

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7700047号

(P7700047)

(45)発行日 令和7年6月30日(2025.6.30)

(24)登録日 令和7年6月20日(2025.6.20)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 213/36 (2006.01)

C 0 7 D 213/36

C 0 7 D 213/54 (2006.01)

C 0 7 D 213/54

C 0 7 D 213/61 (2006.01)

C 0 7 D 213/61

C 0 7 D 213/72 (2006.01)

C 0 7 D 213/72

C 0 7 D 213/73 (2006.01)

C 0 7 D 213/73

請求項の数 5 (全151頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-564049(P2021-564049)

(86)(22)出願日 令和2年12月11日(2020.12.11)

(86)国際出願番号 PCT/JP2020/046201

(87)国際公開番号 WO2021/117846

(87)国際公開日 令和3年6月17日(2021.6.17)

審査請求日 令和5年12月8日(2023.12.8)

(31)優先権主張番号 特願2019-224959(P2019-224959)

(32)優先日 令和1年12月13日(2019.12.13)

(33)優先権主張国・地域又は機関

日本国(JP)

(73)特許権者 000004156

日本新薬株式会社

京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町1

4番地

(74)代理人 110000796

弁理士法人三枝国際特許事務所

(72)発明者 浅田 純司

京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町1

4番地 日本新薬株式会社内

(72)発明者 春田 剛位

京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町1

4番地 日本新薬株式会社内

(72)発明者 薬師寺 宏幸

京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町1

4番地 日本新薬株式会社内

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 P D G F 受容体キナーゼ阻害剤としての化合物および組成物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の(1)～(207)からなる群から選択される化合物若しくはその薬学的に許容される塩、またはその溶媒和物。

(1) 2-(シクロプロピルアミノ)-N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド、

(2) N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)-5-フェニルピリジン-3-カルボキサミド、

(3) 2-(シクロプロピルメチル)-N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド、

(4) 5-(シクロプロピルアミノ)-N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、

(5) N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)-2-フェニル-1,3-オキサゾール-5-カルボキサミド、

(6) N-(5-{[(1S)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)-5-フェニルピリジン-3-カルボキサミド、

(7) N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)-5-[(プロパン-2-イル)オキシ]ピリジン-3-カルボ

キサミド、

(8) 2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)-1, 3-チアゾール-5-カルボキサミド、

(9) 5-(4-クロロフェニル)-N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、

(10) N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)-2-プロピル-1, 3-チアゾール-5-カルボキサミド、

(11) 5-(3-クロロフェニル)-N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、

(12) N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)-5-(2-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、

(13) 5-(2-クロロフェニル)-N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、

(14) N-(5-{[(2S)-1-ヒドロキシペンタン-2-イル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)-5-フェニルピリジン-3-カルボキサミド、

(15) 5-[(E)-2-シクロプロピルエテニル]-N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、

(16) 5-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、

(17) 5-[シクロプロピル(メチル)アミノ]-N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、

(18) N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)-5-(4-メトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、

(19) 5-(4-フルオロフェニル)-N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、

(20) 5-(3-フルオロフェニル)-N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、

(21) N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリジン-3-カルボキサミド、

(22) N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)-5-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリジン-3-カルボキサミド、

(23) N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)-5-(2-メチルプロパ-1-エン-1-イル)ピリジン-3-カルボキサミド、

(24) 5-(シクロプロピルメトキシ)-N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、

(25) 2-[(3, 3-ジフルオロシクロブチル)アミノ]-N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)-1, 3-チアゾール-5-カルボキサミド、

(26) 2-[(2-シクロプロピルエチル)アミノ]-N-(5-{[(1S, 2S)

10

20

30

40

50

－２－ヒドロキシシクロヘキシル] カルバモイル} －２－メチルフェニル) －１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、

(２７) N－(５－{ [(１Ｓ，２Ｓ) －２－ヒドロキシシクロヘキシル] カルバモイル} －２－メチルフェニル) －２－[(プロパン－２－イル) アミノ] －１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、

(２８) ５－[(４，４－ジフルオロシクロヘキシル) オキシ] －N－(５－{ [(１Ｓ，２Ｓ) －２－ヒドロキシシクロヘキシル] カルバモイル} －２－メチルフェニル) ピリジン－３－カルボキサミド、

(２９) ５－(２－フルオロフェニル) －N－(５－{ [(１Ｓ，２Ｓ) －２－ヒドロキシシクロヘキシル] カルバモイル} －２－メチルフェニル) ピリジン－３－カルボキサミド、

10

(３０) ５－(２，３－ジフルオロフェニル) －N－(５－{ [(１Ｓ，２Ｓ) －２－ヒドロキシシクロヘキシル] カルバモイル} －２－メチルフェニル) ピリジン－３－カルボキサミド、

(３１) ５－(２，４－ジフルオロフェニル) －N－(５－{ [(１Ｓ，２Ｓ) －２－ヒドロキシシクロヘキシル] カルバモイル} －２－メチルフェニル) ピリジン－３－カルボキサミド、

(３２) ５－(３，５－ジフルオロフェニル) －N－(５－{ [(１Ｓ，２Ｓ) －２－ヒドロキシシクロヘキシル] カルバモイル} －２－メチルフェニル) ピリジン－３－カルボキサミド、

20

(３３) ５－(２－フルオロ－４－メトキシフェニル) －N－(５－{ [(１Ｓ，２Ｓ) －２－ヒドロキシシクロヘキシル] カルバモイル} －２－メチルフェニル) ピリジン－３－カルボキサミド、

(３４) N－(５－{ [(１Ｓ，２Ｓ) －２－ヒドロキシシクロヘキシル] カルバモイル} －２－メチルフェニル) －５－[３－(トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリジン－３－カルボキサミド、

(３５) N－(５－{ [(１Ｓ，２Ｓ) －２－ヒドロキシシクロヘキシル] カルバモイル} －２－メチルフェニル) －５－[２－(トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリジン－３－カルボキサミド、

(３６) ５－[２－フルオロ－４－(トリフルオロメチル) フェニル] －N－(５－{ [(１Ｓ，２Ｓ) －２－ヒドロキシシクロヘキシル] カルバモイル} －２－メチルフェニル) ピリジン－３－カルボキサミド、

30

(３７) ５－(２，６－ジフルオロフェニル) －N－(５－{ [(１Ｓ，２Ｓ) －２－ヒドロキシシクロヘキシル] カルバモイル} －２－メチルフェニル) ピリジン－３－カルボキサミド、

(３８) ２－(tert-ブチルアミノ) －N－(５－{ [(１Ｓ，２Ｓ) －２－ヒドロキシシクロヘキシル] カルバモイル} －２－メチルフェニル) －１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、

(３９) N－(５－{ [(１Ｓ，２Ｓ) －２－ヒドロキシシクロヘキシル] カルバモイル} －２－メチルフェニル) －２－[(１－メチルシクロプロピル) アミノ] －１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、

40

(４０) N－(５－{ [(１Ｓ，２Ｓ) －２－ヒドロキシシクロヘキシル] カルバモイル} －２－メチルフェニル) －２－[(１－メチルシクロブチル) アミノ] －１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、

(４１) ２－[(２，２－ジメチルプロピル) アミノ] －N－(５－{ [(１Ｓ，２Ｓ) －２－ヒドロキシシクロヘキシル] カルバモイル} －２－メチルフェニル) －１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、

(４２) N－(５－{ [(１Ｓ，２Ｓ) －２－ヒドロキシシクロヘキシル] カルバモイル} －２－メチルフェニル) －５－(３，４，５－トリフルオロフェニル) ピリジン－３－カルボキサミド、

50

(43) 5-(4-シクロプロピルフェニル)-N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、

(44) N-(2-クロロ-5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}フェニル)-5-(シクロプロピルメトキシ)ピリジン-3-カルボキサミド、

(45) N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)イミダゾ[2, 1-b][1, 3]チアゾール-5-カルボキサミド、

(46) 5-(シクロプロピルメトキシ)-N-(3-フルオロ-5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、

10

(47) 5-[(3, 3-ジフルオロシクロブチル)オキシ]-N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、

(48) 2-(シクロプロピルメチル)-N-(3-フルオロ-5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)-1, 3-チアゾール-5-カルボキサミド、

(49) N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)-5-メトキシピリジン-3-カルボキサミド、

20

(50) 5-エトキシ-N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、

(51) N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)-5-[(ピリジン-2-イル)オキシ]ピリジン-3-カルボキサミド、

(52) N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)-5-[(ピリミジン-2-イル)オキシ]ピリジン-3-カルボキサミド、

(53) N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)-5-[(1-メチルシクロプロピル)メトキシ]ピリジン-3-カルボキサミド、

30

(54) 5-[(3, 3-ジフルオロシクロブチル)メトキシ]-N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、

(55) N-(2-クロロ-5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}フェニル)-2-(シクロプロピルメチル)-1, 3-チアゾール-5-カルボキサミド、

(56) 5-(シクロプロピルメトキシ)-N-(2-フルオロ-5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}フェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、

40

(57) 3-[(5-ブロモピリジン-3-イル)エチニル]-4-クロロ-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]ベンズアミド、

(58) 4-クロロ-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-3-[(5-フェニルピリジン-3-イル)エチニル]ベンズアミド、

(59) N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-[(5-メチルピリジン-3-イル)エチニル]ベンズアミド、

(60) N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-[(5-フェニルピリジン-3-イル)エチニル]ベンズアミド、

(61) 3-[(5-ブロモピリジン-3-イル)エチニル]-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド、

50

- (62) N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-{[5-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-3-イル]エチニル}ベンズアミド、
- (63) N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-{[5-(ピラジン-2-イル)ピリジン-3-イル]エチニル}ベンズアミド、
- (64) 4-クロロ-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-3-{[5-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-3-イル]エチニル}ベンズアミド、
- (65) 3-[(6-アミノピリジン-3-イル)エチニル]-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド、
- (66) 3-[(2, 3'-ビピリジン)-5'-イル]エチニル]-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド、 10
- (67) 3-[(5-シクロプロピルピリジン-3-イル)エチニル]-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド、
- (68) 3-[(6-シクロプロピルピラジン-2-イル)エチニル]-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド、
- (69) 3-{[6-(2-フルオロフェニル)ピラジン-2-イル]エチニル}-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド、
- (70) 3-{[6-(3-フルオロフェニル)ピラジン-2-イル]エチニル}-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド、
- (71) 3-{[6-(4-フルオロフェニル)ピラジン-2-イル]エチニル}-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド、 20
- (72) 3-({6-[(シクロプロピルメチル)アミノ]ピラジン-2-イル}エチニル)-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド、
- (73) 5-[(5-シクロプロピルピリジン-3-イル)エチニル]-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-6-メチルピリジン-3-カルボキサミド、
- (74) 3-[(6-ブromoピラジン-2-イル)エチニル]-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド、
- (75) N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-[(6-フェニルピラジン-2-イル)エチニル]ベンズアミド、
- (76) 3-[(5-ブromoピリジン-3-イル)エチニル]-N-[(1S, 2S)-1, 3-ジヒドロキシ-1-フェニルプロパン-2-イル]-4-メチルベンズアミド、 30
- (77) N1-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-N3-(5-フェニルピリジン-3-イル)ベンゼン-1, 3-ジカルボキサミド、
- (78) N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-{[2-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル]アミノ}ベンズアミド、
- (79) N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-3-{[2-(イソキノリン-4-イル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-4-メチルベンズアミド、
- (80) N-[(1S, 2S)-1, 3-ジヒドロキシ-1-フェニルプロパン-2-イル]-3-{[2-(イソキノリン-4-イル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-4-メチルベンズアミド、 40
- (81) 3-[(2, 3'-ビピリジン)-6-イル]アミノ]-5-フルオロ-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド、
- (82) N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-{[2-(メチルアミノ)キナゾリン-5-イル]アミノ}ベンズアミド、
- (83) 3-(2-アミノ-7, 8-ジヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-6(5H)-イル)-N-[(1S, 2S)-1, 3-ジヒドロキシ-1-フェニルプロパン-2-イル]-4-メチルベンズアミド、
- (84) N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-{[(1S)-1-(5-フェニルピリジン-3-イル)エチル]アミノ}ベンズアミド、
- (85) 3-{[(1S)-1-[(3, 3'-ビピリジン)-5-イル]エチル]アミノ} 50

- } - N - [(1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] - 4 - メチルベンズアミド、
 (8 6) N - [(1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] - 4 - メチル - 3 - ({ (1 S) - 1 - [5 - (フェニルエチニル) ピリジン - 3 - イル] エチル } アミノ) ベンズアミド、
 (8 7) 3 - { [(1 S) - 1 - ([3 , 4 ' - ビピリジン] - 5 - イル) エチル] アミノ } - N - [(1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] - 4 - メチルベンズアミド、
 (8 8) N - [(1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] - 4 - メチル - 3 - ({ (1 S) - 1 - [5 - (ピリミジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル] エチル } アミノ) ベンズアミド、
 (8 9) 3 - { [(1 S) - 1 - ([2 , 3 ' - ビピリジン] - 5 ' - イル) エチル] アミノ } - N - [(1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] - 4 - メチルベンズアミド、
 (9 0) 3 - { [(1 S) - 1 - ([3 , 3 ' - ビピリジン] - 5 - イル) エチル] アミノ } - 4 - クロロ - N - [(1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] ベンズアミド、
 (9 1) 3 - { [(5 - ブロモピリジン - 3 - イル) メチル] アミノ } - N - [(1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] - 4 - メチルベンズアミド、
 (9 2) N - [(1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] - 4 - メチル - 3 - { [(5 - フェニルピリジン - 3 - イル) メチル] アミノ } ベンズアミド、
 (9 3) 3 - { [([3 , 3 ' - ビピリジン] - 5 - イル) メチル] アミノ } - N - [(1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] - 4 - メチルベンズアミド、
 (9 4) 3 - ({ [5 - (シクロプロピルエチニル) ピリジン - 3 - イル] メチル } アミノ) - N - [(1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] - 4 - メチルベンズアミド、
 (9 5) N - [(1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] - 4 - メチル - 3 - ({ [5 - (ピリミジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル] メチル } アミノ) ベンズアミド、
 (9 6) N - [(1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] - 4 - メチル - 3 - { [(キノリン - 3 - イル) メチル] アミノ } ベンズアミド、
 (9 7) N - [(1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] - 3 - [({ 5 - [(1 - ヒドロキシシクロプロピル) エチニル] ピリジン - 3 - イル } メチル) アミノ] - 4 - メチルベンズアミド、
 (9 8) 3 - [({ 5 - [4 - (2 - アミノプロパン - 2 - イル) フェニル] ピリジン - 3 - イル } メチル) アミノ] - N - [(1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] - 4 - メチルベンズアミド、
 (9 9) 3 - ({ [5 - (4 - アミノフェニル) ピリジン - 3 - イル] メチル } アミノ) - N - [(1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] - 4 - メチルベンズアミド、
 (1 0 0) 3 - ({ [5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) ピリジン - 3 - イル] メチル } アミノ) - N - [(1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] - 4 - メチルベンズアミド、
 (1 0 1) N - [(1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] - 4 - メチル - 3 - { [(6 - フェニルピラジン - 2 - イル) メチル] アミノ } ベンズアミド、
 (1 0 2) N - [(1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] - 4 - メチル - 3 - ({ [5 - (チオフェン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル] メチル } アミノ) ベンズアミド、
 (1 0 3) N - [(1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] - 4 - メチル - 3 - ({ [5 - (チオフェン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル] メチル } アミノ) ベンズアミド、
 (1 0 4) 4 - クロロ - N - [(1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] - 3 - ({ [5 - (ピリミジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル] メチル } アミノ) ベンズアミド、
 (1 0 5) N - [(1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] - 4 - メチル - 3 -

10

20

30

40

50

{ [(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) メチル] アミノ} ベン
ズアミド、

(106) 3-フルオロ-N- [(1S, 2S) -2-ヒドロキシシクロヘキシル] -4
-メチル-5- ({ [5- (ピリミジン-2-イル) ピリジン-3-イル] メチル} アミ
ノ) ベンズアミド、

(107) 3- ({ [5- (5-フルオロピリミジン-2-イル) ピリジン-3-イル]
メチル} アミノ) -N- [(1S, 2S) -2-ヒドロキシシクロヘキシル] -4-メチ
ルベンズアミド、

(108) N- [(1S, 2S) -2-ヒドロキシシクロヘキシル] -4-メチル-3-
{ [(チエノ [3, 2-b] ピリジン-6-イル) メチル] アミノ} ベンズアミド、

(109) N- [(1S, 2S) -2-ヒドロキシシクロヘキシル] -4-メチル-3-
{ [(1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-イル) メチル] アミノ} ベンズアミ
ド、

(110) N- [(1S, 2S) -2-ヒドロキシシクロヘキシル] -3- { [(イミダ
ゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル) メチル] アミノ} -4-メチルベンズアミド、

(111) N- [(1S, 2S) -2-ヒドロキシシクロヘキシル] -3- ({ [5- (イ
ミダゾ [1, 2-a] ピラジン-6-イル) ピリジン-3-イル] メチル} アミノ) -
4-メチルベンズアミド、

(112) N- [(1S, 2S) -2-ヒドロキシシクロヘキシル] -4-メチル-3-
({ [1- (ピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-4-イル] メチル} アミノ) ベ
ンズアミド、

(113) 3- { [(2-アミノピリミジン-5-イル) メチル] アミノ} -N- [(1
S, 2S) -2-ヒドロキシシクロヘキシル] -4-メチルベンズアミド、

(114) 3- ({ [2- (シクロプロピルアミノ) ピリミジン-5-イル] メチル} ア
ミノ) -N- [(1S, 2S) -2-ヒドロキシシクロヘキシル] -4-メチルベンズア
ミド、

(115) N- [(1S, 2S) -2-ヒドロキシシクロヘキシル] -4-メチル-3-
({ [5- (ピラジン-2-イル) ピリジン-3-イル] メチル} アミノ) ベンズアミド、

(116) 3- { [(6-アセトアミドピリジン-3-イル) メチル] アミノ} -N- [(
1S, 2S) -2-ヒドロキシシクロヘキシル] -4-メチルベンズアミド、

(117) 3- [({ 6- [(シクロプロピルメチル) アミノ] ピリジン-3-イル} メ
チル) アミノ] -N- [(1S, 2S) -2-ヒドロキシシクロヘキシル] -4-メチル
ベンズアミド、

(118) 3- { [([2, 2'-ビピリジン] -5-イル) メチル] アミノ} -N- [(
1S, 2S) -2-ヒドロキシシクロヘキシル] -4-メチルベンズアミド、

(119) N- [(1S, 2S) -2-ヒドロキシシクロヘキシル] -4-メチル-3-
{ [(ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イル) メチル] アミノ} ベンズアミド、

(120) 3- [({ 6- [(シクロプロパンカルボニル) アミノ] ピリジン-3-イル
} メチル) アミノ] -N- [(1S, 2S) -2-ヒドロキシシクロヘキシル] -4-メ
チルベンズアミド、

(121) N- [(1S, 2S) -2-ヒドロキシシクロヘキシル] -4-メチル-3-
{ [(2-フェニルピリミジン-5-イル) メチル] アミノ} ベンズアミド、

(122) N- [(1S, 2S) -2-ヒドロキシシクロヘキシル] -4-メチル-3-
({ [6- (1H-ピラゾール-1-イル) ピリジン-3-イル] メチル} アミノ) ベ
ンズアミド、

(123) N- [(1S, 2S) -2-ヒドロキシシクロヘキシル] -6-メチル-5-
{ [(ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) メチル] アミノ} ピリジン-3-カ
ルボキサミド、

(124) メチル { 5- [(5- { [(1S, 2S) -2-ヒドロキシシクロヘキシル
] カルバモイル} -2-メチルアニリノ) メチル] ピリジン-2-イル} カーバメート、

10

20

30

40

50

(125) N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-[({6-[(オキサ-4-イル)アミノ]ピリジン-3-イル}メチル)アミノ]ベンズアミド、

(126) N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-[({2-[(ピリジン-2-イル)アミノ]ピリミジン-5-イル}メチル)アミノ]ベンズアミド、

(127) N-{5-[(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルアニリノ)メチル]ピリジン-2-イル}モルホリン-4-カルボキサミド、

(128) N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-3-({[2-(4-メトキシフェニル)ピリミジン-5-イル]メチル}アミノ)-4-メチルベンズアミド、

10

(129) N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-{[(6-{[(ピリジン-3-イル)カルバモイル]アミノ}ピリジン-3-イル)メチル]アミノ}ベンズアミド、

(130) 3-({[6-(シクロブチルアミノ)ピリジン-3-イル]メチル}アミノ)-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド

(131) 3-{[(5-アミノピラジン-2-イル)メチル]アミノ}-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド、

(132) N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-[({2-[(オキサ-4-イル)アミノ]ピリミジン-5-イル}メチル)アミノ]ベンズアミド、

20

(133) 3-{[(6-{[シクロプロピル(メチル)カルバモイル]アミノ}ピリジン-3-イル)メチル]アミノ}-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド、

(134) N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-[({6-[(プロパン-2-イル)アミノ]ピリジン-3-イル}メチル)アミノ]ベンズアミド、

(135) N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-{[(2-{[(3R)-オキサラン-3-イル]アミノ}ピリミジン-5-イル)メチル]アミノ}ベンズアミド、

30

(136) N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-{[(2-{[(3S)-オキサラン-3-イル]アミノ}ピリミジン-5-イル)メチル]アミノ}ベンズアミド

(137) N-{5-[(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルアニリノ)メチル]ピリジン-2-イル}オキサ-4-カルボキサミド、

(138) N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-3-{[(6-{[(1r, 3r)-3-メトキシシクロブタン-1-カルボニル]アミノ}ピリジン-3-イル)メチル]アミノ}-4-メチルベンズアミド、

40

(139) N-{5-[(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルアニリノ)メチル]ピリジン-2-イル}オキサラン-3-カルボキサミド、

(140) N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-({[6-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル]メチル}アミノ)ベンズアミド、

(141) N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-[({6-[(オキセタン-3-イル)アミノ]ピリジン-3-イル}メチル)アミノ]ベンズアミド、

