) - 1 - ナフチル] - 4H - ピリド[3,2 - d][1,3]オキサジン - 4 - オン(0.57 mmol)およびN,N - ジメチルプロパン - 1,3 - ジアミン(0.36 mL; 2.85 mmol)を用い、表題化合物を得た。MS (ESI) (M+H)⁺ 419.0

【0439】

実施例 194

3 - { [4 - (ジメチルアミノ) - 1 - ナフトイル]アミノ } - N - プロピルピリジン - 2 - カルボキサミド

【化320】



30

実施例 1 の工程 A の手順に従って、2 - [4 - (ジメチルアミノ) - 1 - ナフチル] - 4H - ピリド[3,2 - d][1,3]オキサジン - 4 - オン(0.57 mmol)およびプロピルアミン (0.93 mL; 11.40 mmol)を用い、表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) ppm 0.85 (t, J = 7.42Hz, 3H), 1.52 (sext, 2H), 2.92 (s, 6H), 3.17 - 3.25 (m, 2H), 7.16 (d, J = 8.01Hz, 1H), 7.45 - 7.53 (m, 3H), 7.79 (d, J = 8.01Hz, 1H), 8.14 - 8.20 (m, 1H), 8.25 (dd, J = 4.49, 1.56Hz, 1H), 8.39 - 8.45 (m, 1H), 9.17 (dd, J = 8.59, 1.56Hz, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 377.0

【0440】

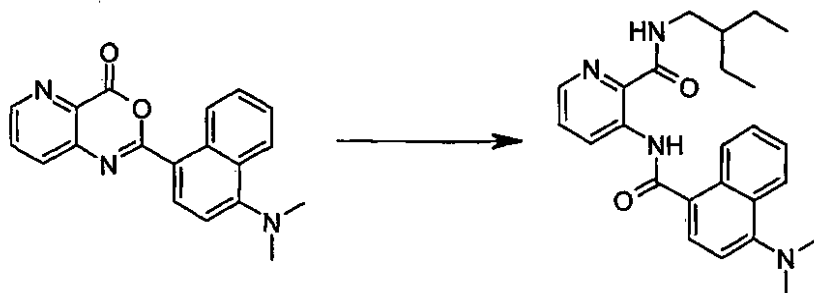
実施例 195

3 - { [4 - (ジメチルアミノ) - 1 - ナフトイル]アミノ } - N - (2 - エチルブチル)ピリジン - 2 - カルボキサミド

40

50

【化 3 2 1】



10

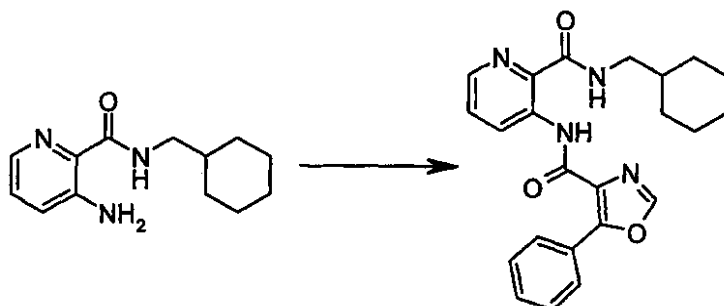
実施例 1 の工程 A の手順に従って、2-[4-(ジメチルアミノ)-1-ナフチル]-4H-ピリド[3,2-d][1,3]オキサジン-4-オン(0.57 mmol)および(2-エチルブチル)アミン(0.37 mL; 2.85 mmol)を用い、表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) ppm 0.72 - 1.00 (m, 3 H), 1.14 - 1.49 (m, 6H), 1.49 - 1.73 (m, 2H), 2.96 (s, 6H), 3.39 (q, J = 6.51Hz, 2H), 6.97 - 7.21 (m, 1H), 7.38 - 7.68 (m, 3H), 7.87 (d, J = 6.44Hz, 1H), 8.14 - 8.37 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.61 (d, J = 7.62Hz, 1H), 9.38 (d, J = 8.01Hz, 1H), 12.79 (s, 1H); 実験値: C, 68.43; H, 6.93; N, 12.18. C₂₅H₃₀N₄O₂ × 0.6HClはC, 68.18; H, 7.00を有する; N, 12.72%; MS (ESI) (M+H)⁺ 419.0

【 0 4 4 1】

実施例 196

N-(シクロヘキシルメチル)-3-{[(5-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ピリジン-2-カルボキサミド

【化 3 2 2】



30

ジメチルホルムアミド(1.02 mmol)中の3-アミノ-N-(シクロヘキシルメチル)ピリジン-2-カルボキサミドのストック溶液に、さらにジメチルホルムアミド(3 mL)、ジイソプロピルエチルアミン(0.81 mL; 4.65 mmol)、引き続き5-フェニル-1,3-オキサゾール-4-カルボニルクロライド(193 mg; 0.93 mmol)を添加した。この反応混合物を週末にかけて攪拌し、次いで100 に加熱し、そして3日間攪拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物の中にとり 酢酸エチル、そして水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮し、粗製物質を得た。この粗製物質をアセトニトリル中に懸濁し、そして濾過し、表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) ppm 0.93 - 1.10 (m, 2H), 1.09 - 1.36 (m, 3H), 1.46 - 1.91 (m, 6H), 3.35 (t, J = 6.54Hz, 2H), 7.38 - 7.55 (m, 4H), 8.01 (s, 1H), 8.18 - 8.30 (m, 3H), 8.53 (t, J = 5.37Hz, 1H), 9.30 (dd, J = 8.59, 1.37Hz, 1H), 13.50 (s, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 405.0