(142) 3-{[(2-アミノピリミジン-5-イル)メチル]アミノ}-4-クロロ

50

-N- [(1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] ベンズアミド、
 (143) 3- { [(2-アミノピリジン-5-イル) メチル] アミノ} - 5-フルオ
 ロ-N- [(1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] - 4-メチルベンズアミド、
 (144) 3- { [(3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサ
 ジン-7-イル) メチル] アミノ} -N- [(1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキ
 シル] - 4-メチルベンズアミド、
 (145) N- [(1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] - 4-メチル-3-
 ({ [5-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル] メチル
 } アミノ) ベンズアミド、
 (146) 3- { [([3, 3'-ビピリジン] -5-イル) アミノ] メチル} -N- [(10
 1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] - 4-メチルベンズアミド、
 (147) N- [(1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] - 4-メチル-3-
 ({ [5-(ピリジン-2-イル) ピリジン-3-イル] アミノ} メチル) ベンズアミ
 ド、
 (148) 3- { [([2, 3'-ビピリジン] -5'-イル) アミノ] メチル} -N- [(10
 1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] - 4-メチルベンズアミド、
 (149) N- [(1R, 2R) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] - 4-メチル-3-
 ({ [5-(ピリジン-2-イル) ピリジン-3-イル] アミノ} メチル) ベンズアミ
 ド、
 (150) N- [(1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] - 3- ({ [5- (20
 ピリジン-2-イル) ピリジン-3-イル] アミノ} メチル) ベンズアミド、
 (151) 4-フルオロ-N- [(1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] - 3-
 ({ [5-(ピリジン-2-イル) ピリジン-3-イル] アミノ} メチル) ベンズア
 ミド、
 (152) 3- { [(5-ブロモピリジン-3-イル) アミノ] メチル} -N- [(1S
 , 2S) - 1, 3-ジヒドロキシ-1-フェニルプロパン-2-イル] - 4-メチルベン
 ズアミド、
 (153) N- [(1S, 2S) - 1, 3-ジヒドロキシ-1-フェニルプロパン-2-
 イル] - 4-メチル-3- { [(5-フェニルピリジン-3-イル) アミノ] メチル} ベ
 ンズアミド、
 (154) 3- { [(5-シクロプロピルピリジン-3-イル) アミノ] メチル} -N-
 [(1S, 2S) - 1, 3-ジヒドロキシ-1-フェニルプロパン-2-イル] - 4-メ
 チルベンズアミド、
 (155) 3- { [([2, 3'-ビピリジン] -5'-イル) アミノ] メチル} -N- [(30
 1S, 2S) - 1, 3-ジヒドロキシ-1-フェニルプロパン-2-イル] - 4-メチ
 ルベンズアミド、
 (156) N- [(1S, 2S) - 1, 3-ジヒドロキシ-1-フェニルプロパン-2-
 イル] - 4-メチル-3- { [(6-フェニルピラジン-2-イル) アミノ] メチル} ベ
 ンズアミド、
 (157) 5- ({ [5-(シクロプロピルエチニル) ピリジン-3-イル] アミノ} メ
 チル) -N- [(1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] - 6-メチルピリジン
 -3-カルボキサミド、
 (158) N- [3- ({ [6-(3, 4-ジメトキシフェニル) ピラジン-2-イル]
 アミノ} メチル) フェニル] -N'- [(1R, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル]
 ウレア、
 (159) N- [(1R, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] -N'- [3- ({ [40
 5-(ピリジン-2-イル) ピリジン-3-イル] アミノ} メチル) フェニル] ウレア
 (160) N- [2-フルオロ-5- ({ [5-(ピリジン-2-イル) ピリジン-3
 -イル] アミノ} メチル) フェニル] -N'- [(1R, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘ
 キシル] ウレア、

10

20

30

40

50

(161) N- [4-フルオロ-3- ({ [5- (ピリミジン-2-イル) ピリジン-3-イル] アミノ} メチル) フェニル] -N'- [(1R, 2S) -2-ヒドロキシシクロヘキシル] ウレア、

(162) N- [(1R, 2S) -2-ヒドロキシシクロヘキシル] -N'- [4-メチル-3- ({ [5- (ピリミジン-2-イル) ピリジン-3-イル] アミノ} メチル) フェニル] ウレア、

(163) N- [(1R, 2S) -2-ヒドロキシシクロヘキシル] -N'- [2-メチル-5- ({ [5- (ピリミジン-2-イル) ピリジン-3-イル] アミノ} メチル) フェニル] ウレア、

(164) N- [(1S, 2S) -2-ヒドロキシシクロヘキシル] -4-メチル-3- {1- [(6-フェニルピラジン-2-イル) アミノ] エチル} ベンズアミド、

10

(165) 3- [([3, 3'-ビピリジン] -5-イル) メトキシ] -N- [(1S, 2S) -2-ヒドロキシシクロヘキシル] -4-メチルベンズアミド、

(166) N- [(1S, 2S) -2-ヒドロキシシクロヘキシル] -4-メチル-3- { [5- (ピリミジン-2-イル) ピリジン-3-イル] メトキシ} ベンズアミド、

(167) 4-クロロ-N- [(1S, 2S) -2-ヒドロキシシクロヘキシル] -3- { [5- (ピリミジン-2-イル) ピリジン-3-イル] メトキシ} ベンズアミド、

(168) 3- { [([3, 3'-ビピリジン] -5-イル) オキシ] メチル} -N- [(1S, 2S) -2-ヒドロキシシクロヘキシル] -4-メチルベンズアミド、

(169) N- [(1S, 2S) -2-ヒドロキシシクロヘキシル] -4-メチル-3- ({ [5- (ピリミジン-2-イル) ピリジン-3-イル] オキシ} メチル) ベンズアミド、

20

(170) 4-クロロ-N- [(1S, 2S) -2-ヒドロキシシクロヘキシル] -3- ({ [5- (ピリミジン-2-イル) ピリジン-3-イル] オキシ} メチル) ベンズアミド、

(171) N- [(1S, 2S) -2-ヒドロキシシクロヘキシル] -4-メチル-3- {1- [5- (ピリミジン-2-イル) ピリジン-3-イル] エトキシ} ベンズアミド、

(172) N- [(1S, 2S) -2-ヒドロキシシクロヘキシル] -4-メチル-3- [1- (5-フェニルピリジン-3-イル) エトキシ] ベンズアミド、

(173) N- [(1S, 2S) -2-ヒドロキシシクロヘキシル] -4-メチル-3- [(E) -2- (5-フェニルピリジン-3-イル) エテニル] ベンズアミド、

30

(174) N- [(1S, 2S) -2-ヒドロキシシクロヘキシル] -4-メチル-3- [2- (5-フェニルピリジン-3-イル) エチル] ベンズアミド、

(175) N- [(1S, 2S) -2-ヒドロキシシクロヘキシル] -4-メチル-3- { [メチル (5-フェニルピリジン-3-イル) アミノ] メチル} ベンズアミド、

(176) 3- { [エチル (5-フェニルピリジン-3-イル) アミノ] メチル} -N- [(1S, 2S) -2-ヒドロキシシクロヘキシル] -4-メチルベンズアミド、

(177) 3- [(Z) -2- ([2, 3'-ビピリジン] -5'-イル) -2-フルオロエテニル] -4-フルオロ-N- [(1S, 2S) -2-ヒドロキシシクロヘキシル] ベンズアミド、

40

(178) 4-フルオロ-3- { (Z) -2-フルオロ-2- [5- (ピリミジン-2-イル) ピリジン-3-イル] エテニル} -N- [(1S, 2S) -2-ヒドロキシシクロヘキシル] ベンズアミド、

(179) 3- [(Z) -2-フルオロ-2- (イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル) エテニル] -N- [(1S, 2S) -2-ヒドロキシシクロヘキシル] -4-メチルベンズアミド、

(180) 5- [(Z) -2- ([2, 3'-ビピリジン] -5'-イル) -2-フルオロエテニル] -N- [(1S, 2S) -2-ヒドロキシシクロヘキシル] -6-メチルピリジン-3-カルボキサミド、

(181) 3- [(Z) -2-フルオロ-2- {5- [(4-メチルピペラジン-1-イ

50

ル) メチル] ピリジン-3-イル} エテニル] -N- [(1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] - 4-メチルベンズアミド、

(182) 3- [(Z) - 2-フルオロ-2- {5- [(モルホリン-4-イル) メチル] ピリジン-3-イル} エテニル] -N- [(1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] - 4-メチルベンズアミド、

(183) 3- [(Z) - 2- {6- [(シクロプロピルメチル) アミノ] ピリジン-3-イル} - 2-フルオロエテニル] -N- [(1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] - 4-メチルベンズアミド、

(184) 4-フルオロ-3- {(Z) - 2-フルオロ-2- [5- (モルホリン-4-イル) ピリジン-3-イル] エテニル} -N- [(1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] ベンズアミド、

10

(185) 4-フルオロ-3- [(Z) - 2-フルオロ-2- {5- [(オキサ-4-イル) アミノ] ピリジン-3-イル} エテニル] -N- [(1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] ベンズアミド、

(186) 4-フルオロ-3- [(Z) - 2-フルオロ-2- {5- [(4-メチルピペラジン-1-イル) メチル] ピリジン-3-イル} エテニル] -N- [(1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] ベンズアミド、

(187) 5- {(Z) - 2- [5- (シクロプロピルメトキシ) ピリジン-3-イル] - 2-フルオロエテニル} -N- [(1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] - 6-メチルピリジン-3-カルボキサミド、

20

(188) 5- {(Z) - 2-フルオロ-2- [5- (モルホリン-4-イル) ピリジン-3-イル] エテニル} -N- [(1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] - 6-メチルピリジン-3-カルボキサミド、

(189) 5- [(Z) - 2- (6-アミノピリジン-3-イル) - 2-フルオロエテニル] -N- [(1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] - 6-メチルピリジン-3-カルボキサミド、

(190) 5- [(Z) - 2- (2-アミノピリミジン-5-イル) - 2-フルオロエテニル] -N- [(1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] - 6-メチルピリジン-3-カルボキサミド、

(191) 3- [(Z) - 2- (6-アミノピリジン-3-イル) - 2-フルオロエテニル] - 4-フルオロ-N- [(1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] ベンズアミド、

30

(192) 3- [(Z) - 2- (2-アミノピリミジン-5-イル) - 2-フルオロエテニル] - 4-フルオロ-N- [(1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] ベンズアミド、

(193) 3- [(Z) - 2-フルオロ-2- {5- [(1-メチルピペラジン-4-イル) アミノ] ピリジン-3-イル} エテニル] -N- [(1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] - 4-メチルベンズアミド、

(194) 3- [(Z) - 2- {5- [(4-エチルピペラジン-1-イル) メチル] ピリジン-3-イル} - 2-フルオロエテニル] -N- [(1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] - 4-メチルベンズアミド、

40

(195) 5- [(Z) - 2-フルオロ-2- {5- [(オキセタン-3-イル) アミノ] ピリジン-3-イル} エテニル] -N- [(1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] - 6-メチルピリジン-3-カルボキサミド、

(196) 4-フルオロ-3- [(Z) - 2-フルオロ-2- {5- [(オキセタン-3-イル) アミノ] ピリジン-3-イル} エテニル] -N- [(1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] ベンズアミド、

(197) 3- [(Z) - 2- (6- { [2- (ジメチルアミノ) エチル] アミノ } ピリジン-3-イル) - 2-フルオロエテニル] -N- [(1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] - 4-メチルベンズアミド、

50

(198) 3-[(Z)-2-(5-{[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ}ピリジン-3-イル)-2-フルオロエテニル]-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド、

(199) 5-[(Z)-2-{6-[(シクロプロピルメチル)アミノ]ピリジン-3-イル}-2-フルオロエテニル]-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-6-メチルピリジン-3-カルボキサミド、

(200) 3-[(Z)-2-フルオロ-2-{5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-3-イル}エテニル]-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]-4-メチルベンズアミド、

(201) 3-[(Z)-2-フルオロ-2-{5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-3-イル}エテニル]-N-(2-ヒドロキシ-3, 3-ジメチルブチル)-4-メチルベンズアミド、

(202) 3-[(Z)-2-{2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]ピリミジン-5-イル}-2-フルオロエテニル]-4-フルオロ-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]ベンズアミド、

(203) 3-{(Z)-2-[2-(シクロプロピルアミノ)ピリミジン-5-イル]-2-フルオロエテニル}-4-フルオロ-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]ベンズアミド、

(204) 3-[(Z)-2-(2-アミノ-4-メチルピリミジン-5-イル)-2-フルオロエテニル]-4-フルオロ-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]ベンズアミド、

(205) 4-フルオロ-3-{(Z)-2-フルオロ-2-[2-(メチルアミノ)ピリミジン-5-イル]エテニル}-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]ベンズアミド、

(206) 3-[(Z)-2-(5-アミノピラジン-2-イル)-2-フルオロエテニル]-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド、

(207) 4-フルオロ-3-[(Z)-2-フルオロ-2-(5-フルオロピリジン-3-イル)エテニル]-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]ベンズアミド。

【請求項2】

以下の(1)～(15)からなる群から選択される化合物若しくはその薬学的に許容される塩、またはその溶媒和物。

(1) 2-(シクロプロピルメチル)-N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)-1, 3-チアゾール-5-カルボキサミド、

(2) 5-[シクロプロピル(メチル)アミノ]-N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、

(3) 5-(3-フルオロフェニル)-N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、

(4) 5-(シクロプロピルメトキシ)-N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、

(5) 5-エトキシ-N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、

(6) 3-{[(2-アミノピリミジン-5-イル)メチル]アミノ}-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド、

(7) N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-{[(ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-イル)メチル]アミノ}ベンズアミド、

10

20

30

40

50

(8) N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-[(2-[(オキサソ-4-イル)アミノ]ピリミジン-5-イル)メチル)アミノ]ベンズアミド、

(9) N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-([6-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)アミノ]ベンズアミド、

(10) 3-{[(2, 3'-ビピリジン)-5'-イル)アミノ]メチル}-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド、

(11) 5-[(Z)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-フルオロエテニル]-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-6-メチルピリジン-3-カルボキサミド、

(12) 3-[(Z)-2-{5-[(4-エチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-3-イル}-2-フルオロエテニル]-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド、

(13) 4-フルオロ-3-{(Z)-2-フルオロ-2-[2-(メチルアミノ)ピリミジン-5-イル]エテニル}-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]ベンズアミド、

(14) 3-[(Z)-2-(5-アミノピラジン-2-イル)-2-フルオロエテニル]-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド、

(15) 4-フルオロ-3-[(Z)-2-フルオロ-2-(5-フルオロピリジン-3-イル)エテニル]-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]ベンズアミド。

【請求項3】

請求項1又は2に記載する少なくとも1種の化合物若しくはその医薬上許容される塩、またはその溶媒和物を有効成分として含有する医薬組成物。

【請求項4】

請求項1又は2に記載する少なくとも1種の化合物若しくはその医薬上許容される塩、またはその溶媒和物を有効成分として含有するPDGF受容体キナーゼ阻害剤。

【請求項5】

請求項1又は2に記載する少なくとも1種の化合物若しくはその医薬上許容される塩、またはその溶媒和物を有効成分として含有する、PDGF受容体キナーゼが関与する、肺高血圧症、強皮症、喘息、閉塞性細気管支炎、肺線維症、急性骨髄性白血病(Acute myelogenous leukemia, AML)、好酸球増多症候群、Tリンパ芽球性白血病、慢性骨髄単球性白血病(Chronic myelomonocytic leukemia, CMML)、慢性骨髄性白血病(Chronic myelogenous leukemia, CML)、慢性好酸球性白血病、隆起性皮膚線維肉腫、神経膠腫、卵巣がん、血管再狭窄、アテローム性／閉塞性動脈硬化症、モヤモヤ病(特発性ウィリス動脈輪閉塞症)、平滑筋腫、リンパ脈管筋腫症、または加齢黄斑変性症(age-related macular degeneration, AMD)の治療剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規ヘテロ環誘導体を有効成分として含有する、肺高血圧症の予防及び／又は治療剤に関する。

【背景技術】

【0002】

肺動脈性肺高血圧症(pulmonary arterial hypertension, PAH)は、欧米では、肺高血圧症の大規模なシンポジウムが5年ごとに開催されており、2008年のダナポイント会議では、安静時に右心カテーテル検査を用いて実測した肺動脈圧(PAP)の平均値(mean PAP)が25 mmHg以上の場合に肺高血圧

10

20

30

40

50

症と定義され、2013年のニース会議でも引き続きこの定義が採用された。ダナポイント分類では、肺高血圧症を5つの群、すなわち第1群：PAH、第2群：左心性心疾患に伴う肺高血圧症、第3群：肺疾患および／または低酸素血症に伴う肺高血圧症、第4群：慢性血栓塞栓性肺高血圧症（chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH）、第5群：詳細不明な多因子のメカニズムに伴う肺高血圧症に分類した。この基本構造は、再改訂版肺高血圧症臨床分類（ニース分類〔2013年〕）でも維持されている（非特許文献1）。

さらに、第6回 肺高血圧症ワールドシンポジウム（Nice 会議 2018）において最新の肺高血圧症の定義が提案された。その提案の中で、 $24\text{ mmHg} \geq$ 平均肺動脈圧（mPAP） $> 20\text{ mmHg}$ も上記肺高血圧症に含まれると定義している。

【0003】

血小板由来成長因子（Platelet-Derived Growth Factor, PDGF）は、動脈の内側から、筋細胞が増殖できる内膜層への動脈平滑筋細胞の遊走を刺激することができる。PDGFのすべてのイソ型によって誘発される細胞増殖は、PDGF受容体に結合するリガンドによって媒介される。

PDGF受容体は、クラスIIIチロシンキナーゼファミリーに属しており、タイプA（またはタイプアルファ）およびタイプB（またはタイプベータ）と呼ばれる2つの受容体サブタイプからなる。PDGF受容体ファミリーの他のメンバーには、コロニー刺激因子1受容体（Colony stimulating factor 1 receptor, CSF1R）、KITおよびFLT3が含まれる。

KITは、PDGF受容体ファミリーに属するもう1つの受容体チロシンキナーゼであり、通常は造血性前駆細胞、マスト細胞および胚細胞に発現する。KITの発現は、マスト細胞白血病、胚細胞性腫瘍、小細胞肺癌、消化管間質性腫瘍（Gastrointestinal Stromal Tumor, GIST）、急性骨髄性白血病（AML）、神経芽細胞腫、黒色腫、卵巣癌、乳房癌を含めたいくつかのがんに関与していることが知られている（非特許文献1）。

【0004】

イマチニブは、PDGF受容体キナーゼ阻害作用を有し、肺動脈性肺高血圧症を対象にしたP3試験において有効性を示した。しかしながら、骨髄抑制等の副作用により忍容性が不十分であったため承認には至らなかった。

【0005】

特許文献1には、一般式〔1〕の化合物又はその医薬上許容される塩が、PDGF受容体キナーゼ又はPDGF受容体キナーゼ及びKIT阻害剤であることが記載されている。

【0006】

しかしながら、これまでに骨髄抑制作用と、骨髄造血に関与する受容体型チロシンキナーゼであるKITの阻害作用との関連性は知られていなかった。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【文献】WO2013／033620号

【非特許文献】

【0008】

【文献】Smolichら、Blood, 97, 1413-1421.

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明が解決しようとする課題は、有効性と安全性のバランスが優れた肺動脈性肺高血圧症の予防及び／又は治療剤を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0010】

10

20

30

40

50

本発明者らは、骨髄抑制作用と、骨髄造血に關与する受容体型チロシンキナーゼである K I T の阻害作用との關連性を見出した。すなわち、本発明者らは、K I T キナーゼの阻害活性に対し、高い P D G F 受容体キナーゼの阻害活性を有する下記の一般式 [1] で示される化合物もしくはその医薬上許容される塩、またはその溶媒和物（明細書中、本発明化合物と称する場合がある。）が、肺動脈平滑筋細胞に対する増殖抑制作用を示すとともに、赤芽球系コロニーの形成抑制作用が低減されることを見出し、本発明を完成した。

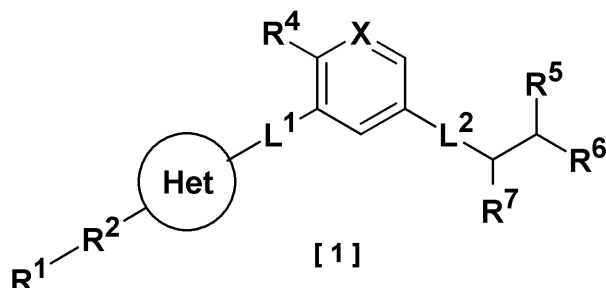
【 0 0 1 1 】

すなわち、本発明は、以下の（項 1）～（項 8）の発明を挙げることができる。

（項 1）

次の式 [1]

【化 1】



〔式中、

R^1 は、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_2 - C_6$ ハロアルキニル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、ヒドロキシ、カルボキシ、アルキルカルボニルオキシ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノアルキル、アルキルカルボニルアミノ、ニトロ、場合により置換されている $C_3 - C_6$ シクロアルキル、場合により置換されている $C_3 - C_6$ シクロアルケニル、場合により置換されているヘテロシクロアルキル、場合により置換されているアリール、または場合により置換されているヘテロアリールであり、

R^2 は、結合手、 $-(CR^aR^b)_m-NR^c-$ 、 $-NR^c-(CR^aR^b)_m-$ 、 $-(CR^aR^b)_m-O-$ 、 $-O-(CR^aR^b)_m-$ 、 $-(CR^aR^b)_m-$ 、 $-NR^c-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^c-CO-NR^c-$ 、 $-CR^a=CR^b-$ 、または $-C\equiv C-$ であり、

R^2 における R^a は、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 - C_6$ アルキル、または $C_1 - C_6$ ハロアルキルであり、

R^2 における R^b は、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 - C_6$ アルキル、または $C_1 - C_6$ ハロアルキルであるか、或いは、

R^2 における R^a と R^b は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 $C=O$ を形成し、

R^2 における R^c は、それぞれ独立して、水素原子、 $C_1 - C_6$ アルキル、または $C_1 - C_6$ ハロアルキルであり、

m は、0 から 3 の整数であり、

Het は、5 員～10 員のヘテロアリールであり、

L^1 は、結合手、 $-(CR^aR^b)_m-NR^c-$ 、 $-NR^c-(CR^aR^b)_m-$ 、 $-(CR^aR^b)_m-O-$ 、 $-O-(CR^aR^b)_m-$ 、 $-(CR^aR^b)_m-$ 、 $-NR^c-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^c-CO-NR^c-$ 、 $-CR^a=CR^b-$ 、または $-C\equiv C-$ であり、ここで、

L^1 における R^a は、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 - C_6$ アルキル、または $C_1 - C_6$ ハロアルキルであり、

L^1 における R^b は、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 - C_6$ アルキル、または $C_1 - C_6$ ハロアルキルであるか、或いは、

10

20

30

40

50

L^1 における R^a と R^b は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 $C=O$ を形成し、そして、

L^1 における R^c は、それぞれ独立して、水素原子、 C_1-C_6 アルキル、若しくは C_1-C_6 ハロアルキルであり、

L^1 における m は、0から3の整数であり、

X は、 N 、または $C-R^3$ であり、

R^3 は、水素原子、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルであり、

R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、メチルであり、

L^2 は、結合手、 $-(CR^aR^b)_m-NR^c-$ 、 $-NR^c-(CR^aR^b)_m-$ 、 $-(CR^aR^b)_m-O-$ 、 $-O-(CR^aR^b)_m-$ 、 $-(CR^aR^b)_m-$ 、 $-NR^c-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^c-CO-NR^c-$ 、 $-CR^a=CR^b-$ 、または $-C\equiv C-$ であり、こ

10

こで、 L^2 における R^a は、水素原子、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルであり、

L^2 における R^b は、水素原子、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルであるか、或いは、

L^2 における R^a と R^b は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 $C=O$ を形成し、

L^2 における R^c はそれぞれ独立して、水素原子、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルであり、

20

L^2 における m は、0から3の整数であり、

R^5 は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ、アミノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルコキシであり、

R^6 は、水素原子、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、または場合により置換されているフェニルであり、

R^7 は、水素原子、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、場合により置換されているフェニル、または場合により置換されている C_3-C_6 シクロアルキルであり、

或いは

30

R^6 と R^7 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 C_3-C_6 シクロアルキル、場合により置換されているアリール、場合により置換されているヘテロアリールを形成する]で表される化合物若しくはその薬学的に許容される塩、またはその溶媒和物。

(項2)

R^1 が、水素原子、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_1-C_6 アルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノアルキル、アルキルカルボニルアミノ、場合により置換されている C_3-C_6 シクロアルキル、場合により置換されているヘテロシクロアルキル、場合により置換されているアリール、または場合により置換されているヘテロアリールであり、

R^2 が、結合手、 $-(CR^aR^b)_m-NR^c-$ 、 $-(CR^aR^b)_m-O-$ 、 $-(CR^aR^b)_m-$ 、 $-NR^c-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^c-CO-NR^c-$ 、 $-CR^a=CR^b-$ 、または $-C\equiv C-$ であり、

40

L^1 が、結合手、 $-(CR^aR^b)_m-NR^c-$ 、 $-NR^c-(CR^aR^b)_m-$ 、 $-(CR^aR^b)_m-O-$ 、 $-O-(CR^aR^b)_m-$ 、 $-(CR^aR^b)_m-$ 、 $-NR^c-$ 、 $-CR^a=CR^b-$ 、または $-C\equiv C-$ であり、

ここで、

L^1 における R^a は、水素原子、ハロゲン原子、または C_1-C_6 アルキルであり、

L^1 における R^b は、水素原子、ハロゲン原子、または C_1-C_6 アルキルであるか、或いは、

L^1 における R^a と L^1 における R^b は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 C

50

= Oを形成し、そして、

L^1 における R^c は、それぞれ独立して、水素原子、 $C_1 - C_6$ アルキル、または $C_1 - C_6$ ハロアルキルであり、

L^1 における m が0から2の整数であり、

X が N 、または $C - R^3$ であり、

R^3 が水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 - C_6$ アルキル、または $C_1 - C_6$ ハロアルキルであり、

R^4 が水素原子、ハロゲン原子、またはメチルであり、

L^2 が $-(CR^aR^b)_m - NR^c -$ 、または $-NR^c - CO - NR^c -$ であり、ここで

L^2 における R^a と R^b は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 $C = O$ を形成し

L^2 における R^c はそれぞれ独立して、水素原子であり、

L^2 における m は1であり、

R^5 がヒドロキシであり、

R^6 が水素原子、 $C_1 - C_6$ アルキル、または場合により置換されているフェニルであり

R^7 が水素原子、 $C_1 - C_6$ アルキル、ヒドロキシアルキル、または場合により置換されているフェニルであり、

或いは

R^6 と R^7 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、または場合により置換されているアリールを形成している、項1に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、またはその溶媒和物。

(項3)

R^1 が水素原子、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ、場合により置換されている $C_3 - C_6$ シクロアルキル、場合により置換されているヘテロシクロアルキル、場合により置換されているアリール、または場合により置換されているヘテロアリールであり、

R^2 が、結合手、 $-(CR^aR^b)_m - O -$ 、 $-(CR^aR^b)_m -$ 、または $-NR^c -$ であり、

L^1 が、 $-(CR^aR^b)_m - NR^c -$ 、 $-NR^c - (CR^aR^b)_m -$ 、または $-CR^a = CR^b -$ であり、

ここで、

L^1 における R^a は、水素原子、またはハロゲン原子であり、

L^1 における R^b は、水素原子であるか、或いは、

L^1 における R^a と R^b は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 $C = O$ を形成し

L^1 における R^c は、それぞれ独立して、水素原子であり、

L^1 における m が0または1であり、

X が N 、または $C - R^3$ であり、

ここで R^3 は水素原子であり、

R^4 がハロゲン原子、またはメチルであり、

L^2 が $-(CR^aR^b)_m - NR^c -$ であり、

ここで L^2 における R^a と R^b は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 $C = O$ を形成し、そして、

L^2 における R^c はそれぞれ独立して、水素原子であり、

L^2 における m は1であり、

R^5 がヒドロキシであり、

R^6 と R^7 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 $C_3 - C_6$ シクロアルキルを形成している、項1に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、またはその溶媒

10

20

30

40

50

和物。

(項 4)

以下の(1)～(207)からなる群から選択される、項1に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、またはその溶媒和物。

(1) 2-(シクロプロピルアミノ)-N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド、

(2) N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)-5-フェニルピリジン-3-カルボキサミド、

(3) 2-(シクロプロピルメチル)-N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド、

(4) 5-(シクロプロピルアミノ)-N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、

(5) N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)-2-フェニル-1,3-オキサゾール-5-カルボキサミド、

(6) N-(5-{[(1S)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)-5-フェニルピリジン-3-カルボキサミド、

(7) N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)-5-[(プロパン-2-イル)オキシ]ピリジン-3-カルボキサミド、

(8) 2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド、

(9) 5-(4-クロロフェニル)-N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、

(10) N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)-2-プロピル-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド、

(11) 5-(3-クロロフェニル)-N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、

(12) N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)-5-(2-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、

(13) 5-(2-クロロフェニル)-N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、

(14) N-(5-{[(2S)-1-ヒドロキシペンタン-2-イル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)-5-フェニルピリジン-3-カルボキサミド、

(15) 5-[(E)-2-シクロプロピルエテニル]-N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、

(16) 5-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、

(17) 5-[シクロプロピル(メチル)アミノ]-N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、

(18) N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)-5-(4-メトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、

(19) 5-(4-フルオロフェニル)-N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド

10

20

30

40

50

ド、

(20) 5-(3-フルオロフェニル)-N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、

(21) N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリジン-3-カルボキサミド、

(22) N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)-5-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリジン-3-カルボキサミド、

(23) N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)-5-(2-メチルプロパ-1-エン-1-イル)ピリジン-3-カルボキサミド、

(24) 5-(シクロプロピルメトキシ)-N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、

(25) 2-[(3, 3-ジフルオロシクロブチル)アミノ]-N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)-1, 3-チアゾール-5-カルボキサミド、

(26) 2-[(2-シクロプロピルエチル)アミノ]-N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)-1, 3-チアゾール-5-カルボキサミド、

(27) N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)-2-[(プロパン-2-イル)アミノ]-1, 3-チアゾール-5-カルボキサミド、

(28) 5-[(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)オキシ]-N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、

(29) 5-(2-フルオロフェニル)-N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、

(30) 5-(2, 3-ジフルオロフェニル)-N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、

(31) 5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、

(32) 5-(3, 5-ジフルオロフェニル)-N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、

(33) 5-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)-N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、

(34) N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)-5-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン-3-カルボキサミド、

(35) N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)-5-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン-3-カルボキサミド、

(36) 5-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-(5-{[

10

20

30

40

50

(1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] カルバモイル} - 2 - メチルフェニル) ピリジン - 3 - カルボキサミド、

(37) 5 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - N - (5 - { [(1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] カルバモイル} - 2 - メチルフェニル) ピリジン - 3 - カルボキサミド、

(38) 2 - (tert - ブチルアミノ) - N - (5 - { [(1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] カルバモイル} - 2 - メチルフェニル) - 1, 3 - チアゾール - 5 - カルボキサミド、

(39) N - (5 - { [(1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] カルバモイル} - 2 - メチルフェニル) - 2 - [(1 - メチルシクロプロピル) アミノ] - 1, 3 - チアゾール - 5 - カルボキサミド、

10

(40) N - (5 - { [(1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] カルバモイル} - 2 - メチルフェニル) - 2 - [(1 - メチルシクロブチル) アミノ] - 1, 3 - チアゾール - 5 - カルボキサミド、

(41) 2 - [(2, 2 - ジメチルプロピル) アミノ] - N - (5 - { [(1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] カルバモイル} - 2 - メチルフェニル) - 1, 3 - チアゾール - 5 - カルボキサミド、

(42) N - (5 - { [(1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] カルバモイル} - 2 - メチルフェニル) - 5 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) ピリジン - 3 - カルボキサミド、

20

(43) 5 - (4 - シクロプロピルフェニル) - N - (5 - { [(1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] カルバモイル} - 2 - メチルフェニル) ピリジン - 3 - カルボキサミド、

(44) N - (2 - クロロ - 5 - { [(1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] カルバモイル} フェニル) - 5 - (シクロプロピルメトキシ) ピリジン - 3 - カルボキサミド、

(45) N - (5 - { [(1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] カルバモイル} - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [2, 1 - b] [1, 3] チアゾール - 5 - カルボキサミド、

(46) 5 - (シクロプロピルメトキシ) - N - (3 - フルオロ - 5 - { [(1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] カルバモイル} - 2 - メチルフェニル) ピリジン - 3 - カルボキサミド、

30

(47) 5 - [(3, 3 - ジフルオロシクロブチル) オキシ] - N - (5 - { [(1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] カルバモイル} - 2 - メチルフェニル) ピリジン - 3 - カルボキサミド、

(48) 2 - (シクロプロピルメチル) - N - (3 - フルオロ - 5 - { [(1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] カルバモイル} - 2 - メチルフェニル) - 1, 3 - チアゾール - 5 - カルボキサミド、

(49) N - (5 - { [(1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] カルバモイル} - 2 - メチルフェニル) - 5 - メトキシピリジン - 3 - カルボキサミド、

40

(50) 5 - エトキシ - N - (5 - { [(1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] カルバモイル} - 2 - メチルフェニル) ピリジン - 3 - カルボキサミド、

(51) N - (5 - { [(1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] カルバモイル} - 2 - メチルフェニル) - 5 - [(ピリジン - 2 - イル) オキシ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

(52) N - (5 - { [(1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] カルバモイル} - 2 - メチルフェニル) - 5 - [(ピリミジン - 2 - イル) オキシ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

(53) N - (5 - { [(1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] カルバモイル} - 2 - メチルフェニル) - 5 - [(1 - メチルシクロプロピル) メトキシ] ピリジン -

50

3-カルボキサミド、

(54) 5-[(3, 3-ジフルオロシクロブチル)メトキシ]-N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、

(55) N-(2-クロロ-5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}フェニル)-2-(シクロプロピルメチル)-1, 3-チアゾール-5-カルボキサミド、

(56) 5-(シクロプロピルメトキシ)-N-(2-フルオロ-5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}フェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、

(57) 3-[(5-ブロモピリジン-3-イル)エチニル]-4-クロロ-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]ベンズアミド、

(58) 4-クロロ-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-3-[(5-フェニルピリジン-3-イル)エチニル]ベンズアミド、

(59) N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-[(5-メチルピリジン-3-イル)エチニル]ベンズアミド、

(60) N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-[(5-フェニルピリジン-3-イル)エチニル]ベンズアミド、

(61) 3-[(5-ブロモピリジン-3-イル)エチニル]-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド、

(62) N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-{[5-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-3-イル]エチニル}ベンズアミド、

(63) N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-{[5-(ピラジン-2-イル)ピリジン-3-イル]エチニル}ベンズアミド、

(64) 4-クロロ-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-3-{[5-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-3-イル]エチニル}ベンズアミド、

(65) 3-[(6-アミノピリジン-3-イル)エチニル]-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド、

(66) 3-[(2, 3'-ビピリジン)-5'-イル]エチニル]-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド、

(67) 3-[(5-シクロプロピルピリジン-3-イル)エチニル]-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド、

(68) 3-[(6-シクロプロピルピラジン-2-イル)エチニル]-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド、

(69) 3-{[6-(2-フルオロフェニル)ピラジン-2-イル]エチニル}-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド、

(70) 3-{[6-(3-フルオロフェニル)ピラジン-2-イル]エチニル}-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド、

(71) 3-{[6-(4-フルオロフェニル)ピラジン-2-イル]エチニル}-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド、

(72) 3-({6-[(シクロプロピルメチル)アミノ]ピラジン-2-イル}エチニル)-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド、

(73) 5-[(5-シクロプロピルピリジン-3-イル)エチニル]-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-6-メチルピリジン-3-カルボキサミド、

(74) 3-[(6-ブロモピラジン-2-イル)エチニル]-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド、

(75) N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-[(6-フェニルピラジン-2-イル)エチニル]ベンズアミド、

(76) 3-[(5-ブロモピリジン-3-イル)エチニル]-N-[(1S, 2S)-

10

20

30

40

50

- 1, 3-ジヒドロキシ-1-フェニルプロパン-2-イル] - 4-メチルベンズアミド、
 (77) N1- [(1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] - 4-メチル-N3
 - (5-フェニルピリジン-3-イル) ベンゼン-1, 3-ジカルボキサミド、
 (78) N- [(1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] - 4-メチル-3- {
 [2- (ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル] アミノ} ベンズアミド、
 (79) N- [(1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] - 3- { [2- (イソ
 キノリン-4-イル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 4-メチルベンズアミド、
 (80) N- [(1S, 2S) - 1, 3-ジヒドロキシ-1-フェニルプロパン-2-イル
 ル] - 3- { [2- (イソキノリン-4-イル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 4-
 メチルベンズアミド、
 (81) 3- [([2, 3'-ビピリジン] - 6-イル) アミノ] - 5-フルオロ-N- [
 (1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] - 4-メチルベンズアミド、
 (82) N- [(1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] - 4-メチル-3- {
 [2- (メチルアミノ) キナゾリン-5-イル] アミノ} ベンズアミド、
 (83) 3- (2-アミノ-7, 8-ジヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン-6 (5
 H) -イル) -N- [(1S, 2S) - 1, 3-ジヒドロキシ-1-フェニルプロパン-
 2-イル] - 4-メチルベンズアミド、
 (84) N- [(1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] - 4-メチル-3- {
 [(1S) - 1- (5-フェニルピリジン-3-イル) エチル] アミノ} ベンズアミド、
 (85) 3- { [(1S) - 1- ([3, 3'-ビピリジン] - 5-イル) エチル] アミノ
 } -N- [(1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] - 4-メチルベンズアミド、
 (86) N- [(1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] - 4-メチル-3- (
 { (1S) - 1- [5- (フェニルエチニル) ピリジン-3-イル] エチル} アミノ) ベ
 ンズアミド、
 (87) 3- { [(1S) - 1- ([3, 4'-ビピリジン] - 5-イル) エチル] アミノ
 } -N- [(1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] - 4-メチルベンズアミド、
 (88) N- [(1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] - 4-メチル-3- (
 { (1S) - 1- [5- (ピリミジン-2-イル) ピリジン-3-イル] エチル} アミノ
) ベンズアミド、
 (89) 3- { [(1S) - 1- ([2, 3'-ビピリジン] - 5'-イル) エチル] アミ
 ノ} -N- [(1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] - 4-メチルベンズアミ
 ド、
 (90) 3- { [(1S) - 1- ([3, 3'-ビピリジン] - 5-イル) エチル] アミノ
 } -4-クロロ-N- [(1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] ベンズアミド、
 (91) 3- { [(5-ブromoピリジン-3-イル) メチル] アミノ} -N- [(1S,
 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] - 4-メチルベンズアミド、
 (92) N- [(1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] - 4-メチル-3- {
 [(5-フェニルピリジン-3-イル) メチル] アミノ} ベンズアミド、
 (93) 3- { [([3, 3'-ビピリジン] - 5-イル) メチル] アミノ} -N- [(1
 S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] - 4-メチルベンズアミド、
 (94) 3- ({ [5- (シクロプロピルエチニル) ピリジン-3-イル] メチル} アミ
 ノ) -N- [(1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] - 4-メチルベンズアミ
 ド、
 (95) N- [(1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] - 4-メチル-3- (
 { [5- (ピリミジン-2-イル) ピリジン-3-イル] メチル} アミノ) ベンズアミド、
 (96) N- [(1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] - 4-メチル-3- {
 [(キノリン-3-イル) メチル] アミノ} ベンズアミド、
 (97) N- [(1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] - 3- [({5- [(1
 -ヒドロキシシクロプロピル) エチニル] ピリジン-3-イル} メチル) アミノ] - 4
 -メチルベンズアミド、

10

20

30

40

50

(98) 3-[(5-[4-(2-アミノプロパン-2-イル)フェニル]ピリジン-3-イル)メチル]アミノ-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド、

(99) 3-([5-(4-アミノフェニル)ピリジン-3-イル]メチル)アミノ-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド、

(100) 3-([5-(3, 5-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル]メチル)アミノ-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド、

(101) N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-[(6-フェニルピラジン-2-イル)メチル]アミノ}ベンズアミド、

(102) N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-([5-(チオフェン-2-イル)ピリジン-3-イル]メチル)アミノ}ベンズアミド、

(103) N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-([5-(チオフェン-3-イル)ピリジン-3-イル]メチル)アミノ}ベンズアミド、

(104) 4-クロロ-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-3-([5-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-3-イル]メチル)アミノ}ベンズアミド、

(105) N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-[(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)メチル]アミノ}ベンズアミド、

(106) 3-フルオロ-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-5-([5-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-3-イル]メチル)アミノ}ベンズアミド、

(107) 3-([5-(5-フルオロピリミジン-2-イル)ピリジン-3-イル]メチル)アミノ-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド、

(108) N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-[(チエノ[3, 2-b]ピリジン-6-イル)メチル]アミノ}ベンズアミド、

(109) N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-[(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-イル)メチル]アミノ}ベンズアミド、

(110) N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-3-[(イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル)メチル]アミノ}-4-メチルベンズアミド、

(111) N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-3-([5-(イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-6-イル)ピリジン-3-イル]メチル)アミノ)-4-メチルベンズアミド、

(112) N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-([1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]メチル)アミノ}ベンズアミド、

(113) 3-[(2-アミノピリミジン-5-イル)メチル]アミノ}-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド、

(114) 3-([2-(シクロプロピルアミノ)ピリミジン-5-イル]メチル)アミノ-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド、

(115) N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-([5-(ピラジン-2-イル)ピリジン-3-イル]メチル)アミノ}ベンズアミド、

(116) 3-[(6-アセトアミドピリジン-3-イル)メチル]アミノ}-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド、

10

20

30

40

50

(117) 3-[(6-[(シクロプロピルメチル)アミノ]ピリジン-3-イル)メチル)アミノ]-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド、

(118) 3-{[(2, 2'-ビピリジン)-5-イル)メチル]アミノ}-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド、

(119) N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-{[(ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-イル)メチル]アミノ}ベンズアミド、

(120) 3-[(6-[(シクロプロパンカルボニル)アミノ]ピリジン-3-イル)メチル)アミノ]-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド、

(121) N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-{[(2-フェニルピリミジン-5-イル)メチル]アミノ}ベンズアミド、

(122) N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-[(6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル]アミノ}ベンズアミド、

(123) N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-6-メチル-5-{[(ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル)メチル]アミノ}ピリジン-3-カルボキサミド、

(124) メチル {5-[(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルアニリノ)メチル]ピリジン-2-イル}カーバメート、

(125) N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-[(6-[(オキサソ-4-イル)アミノ]ピリジン-3-イル)メチル]アミノ}ベンズアミド、

(126) N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-[(2-[(ピリジン-2-イル)アミノ]ピリミジン-5-イル)メチル]アミノ}ベンズアミド、

(127) N-{5-[(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルアニリノ)メチル]ピリジン-2-イル}モルホリン-4-カルボキサミド、

(128) N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-3-[(2-(4-メトキシフェニル)ピリミジン-5-イル)メチル]アミノ}-4-メチルベンズアミド、

(129) N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-{[(6-{[(ピリジン-3-イル)カルバモイル]アミノ}ピリジン-3-イル)メチル]アミノ}ベンズアミド、

(130) 3-[(6-(シクロブチルアミノ)ピリジン-3-イル)メチル]アミノ)-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド

(131) 3-{[(5-アミノピラジン-2-イル)メチル]アミノ}-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド、

(132) N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-[(2-[(オキサソ-4-イル)アミノ]ピリミジン-5-イル)メチル]アミノ}ベンズアミド、

(133) 3-{[(6-{[(シクロプロピル(メチル)カルバモイル]アミノ}ピリジン-3-イル)メチル]アミノ}-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド、

(134) N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-[(6-[(プロパン-2-イル)アミノ]ピリジン-3-イル)メチル]アミノ}ベンズアミド、

(135) N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-{[(2-{[(3R)-オキサラン-3-イル]アミノ}ピリミジン-5-イル)メチル]アミノ}ベンズアミド、

10

20

30

40

50

ル] アミノ} ベンズアミド、

(136) N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-{[(2-{[(3S)-オキソラン-3-イル] アミノ} ピリミジン-5-イル) メチル] アミノ} ベンズアミド

(137) N-{5-[(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル] カルバモイル}-2-メチルアニリノ) メチル] ピリジン-2-イル} オキサソ-4-カルボキサミド、

(138) N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-3-{[(6-{[(1R, 3R)-3-メトキシシクロブタン-1-カルボニル] アミノ} ピリジン-3-イル) メチル] アミノ}-4-メチルベンズアミド、

(139) N-{5-[(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル] カルバモイル}-2-メチルアニリノ) メチル] ピリジン-2-イル} オキソラン-3-カルボキサミド、

(140) N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-{[(6-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) ピリジン-3-イル) メチル] アミノ} ベンズアミド、

(141) N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-{[(6-{[(オキセタン-3-イル) アミノ] ピリジン-3-イル} メチル) アミノ] ベンズアミド、

(142) 3-{[(2-アミノピリミジン-5-イル) メチル] アミノ}-4-クロロ-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル] ベンズアミド、

(143) 3-{[(2-アミノピリミジン-5-イル) メチル] アミノ}-5-フルオロ-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド、