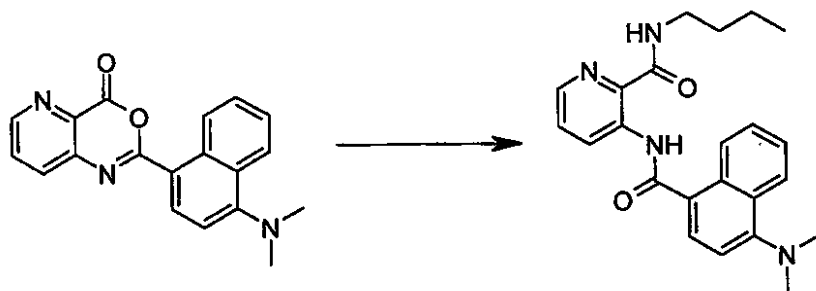
40

【 0 4 4 2】

実施例 197

N-ブチル-3-{[4-(ジメチルアミノ)-1-ナフトイル]アミノ}ピリジン-2-カルボキサミド

【化 3 2 3】



10

実施例 1 の工程 A の手順に従って、2-[4-(ジメチルアミノ)-1-ナフチル]-4H-ピリド[3,2-d][1,3]オキサジン-4-オン(0.47 mmol)およびN-ブチルアミン(0.23 mL; 2.33 mmol)を用い、表題化合物を得た(16%)。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) ppm 0.93 (t, J = 7.32Hz, 3H), 1.40 (sext, J = 7.61Hz, 2H), 1.59 (quint, J = 7.37Hz, 2H), 3.02 (s, 6H), 3.39 (q, J = 7.03Hz, 2H), 7.10 - 7.24 (br. s, 1H), 7.49 (dd, J = 8.59, 4.49Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 6.44, 3.12Hz, 2H), 7.87 (d, J = 7.81Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 4.49, 1.56Hz, 1H), 8.31 - 8.43 (br. s, 1H), 8.46 (t, J = 5.37Hz, 1H), 8.56 - 8.65 (m, 1H), 9.37 (dd, J = 8.59, 1.37Hz, 1H), 12.82 (s, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 391.0

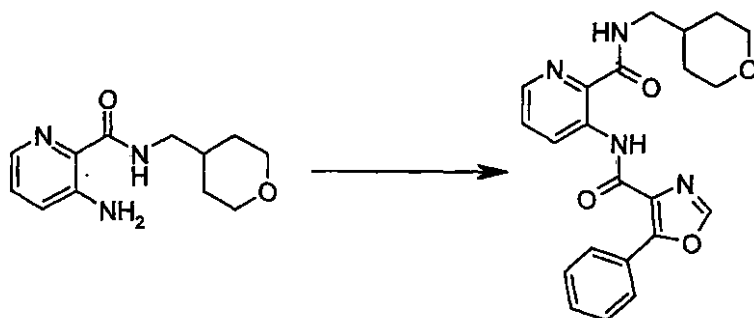
20

【 0 4 4 3】

実施例 198

3-{[(5-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)ピリジン-2-カルボキサミド

【化 3 2 4】



30

ジメチルホルムアミド(2.6 mL)中の3-アミノ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)ピリジン-2-カルボキサミド(200 mg; 0.85 mmol)の室温の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン(0.67 mL; 3.86 mmol)、引き続き5-フェニル-1,3-オキサゾール-4-カルボニルクロライド(160 mg; 0.77 mmol)を添加した。この反応混合物を週末にかけて攪拌し、次いで100 に加熱し、そして3日間攪拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチル中にとり、そして水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮し、粗製物質を得た。この粗製物質をアセトニトリル中に懸濁し、そして濾過し、表題化合物を得た(24%)。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) ppm 1.41 (dq, J = 12.10, 4.49Hz, 2H), 1.70 (d, J = 12.89, 2H), 1.85 - 1.99 (m, 1H), 3.34 - 3.46 (m, 4H), 3.99 (dd, J = 11.42, 4.20Hz, 2H), 7.41 - 7.53 (m, 4H), 8.02 (s, 1H), 8.20 - 8.27 (m, 3H), 8.57 (t, J = 5.96Hz, 1H), 9.31 (dd, J = 8.69, 1.27Hz, 1H), 13.42 (s, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 407.0

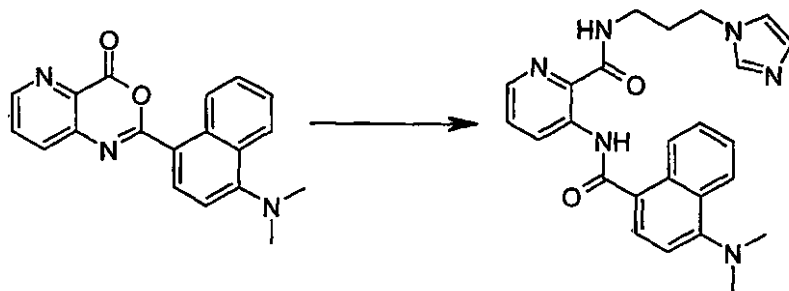
40

【 0 4 4 4】

実施例 199

3-{[4-(ジメチルアミノ)-1-ナフトイル]アミノ}-N-[3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピル]ピリジン-2-カルボキサミド