(144) 3-{[(3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-7-イル) メチル] アミノ}-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド、

(145) N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-{[(5-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) メチル] アミノ} ベンズアミド、

(146) 3-{[(3, 3'-ビピリジン]-5-イル) アミノ} メチル}-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド、

(147) N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-{[(5-(ピリミジン-2-イル) ピリジン-3-イル) アミノ} メチル} ベンズアミド、

(148) 3-{[(2, 3'-ビピリジン]-5'-イル) アミノ} メチル}-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド、

(149) N-[(1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-{[(5-(ピリミジン-2-イル) ピリジン-3-イル) アミノ} メチル} ベンズアミド、

(150) N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-3-{[(5-(ピリミジン-2-イル) ピリジン-3-イル) アミノ} メチル} ベンズアミド、

(151) 4-フルオロ-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-3-{[(5-(ピリミジン-2-イル) ピリジン-3-イル) アミノ} メチル} ベンズアミド、

(152) 3-{[(5-プロモピリジン-3-イル) アミノ} メチル}-N-[(1S, 2S)-1, 3-ジヒドロキシ-1-フェニルプロパン-2-イル]-4-メチルベンズアミド、

(153) N-[(1S, 2S)-1, 3-ジヒドロキシ-1-フェニルプロパン-2-イル]-4-メチル-3-{[(5-フェニルピリジン-3-イル) アミノ} メチル} ベンズアミド、

10

20

30

40

50

(154) 3- { [(5-シクロプロピルピリジン-3-イル) アミノ] メチル} -N- [(1S, 2S) -1, 3-ジヒドロキシ-1-フェニルプロパン-2-イル] -4-メチルベンズアミド、

(155) 3- { [([2, 3'-ビピリジン] -5'-イル) アミノ] メチル} -N- [(1S, 2S) -1, 3-ジヒドロキシ-1-フェニルプロパン-2-イル] -4-メチルベンズアミド、

(156) N- [(1S, 2S) -1, 3-ジヒドロキシ-1-フェニルプロパン-2-イル] -4-メチル-3- { [(6-フェニルピラジン-2-イル) アミノ] メチル} ベンズアミド、

(157) 5- ({ [5- (シクロプロピルエチニル) ピリジン-3-イル] アミノ} メチル) -N- [(1S, 2S) -2-ヒドロキシシクロヘキシル] -6-メチルピリジン-3-カルボキサミド、

(158) N- [3- ({ [6- (3, 4-ジメトキシフェニル) ピラジン-2-イル] アミノ} メチル) フェニル] -N'- [(1R, 2S) -2-ヒドロキシシクロヘキシル] ウレア、

(159) N- [(1R, 2S) -2-ヒドロキシシクロヘキシル] -N'- [3- ({ [5- (ピリミジン-2-イル) ピリジン-3-イル] アミノ} メチル) フェニル] ウレア

(160) N- [2-フルオロ-5- ({ [5- (ピリミジン-2-イル) ピリジン-3-イル] アミノ} メチル) フェニル] -N'- [(1R, 2S) -2-ヒドロキシシクロヘキシル] ウレア、

(161) N- [4-フルオロ-3- ({ [5- (ピリミジン-2-イル) ピリジン-3-イル] アミノ} メチル) フェニル] -N'- [(1R, 2S) -2-ヒドロキシシクロヘキシル] ウレア、

(162) N- [(1R, 2S) -2-ヒドロキシシクロヘキシル] -N'- [4-メチル-3- ({ [5- (ピリミジン-2-イル) ピリジン-3-イル] アミノ} メチル) フェニル] ウレア、

(163) N- [(1R, 2S) -2-ヒドロキシシクロヘキシル] -N'- [2-メチル-5- ({ [5- (ピリミジン-2-イル) ピリジン-3-イル] アミノ} メチル) フェニル] ウレア、

(164) N- [(1S, 2S) -2-ヒドロキシシクロヘキシル] -4-メチル-3- {1- [(6-フェニルピラジン-2-イル) アミノ] エチル} ベンズアミド、

(165) 3- [([3, 3'-ビピリジン] -5-イル) メトキシ] -N- [(1S, 2S) -2-ヒドロキシシクロヘキシル] -4-メチルベンズアミド、

(166) N- [(1S, 2S) -2-ヒドロキシシクロヘキシル] -4-メチル-3- { [5- (ピリミジン-2-イル) ピリジン-3-イル] メトキシ} ベンズアミド、

(167) 4-クロロ-N- [(1S, 2S) -2-ヒドロキシシクロヘキシル] -3- { [5- (ピリミジン-2-イル) ピリジン-3-イル] メトキシ} ベンズアミド、

(168) 3- { [([3, 3'-ビピリジン] -5-イル) オキシ] メチル} -N- [(1S, 2S) -2-ヒドロキシシクロヘキシル] -4-メチルベンズアミド、

(169) N- [(1S, 2S) -2-ヒドロキシシクロヘキシル] -4-メチル-3- ({ [5- (ピリミジン-2-イル) ピリジン-3-イル] オキシ} メチル) ベンズアミド、

(170) 4-クロロ-N- [(1S, 2S) -2-ヒドロキシシクロヘキシル] -3- ({ [5- (ピリミジン-2-イル) ピリジン-3-イル] オキシ} メチル) ベンズアミド、

(171) N- [(1S, 2S) -2-ヒドロキシシクロヘキシル] -4-メチル-3- {1- [5- (ピリミジン-2-イル) ピリジン-3-イル] エトキシ} ベンズアミド、

(172) N- [(1S, 2S) -2-ヒドロキシシクロヘキシル] -4-メチル-3- {1- (5-フェニルピリジン-3-イル) エトキシ} ベンズアミド、

(173) N- [(1S, 2S) -2-ヒドロキシシクロヘキシル] -4-メチル-3-

10

20

30

40

50

- [(E) - 2 - (5 - フェニルピリジン - 3 - イル) エテニル] ベンズアミド、
(174) N - [(1S, 2S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] - 4 - メチル - 3 -
[2 - (5 - フェニルピリジン - 3 - イル) エチル] ベンズアミド、
(175) N - [(1S, 2S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] - 4 - メチル - 3 -
{ [メチル (5 - フェニルピリジン - 3 - イル) アミノ] メチル} ベンズアミド、
(176) 3 - { [エチル (5 - フェニルピリジン - 3 - イル) アミノ] メチル} - N -
[(1S, 2S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] - 4 - メチルベンズアミド、
(177) 3 - [(Z) - 2 - ([2, 3' - ビピリジン] - 5' - イル) - 2 - フルオロ
エテニル] - 4 - フルオロ - N - [(1S, 2S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] ベ
ンズアミド、
(178) 4 - フルオロ - 3 - { (Z) - 2 - フルオロ - 2 - [5 - (ピリミジン - 2 -
イル) ピリジン - 3 - イル] エテニル} - N - [(1S, 2S) - 2 - ヒドロキシシクロ
ヘキシル] ベンズアミド、
(179) 3 - [(Z) - 2 - フルオロ - 2 - (イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 3
- イル) エテニル] - N - [(1S, 2S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] - 4 - メ
チルベンズアミド、
(180) 5 - [(Z) - 2 - ([2, 3' - ビピリジン] - 5' - イル) - 2 - フルオロ
エテニル] - N - [(1S, 2S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] - 6 - メチルピリ
ジン - 3 - カルボキサミド、
(181) 3 - [(Z) - 2 - フルオロ - 2 - {5 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イ
ル) メチル] ピリジン - 3 - イル} エテニル] - N - [(1S, 2S) - 2 - ヒドロキシ
シクロヘキシル] - 4 - メチルベンズアミド、
(182) 3 - [(Z) - 2 - フルオロ - 2 - {5 - [(モルホリン - 4 - イル) メチル
] ピリジン - 3 - イル} エテニル] - N - [(1S, 2S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキ
シル] - 4 - メチルベンズアミド、
(183) 3 - [(Z) - 2 - {6 - [(シクロプロピルメチル) アミノ] ピリジン - 3
- イル} - 2 - フルオロエテニル] - N - [(1S, 2S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキ
シル] - 4 - メチルベンズアミド、
(184) 4 - フルオロ - 3 - { (Z) - 2 - フルオロ - 2 - [5 - (モルホリン - 4 -
イル) ピリジン - 3 - イル] エテニル} - N - [(1S, 2S) - 2 - ヒドロキシシクロ
ヘキシル] ベンズアミド、
(185) 4 - フルオロ - 3 - [(Z) - 2 - フルオロ - 2 - {5 - [(オキサン - 4 -
イル) アミノ] ピリジン - 3 - イル} エテニル] - N - [(1S, 2S) - 2 - ヒドロキ
シシクロヘキシル] ベンズアミド、
(186) 4 - フルオロ - 3 - [(Z) - 2 - フルオロ - 2 - {5 - [(4 - メチルピペ
ラジン - 1 - イル) メチル] ピリジン - 3 - イル} エテニル] - N - [(1S, 2S) -
2 - ヒドロキシシクロヘキシル] ベンズアミド、
(187) 5 - { (Z) - 2 - [5 - (シクロプロピルメトキシ) ピリジン - 3 - イル]
- 2 - フルオロエテニル} - N - [(1S, 2S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] -
6 - メチルピリジン - 3 - カルボキサミド、
(188) 5 - { (Z) - 2 - フルオロ - 2 - [5 - (モルホリン - 4 - イル) ピリジン
- 3 - イル] エテニル} - N - [(1S, 2S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] - 6
- メチルピリジン - 3 - カルボキサミド、
(189) 5 - [(Z) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロエテニ
ル] - N - [(1S, 2S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] - 6 - メチルピリジン -
3 - カルボキサミド、
(190) 5 - [(Z) - 2 - (2 - アミノピリミジン - 5 - イル) - 2 - フルオロエテ
ニル] - N - [(1S, 2S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] - 6 - メチルピリジン
- 3 - カルボキサミド、
(191) 3 - [(Z) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロエテニ

10

20

30

40

50

ル] - 4 - フルオロ - N - [(1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] ベンズアミド、

(192) 3 - [(Z) - 2 - (2 - アミノピリミジン - 5 - イル) - 2 - フルオロエテニル] - 4 - フルオロ - N - [(1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] ベンズアミド、

(193) 3 - [(Z) - 2 - フルオロ - 2 - {5 - [(1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アミノ] ピリジン - 3 - イル} エテニル] - N - [(1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] - 4 - メチルベンズアミド、

(194) 3 - [(Z) - 2 - {5 - [(4 - エチルピペラジン - 1 - イル) メチル] ピリジン - 3 - イル} - 2 - フルオロエテニル] - N - [(1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] - 4 - メチルベンズアミド、

(195) 5 - [(Z) - 2 - フルオロ - 2 - {5 - [(オキセタン - 3 - イル) アミノ] ピリジン - 3 - イル} エテニル] - N - [(1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] - 6 - メチルピリジン - 3 - カルボキサミド、

(196) 4 - フルオロ - 3 - [(Z) - 2 - フルオロ - 2 - {5 - [(オキセタン - 3 - イル) アミノ] ピリジン - 3 - イル} エテニル] - N - [(1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] ベンズアミド、

(197) 3 - [(Z) - 2 - (6 - { [2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミノ} ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロエテニル] - N - [(1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] - 4 - メチルベンズアミド、

(198) 3 - [(Z) - 2 - (5 - { [2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミノ} ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロエテニル] - N - [(1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] - 4 - メチルベンズアミド、

(199) 5 - [(Z) - 2 - {6 - [(シクロプロピルメチル) アミノ] ピリジン - 3 - イル} - 2 - フルオロエテニル] - N - [(1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] - 6 - メチルピリジン - 3 - カルボキサミド、

(200) 3 - [(Z) - 2 - フルオロ - 2 - {5 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル] ピリジン - 3 - イル} エテニル] - N - [(1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] - 4 - メチルベンズアミド、

(201) 3 - [(Z) - 2 - フルオロ - 2 - {5 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル] ピリジン - 3 - イル} エテニル] - N - (2 - ヒドロキシ - 3, 3 - ジメチルブチル) - 4 - メチルベンズアミド、

(202) 3 - [(Z) - 2 - {2 - [(シクロプロピルメチル) アミノ] ピリミジン - 5 - イル} - 2 - フルオロエテニル] - 4 - フルオロ - N - [(1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] ベンズアミド、

(203) 3 - { (Z) - 2 - [2 - (シクロプロピルアミノ) ピリミジン - 5 - イル] - 2 - フルオロエテニル} - 4 - フルオロ - N - [(1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] ベンズアミド、

(204) 3 - [(Z) - 2 - (2 - アミノ - 4 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 2 - フルオロエテニル] - 4 - フルオロ - N - [(1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] ベンズアミド、

(205) 4 - フルオロ - 3 - { (Z) - 2 - フルオロ - 2 - [2 - (メチルアミノ) ピリミジン - 5 - イル] エテニル} - N - [(1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] ベンズアミド、

(206) 3 - [(Z) - 2 - (5 - アミノピラジン - 2 - イル) - 2 - フルオロエテニル] - N - [(1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] - 4 - メチルベンズアミド、

(207) 4 - フルオロ - 3 - [(Z) - 2 - フルオロ - 2 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) エテニル] - N - [(1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] ベンズアミド。

10

20

30

40

50

(項5)

項1に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、またはその溶媒和物であって、以下の(1)～(15)からなる群から選択される化合物若しくはその薬学的に許容される塩、またはその溶媒和物。

(1) 2-(シクロプロピルメチル)-N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド、

(2) 5-[シクロプロピル(メチル)アミノ]-N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、

(3) 5-(3-フルオロフェニル)-N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、

(4) 5-(シクロプロピルメトキシ)-N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、

(5) 5-エトキシ-N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、

(6) 3-{[(2-アミノピリミジン-5-イル)メチル]アミノ}-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド、

(7) N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-{[(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)メチル]アミノ}ベンズアミド、

(8) N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-[(2-{(オキサソ-4-イル)アミノ}ピリミジン-5-イル)メチル]アミノ}ベンズアミド、

(9) N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-([6-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル]メチル)アミノ}ベンズアミド、

(10) 3-{[(2,3'-ビピリジン)-5'-イル]アミノ}メチル}-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド、

(11) 5-[(Z)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-フルオロエテニル]-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-6-メチルピリジン-3-カルボキサミド、

(12) 3-[(Z)-2-{5-[(4-エチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-3-イル}-2-フルオロエテニル]-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド、

(13) 4-フルオロ-3-{(Z)-2-フルオロ-2-[2-(メチルアミノ)ピリミジン-5-イル]エテニル}-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]ベンズアミド、

(14) 3-[(Z)-2-(5-アミノピラジン-2-イル)-2-フルオロエテニル]-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド、

(15) 4-フルオロ-3-[(Z)-2-フルオロ-2-(5-フルオロピリジン-3-イル)エテニル]-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]ベンズアミド。

(項6)

項1～5のいずれかに記載の化合物若しくはその医薬上許容される塩、またはその溶媒和物を有効成分として含有する医薬組成物。

(項7)

項1～5のいずれかに記載の化合物若しくはその医薬上許容される塩、またはその溶媒和物を有効成分として含有するPDGF受容体キナーゼ阻害剤。

(項8)

10

20

30

40

50

項1～5のいずれかに記載の化合物若しくはその医薬上許容される塩、またはその溶媒和物を有効成分として含有する、PDGF受容体キナーゼが関与する、肺高血圧症、強皮症、喘息、閉塞性細気管支炎、肺線維症、急性骨髄性白血病（Acute myelogenous leukemia, AML）、好酸球増多症候群、Tリンパ芽球性白血病、慢性骨髄単球性白血病（Chronic myelomonocytic leukemia, CMML）、慢性骨髄性白血病（Chronic myelogenous leukemia, CML）、慢性好酸球性白血病、隆起性皮膚線維肉腫、神経膠腫、卵巣がん、血管再狭窄、アテローム性／閉塞性動脈硬化症、モヤモヤ病（特発性ウィリス動脈輪閉塞症）、平滑筋腫、リンパ脈管筋腫症、または加齢黄斑変性症（age-related macular degeneration, AMD）の治療剤。

10

【発明の効果】

【0012】

本発明化合物はPDGF受容体キナーゼを阻害するため、PDGF受容体キナーゼが関与する疾患（例えば、呼吸器疾患、がん、平滑筋増殖性疾患、血管増殖性疾患、自己免疫性/炎症性疾患、代謝性疾患、血管閉塞性疾患等）の治療剤として有用である。

【発明を実施するための形態】

【0013】

以下に本明細書において用いられるそれぞれの用語の意味を説明する。それぞれの用語は特に断りのない限り、単独で用いられる場合も、または他の用語と組み合わせて用いられる場合も、同一の意味で用いられる。

20

【0014】

「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、およびヨウ素原子を表す。

【0015】

「アルキル」としては、例えば、直鎖又は分枝鎖の1個～6個の炭素原子、好ましくは1個～4個の炭素原子、より好ましくは1個～3個の炭素原子を有するアルキルを挙げることができる。具体的には、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、sec-ペンチル、1-エチルプロピル、1,2-ジメチルプロピル、tert-ペンチル、2-メチルブチル、イソペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシル、sec-ヘキシル、1-エチルブチル、イソヘキシル、ネオヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2-エチルブチル、1,2,2-トリメチルプロピル、2,2-ジメチルブチル、等を挙げることができる。

30

【0016】

「モノアルキルアミノ」、「アルキルカルボニルオキシ」、「モノアルキルアミノ」、「ジアルキルアミノ」、「アルキルカルボニルアミノ」、「アルキルスルホニル」、「アミノアルキル」及び「アルキルカルボニル」のアルキル部分としては、上記と同様の「アルキル」を挙げることができる。

【0017】

「アルケニル」としては、任意の位置に1つ以上の二重結合を有する、直鎖又は分枝鎖の2個～10個の炭素原子、好ましくは2個～8個の炭素原子、より好ましくは2個～6個、さらに好ましくは2個～4個の炭素原子を有する炭化水素基を表す。具体的には、ビニル、アリル、2-メチルプロペニル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、プレニル、ブタジエニル、ペンテニル、イソペンテニル、ペンタジエニル、ヘキセニル、イソヘキセニル、ヘキサジエニル等を挙げることができる。

40

【0018】

「アミノ」とは-NH₂を表す。

【0019】

「アミノアルキル」とは、アミノ基が、上記「アルキル」の炭素原子に結合している水素原子と置き換わった基を表す。例えば、具体的には、アミノメチル、1-アミノエチル、2-アミノエチル、1-アミノプロピル、2-アミノプロピル、2-アミノプロパン-2-イル、3-アミノプロピル等を挙げることができる。

50

【0020】

「モノアルキルアミノ」とは、上記「アルキル」がアミノ基の窒素原子と結合している水素原子1個と置き換わった基を表す。具体的には、メチルアミノ、エチルアミノ、イソプロピルアミノ等を挙げることができる。

【0021】

「ヒドロキシアルキル」とは、ヒドロキシ基が、上記「アルキル」の炭素原子に結合している水素原子と置き換わった基を表す。例えば、具体的には、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシプロピル等を挙げることができる。

【0022】

「アルキルカルボニル」とは、上記「アルキル」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、tert-ブチルカルボニル、イソブチルカルボニル、sec-ブチルカルボニル、ペンチルカルボニル、イソペンチルカルボニル、ヘキシルカルボニル等を挙げることができる。

【0023】

「ハロアルキル」とは、上記「ハロゲン原子」が、上記「アルキル」の水素原子と置き換わった基を示す。具体的には、例えば、フルオロメチル、クロロメチル、フルオロエチル、ジフルオロメチル、ジクロロメチル、ジフルオロエチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、及びトリフルオロエチル等を挙げることができる。

【0024】

「アルコキシ」とは、上記「アルキル」が、酸素原子に結合した基を表す。例えば、直鎖又は分枝鎖の1個～6個の炭素原子、好ましくは1個～4個の炭素原子を有するアルコキシを挙げることができる。具体的には、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、n-ペンチルオキシ、及びn-ヘキシルオキシ等を挙げることができる。

【0025】

「ハロアルコキシ」のアルコキシ部分としては、上記と同様の「アルコキシ」を挙げることができる。

【0026】

「アリール」としては、例えば、単環～3環性であって、炭素数が6～14個の芳香族炭化水素基を挙げることができる。具体的には、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、9-アントリル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリル、10-フェナントリル等を挙げることができる。なかでもフェニルが好ましい。

【0027】

「シクロアルキル」とは、単環～3環性であって、環状の非芳香族炭化水素基を挙げることができる。具体的には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルを挙げることができる。

【0028】

上記の「非芳香族炭素環式基」は、橋かけ式炭化水素基であってもよい。かかる橋かけ式炭化水素基としては、例えば、

- ・ビシクロ[2.2.1]ヘプタニル（例えば、ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル、ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル、ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル、）、
- ・ビシクロ[1.1.1]ペンタニル（例えば、ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル、ビシクロ[1.1.1]ペンタン-2-イル）、
- ・ビシクロ[4.1.0]ヘプタニル（例えば、ビシクロ[4.1.0]ヘプタン-1-イル、ビシクロ[4.1.0]ヘプタン-2-イル、ビシクロ[4.1.0]ヘプタン-3-イル、ビシクロ[4.1.0]ヘプタン-7-イル、）、

- ・ビシクロ [2. 2. 2] オクタニル (例えば、ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-イル、ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-2-イル、)、
- ・ビシクロ [3. 1. 1] ヘプタニル (例えば、ビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-1-イル、ビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-2-イル、ビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-3-イル、ビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-6-イル、)、または
- ・キューバン-1-イルを挙げることができる。

【0029】

上記の「非芳香族炭素環式基」は、スピロ環式基であってもよい。かかるスピロ環式基としては、例えば、

- ・スピロ [3. 3] ヘプタニル (例えば、スピロ [3. 3] ヘプタン-1-イル、スピロ [3. 3] ヘプタン-2-イル)、
- ・スピロ [4. 4] ノナニル (例えば、スピロ [4. 4] ノナン-1-イル、スピロ [4. 4] ノナン-2-イル)、
- ・スピロ [5. 5] ウンデカニル (例えば、スピロ [5. 5] ウンデカン-1-イル、スピロ [5. 5] ウンデカン-2-イル、スピロ [5. 5] ウンデカン-3-イル)、または
- ・スピロ [2. 5] オクタニル (例えば、スピロ [2. 5] オクタン-1-イル、スピロ [2. 5] オクタン-4-イル、スピロ [2. 5] オクタン-5-イル、スピロ [2. 5] オクタン-6-イル) を挙げることができる。