【化 3 2 5】



10

実施例 1 の工程 A の手順に従って、2-[4-(ジメチルアミノ)-1-ナフチル]-4H-ピリド[3,2-d][1,3]オキサジン-4-オン(0.58 mmol)および1-(3-アミノプロピル)イミダゾール(0.35 mL; 2.91 mmol)を用い、表題化合物を得た(15%)。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) ppm 2.10 (quint., J = 6.83Hz, 2H), 3.34 (t, J = 6.44Hz, 2H), 3.44 (s, 6H), 4.21 (t, J = 7.13Hz, 2H), 7.43 (t, J = 1.66Hz, 1H), 7.53 - 7.61 (m, 2H), 7.71 (d t, J = 7.71, 1.17Hz, 1H), 7.80 (dt, J = 7.03, 1.36Hz, 1H), 7.99 (q, J = 7.88Hz, 2H), 8.28 (d, J = 8.59Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 4.49, 1.37Hz, 1H), 8.49 (d, J = 8.40Hz, 1H), 8.86 (t, J = 1.27Hz, 1H), 9.18 (dd, J = 8.59, 1.37Hz, 1H); 実験値: C, 50.62; H, 5.16; N, 13.84. C₂₅H₂₆N₆O₂ x 4.1HCl x 0.1H₂O has C, 50.57; H, 5.14; N, 14.15%; MS (ESI) (M+H)⁺ 443.0.

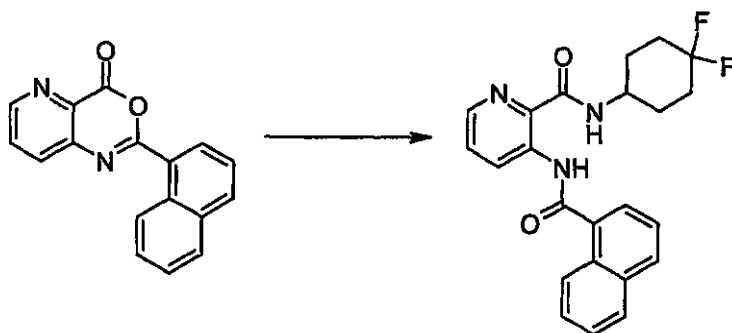
20

【 0 4 4 5】

実施例 200

N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-3-(1-ナフトイルアミノ)ピリジン-2-カルボキサミド (IUPAC 名称)

【化 3 2 6】



30

実施例 1 の工程 A の手順に従って、2-(1-ナフタレニル)-4H-ピリド[3,2-d][1,3]オキサジン-4-オン(274 mg, 1.00 mmol)、および4,4-ジフルオロシクロヘキサナミン(405 mg, 3.00 mmol)を用い、フラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/EtOAc 2:1)による精製後に表題化合物を得た(109 mg, 27 %).¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 1.64 - 1.74 (m, 2H), 1.79 - 1.85 (m, 2H), 2.00 - 2.14 (m, 2H), 3.93 - 4.02 (m, 1H), 7.50 - 7.58 (m, 4H), 7.86 - 7.90 (m, 2H), 7.97 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.26 (dd, J=4.4, 1.2 Hz, 1H), 8.40 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.51 (d, J=8.3 Hz, 1H), 9.39 (d, J=8.7 Hz, 1H), 12.70 (br s, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 410.1

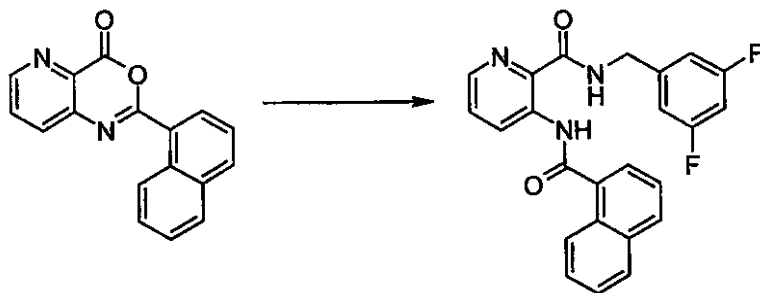
40

【 0 4 4 6】

実施例 201

N-(3,5-ジフルオロベンジル)-3-(1-ナフトイルアミノ)ピリジン-2-カルボキサミド (IUPAC 名称)

【化 3 2 7】



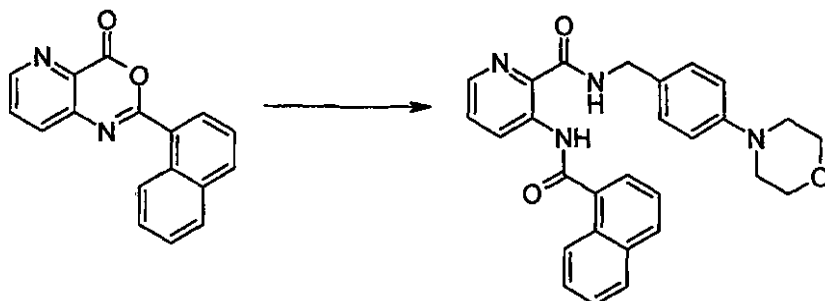
実施例 1 の工程 A の手順に従って、2 - (1 - ナフタレニル) - 4H - ピリド [3,2 - d] [1,3] オキサジン - 4 - オン (137 mg, 0.50 mmol)、および 3,5 - ジフルオロベンジルアミン (215 mg, 1.50 mmol) を用い、フラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘプタン / EtOAc 5:2) による精製後に表題化合物を得た (16 mg, 8 %)。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 4.56 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.66 - 6.72 (m, 1H), 6.80 - 6.85 (m, 2H), 7.50 - 7.58 (m, 4H), 7.86 - 7.90 (m, 2H), 7.97 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.27 (d, J=4.4 Hz, 1H), 8.52 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.83 (br s, 1H), 9.42 (d, J=8.5 Hz, 1H), 12.62 (br s, 1H); MS (ESI) (M - H)⁻ 416.0