【0030】

「ヘテロアリール」としては、例えば、単環～3環性であって、構成原子として、窒素原子、酸素原子、硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子1～3個を有し、炭素数が6～14個の芳香環を挙げることができる。具体的には、例えば、

- ・フリル (例えば、2-フリル、3-フリル)、
- ・チエニル (例えば、2-チエニル、3-チエニル)、
- ・ピロリル (例えば、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル)、
- ・イミダゾリル (例えば、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル)、
- ・ピラゾリル (例えば、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル)、
- ・トリアゾリル (例えば、1, 2, 4-トリアゾール-1-イル、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)、
- ・テトラゾリル (例えば、1-テトラゾリル、2-テトラゾリル、5-テトラゾリル)、
- ・オキサゾリル (例えば、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル)、
- ・イソキサゾリル (例えば、3-イソキサゾリル、4-イソキサゾリル、5-イソキサゾリル)、
- ・オキサジアゾリル (例えば、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)、
- ・チアゾリル (例えば、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル)、
- ・チアジアゾリル (例えば、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-チアジアゾリル)、
- ・イソチアゾリル (例えば、3-イソチアゾリル、4-イソチアゾリル、5-イソチアゾリル)、
- ・ピリジル (例えば、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル)、
- ・ピリダジニル (例えば、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル)、
- ・ピリミジニル (例えば、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル)、
- ・ピラジニル (例えば、2-ピラジニル)、
- ・ベンゾチアジアゾリル (例えば、1, 2, 3-ベンゾチアジアゾール-4-イル、1, 2, 3-ベンゾチアジアゾール-5-イル、2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール-4-イル、2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール-5-イル、)、
- ・ベンゾチアゾリル (例えば、ベンゾチアゾール-2-イル、ベンゾチアゾール-4-イル、ベンゾチアゾール-5-イル、ベンゾチアゾール-6-イル、ベンゾチアゾール-7-イル、)、
- ・インドリル (例えば、インドール-3-イル、インドール-4-イル、インドール-5

10

20

30

40

50

- －イル、インドール－６－イル、インドール－７－イル、）、
- ・ベンゾチオフェニル（例えば、１－ベンゾチオフェン－２－イル、１－ベンゾチオフェン－３－イル、１－ベンゾチオフェン－４－イル、１－ベンゾチオフェン－５－イル、１－ベンゾチオフェン－６－イル、１－ベンゾチオフェン－７－イル、）、
 - ・１，１－ジオキソ－１－ベンゾチオフェニル（例えば、１，１－ジオキソ－１－ベンゾチオフェン－２－イル、１，１－ジオキソ－１－ベンゾチオフェン－３－イル、１，１－ジオキソ－１－ベンゾチオフェン－４－イル、１，１－ジオキソ－１－ベンゾチオフェン－５－イル、１，１－ジオキソ－１－ベンゾチオフェン－６－イル、１，１－ジオキソ－１－ベンゾチオフェン－７－イル）、
 - ・キノリル（キノリン－２－イル、キノリン－３－イル、キノリン－４－イル、キノリン－５－イル、キノリン－６－イル、キノリン－７－イル、キノリン－８－イル）、または
 - ・１，３－ベンズオキサゾール－２－イルを挙げることができる。

【００３１】

「ヘテロシクロアルキル」とは、窒素原子、酸素原子、硫黄原子に選択される同一または異なるヘテロ原子を環内に１以上有する、単環または２環以上の、環状の非芳香族複素環式基を挙げることができる。具体的には、例えば、

- ・オキセタニル（例えば、２－オキセタニル、３－オキセタニル）、
- ・アゼチジニル（例えば、２－アゼチジニル、３－アゼチジニル）、
- ・テトラヒドロピラニル（例えば、２－テトラヒドロピラニル、３－テトラヒドロピラニル、４－テトラヒドロピラニル）、
- ・１，４－ジオキサニル（例えば、１，４－ジオキサニル－２－イル）、
- ・１，３－ジオキサニル（例えば、１，３－ジオキサニル－２－イル、１，３－ジオキサニル－４－イル、１，３－ジオキサニル－５－イル）、
- ・ピロリジニル（例えば、１－ピロリジニル、２－ピロリジニル、３－ピロリジニル）、
- ・ピペリジニル（例えば、１－ピペリジニル、２－ピペリジニル、３－ピペリジニル、４－ピペリジニル）、
- ・ピペラジニル（例えば、１－ピペラジニル、２－ピペラジニル、３－ピペラジニル）、
- ・アゼパニル（例えば、１－アゼパニル、２－アゼパニル、３－アゼパニル、４－アゼパニル）、
- ・アゾカニル（例えば、１－アゾカニル、２－アゾカニル、３－アゾカニル、４－アゾカニル、５－アゾカニル）、
- ・ホモピペリジニル（例えば、２－ホモピペリジニル、３－ホモピペリジニル、４－ホモピペリジニル）、
- ・モルホリニル（例えば、２－モルホリニル、３－モルホリニル、４－モルホリニル）、
- ・チオモルホリニル（例えば、２－チオモルホリニル、３－チオモルホリニル、４－チオモルホリニル）、または
- ・テトラヒドロフリル（２－テトラヒドロフリル、３－テトラヒドロフリル）を挙げることができる。

【００３２】

上記の「ヘテロシクロアルキル」は、橋かけ環式基であってもよい。かかる橋かけ環式基としては、例えば、

- ・３－アザビシクロ〔３．２．１〕オクタニル（例えば、３－アザビシクロ〔３．２．１〕オクタン－１－イル、３－アザビシクロ〔３．２．１〕オクタン－２－イル、３－アザビシクロ〔３．２．１〕オクタン－３－イル、３－アザビシクロ〔３．２．１〕オクタン－６－イル、３－アザビシクロ〔３．２．１〕オクタン－８－イル）、
- ・キヌクリジニル（例えば、キヌクリジン－２－イル、キヌクリジン－３－イル、キヌクリジン－４－イル）、または
- ・６－オキサ－３－アザビシクロ〔３．１．１〕ヘプタニル（例えば、６－オキサ－３－アザビシクロ〔３．１．１〕ヘプタン－１－イル、６－オキサ－３－アザビシクロ〔３．１．１〕ヘプタン－２－イル、６－オキサ－３－アザビシクロ〔３．１．１〕ヘプタン－

10

20

30

40

50

3-イル、6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-7-イル)を挙げることができる。

【0033】

上記の「ヘテロシクロアルキル」は、スピロ環式基であってもよい。かかるスピロ環式基としては、例えば、

・6-アザスピロ[2.5]オクタン-1-イル(例えば、6-アザスピロ[2.5]オクタン-1-イル、6-アザスピロ[2.5]オクタン-4-イル、6-アザスピロ[2.5]オクタン-5-イル)、

・3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-イル(例えば、3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-イル、3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-2-イル、3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-イル)、

・2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-1-イル(例えば、2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-1-イル、2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル、2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-5-イル、2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-イル、2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)、

・7-アザスピロ[3.5]ノナン-1-イル、(7-アザスピロ[3.5]ノナン-1-イル、7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル、7-アザスピロ[3.5]ノナン-5-イル、7-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)、または

・2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、(2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル、2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル、2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル、2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)を挙げることができる。

【0034】

以下、式[1]の各記号について説明する。

【0035】

式[1]における R^1 は、水素原子、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 ハロアルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_2-C_6 ハロアルキニル、 C_1-C_6 アルコキシ、ヒドロキシ、カルボキシ、アルキルカルボニルオキシ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、ニトロ、場合により置換されている C_3-C_6 シクロアルキル、場合により置換されている C_3-C_6 シクロアルケニル、場合により置換されているヘテロシクロアルキル、場合により置換されているアリール、場合により置換されているヘテロアリールである。

水素原子、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、場合により置換されている C_3-C_6 シクロアルキル、場合により置換されているヘテロシクロアルキル、場合により置換されているアリール、場合により置換されているヘテロアリールが好ましく、

場合により置換されているヘテロシクロアルキル、場合により置換されているアリール、場合により置換されているヘテロアリールがより好ましく、

オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、イソキノリニル、チエニル、ピラゾリル、イミダゾ[1,2-a]ピラジニル、1,2,3-トリアゾリル、イミダゾ[1,2-b]ピリダジニルがさらに好ましい。

【0036】

R^2 は、結合手、 $-(CR^aR^b)_m-NR^c-$ 、 $-NR^c-(CR^aR^b)_m-$ 、 $-(CR^aR^b)_m-O-$ 、 $-O-(CR^aR^b)_m-$ 、 $-(CR^aR^b)_m-$ 、 $-NR^c-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^c-CO-NR^c-$ 、 $-CR^a=CR^b-$ 、又は $-C\equiv C-$ である。

結合手、 $-(CR^aR^b)_m-NR^c-$ 、 $-(CR^aR^b)_m-O-$ 、 $-(CR^aR^b)_m-$ 、 $-NR^c-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^c-CO-NR^c-$ 、 $-CR^a=CR^b-$ 、或いは $-C\equiv C-$ が好ましく、

結合手、 $-(CR^aR^b)_m-NR^c-$ 、 $-NR^c-$ がより好ましい。

【0037】

R^2 における R^a は、水素原子、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルである。

水素原子、または R^a と R^b が結合する炭素原子と一緒にあって、 $C=O$ を形成することが好ましい。

【0038】

R^2 における R^b は、水素原子、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルである。

水素原子、または R^a と R^b が結合する炭素原子と一緒にあって、 $C=O$ を形成することが好ましい。

10

【0039】

R^2 における R^c は、それぞれ独立して、水素原子、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルである。

水素原子が好ましい。

【0040】

Hetは、5員～10員のヘテロアリアルである。

チアゾリル、ピリジル、オキサゾリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、イミダゾチアゾリル、キナゾリニル、キノリニル、7, 8-ジヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン-6 (5H)-イル、チエノ [3, 2-b] ピリジニル、イミダゾ [1, 2-b] ピリダジニル、イミダゾ [1, 2-a] ピラジニル、ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジニル、3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジニル、ピラゾロ [5, 1-b] チアゾリル、ピラゾロ [3, 4-b] ピリジル、ピラゾロ [1, 5-a] ピリジルが好ましく、

20

チアゾリル、ピリジル、ピリミジニルがより好ましい。

【0041】

L^1 は、結合手、 $-(CR^aR^b)_m-NR^c-$ 、 $-NR^c-(CR^aR^b)_m-$ 、 $-(CR^aR^b)_m-O-$ 、 $-O-(CR^aR^b)_m-$ 、 $-(CR^aR^b)_m-$ 、 $-NR^c-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^c-CO-NR^c-$ 、 $-CR^a=CR^b-$ 、または $-C\equiv C-$ である。

結合手、 $-(CR^aR^b)_m-NR^c-$ 、 $-NR^c-(CR^aR^b)_m-$ 、 $-(CR^aR^b)_m-O-$ 、 $-O-(CR^aR^b)_m-$ 、 $-(CR^aR^b)_m-$ 、 $-NR^c-$ 、 $-CR^a=CR^b-$ 、または $-C\equiv C-$ が好ましく、

30

$-(CR^aR^b)_m-NR^c-$ 、 $-NR^c-(CR^aR^b)_m-$ 、 $-NR^c-$ 、 $-CR^a=CR^b-$ 、または $-C\equiv C-$ がさらに好ましい。

【0042】

L^1 における R^a は、水素原子、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、または R^a と R^b が結合する炭素原子と一緒にあって、 $C=O$ を形成する。

水素原子、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル、または R^a と R^b が結合する炭素原子と一緒にあって、 $C=O$ を形成することが好ましい。

【0043】

L^1 における R^b は、水素原子、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、または R^a と R^b が結合する炭素原子と一緒にあって、 $C=O$ を形成する。

40

水素原子、または R^a と R^b が結合する炭素原子と一緒にあって、 $C=O$ を形成することが好ましい。

【0044】

L^1 における R^c は、それぞれ独立して、水素原子、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルである。

水素原子、または C_1-C_6 アルキルが好ましく、

水素原子がより好ましい。

【0045】

50

L^2 は、 $-(CR^aR^b)_m-NR^c-$ 、 $-NR^c-(CR^aR^b)_m-$ 、 $-(CR^aR^b)_m-O-$ 、 $-O-(CR^aR^b)_m-$ 、 $-(CR^aR^b)_m-NR^c-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^c-CO-NR^c-$ 、 $-CR^a=CR^b-$ 、または $-C\equiv C-$ である。

結合手、 $-(CR^aR^b)_m-NR^c-$ 、 $-NR^c-CO-NR^c-$ が好ましく、

結合手、 $-(CR^aR^b)_m-NR^c-$ がより好ましい。

【0046】

L^2 における R^a は、水素原子、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、または R^b と、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 $C=O$ を形成する。

【0047】

L^2 における R^a としては、 R^b と、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 $C=O$ を形成することが好ましい。

10

【0048】

L^2 における R^b は、水素原子、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、または R^a と、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 $C=O$ を形成する。

【0049】

L^2 における R^b としては、 R^a と、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 $C=O$ を形成することが好ましい。

【0050】

L^2 における R^c は、水素原子、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルである。

20

L^2 における R^c としてはそれぞれ独立して、水素原子が好ましい。

【0051】

R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、メチルである。

ハロゲン原子、メチルが好ましい。

【0052】

R^5 は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ、アミノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、又は C_1-C_6 ハロアルコキシである。

ヒドロキシが好ましい。

【0053】

R^6 は、水素原子、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、または場合により置換されているフェニルであり、

30

R^7 は、水素原子、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、場合により置換されているフェニル、または C_3-C_6 シクロアルキル、であり、もしくは

R^6 と R^7 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 C_3-C_6 シクロアルキル、場合により置換されているアリール、場合により置換されているヘテロアリールを形成する。

【0054】

R^6 としては、水素原子、 C_1-C_6 アルキル、または場合により置換されているフェニルが好ましく、

40

R^7 は、 C_1-C_6 アルキル、ヒドロキシアルキル、もしくは場合により置換されているフェニルが好ましく、または、

R^6 と R^7 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 C_3-C_6 シクロアルキル、または場合により置換されているアリールを形成することが好ましく、

R^6 と R^7 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 C_3-C_6 シクロアルキルを形成することがさらに好ましい。

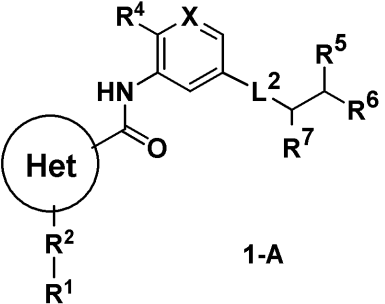
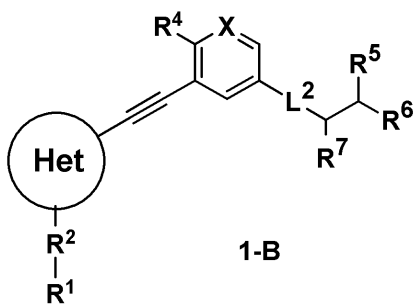
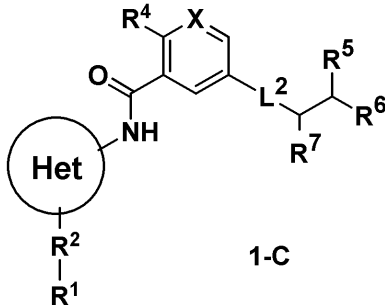
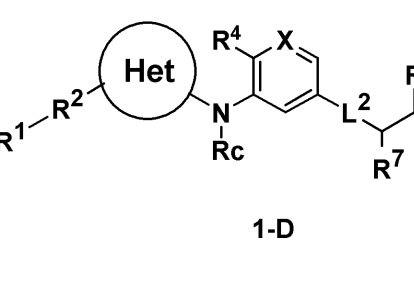
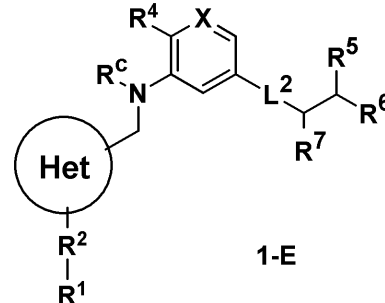
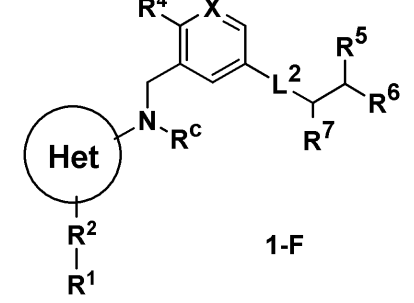
【0055】

より具体的には本発明化合物は L^1 の種類により、以下の表1に示す化合物を包含する。

【0056】

50

【表 1】

 1-A	 1-B
 1-C	 1-D
 1-E	 1-F

(表中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^c 、 L^1 、 L^2 、Het は前記と同義である。)

・ 1-A : 化合物 [1] において、 L^1 が $-(CR^aR^b)_m-NR^c-$ であり、 m は 1 であり、 R^a と R^b はそれらが結合する炭素原子と一緒に $C=O$ を形成している場合の化合物。

・ 1-B : 化合物 [1] において、 L^1 が $-C\equiv C-$ である場合の化合物。

・ 1-C : 化合物 [1] において、 L^1 が $-NR^c-(CR^aR^b)_m-$ であり、 m は 1 であり、 R^a と R^b はそれらが結合する炭素原子と一緒に $C=O$ を形成している場合の化合物。

・ 1-D : 化合物 [1] において、 L^1 が $-NR^c-$ である場合の化合物。

・ 1-E : 化合物 [1] において、 L^1 が $-(CR^aR^b)_m-NR^c-$ であり、 m は 1 であり、 R^a および R^b が水素原子である場合の化合物。

・ 1-F : 化合物 [1] において、 L^1 が $-NR^c-(CR^aR^b)_m-$ であり、 m は 1 であり、 R^a および R^b が水素原子である場合の化合物。

【0057】

10

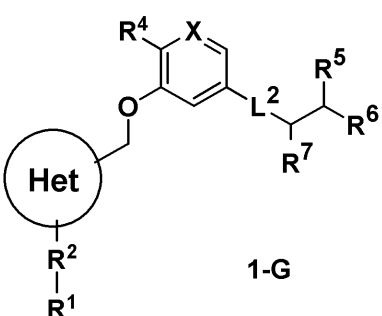
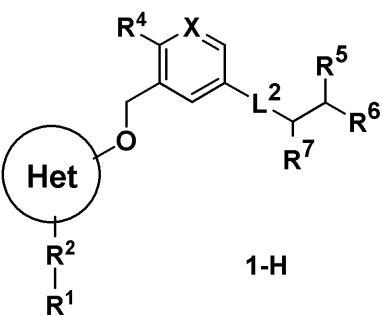
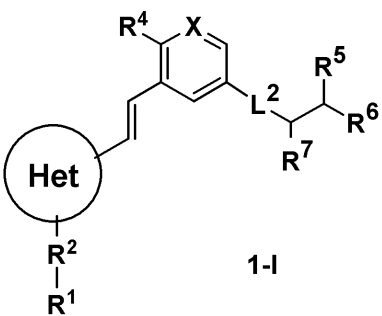
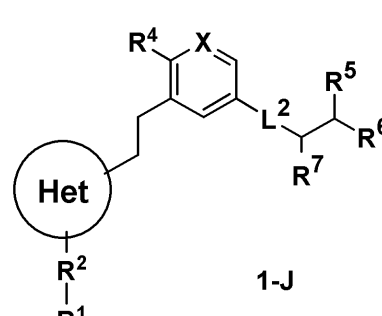
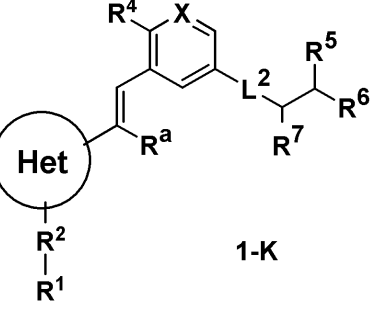
20

30

40

50

【表 2】

 1-G	 1-H
 1-I	 1-J
 1-K	

(表中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^c 、 L^1 、 L^2 、Het は前記と同義である。)

・ 1-G : 化合物 [1] において、 L^1 が $-(CR^aR^b)_m-O-$ であり、 m は 1 であり、 R^a および R^b が水素原子である場合の化合物。

・ 1-H : 化合物 [1] において、 L^1 が $-O-(CR^aR^b)_m-$ であり、 m は 1 であり、 R^a および R^b が水素原子である場合の化合物。

・ 1-I : 化合物 [1] において、 L^1 が $-CR^a=CR^b-$ であり、 R^a および R^b が H である場合の化合物。

・ 1-J : 化合物 [1] において、 L^1 が $-(CR^aR^b)_m-$ であり、 m は 2 であり、 R^a および R^b が H である場合の化合物。

・ 1-K : 化合物 [1] において、 L^1 が $-CR^a=CR^b-$ であり、 R^a がハロゲン原子、 R^b が H である場合の化合物。

【0058】

化合物 1-A における R^1 としては、H、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C

C_6 アルケニル、 C_1-C_6 アルコキシ、アミノ、アルキルカルボニルアミノ、場合により置換されている C_3-C_6 シクロアルキル、場合により置換されているヘテロシクロアルキル、場合により置換されているアリール、または場合により置換されているヘテロアリールが好ましく、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、場合により置換されている C_3-C_6 シクロアルキル、場合により置換されているヘテロシクロアルキル、場合により置換されているアリール、または場合により置換されているヘテロアリールがより好ましい。

化合物 1-A における R^2 としては、結合手、 $-(CR^aR^b)_m-NR^c-$ 、 $-(CR^aR^b)_m-O-$ 、 $-(CR^aR^b)_m-$ 、 $-NR^c-$ 、 $-O-$ 、または $-CR^a=CR^b-$ が好ましく、結合手、 $-(CR^aR^b)_m-NR^c-$ 、 $-(CR^aR^b)_m-O-$ 、 $-(CR^aR^b)_m-$ 、 $-NR^c-$ 、または $-O-$ がより好ましい。

10

化合物 1-A における R^2 の m としては、0、1、2 が好ましく、0、および 1 がより好ましい。

化合物 1-A における Het としては、チアゾリル、ピリジル、オキサゾリル、またはイミダゾチアゾリルが好ましく、チアゾリル、またはピリジルがより好ましい。

化合物 1-A における R^4 としては、ハロゲン原子、またはメチルが好ましく、メチルがより好ましい。

化合物 1-A における L^2 としては、 $-(CR^aR^b)_m-NR^c-$ が好ましい。

化合物 1-A における L^2 の m としては、1 が好ましい。

化合物 1-A における R^5 としては、ヒドロキシが好ましい。

20

化合物 1-A における R^6 としては、 H 、 C_1-C_6 アルキル、または R^7 と、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 C_3-C_6 シクロアルキルを形成することが好ましく、 R^7 と、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 C_3-C_6 シクロアルキルを形成することがより好ましい。