【 0 4 4 7 】

実施例 202

N - (4 - モルホリン - 4 - イルベンジル) - 3 - (1 - ナフトイルアミノ)ピリジン - 2 - カルボキサミド (IUPAC 名称)

【化 3 2 8】



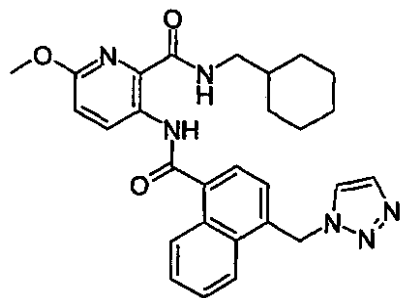
実施例 1 の工程 A の手順に従って、2 - (1 - ナフタレニル) - 4H - ピリド [3,2 - d] [1,3] オキサジン - 4 - オン (137 mg, 0.50 mmol)、および 1 - (4 - モルホリン - 4 - イルフェニル) mエタンアミン (288 mg, 1.50 mmol) を用い、フラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘプタン / EtOAc 1:1 および CH₂Cl₂ : Et₂O 20:1) による精製後に表題化合物を得た (44 mg, 19 %)。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 3.10 - 3.13 (m, 4H), 3.81 - 3.84 (m, 4H), 4.49 (d, J=5.8 Hz, 2H), 6.84 - 6.88 (m, 2H), 7.21 - 7.24 (m, 2H), 7.48 - 7.58 (m, 4H), 7.87 - 7.92 (m, 2H), 7.97 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.27 (dd, J=4.4, 1.2 Hz, 1H), 8.53 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.65 (br s, 1H), 9.39 (dd, J=8.5, 1.0 Hz, 1H), 12.80 (br s, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 467.2

【 0 4 4 8 】

実施例 203

6 - メトキシ - 3 - [(4 - [1,2,3]トリアゾール - 1 - イルメチル - ナフタレン - 1 - カルボニル) - アミノ] - ピリジン - 2 - カルボン酸シクロヘキシルメチル - アミド (IUPAC 名称)

【化 3 2 9】

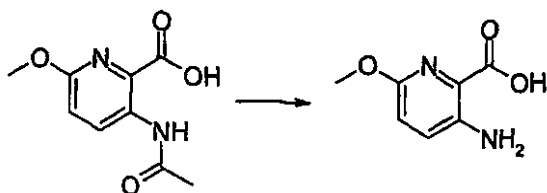


10

【 0 4 4 9】

工程 A . 3 - アミノ - 6 - メトキシ - ピリジン - 2 - カルボン酸

【化 3 3 0】

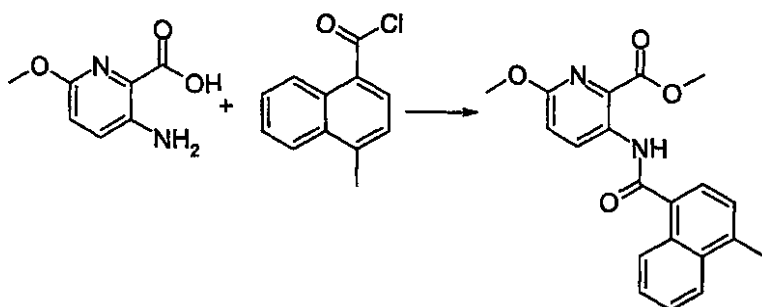


3 - アセチルアミノ - 6 - メトキシ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [Besly; Goldberg; JCSOA 20
9; J. Chem. Soc.; 2448, 2455] (7.96 g, 37.88 mmol) を 2.5 N NaOH (水性, 飽和) (80 ml
) と 80 分間沸騰させた。この溶液を pH 4 に 0 の 4 N HCl (aq) で調整した。形成された沈殿
物を回収し、冷水で洗浄し、そして風乾し、3 - アミノ - 6 - メトキシ - ピリジン - 2 - カ
ルボン酸 5.65 g (89%) を得た。MS (ESI) (M+H)⁺ 169.14.

【 0 4 5 0】

工程 B . 6 - メトキシ - 3 - [(4 - メチル - ナフタレン - 1 - カルボニル) - アミノ] - ピリジ
ン - 2 - カルボン酸メチルエステル

【化 3 3 1】



30

無水 DMF (30 ml) 中の工程 A からの 3 - アミノ - 6 - メトキシ - ピリジン - 2 - カルボン酸
(1.78 g, 10.6 mmol) の溶液に、DIPEA (11.07 ml, 63.6 mmol) および 4 - メチル - 1 - ナフ
タレンカルボニルクロライド (2.65 g, 12.95 mmol) を窒素下で添加した。室温で 1 時間お
よび 50 で 1 時間攪拌後、K₂CO₃ (2.2 g, 15.9 mmol) をこの反応混合物に添加し、引き
続き室温で MeI (3.3 ml, 53 mmol) を分けて添加した。一晩攪拌後、この反応混合物を濃
縮し、そして残留物を水中に懸濁し、そして結晶を濾過し、水、エタノールで洗浄し、そ
して風乾した。この粗製生成物 (2.7 g) を酢酸エチル/メタノール中に懸濁し、そして結
晶を濾過し、メタノール、エーテルで洗浄し、そして風乾し、6 - メトキシ - 3 - [(4 - メ
チル - ナフタレン - 1 - カルボニル) - アミノ] - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル
2 g (54%) を得た。MS (ESI) (M+H)⁺ 351.10.

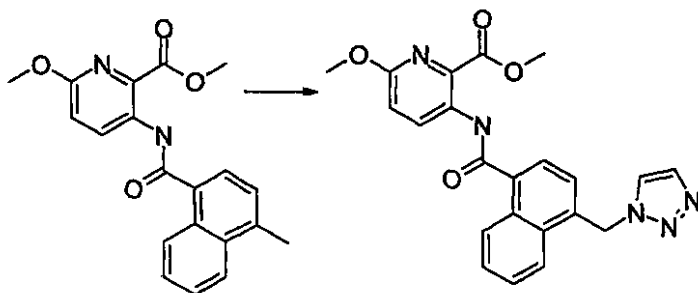
40

【 0 4 5 1】

工程 C . 6 - メトキシ - 3 - [(4 - [1,2,3]トリアゾール - 1 - イルメチル - ナフタレン - 1 -
カルボニル) - アミノ] - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル

50

【化 3 3 2】



10

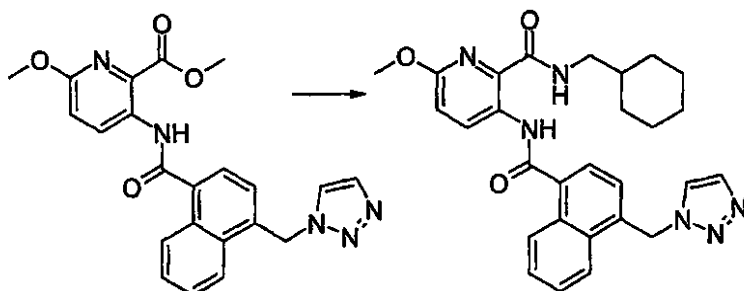
CCl₄ (100 ml)中の工程Bからの6-メトキシ-3-[(4-メチル-ナフタレン-1-カルボニル)-アミノ]-ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル (1.8 g, 5.14 mmol)の混合物に、NBS (0.96 g, 5.39 mmol)およびベンゾイルペルオキシド (0.125 g, 0.51 mmol)を添加した。この反応混合物を1.5時間、窒素下で還流した。DMF (2.5 mL)および1,2,3-トリアゾール (2.98 ml, 51.4 mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を一晩還流した。溶媒の除去後、残留物を冷水中に懸濁した。形成された沈殿物を回収し、水で洗浄し、風乾し、そして溶出剤としてまずCH₂Cl₂、次いでCH₂Cl₂/MeOH (100:1)を用いたシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製し、6-メトキシ-3-[(4-[1,2,3]トリアゾール-1-イルメチル-ナフタレン-1-カルボニル)-アミノ]-ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル1.55 g (72%)を得た。MS (ESI) (M+H)⁺ 418.13.

20

【0 4 5 2】

工程D. 6-メトキシ-3-[(4-[1,2,3]トリアゾール-1-イルメチル-ナフタレン-1-カルボニル)-アミノ]-ピリジン-2-カルボン酸シクロヘキシルメチル-アミド

【化 3 3 3】



30

DMF (3 ml)中の工程Cからの6-メトキシ-3-[(4-[1,2,3]トリアゾール-1-イルメチル-ナフタレン-1-カルボニル)-アミノ]-ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル (0.5 g, 1.2 mmol)およびシクロヘキサンメチルアミン (0.41 g, 3.6 mmol)の溶液を、80℃で40分間加熱した。この溶液を減圧下で蒸発させ、そして残留物をジクロロメタン中に溶解し、水 (50 mL)および2 N HCl (水性) (13 mL)の添加後、有機相を分離し、NaHCO₃ (水性、飽和)、ブラインで洗浄し、乾燥させ、そして減圧下で蒸発させた。残留物を溶出剤としてアセトニトリルおよび酢酸アンモニウム緩衝液 (30:70 ~ 95:5)を用いた分取HPLCにより精製し、6-メトキシ-3-[(4-[1,2,3]トリアゾール-1-イルメチル-ナフタレン-1-カルボニル)-アミノ]-ピリジン-2-カルボン酸シクロヘキシルメチル-アミド517 mg (86%)を得た。

40

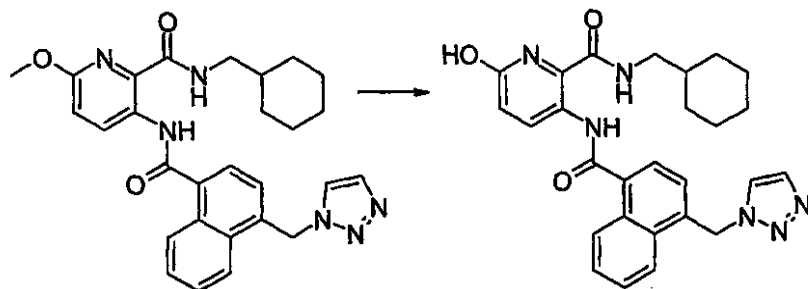
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): 0.93 - 1.02 (m, 2H), 1.09 - 1.27 (m, 3H), 1.50 - 1.58 (m, 1H), 1.62 - 1.78 (m, 5H), 3.22 (t, J=6.66 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 6.04 (s, 2H), 7.01 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.41 (d, J=7.18 Hz, 1H), 7.53 - 7.60 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.83 (d, J=7.17 Hz, 1H), 7.98 (d, J=7.82 Hz, 1H), 8.23 (t, J=6.5 Hz, 1H), 8.53 (d, J=8.52 Hz, 1H), 9.31 (d, J=9.1 Hz, 1H), 12.62 (s, 1H). MS (ESI) (M+H)⁺ 499.12.