化合物 1-A における R^7 としては、 C_1-C_6 アルキル、場合により置換されているフェニル、または R^6 と、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 C_3-C_6 シクロアルキルを形成することが好ましく、 R^6 と、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 C_3-C_6 シクロアルキルを形成することがより好ましい。

【0059】

化合物 1-B における R^1 としては、 H 、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル、アミノ、場合により置換されている C_3-C_6 シクロアルキル、場合により置換されているアリール、または場合により置換されているヘテロアリールが好ましく、ハロゲン原子、場合により置換されている C_3-C_6 シクロアルキル、場合により置換されているアリール、または場合により置換されているヘテロアリールがより好ましい。

30

化合物 1-B における R^2 としては、結合手、 $-(CR^aR^b)_m-NR^c-$ が好ましく、結合手がより好ましい。

化合物 1-B における R^2 の m としては、0、1 が好ましい。

化合物 1-B における Het としては、ピリジル、またはピラジニルが好ましい。

化合物 1-B における R^4 としては、ハロゲン原子、メチルが好ましく、メチルが好ましい。

40

化合物 1-B における L^2 としては、 $-(CR^aR^b)_m-NR^c-$ が好ましい。

化合物 1-B における L^2 の m としては、1 が好ましい。

化合物 1-B における R^5 としては、ヒドロキシが好ましい。

化合物 1-B における R^6 としては、場合により置換されているフェニル、または R^7 と、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 C_3-C_6 シクロアルキルを形成することが好ましく、 R^7 と、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 C_3-C_6 シクロアルキルを形成することがより好ましい。

化合物 1-B における R^7 としては、ヒドロキシアルキル、または R^6 と、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 C_3-C_6 シクロアルキルを形成することが好ましく、 R^6 と、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 C_3-C_6 シクロアルキルを形成するこ

50

とがより好ましい。

【0060】

化合物1-Cにおける R^1 としては、H、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_1-C_6 アルコキシ、アミノ、アルキルカルボニルアミノ、場合により置換されている C_3-C_6 シクロアルキル、場合により置換されているヘテロシクロアルキル、場合により置換されているアリール、または場合により置換されているヘテロアリールが好ましく、場合により置換されているアリールがより好ましい。

化合物1-Cにおける R^2 としては、結合手、 $-(CR^aR^b)_m-NR^c-$ 、 $-(CR^aR^b)_m-O-$ 、 $-(CR^aR^b)_m-$ 、 $-NR^c-$ 、 $-O-$ 、または $-CR^a=CR^b-$ が好ましく、結合手がより好ましい。

10

化合物1-CにおけるHetとしては、チアゾリル、ピリジル、オキサゾリル、またはイミダゾチアゾリルが好ましく、ピリジルがより好ましい。

化合物1-Cにおける R^4 としては、ハロゲン原子、またはメチルが好ましく、メチルがより好ましい。

化合物1-Cにおける R^5 としては、ヒドロキシが好ましい。

化合物1-Cにおける R^6 としては、H、 C_1-C_6 アルキル、または R^7 と、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 C_3-C_6 シクロアルキルを形成することが好ましく、 R^7 と、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 C_3-C_6 シクロアルキルを形成することがより好ましい。

化合物1-Cにおける R^7 としては、 C_1-C_6 アルキル、場合により置換されているフェニル、または R^6 と、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 C_3-C_6 シクロアルキルを形成することが好ましく、 R^6 と、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 C_3-C_6 シクロアルキルを形成することがより好ましい。

20

【0061】

化合物1-Dにおける R^1 としては、H、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_1-C_6 アルコキシ、モノアルキルアミノ、場合により置換されている C_3-C_6 シクロアルキル、場合により置換されているヘテロシクロアルキル、場合により置換されているアリール、または場合により置換されているヘテロアリールが好ましく、モノアルキルアミノ、場合により置換されているヘテロアリールがより好ましい。

化合物1-Dにおける R^2 としては、結合手、 $-(CR^aR^b)_m-NR^c-$ 、 $-(CR^aR^b)_m-O-$ 、 $-(CR^aR^b)_m-$ 、 $-NR^c-$ 、 $-O-$ 、または $-CR^a=CR^b-$ が好ましく、結合手がより好ましい。

30

化合物1-DにおけるHetとしては、ピリミジニル、ピリジル、またはキナゾリルが好ましく、ピリミジニルがより好ましい。

化合物1-Dにおける R^4 としては、ハロゲン原子、またはメチルが好ましく、メチルがより好ましい。

化合物1-Dにおける R^5 としては、ヒドロキシが好ましい。

化合物1-Dにおける R^6 としては、場合により置換されているアリール、または R^7 と、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 C_3-C_6 シクロアルキルを形成することが好ましく、 R^7 と、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 C_3-C_6 シクロアルキルを形成することがより好ましい。

40

化合物1-Dにおける R^7 としては、ヒドロキシアルキル、場合により置換されているフェニル、または R^6 と、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 C_3-C_6 シクロアルキルを形成することが好ましく、 R^6 と、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 C_3-C_6 シクロアルキルを形成することがより好ましい。

【0062】

化合物1-Eにおける R^1 としては、H、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 ハロアルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_2-C_6 ハロアルキニル、 C_1-C_6 アルコキシ、ヒドロキシ、カルボキシ、アルキルカルボニルオキシ、アミノ、アミノアルキル、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ

50

、アルキルカルボニルアミノ、ニトロ、場合により置換されている C_3-C_6 シクロアルキル、場合により置換されている C_3-C_6 シクロアルケニル、場合により置換されているヘテロシクロアルキル、場合により置換されているアリール、または場合により置換されているヘテロアリールが好ましく、H、アミノ、場合により置換されている C_3-C_6 シクロアルキル、場合により置換されているヘテロシクロアルキル、場合により置換されているアリール、または場合により置換されているヘテロアリールが好ましい。

化合物 1-E における R^2 としては、結合手、 $-(CR^aR^b)_m-NR^c-$ 、 $-NR^c-$ 、 $-NR^c-CO-NR^c-$ 、または $-C\equiv C-$ が好ましく、結合手、 $-(CR^aR^b)_m-NR^c-$ 、または $-NR^c-$ がより好ましい。

化合物 1-E における R^2 の m としては、0、1 が好ましい。

化合物 1-E における Het としては、チアゾリル、ピリジル、オキサゾリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、イミダゾチアゾリル、キナゾリニル、キノリニル、7, 8-ジヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン-6 (5H) -イル、チエノ [3, 2-b] ピリジニル、1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジニル、イミダゾ [1, 2-b] ピリダジニル、イミダゾ [1, 2-a] ピラジニル、ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジニル、3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジニル、ピラゾロ [5, 1-b] チアゾリル、ピラゾロ [3, 4-b] ピリジル、またはピラゾロ [1, 5-a] ピリジルが好ましく、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジニルがより好ましい。

化合物 1-E における R^4 としては、H、ハロゲン原子、またはメチルが好ましく、ハロゲン原子、またはメチルがより好ましい。

化合物 1-E における L^2 としては、 $-(CR^aR^b)_m-NR^c-$ が好ましい。

化合物 1-E における L^2 の m としては、1 が好ましい。

化合物 1-E における R^5 としては、ヒドロキシが好ましい。

化合物 1-E における R^6 としては、 R^7 と、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 C_3-C_6 シクロアルキルを形成することがより好ましい。

化合物 1-E における R^7 としては、 R^6 と、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 C_3-C_6 シクロアルキルを形成することがより好ましい。

【0063】

化合物 1-F における R^1 としては、ハロゲン原子、場合により置換されている C_3-C_6 シクロアルキル、場合により置換されているアリール、または場合により置換されているヘテロアリールが好ましく、場合により置換されている C_3-C_6 シクロアルキル、場合により置換されているアリール、または場合により置換されているヘテロアリールが好ましい。

化合物 1-F における R^2 としては、結合手、または $-C\equiv C-$ が好ましく、結合手が好ましい。

化合物 1-F における Het としては、ピリジル、またはピラジニルが好ましく、ピリジルがより好ましい。

化合物 1-F における R^4 としては、H、ハロゲン原子、またはメチルが好ましく、H、またはメチルがより好ましい。

化合物 1-F における L^2 としては、 $-(CR^aR^b)_m-NR^c-$ 、 $-NR^c-CO-NR^c-$ が好ましい。

化合物 1-F における L^2 の m としては、1 が好ましい。

化合物 1-F における R^5 としては、ヒドロキシが好ましい。

化合物 1-F における R^6 としては、場合により置換されているフェニル、または R^7 と、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 C_3-C_6 シクロアルキルを形成することが好ましく、 R^7 と、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 C_3-C_6 シクロアルキルを形成することがより好ましい。

化合物 1-F における R^7 としては、ヒドロキシアルキル、または R^6 と、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 C_3-C_6 シクロアルキルを形成することが好ましく、R

10

20

30

40

50

⁶と、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、C₃－C₆シクロアルキルを形成することがより好ましい。

【0064】

化合物1－GにおけるR¹としては、場合により置換されているアリール、または場合により置換されているヘテロアリールが好ましく、場合により置換されているヘテロアリールがより好ましい。

化合物1－GにおけるR²としては、結合手が好ましい。

化合物1－GにおけるHetとしては、ピリジルが好ましい。

化合物1－GにおけるR⁴としては、H、ハロゲン原子、またはメチルが好ましく、ハロゲン原子、またはメチルがより好ましい。

化合物1－GにおけるR⁵としては、ヒドロキシが好ましい。

化合物1－GにおけるR⁶としては、R⁷と、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、C₃－C₆シクロアルキルを形成することが好ましい。

化合物1－GにおけるR⁷としては、R⁶と、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、C₃－C₆シクロアルキルを形成することが好ましい。

【0065】

化合物1－HにおけるR¹としては、場合により置換されているヘテロアリールが好ましい。

化合物1－HにおけるR²としては、結合手が好ましい。

化合物1－HにおけるHetとしては、ピリジルが好ましい。

化合物1－HにおけるR⁴としては、ハロゲン原子、またはメチルが好ましく、メチルがより好ましい。

化合物1－HにおけるR⁵としては、ヒドロキシが好ましい。

化合物1－HにおけるR⁶としては、R⁷と、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、C₃－C₆シクロアルキルを形成することが好ましい。

化合物1－HにおけるR⁷としては、R⁶と、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、C₃－C₆シクロアルキルを形成することが好ましい。

【0066】

化合物1－IにおけるR¹としては、場合により置換されているアリールが好ましい。

化合物1－IにおけるR²としては、結合手が好ましい。

化合物1－IにおけるHetとしては、ピリジルが好ましい。

化合物1－IにおけるR⁴としては、メチルが好ましい。

化合物1－IにおけるR⁵としては、ヒドロキシが好ましい。

化合物1－IにおけるR⁶としては、R⁷と、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、C₃－C₆シクロアルキルを形成することが好ましい。

化合物1－IにおけるR⁷としては、R⁶と、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、C₃－C₆シクロアルキルを形成することが好ましい。

【0067】

化合物1－JにおけるR¹としては、場合により置換されているアリールが好ましい。

化合物1－JにおけるR²としては、結合手が好ましい。

化合物1－JにおけるHetとしては、ピリジルが好ましい。

化合物1－JにおけるR⁴としては、メチルが好ましい。

化合物1－JにおけるR⁵としては、ヒドロキシが好ましい。

化合物1－JにおけるR⁶としては、R⁷と、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、C₃－C₆シクロアルキルを形成することが好ましい。

化合物1－JにおけるR⁷としては、R⁶と、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、C₃－C₆シクロアルキルを形成することが好ましい。

【0068】

化合物1－KにおけるR¹としては、H、ハロゲン原子、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、場合により置換されているシクロアルキル、場合により置換されて

10

20

30

40

50

いるヘテロシクロアルキル、または場合により置換されているヘテロアリールが好ましく、ハロゲン原子、アミノ、場合により置換されているシクロアルキル、場合により置換されているヘテロシクロアルキル、または場合により置換されているヘテロアリールがより好ましい。

化合物 1-K における R^2 としては、結合手、 $-(CR^aR^b)_m-NR^c-$ 、 $-(CR^aR^b)_m-O-$ 、 $-(CR^aR^b)_m-$ 、または $-NR^c-$ が好ましく、結合手、 $-(CR^aR^b)_m-NR^c-$ 、 $-(CR^aR^b)_m-$ 、または $-NR^c-$ がより好ましい。

化合物 1-K における Het としては、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、またはイミダゾ [1, 2-b] ピリダジニルが好ましく、ピリジル、ピリミジニル、またはピラジニルがより好ましい。

化合物 1-K における R^4 としては、ハロゲン原子、またはメチルが好ましい。

化合物 1-K における L^2 としては、 $-(CR^aR^b)_m-NR^c-$ が好ましい。

化合物 1-K における L^2 の m としては、1 が好ましい。

化合物 1-K における R^5 としては、ヒドロキシが好ましい。

化合物 1-K における R^6 としては、 C_1-C_6 アルキル、または R^7 と、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 C_3-C_6 シクロアルキル、場合により置換されているアリールを形成することが好ましく、 R^7 と、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 C_3-C_6 シクロアルキルを形成することがより好ましい。

化合物 1-K における R^7 としては、 C_1-C_6 アルキル、または R^6 と、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 C_3-C_6 シクロアルキル、場合により置換されているアリールを形成することが好ましく、 R^6 と、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 C_3-C_6 シクロアルキルを形成することがより好ましい。

【0069】

本発明化合物は、公知化合物又は容易に合成可能な中間体から、例えば、以下に述べる方法、後述する実施例又は公知の方法に準じて製造することができる。本発明化合物の製造において、原料が反応に影響を及ぼす置換基を有する場合には、原料をあらかじめ公知の方法により適当な保護基で保護した後に反応を行うのが一般的である。保護基は、反応後に、公知の方法により除去され得る。

【0070】

式 [1] で表される化合物は、そのまま医薬として使用することができるが、公知の方法により医薬上許容される塩、溶媒和物、又は塩の溶媒和物の形にして使用することもできる。医薬上許容される塩としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、磷酸などの鉱酸の塩、酢酸、リンゴ酸、乳酸、クエン酸、酒石酸、マレイン酸、コハク酸、フマル酸、p-トールエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸などの有機酸の塩、若しくはリチウム、カリウム、ナトリウムなどのアルカリ金属の塩、マグネシウム、カルシウムなどのアルカリ土類金属の塩、アンモニウム塩などの有機塩基の塩を挙げることができる。これらの塩は、通常行われる方法によって形成させることができる。

【0071】

例えば、本発明化合物が塩酸塩である場合、式 [1] で表される化合物を、塩化水素のアルコール溶液、塩化水素の酢酸エチル溶液、塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液、塩化水素のシクロペンチルメチルエーテル溶液、又は塩化水素のジエチルエーテル溶液に溶解することにより得ることができる。

【0072】

本発明化合物のうち、不斉炭素を有するものは、各立体異性体及びそれらの混合物のいずれも本発明に含まれる。立体異性体は、例えば、ラセミ体から、その塩基性を利用して光学活性な酸（酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、マンデル酸、10-カンファースルホン酸等）を用いて公知の方法により光学分割するか、予め調製した光学活性な化合物を原料に用いて製造することもできる。その他、キラルカラムを用いた光学分割や不斉合成により製造することもできる。

【0073】

本発明化合物は、特定の異性体に限定するものではなく、全ての可能な異性体やラセミ体を含むものである。

(本発明化合物の製造法)

【0074】

本発明化合物は、それ自身公知の化合物又は公知の化合物から容易に調製可能な中間体から、例えば下記の方法、後述する実施例又は公知の方法に準じて製造することができる。

【0075】

以下の製造方法における各工程で用いられる溶媒、試薬及び原料が市販されている場合には、市販品をそのまま使用することができる。また、後述の製造方法における各工程で得られた化合物や、用いられる原料は、塩を形成していてもよく、公知の方法によって他の種類の塩、又は遊離体に変換することができる。逆に以下の製造方法における各工程で得られた化合物や、用いられる原料が遊離体である場合には、公知の方法によって目的とする塩に変換することができる。かかる塩の例としては、前述の本発明化合物に用いられる塩と同様のものを挙げることができる。

【0076】

本発明の式〔1〕で示される化合物またはその製薬上許容される塩は、溶媒和物（例えば、水和物等）および／または結晶多形を形成する場合があります。本発明はそのような各種の溶媒和物および結晶多形も包含する。「溶媒和物」は、式〔1〕で示される化合物に対し、任意の数の溶媒分子（例えば、水分子等）と配位していてもよい。式〔1〕で示される化合物またはその製薬上許容される塩を、大気中に放置することにより、水分を吸収し、吸着水が付着する場合や、水和物を形成する場合がある。また、式〔1〕で示される化合物またはその製薬上許容される塩を、再結晶することでそれらの結晶多形を形成する場合がある。

【0077】

本発明化合物の製造において、原料が反応に影響を及ぼし得る置換基を有する場合には、これらの置換基に、あらかじめ公知の方法により保護基が導入されていてもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。このような保護基の導入、および保護基の除去は、例えば、ウッツ(Wu t s)及びグリーン(Greene)著、「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」、第4版、John Wiley & Sons Inc.、2006年、又はコシエンスキー(P. J. Kocienski)著、「Protecting Groups」、第3版、Thieme、2005年に示される条件を適宜選択して用いればよい。

【0078】

以下の製造方法の各工程で得られた化合物は、常法に従い、溶媒抽出、濃縮、蒸留、昇華、再結晶、再沈殿、クロマトグラフィーなどの方法を用いて単離若しくは精製することができ、あるいは、反応混合物若しくは粗生成物の状態で次の工程に使用することもできる。

【0079】

以下の製造方法における各工程の反応は、特に記載の無い限り、公知の方法、例えば、ラロック(R. C. Larock)著「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations 2nd Edition」、John Wiley & Sons Inc.、1999年、日本化学会編「実験化学講座」、第4版、丸善、1992年、カーティ(L. Kuer ti)及びザコー(B. Czako)著、富岡清監訳「人名反応に学ぶ有機合成戦略」、化学同人、2006年、ツヴァイフェル(G. S. Zweifel)及びナンツ(M. H. Nantz)著、檜山爲次郎訳「最新有機合成法・設計と戦略」化学同人、2009年などに記載された方法、あるいは実施例に記載された方法などを適宜改良したり、組み合わせて使用することによって行われる。

【0080】

上述で示した本発明化合物

(1-A: L^1 が $-(CR^aR^b)_m-NR^c-$ であり、 R^a と R^b は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 $C=O$ を形成している化合物。

1-B: L^1 が $-C\equiv C-$ である化合物。

1-C: L^1 が $-NR^c-(CR^aR^b)_m-$ であり、 R^a と R^b は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 $C=O$ を形成している化合物。

1-D: L^1 が $-NR^c-$ である化合物。

1-E: L^1 が $-(CR^aR^b)_m-NR^c-$ であり、 R^a と R^b は、それぞれ独立して H、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルである化合物。

1-F: L^1 が $NR^c-(CR^aR^b)_m-$ であり、 R^a と R^b は、それぞれ独立して H、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルである化合物。

1-G: L^1 が $-(CR^aR^b)_m-O-$ であり、 R^a と R^b は、それぞれ独立して H、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルである化合物。

1-H: L^1 が $O-(CR^aR^b)_m-$ であり、 R^a と R^b は、それぞれ独立して H、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルである化合物。

1-I: L^1 が $-CR^a=CR^b-$ であり、 R^a および R^b は H である化合物。

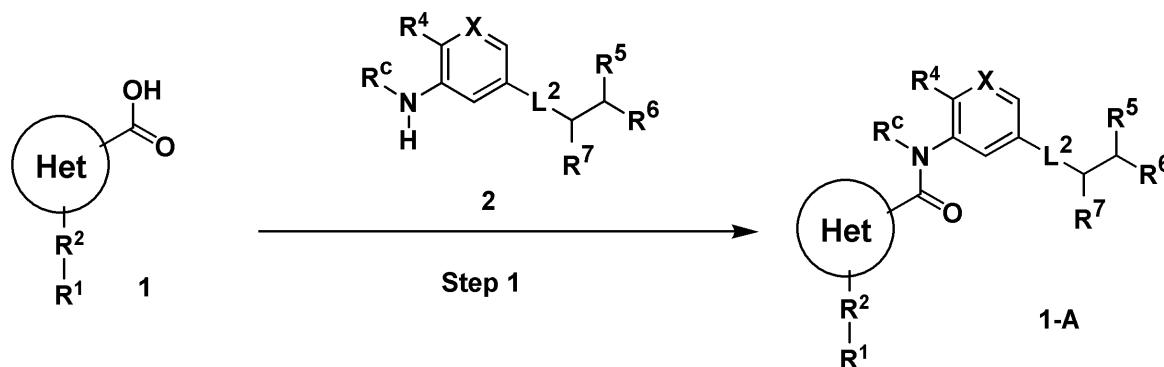
1-J: L^1 が $-(CR^aR^b)_m-$ であり、 R^a および R^b は H である化合物。

1-K: L^1 が $-CR^a=CR^b-$ であり、 R^a がハロゲン原子、 R^b が H である化合物) は、例えば以下に示す一般合成法によって製造することができる。抽出、精製等は、通常の有機化学の実験で行う処理を行えばよい。

【0081】

化合物 1-A の製法

【化 2】



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^c 、 Het 、 X は前記と同義である。)

Step 1

本工程は縮合剤存在下、化合物 1、又はその反応性化合物と、アミン化合物 2 とを縮合することにより化合物 1-A を得る工程である。

【0082】

化合物 1 の反応性化合物としては、例えば、酸ハライド (例えば、酸クロリド、酸ブロミド)、混合酸無水物、イミダゾリド、活性アミドなど、アミド縮合反応に通常用いられるものを挙げることができる。

【0083】

本工程で使用する縮合剤、アミン化合物 2 の使用量としては、化合物 1 に対してそれぞれ 1 モル当量～3 モル当量の範囲内が適当である。

【0084】

本工程で使用する縮合剤としては、例えば、1, 1'-カルボニルジイミダゾール (以下、「CDI」という)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (以下、「EDCI」という)、ジイソプロピルカルボジイミド (以下、「DIC」という)、シアノホスホン酸ジエチル、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N,

N', N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート（以下、「HBTU」という）、O-（7-アザベンゾトリアゾール-1-イル）-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート（以下、「HATU」という）などを挙げることができる。