【0 4 5 3】

実施例204

50

6 - ヒドロキシ - 3 - [(4 - [1,2,3]トリアゾール - 1 - イルメチル - ナフタレン - 1 - カルボニル) - アミノ] - ピリジン - 2 - カルボン酸シクロヘキシルメチル - アミド (IUPAC 名称)
【化 3 3 4】



10

6 - メトキシ - 3 - [(4 - [1,2,3]トリアゾール - 1 - イルメチル - ナフタレン - 1 - カルボニル) - アミノ] - ピリジン - 2 - カルボン酸シクロヘキシルメチル - アミド (0.29 g, 0.58 mmol)およびピリジンヒドロクロリド(7.3 g, 63.17 mmol)の混合物を150 で25分間加熱した。水を室温で添加した。形成された沈殿物を回収し、水で洗浄し、乾燥させ、そしてアセトニトリルおよび酢酸アンモニウム緩衝液(25:75 ~ 95:5)を用いた分取HPLCにより精製し、表題化合物を得た(193 mg, 69%)。

^1H -NMR (500 MHz、 CD_3OD): 0.92 - 1.02 (m, 2H), 1.12 - 1.30 (m, 3H), 1.50 - 1.60 (m, 1H), 1.62 - 1.78 (m, 5H), 3.15 (d, $J=7.04$ Hz, 2H), 6.19 (s, 2H), 6.96 (d, $J=8.91$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J=7.04$ Hz, 1H), 7.60 - 7.66 (m, 2H), 7.73 (d, $J=0.94$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J=7.04$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J=0.94$ Hz, 1H), 8.19 - 8.24 (m, 1H), 8.43 - 8.48 (m, 1H), 9.12 (d, $J=8.92$ Hz, 1H). MS (ESI) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 485.15.

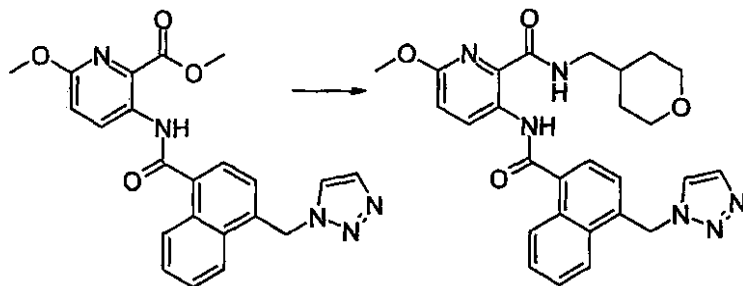
20

【0 4 5 4】

実施例 205

6 - メトキシ - 3 - [(4 - [1,2,3]トリアゾール - 1 - イルメチル - ナフタレン - 1 - カルボニル) - アミノ] - ピリジン - 2 - カルボン酸(テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル) - アミド (IUPAC 名称)

【化 3 3 5】



30

DMF (3 ml)中の6 - メトキシ - 3 - [(4 - [1,2,3]トリアゾール - 1 - イルメチル - ナフタレン - 1 - カルボニル) - アミノ] - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (0.5 g, 1.2 mmol)および4 - テトラヒドロピランメチルアミン(0.395 g, 3.42 mmol)の溶液を、80 で3時間加熱した。この溶液を減圧下で蒸発させた。残留物をアセトニトリルおよび酢酸アンモニウム緩衝液(20:80 ~ 90:10)を用いた分取HPLCにより精製し、表題化合物を得た(473 mg, 79%)。

40

^1H -NMR (300 MHz、 CDCl_3): 1.30 - 1.41 (m, 2H), 1.60 - 1.70 (m, 2H), 1.80 - 1.94 (m, 1H), 3.26 - 3.43 (m, 4H), 3.96 (s, 3H), 3.96 - 4.02 (m, 2H), 6.06 (s, 2H), 7.04 (d, $J=9.23$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J=0.84$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=7.22$ Hz, 1H), 7.54 - 7.64 (m, 2H), 7.69 (d, $J=0.84$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J=7.21$ Hz, 1H), 7.96 - 8.04 (m, 1H), 8.27 (t, $J=6.21$ Hz, 1H), 8.51 - 8.59 (m, 1H), 9.33 (d, $J=9.07$ Hz, 1H), 12.55 (s, 1H). MS (ESI) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 501.12.

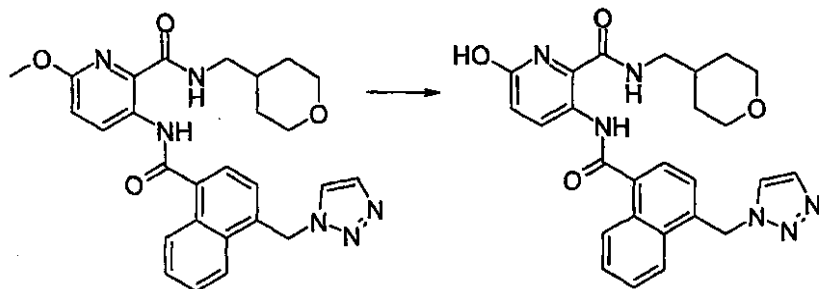
【0 4 5 5】

実施例 206

50

6 - ヒドロキシ - 3 - [(4 - [1,2,3]トリアゾール - 1 - イルメチル - ナフタレン - 1 - カルボニル) - アミノ] - ピリジン - 2 - カルボン酸(テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル) - アミド (IUPAC 名称)

【化 3 3 6】



10

上記化合物を、6 - ヒドロキシ - 3 - [(4 - [1,2,3]トリアゾール - 1 - イルメチル - ナフタレン - 1 - カルボニル) - アミノ] - ピリジン - 2 - カルボン酸シクロヘキシルメチル - アミドの手順に従って、80%の単離された収率で製造した。

^1H - NMR (300 MHz, CD_3OD): 1.22 - 1.40 (m, 2H), 1.57 - 1.69 (m, 2H), 1.74 - 1.92 (m, 1H), 3.20 - 3.42 (m, 4H), 3.85 - 3.96 (m, 2H), 6.20 (s, 2H), 6.96 (d, $J=9.07$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J=7.39$ Hz, 1H), 7.58 - 7.69 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.85 (d, $J=7.22$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.18 - 8.27 (m, 1H), 8.41 - 8.50 (m, 1H), 9.12 (d, $J=9.07$ Hz, 1H). MS (ESI) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 487.12.

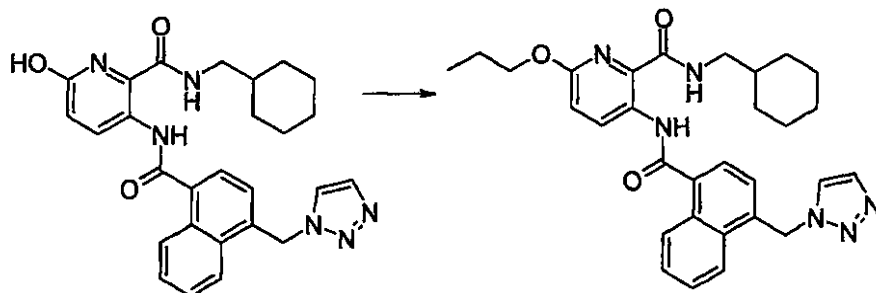
20

【 0 4 5 6 】

実施例 207

6 - プロポキシ - 3 - [(4 - [1,2,3]トリアゾール - 1 - イルメチル - ナフタレン - 1 - カルボニル) - アミノ] - ピリジン - 2 - カルボン酸シクロヘキシルメチル - アミド (IUPAC 名称)

【化 3 3 7】



30

6 - ヒドロキシ - 3 - [(4 - [1,2,3]トリアゾール - 1 - イルメチル - ナフタレン - 1 - カルボニル) - アミノ] - ピリジン - 2 - カルボン酸シクロヘキシルメチル - アミド (7 mg, 0.014 mmol)、炭酸銀 (50 mg, 0.18 mmol) およびアセトニトリル (1.5 ml) 中の 1 - ヨードプロパン 4 滴の混合物を、1 時間還流した。ジクロロメタンおよび水を室温で添加した。有機層を分離し、 NaHCO_3 (水性、飽和)、水、ブラインで洗浄し、乾燥させ、そして減圧下で蒸発させた。残留物を溶出剤として $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (100:2.5) を用いたシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を得た (4.5 mg, 59%)。

40

^1H - NMR (500 MHz, CDCl_3): 0.93 - 1.04 (m, 2H), 1.07 (t, $J=7.51$ Hz, 3H), 1.11 - 1.32 (m, 3H), 1.52 - 1.62 (m, 1H), 1.64 - 1.80 (m, 6H), 1.81 - 1.90 (m, 2H), 3.24 (t, $J=6.58$ Hz, 2H), 4.24 (t, $J=6.57$ Hz, 2H), 6.06 (s, 2H), 7.02 (d, $J=8.92$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J=0.94$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J=7.51$ Hz, 1H), 7.55 - 7.62 (m, 2H), 7.69 (d, $J=0.94$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J=7.04$ Hz, 1H), 8.0 (dd, $J=7.98, 1.41$ Hz, 1H), 8.23 (t, $J=6.11$ Hz, 1H), 8.55 (dd, $J=7.51, 1.87$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J=9.39$ Hz, 1H), 12.63 (s, 1H). MS (ESI) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 527.31.

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 2005/000753

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7: C07D 213/81, C07D 241/24, A61K 31/44, A61K 31/4965
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)

IPC7: C07D, A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

SE,DK,FI,NO classes as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-INTERNAL, WPI DATA, PAJ, 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.
X	WO 02070483 A1 (E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY), 12 Sept 2002 (12.09.2002), pages 187-190, compounds D1-D6, D9, E1-E4, F1-F6, G1 --	1-3,7-9
X	EP 0054132 A1 (DR. KARL THOMAE GMBH), 23 June 1982 (23.06.1982), example D b), page 18 --	1
X	STNInternational, File CAPLUS, CAPLUS accession no. 1968:29670, Document no. 68:29670, Ismail, A. G. et al: "Synthesis of pyrido(4,3-d) pyrimidin-4(3H)-ones from 4-aminonicotinic acid", & Journal of the Chemical Society (Section) C: Organic (1967), (24), 2613-17, RN 16952-44-6 --	1-3,7-9

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 Sept 2005

Date of mailing of the international search report

21-09-2005

Name and mailing address of the ISA/

Swedish Patent Office

Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM

Facsimile No. +46 8 656 02 86

Authorized officer

Solveig Gustavsson/EO

Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 2005/000753

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WD 2004029026 A1 (GLAXO GROUP LIMITED), 8 April 2004 (08.04.2004) -----	1-7, 21-22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2005/000753

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

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

1. ☒ Claims Nos.: 18-20
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 18-20 relate to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy /Rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been executed for these claims, based on the alleged effects of the compounds.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 2005/000753