【0085】

本工程において、必要に応じて塩基を使用することができる。使用し得る塩基としては、例えば、TEA、DIPEA、N, N-ジメチルアニリン、DBUなどの有機塩基を挙げることができる。

【0086】

かかる塩基の使用量は化合物1に対して1モル当量～10モル当量の範囲内が適当である。

10

【0087】

本工程において、必要に応じて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（以下、「HOBt」という。）、N-ヒドロキシコハク酸イミド、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール（以下、「HOAt」という。）等の添加剤を加えることもできる。

【0088】

本工程で前記添加剤を使用する場合、かかる添加剤の使用量としては、化合物1に対して0.1モル当量～3モル当量の範囲内が適当である。

【0089】

用いられる溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、1,4-ジオキサン、THF、DMEなどのエーテル類、DMF、DMAなどのアミド類、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。

20

【0090】

反応温度は、使用する原料及び試薬の種類によって異なるが、通常、-20℃～150℃の範囲内が適当である。また、必要に応じて、マイクロウェーブ反応装置を用いてもよい。

【0091】

反応時間は、使用する原料の種類や反応温度によって異なるが、通常、0.1時間～72時間の範囲内が適当である。

30

【0092】

また化合物[1]において、 L^2 が $-(CR^aR^b)_m-NR^c-$ （ R^a と R^b は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 $C=O$ を形成し、 m 、および R^c は前記と同義である）場合の化合物（化合物1-AA）は、以下の方法によっても製造することができる。

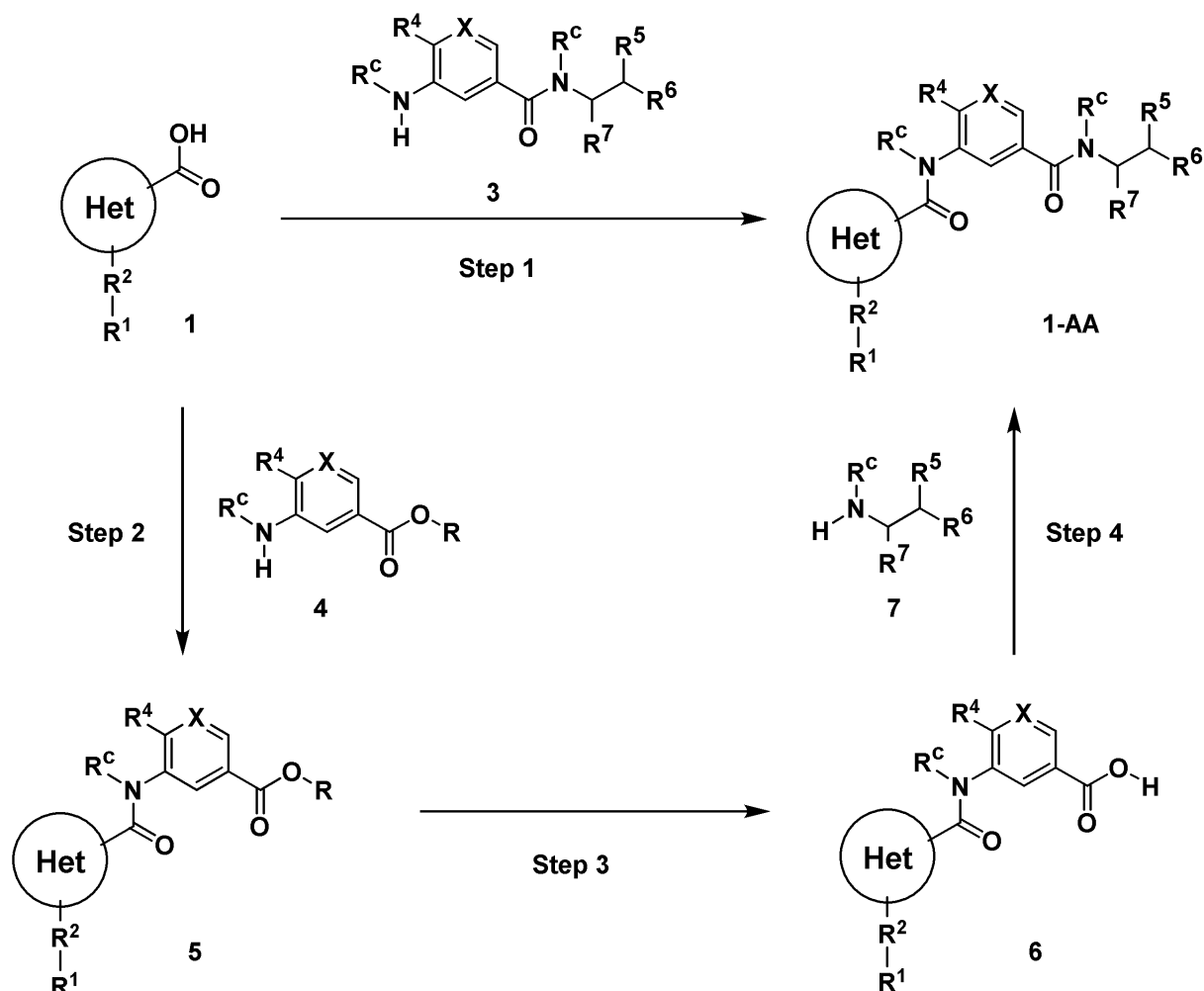
【0093】

化合物1-AAの製法

40

50

【化 3】



(式中、R¹、R²、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R^c、Het、Xは前記と同義である。Rはアルキルであり、例えば、メチル、エチル、n-ブチルを挙げることができる。)

【0094】

Step 1

本工程は縮合剤存在下、化合物1、又はその反応性化合物と、アミン化合物3とを縮合することにより化合物1-AAを得る工程であり。上記化合物1-AAの製法、Step 1と同様の方法により製造することができる。

【0095】

Step 2

本工程は縮合剤存在下、化合物1、又はその反応性化合物と、アミン化合物4とを縮合することにより化合物5を得る工程であり。上記化合物1-AAの製法、Step 1と同様の方法により製造することができる。

【0096】

Step 3

本工程は、上記化合物5のエステル部分を適当な酸又は塩基の存在下、適当な溶媒中で加水分解することにより、化合物6を得る工程である。

【0097】

本工程において、使用される酸としては塩酸、硫酸のような無機酸、トリフルオロ酢酸(以下、「TFA」という。)、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸のような有機酸を挙げることができる。塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウムなどの無機塩基を挙げることができる。

【0098】

本工程において、酸、又は塩基の使用量は化合物 5 に対して 1 モル当量～10 モル当量の範囲内が適当である。必要に応じて、化合物 5 に対して過剰量の酸、又は塩基を用いてもよい。

【0099】

使用する溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノールなどのアルコール類、THF、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン、DME などのエーテル類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、アセトンなどのケトン類、水、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。

【0100】

反応温度は、使用する原料及び試薬の種類によって異なるが、通常、20℃～200℃、好ましくは 20℃～100℃の範囲内で行うことができる。また、必要に応じて、マイクロウェーブ反応装置を用いてもよい。

10

【0101】

反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常 0.5 時間～4 日間の範囲内が適当である。

【0102】

Step 4

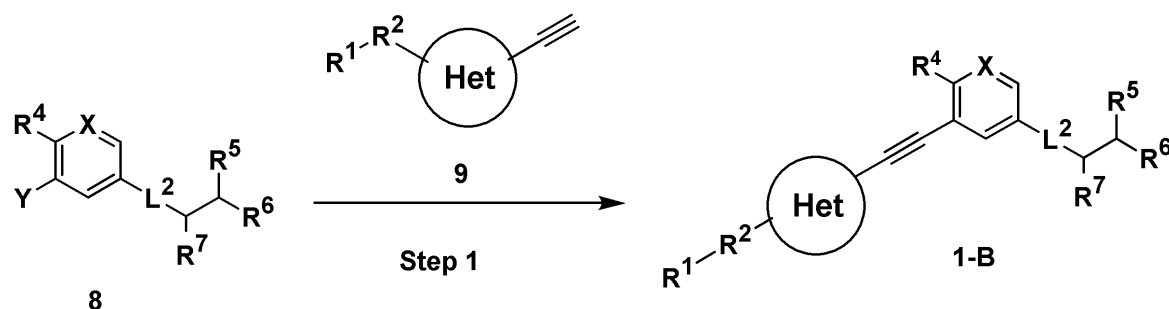
本工程は縮合剤存在下、化合物 6、又はその反応性化合物と、アミン化合物 7 とを縮合することにより化合物 1-A を得る工程であり、上記化合物 1-A の製法、Step 1 と同様の方法により製造することができる。

20

【0103】

化合物 1-B の製法

【化 4】



30

(式中、R¹、R²、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R^c、Het、X、L²は前記と同義である。Yは脱離基であり、例えば、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルホナート、トリフルオロメタンスルホナートを挙げることができる。)

Step 1

本工程は、パラジウムなどの遷移金属存在下、化合物 8 と、化合物 9 とをそれぞれカップリング反応させることにより、化合物 1-B を得る工程である。

【0104】

本反応は、遷移金属を使用するカップリング反応で通常使用される条件、具体的には菌頭 (Sonogashira) カップリング反応を適用することができ、Sonogashiraら、J. Organomet. Chem. 2002, 653, 46-49.、Negishiら、Chem. Rev., 2003, 103, 1979-2017. などの文献に記載されている方法などによって行うことができる。

40

【0105】

使用する化合物 9 の量は、化合物 8 に対して 0.5 モル当量～3 モル当量の範囲内が適当である。

【0106】

本反応において使用する有機金属触媒は特に限定されない。有機金属触媒の好ましい例として、トリス (ジベンジリデンアセトン) ビスパラジウム・クロロホルム付加体 (以下

50

、「 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ 」という)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ビスパラジウム(以下、「 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 」という)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(以下、「 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 」という)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ージクロロパラジウム(II)・ジクロロメタン付加体(以下、「 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 」という)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(以下、「 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 」という)、[1, 1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]ージクロロパラジウム(II)(以下、「 $\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$ 」という)、ビス(トリシクロヘキシルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(以下、「 $\text{PdCl}_2(\text{PCy}_3)_2$ 」という)、酢酸パラジウム(II)(以下、「 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 」という)、および[1, 3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン]ニッケル(II)などの金属触媒、ならびにこれらの金属触媒の混合物を挙げることができる。

【0107】

使用する遷移金属の量は、例えば、化合物8に対して0.01モル当量～0.3モル当量の範囲内が適当である。

【0108】

本工程において、必要に応じ、塩基または塩を使用してもよい。使用する塩基、または塩としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、リン酸三ナトリウム、リン酸三カリウムおよびそれらの溶液ならびにトリエチルアミン(以下、「TEA」という)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン(以下、「DIEA」という)、塩化リチウム及びヨウ化銅(I)などの塩基又は塩を挙げることができる。

【0109】

使用する塩基の量は、化合物8に対して、例えば、1モル当量～4モル当量の範囲内が適当である。

【0110】

本工程は、必要に応じて適当な配位子を使用してもよい。使用し得る配位子の例としては、例えば、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(以下、「dppf」という)、4, 5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9, 9-ジメチルキサンテン(以下、「Xantphos」という)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル(以下、「XPhos」という)、2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル(以下、「BINAP」という)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジイソプロピルビフェニル(以下、「RuPhos」という)、トリフェニルホスフィン(以下、「PPh₃」という)、トリシクロヘキシルホスフィン(以下、「PCy₃」という)などを挙げることができる。

【0111】

使用する配位子の量は、例えば、使用する遷移金属に対して、1モル当量～5モル当量の範囲内が適当である。

【0112】

本工程において、使用する溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン(以下、「THF」という)、ジメトキシエタン(以下、「DME」という)などのエーテル類、N, N-ジメチルホルムアミド(以下、「DMF」という)、N, N-ジメチルアセトアミド(以下、「DMA」という)、N-メチルピロリドン(以下、「NMP」という)などのアミド類、エタノール、2-プロパノール、tert-ブタノールなどのアルコール類、水、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。

【0113】

反応温度は、使用する原料及び試薬の種類によって異なるが、通常、20℃～200℃の範囲内が適当である。また、必要に応じて、マイクロウェーブ反応装置を用いてもよい。

【0114】

反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常、0.1時間～24時間の範囲内が適当である。

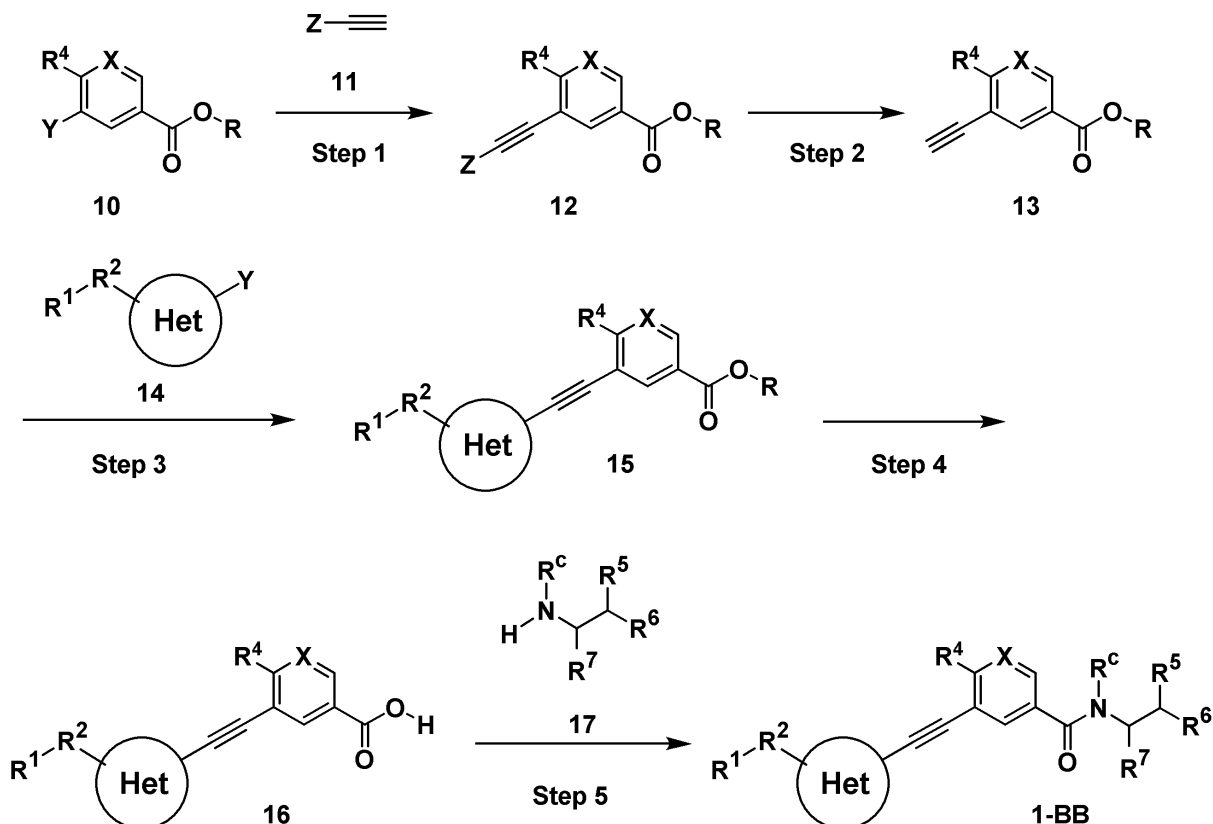
【0115】

L²が $-(CR^aR^b)_m-NR^c-$ であり、R^aとR^bは、それらが結合する炭素原子と一緒に、C=Oを形成している場合の化合物(化合物1-BB)は、以下のように製造することもできる。

【0116】

化合物1-BBの製法

【化5】



(式中、R¹、R²、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R^c、Het、X、Y、Rは前記と同義である。Zは脱離基であり、例えば、トリメチルシリル、トリエチルシリルを挙げることができる。)

【0117】

Step 1

本工程は、パラジウムなどの遷移金属存在下、化合物10と、化合物11とをそれぞれカップリングさせることにより、アルキン化合物12を得る工程であり、化合物1-Bの製法、Step 1と同様の方法により製造することができる。

【0118】

Step 2

本工程は、Zを脱保護し、化合物13を得る工程であり、例えば、ウッツ(Wuts)及びグリーン(Greene)著、「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」、第4版、John Wiley & Sons Inc.、2006年、又はコシエンスキー(P. J. Kocienski)著、「Protecting Groups」、第3版、Thieme、2005年を参照して行うことができる。

【0119】

Step 3

本工程は、パラジウムなどの遷移金属存在下、化合物13と、化合物14とをそれぞれ

カップリングさせることにより、化合物 15 を得る工程であり、化合物 1-B の製法、Step 1 と同様の方法により製造することができる。

【0120】

Step 4

本工程は、化合物 15 のエステル部分を適当な酸又は塩基の存在下、適当な溶媒中で加水分解することにより、化合物 16 を得る工程であり、化合物 1-AA の製法、Step 3 と同様の方法により製造することができる。

【0121】

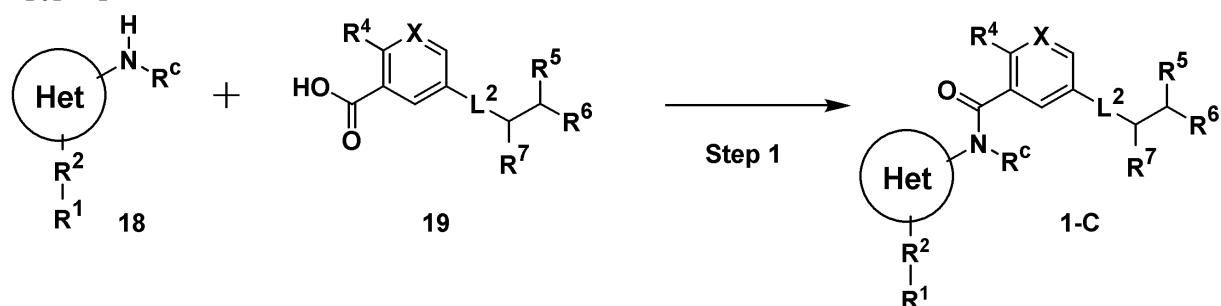
Step 5

本工程は縮合剤存在下、化合物 16、又はその反応性化合物と、アミン化合物 17 とを縮合することにより化合物 1-BB を得る工程であり、上記化合物 1-A の製法、Step 1 と同様の方法により製造することができる。

【0122】

化合物 1-C の製法

【化 6】



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^c 、Het、X は前記と同義である。)

【0123】

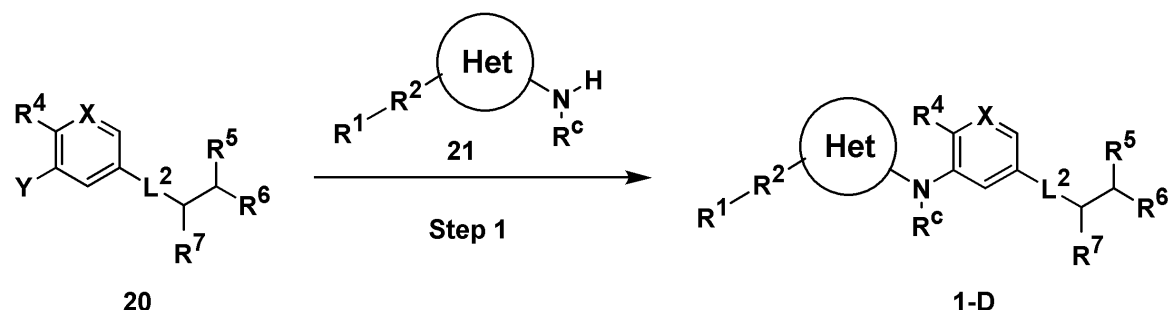
Step 1

本工程は縮合剤存在下、化合物 19、又はその反応性化合物と、アミン化合物 18 とを縮合することにより化合物 1-C を得る工程であり、上記化合物 1-A の製法、Step 1 と同様の方法により製造することができる。

【0124】

化合物 1-D の製法

【化 7】



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^c 、 L^2 、Het、X は前記と同義である。Y は脱離基であり、例えば、臭素原子、ヨウ素原子、トリフルオロメタンスルホネートを挙げることができる。)

Step 1

本工程は、パラジウムなどの遷移金属存在下、化合物 20 と、化合物 21 とをそれぞれカップリング反応させることにより、化合物 1-D を得る工程である。

【0125】

本反応は、遷移金属を使用するカップリング反応で通常使用される条件、具体的にはブ

ッフバルト (Buchwald) らのカップリング反応を適用することができ、Buchwaldら、J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, 7901-7902.、Buchwaldら、Org. Synth. 2002, 78, 23-28. Hartwigら、Acc. Chem. Res. 2008, 41, 1534-1544. などの文献に記載されている方法などによって行うことができる。

【0126】

使用する化合物21の量は、化合物20に対して0.5モル当量～3モル当量の範囲内が適当である。

【0127】

本反応において使用する有機金属触媒は特に限定されない。有機金属触媒の好ましい例として、トリス(ジベンジリデンアセトン)ビスパラジウム・クロロホルム付加体(以下、「Pd₂(dba)₃・CHCl₃」という)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ビスパラジウム(以下、「Pd₂(dba)₃」という)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(以下、「Pd(PPh₃)₄」という)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)・ジクロロメタン付加体(以下、「Pd(dppf)Cl₂・CH₂Cl₂」という)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(以下、「PdCl₂(PPh₃)₂」という)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(以下、「Pd(dtbpf)Cl₂」という)、ビス(トリシクロヘキシルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(以下、「PdCl₂(PCy₃)₂」という)、酢酸パラジウム(II)(以下、「Pd(OAc)₂」という)、および[1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン]ニッケル(II)などの金属触媒、ならびにこれらの金属触媒の混合物を挙げることができる。

【0128】

使用する遷移金属の量は、例えば、化合物20に対して0.01モル当量～0.3モル当量の範囲内が適当である。

【0129】

本工程において、必要に応じ、塩基または塩を使用してもよい。使用する塩基、または塩としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、リン酸三ナトリウム、リン酸三カリウムおよびそれらの溶液ならびにトリエチルアミン(以下、「TEA」いう)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(以下、「DIEA」いう)、塩化リチウム及びヨウ化銅(I)などの塩基又は塩を挙げることができる。

【0130】

使用する塩基の量は、化合物20に対して、例えば、1モル当量～4モル当量の範囲内が適当である。

【0131】

本工程は、必要に応じて適当な配位子を使用してもよい。使用し得る配位子の例としては、例えば、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(以下、「dppf」という)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(以下、「Xantphos」という)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル(以下、「XPhos」という)、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(以下、「BINAP」という)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロピルピフェニル(以下、「RuPhos」という)、トリフェニルホスフィン(以下、「PPh₃」いう)、トリシクロヘキシルホスフィン(以下、「PCy₃」いう)などを挙げることができる。