WO	02070483	A1	12/09/2002	BR	0207996 A	02/03/2004
				CA	2437840 A	12/09/2002
				CN	1494530 A	05/05/2004
				EP	1373210 A	02/01/2004
				HU	0303183 A	29/12/2003
				IL	156994 D	00/00/0000
				JP	2004521924 T	22/07/2004
				MX	PA03007935 A	04/12/2003
				PL	364660 A	13/12/2004
				ZA	200305582 A	19/07/2004
<hr/>						
EP	0054132	A1	23/06/1982	SE	0054132 T3	
				AR	227567 A	15/11/1982
				AT	9797 T	15/10/1984
				AU	543568 B	26/04/1985
				AU	7847381 A	17/06/1982
				CA	1217767 A	07/02/1987
				CS	227024 B	16/04/1984
				DD	208151 A	28/03/1984
				DE	3046871 A	22/07/1982
				DE	3166627 D	00/00/0000
				DK	525481 A	13/06/1982
				ES	507761 A	01/09/1982
				ES	511835 A	16/02/1983
				ES	8207156 A	01/12/1982
				ES	8304096 A	16/05/1983
				FI	813971 A	13/06/1982
				GB	2090249 A,B	07/07/1982
				GR	76952 A	04/09/1984
				HU	187384 B	28/12/1985
				IL	64504 A	28/02/1985
				JP	57123170 A	31/07/1982
				MY	56287 A	31/12/1987
				NO	814239 A	14/06/1982
				NZ	199254 A	28/02/1985
				PH	18930 A	11/11/1985
				PL	135330 B	31/10/1985
				PL	234175 A	16/08/1982
				PT	74116 A,B	01/01/1982
				SU	1056900 A	23/11/1983
				US	4379788 A	12/04/1983
				YU	290481 A	31/10/1984
				ZA	8108609 A	31/08/1983
				DE	3115447 A	30/12/1982
<hr/>						
WO	2004029026	A1	08/04/2004	AU	2003268907 A	00/00/0000
				BR	0314635 A	02/08/2005
				CA	2500231 A	08/04/2004
				EP	1565442 A	24/08/2005
				GB	0222493 D	00/00/0000

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 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/12	
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
C 0 7 D 405/14 (2006.01)	C 0 7 D 405/14	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
C 0 7 D 241/30 (2006.01)	C 0 7 D 241/30	
A 6 1 K 31/495 (2006.01)	A 6 1 K 31/495	
C 0 7 D 403/12 (2006.01)	C 0 7 D 403/12	
A 6 1 K 31/443 (2006.01)	A 6 1 K 31/443	
C 0 7 D 413/12 (2006.01)	C 0 7 D 413/12	
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/444	
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/14	
C 0 7 D 409/14 (2006.01)	C 0 7 D 409/14	
A 6 1 K 31/4436 (2006.01)	A 6 1 K 31/4436	
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 1
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	A 6 1 K 31/437	
C 0 7 D 413/14 (2006.01)	C 0 7 D 413/14	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	

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

(72)発明者 コスラート・アミン

スウェーデン国 S - 4 3 1 8 3 メルンダール・アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・メルンダール

(72)発明者 ヨハン・ブルードデファルク

スウェーデン国 S - 4 3 1 8 3 メルンダール・アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・メルンダール

(72)発明者 エレン・デフォーセ

カナダ国ケベック H 4 S 1 Z 9 . モントリオール・サンローラン・フレデリック・バンティング 7 1 7 1 . アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・モントリオール

(72)発明者 エマ・エーヴァートソン

スウェーデン国 S - 4 3 1 8 3 メルンダール・アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・メル

ンダール

(72)発明者 ジーピン・リウー

カナダ国ケベックH 4 S 1 Z 9 . モントリオール . サンローラン . フレデリック - バンティング
7 1 7 1 . アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・モントリオール

(72)発明者 クレア・ミルバーン

アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 1 3 6 2 . サウザンドオークス . ディーアフィールドストリー
ト 1 9 2 2

(72)発明者 カロリーナ・ニルソン

スウェーデン国 S - 4 3 1 8 3 メルンダール . アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・メル
ンダール

(72)発明者 マクシム・トラーンブレイ

カナダ国ケベックH 4 S 1 Z 9 . モントリオール . サンローラン . フレデリック - バンティング
7 1 7 1 . アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・モントリオール

(72)発明者 クリストファー・ウォールボール

カナダ国ケベックH 4 S 1 Z 9 . モントリオール . サンローラン . フレデリック - バンティング
7 1 7 1 . アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・モントリオール

(72)発明者 チョン・ヨン・ウェイ

カナダ国ケベックH 4 S 1 Z 9 . モントリオール . サンローラン . フレデリック - バンティング
7 1 7 1 . アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・モントリオール

(72)発明者 ホワ・ヤン

カナダ国ケベックH 4 S 1 Z 9 . モントリオール . サンローラン . フレデリック - バンティング
7 1 7 1 . アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・モントリオール

F ターム(参考) 4C055 AA01 BA02 BA06 BA58 BB03 CA02 CA53 CB04 DA01

4C063 AA01 AA03 BB09 CC11 CC14 CC34 CC42 CC54 CC73 CC78

CC82 CC92 DD10 DD11 DD34 EE01

4C065 AA01 AA04 BB03 CC01 DD04 EE02 HH01 JJ01 KK01 LL03

PP03 PP07 PP12

4C086 AA01 AA02 AA03 BA02 BC17 BC38 BC46 BC47 BC60 BC69

BC73 CB05 GA03 GA07 GA08 GA09 MA01 MA04 NA14 ZA02

ZA05 ZA08 ZA16 ZA36 ZA66 ZB26 ZC42