【0132】

使用する配位子の量は、例えば、使用する遷移金属に対して、1モル当量～5モル当量の範囲内が適当である。

【0133】

本工程において、使用する溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン（以下、「THF」という）、ジメトキシエタン（以下、「DME」という）などのエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド（以下、「DMF」という）、N,N-ジメチルアセトアミド（以下、「DMA」という）、N-メチルピロリドン（以下、「NMP」という）などのアミド類、エタノール、2-プロパノール、tert-ブタノールなどのアルコール類、水、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。

【0134】

反応温度は、使用する原料及び試薬の種類によって異なるが、通常、20℃～200℃の範囲内が適当である。また、必要に応じて、マイクロウェーブ反応装置を用いてもよい。

10

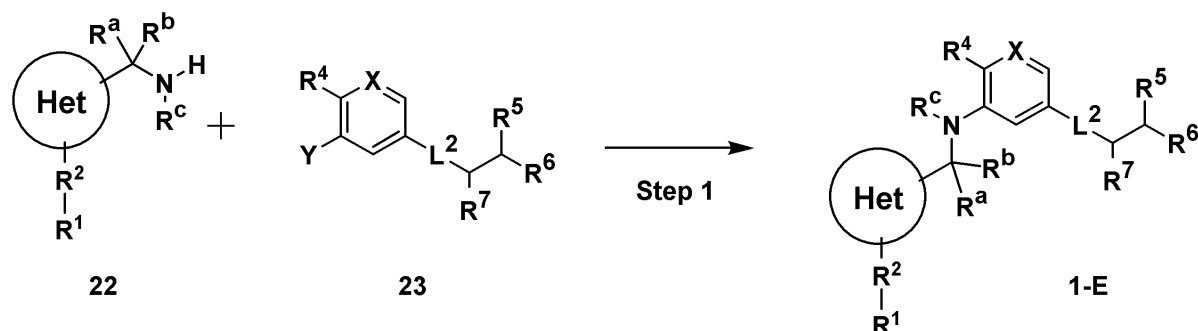
【0135】

反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常、0.1時間～24時間の範囲内が適当である。

【0136】

化合物1-Eの製法

【化8】



20

（式中、R¹、R²、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R^a、R^b、R^c、L²、Het、X、Yは前記と同義である。）

Step 1

本工程は、パラジウムなどの遷移金属存在下、化合物22と、化合物23とをそれぞれカップリング反応させることにより、化合物1-Eを得る工程であり、上記化合物1-Dの製法、Step 1と同様の方法により製造することができる。

30

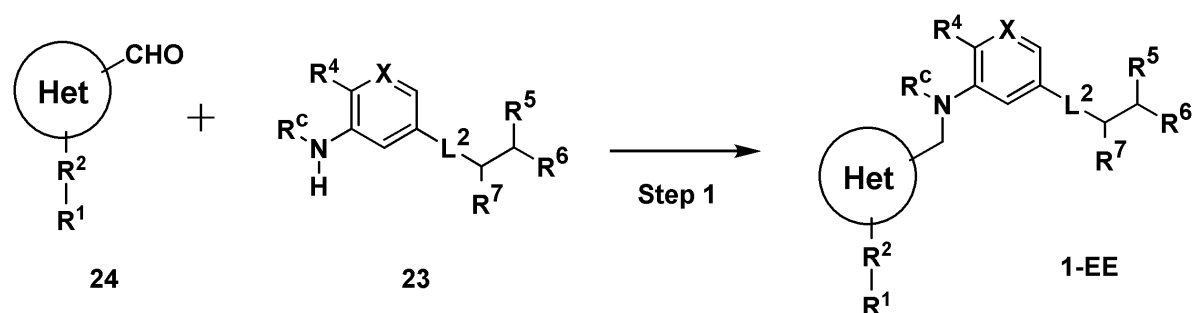
【0137】

L¹が-(CR^aR^b)_m-NR^c-であり、R^aとR^bがHの場合には、以下のように製造することもできる。

【0138】

化合物1-EEの製法

【化9】



40

（式中、R¹、R²、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R^c、L²、Het、Xは前記と同義である。）

Step 1

50

【0139】

Step 1

本工程は、化合物24と化合物23との還元的アミノ化反応により化合物1-E Eを得る工程であって、還元的アミノ化反応として公知の方法に準じて行うことができる。本工程は、イミン形成（第1工程）とイミン部分の還元（第2工程）を段階的に行うこともできる。

【0140】

使用する化合物23の量は、化合物24に対して1モル当量～2.5モル当量の範囲内が適当である。

【0141】

本工程において、必要に応じて酸、若しくは適当なルイス酸を使用することができる。反応に使用し得る酸としては、例えば、酢酸などを挙げることができる。使用し得るルイス酸としては、例えば、オルトチタン酸テトライソプロピルなどを挙げることができる。

【0142】

本工程において、酸を使用する場合、使用する酸の量は、化合物24の量に対して2モル当量～3モル当量の範囲内が適当である。

【0143】

本工程において、ルイス酸を使用する場合、使用するルイス酸の量は、化合物24の量に対して1.5モル当量～2モル当量の範囲内が適当である。

【0144】

本工程において、使用する溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、1,4-ジオキサン、THF、DMEなどのエーテル類、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。

【0145】

本工程において、反応温度は使用する原料及び試薬の種類によって異なるが、通常、0℃～100℃の範囲内が適当である。

【0146】

本工程において、反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常、0.1時間～48時間の範囲内が適当である。

【0147】

本工程で使用する還元剤としては、例えば、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド、シアノ水素化ホウ素ナトリウムなどを挙げることができる。

【0148】

本工程で使用する還元剤の量は、化合物24に対し、1モル当量～2モル当量の範囲内が適当である。

【0149】

本工程で使用する溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、1,4-ジオキサン、THF、DMEなどのエーテル類、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。

【0150】

化合物1-Fの製法

10

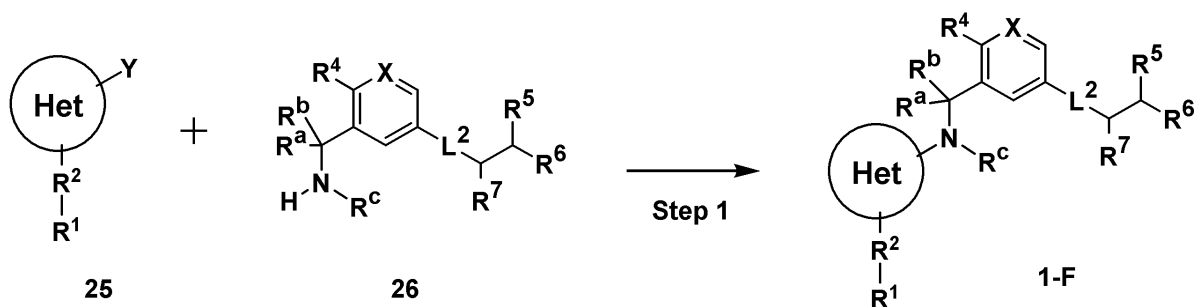
20

30

40

50

【化 10】



(式中、R¹、R²、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R^a、R^b、R^c、L²、Het、X、Yは前記と同義である。)

Step 1

本工程は、塩基存在下、化合物25と、化合物26とを反応させることにより、化合物1-Fを得る工程である。

【0151】

使用する化合物26の量は、化合物25に対して0.5モル当量～3モル当量の範囲内が適当である。

【0152】

本反応で使用する塩基としては、ピリジン、TEA、DIPEA、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムを挙げることができる。

【0153】

使用する塩基の量は、化合物25に対して1モル当量～10モル当量の範囲内が適当である。

【0154】

使用する溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、イソプロパノール、1-ブタノール、2-メトキシエタノールなどのアルコール類、THF、1,4-ジオキサンなどのエーテル類、DMF、DMA、NMPなどのアミド類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、ジメチルスルホキシド(以下、「DMSO」という)、アセトニトリル、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。

【0155】

本工程において、反応温度は、使用する原料及び試薬の種類によって異なるが、通常、20℃～200℃の範囲内が適当である。また、必要に応じて、マイクロウェーブ反応装置を用いてもよい。

【0156】

反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常、1時間～24時間の範囲内が適当である。

【0157】

L¹が-NR^c-(CR^aR^b)_m-であり、R^aとR^bがHの場合には、以下のように製造することもできる。

【0158】

化合物1-FFの製法

10

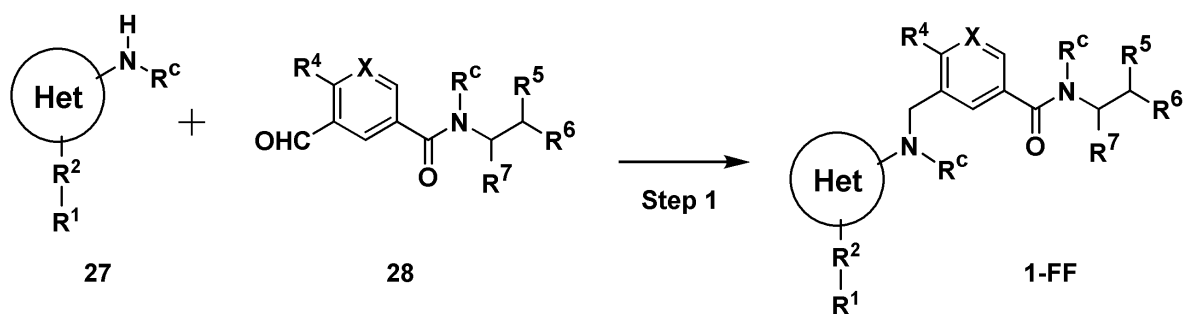
20

30

40

50

【化 1 1】



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^c 、 L^2 、Het、Xは前記と同義である。)

【0159】

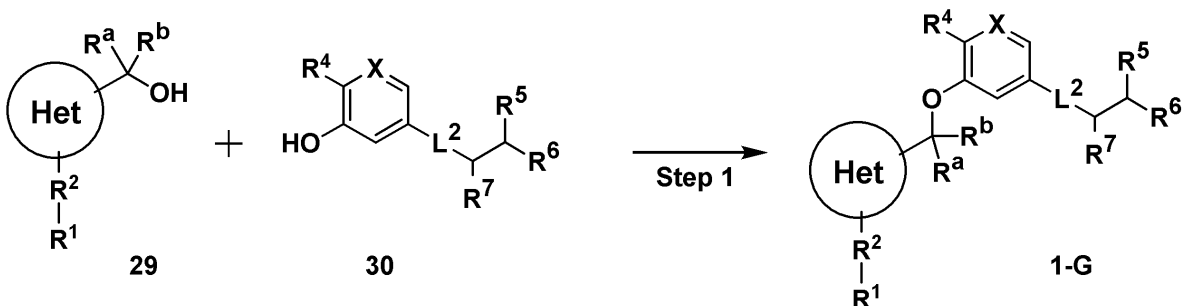
Step 1

本工程は、化合物27と化合物28との還元的アミノ化反応により化合物1-FFを得る工程であり、上記化合物1-EEの製法、Step 1と同様の方法により製造することができる。

【0160】

化合物1-Gの製法

【化 1 2】



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^c 、 L^2 、Het、Xは前記と同義である。)

【0161】

Step 1

本工程は、アルコール化合物29とアルコール化合物30との光延反応により、エーテル化合物1-Gを得る工程であり、公知の方法に準じて行うことができる。

【0162】

本工程は通常、適当な溶媒中、アゾジカルボン酸エステル試薬とホスフィン試薬の存在下で行う。

【0163】

使用する化合物29の量は、化合物30に対して0.5モル当量～1.5モル当量の範囲が適当である。

【0164】

使用するアゾジカルボン酸エステル試薬の例としては、例えば、アゾジカルボン酸ジエチル（以下、「DEAD」という）、アゾジカルボン酸ジイソプロピル（以下、「DIPAD」という）、ビス（2-メトキシエチル）アゾジカルボキシレート（以下、「DMEAD」という）などを挙げるができる。

【0165】

使用するホスフィン試薬の例としては、例えば、トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィンなどを挙げるができる。

【0166】

10

20

30

40

50

使用するアゾジカルボン酸エステル試薬の量は、化合物 29 に対して 1 モル当量～2 モル当量の範囲内が適当である。

【0167】

使用するホスフィン試薬の量は、化合物 29 に対して 1 モル当量～2 モル当量の範囲内が適当である

【0168】

使用する溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、1,4-ジオキサン、THF、DMEなどのエーテル類、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。

【0169】

本工程において、反応温度は、使用する原料及び試薬の種類によって異なるが、通常、0℃～100℃の範囲内が適当である。

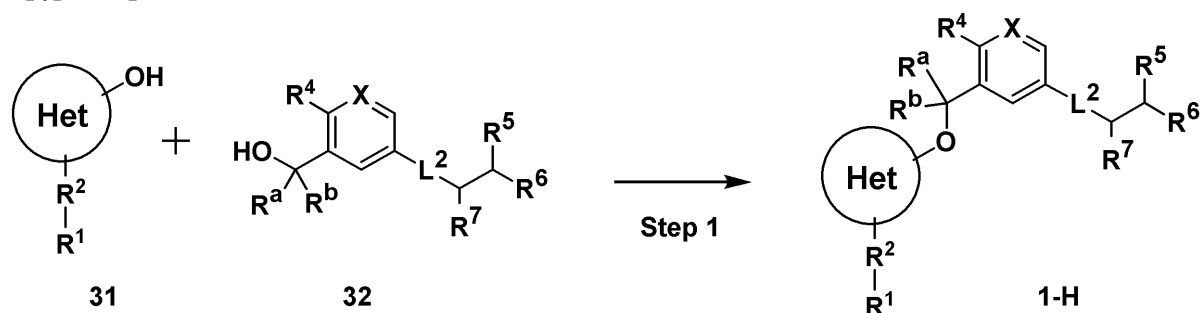
【0170】

反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常、0.5時間～24時間の範囲内が適当である。

【0171】

化合物 1-H の製法

【化13】



(式中、R¹、R²、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R^c、L²、Het、Xは前記と同義である。)

【0172】

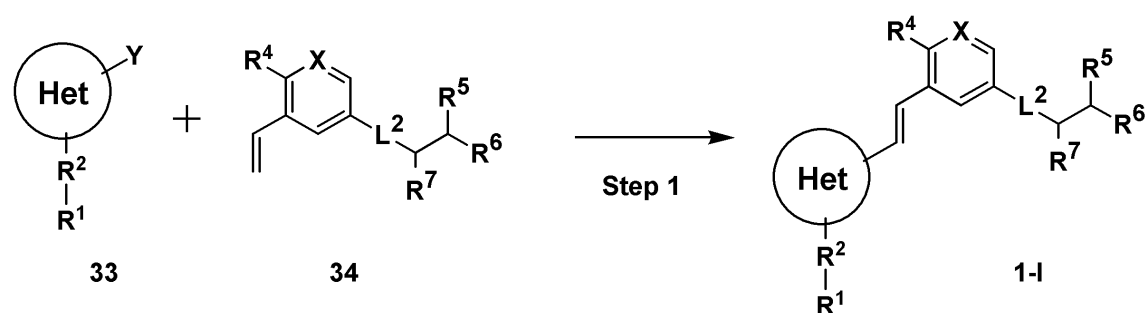
Step 1

本工程は、アルコール化合物 31 とアルコール化合物 32 との光延反応により、エーテル化合物 1-H を得る工程であり、上記化合物 1-G の製法、Step 1 と同様の方法により製造することができる。

【0173】

化合物 1-I の製法

【化14】



(式中、R¹、R²、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R^c、L²、Het、Xは前記と同義である。Yは脱離基であり、例えば、臭素原子、ヨウ素原子、トリフルオロメタンスルホネートを挙げることができる。)

Step 1

本工程は、パラジウムなどの遷移金属存在下、化合物 33 と、化合物 34 とをそれぞれカップリング反応させることにより、化合物 1-I を得る工程である。

【0174】

本反応は、遷移金属を使用するカップリング反応で通常使用される条件、具体的にはヘック (Heck) 反応を適用することができ、Org. Synth. 2005, 81, 63-76., Heckら、J. Org. Chem. 1972, 37, 2320-2322. Beletskayaら、Chem. Rev. 2000, 100, 3009-3066. などの文献に記載されている方法などによって行うことができる。

【0175】

使用する化合物 33 の量は、化合物 34 に対して 0.5 モル当量～3 モル当量の範囲内が適当である。

10

【0176】

本反応において使用する有機金属触媒は特に限定されない。有機金属触媒の好ましい例として、トリス (ジベンジリデンアセトン) ビスパラジウム・クロロホルム付加体 (以下、「Pd₂(dba)₃・CHCl₃」という)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ビスパラジウム (以下、「Pd₂(dba)₃」という)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (以下、「Pd(PPh₃)₄」という)、[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] -ジクロロパラジウム (II) ・ジクロロメタン付加体 (以下、「Pd(dppf)Cl₂・CH₂Cl₂」という)、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド (以下、「PdCl₂(PPh₃)₂」という)、[1, 1'-ビス (ジ-tert-ブチルホスフィノ) フェロセン] -ジクロロパラジウム (II) (以下、「Pd(dtbpf)Cl₂」という)、ビス (トリシクロヘキシルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド (以下、「PdCl₂(PCy₃)₂」という)、酢酸パラジウム (II) (以下、「Pd(OAc)₂」という)、および [1, 3-ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン] ニッケル (II) などの金属触媒、ならびにこれらの金属触媒の混合物を挙げることができる。

20

【0177】

使用する遷移金属の量は、例えば、化合物 33 に対して 0.01 モル当量～0.3 モル当量の範囲内が適当である。

【0178】

本工程において、必要に応じ、塩基または塩を使用してもよい。使用する塩基、または塩としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、リン酸三ナトリウム、リン酸三カリウムおよびそれらの溶液ならびにトリエチルアミン (以下、「TEA」いう)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (以下、「DIEA」いう)、塩化リチウム及びヨウ化銅 (I) などの塩基又は塩を挙げることができる。

30

【0179】

使用する塩基の量は、化合物 33 に対して、例えば、1 モル当量～4 モル当量の範囲内が適当である。

【0180】

本工程は、必要に応じて適当な配位子を使用してもよい。使用し得る配位子の例としては、例えば、1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン (以下、「dppf」という)、4, 5-ビス (ジフェニルホスフィノ) -9, 9-ジメチルキサンテン (以下、「Xantphos」という)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル (以下、「XPhos」という)、2, 2'-ビス (ジフェニルホスフィノ) -1, 1'-ビナフチル (以下、「BINAP」という)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジイソプロピルビフェニル (以下、「RuPhos」という)、トリフェニルホスフィン (以下、「PPh₃」いう)、トリシクロヘキシルホスフィン (以下、「PCy₃」いう) などを挙げることができる。

40

【0181】

50

使用する配位子の量は、例えば、使用する遷移金属に対して、1モル当量～5モル当量の範囲内が適当である。

【0182】

本工程において、使用する溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン（以下、「THF」という）、ジメトキシエタン（以下、「DME」という）などのエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド（以下、「DMF」という）、N,N-ジメチルアセトアミド（以下、「DMA」という）、N-メチルピロリドン（以下、「NMP」という）などのアミド類、エタノール、2-プロパノール、tert-ブタノールなどのアルコール類、水、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。

10

【0183】

反応温度は、使用する原料及び試薬の種類によって異なるが、通常、20℃～200℃の範囲内が適当である。また、必要に応じて、マイクロウェーブ反応装置を用いてもよい。

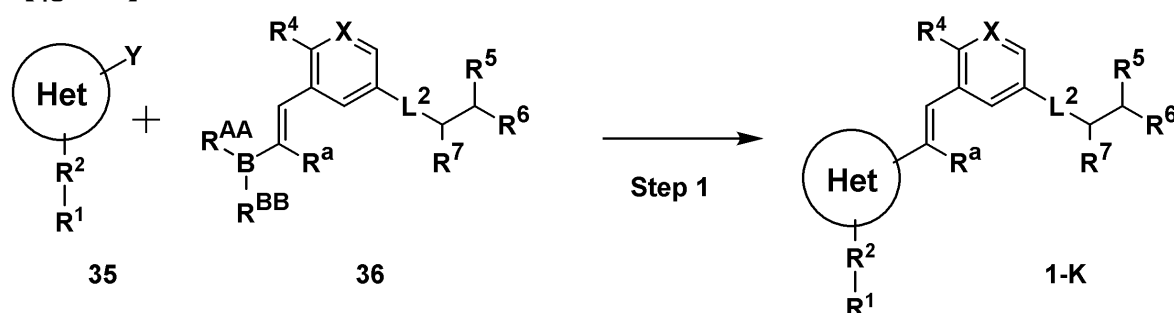
【0184】

反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常、0.1時間～24時間の範囲内が適当である。

【0185】

化合物1-Kの製法

【化15】



20

（式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^a 、 L^2 、Het、Xは前記と同義である。Yは脱離基であり、例えば、臭素原子、ヨウ素原子、トリフルオロメタンスルホネートを挙げることができる。 R^{AA} 、および R^{BB} は、いずれもヒドロキシ基を表すか、又は R^{AA} と R^{BB} が一緒になって、 $-O-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-O-$ 、 $-O-(CH_2)_3-O-$ 、若しくは $O-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-O-$ である。）

30

Step 1

本工程は、パラジウムなどの遷移金属存在下、化合物35と、化合物36とをそれぞれカップリング反応させることにより、化合物1-Kを得る工程である。

【0186】

本反応は、遷移金属を使用するカップリング反応で通常使用される条件、具体的には鈴木-宮浦（Suzuki-Miyaura）カップリング反応を適用することができ、Suzukiら、Chem. Rev., 1995, 95, 2457-2483. などの文献に記載されている方法などによって行うことができる。

40

【0187】

使用する化合物36の量は、化合物35に対して0.5モル当量～3モル当量の範囲内が適当である。

【0188】

本反応において使用する有機金属触媒は特に限定されない。有機金属触媒の好ましい例として、トリス（ジベンジリデンアセトン）ビスパラジウム・クロロホルム付加体（以下、「 $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ 」という）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ビスパラジウム（以下、「 $Pd_2(dba)_3$ 」という）、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（以下、「 $Pd(PPh_3)_4$ 」という）、[1,1'-ビス（ジフェニルホ

50

スフィノ) フェロセン] -ジクロロパラジウム (II) ・ジクロロメタン付加体 (以下、「Pd (dppf) Cl₂・CH₂Cl₂」という)、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド (以下、「PdCl₂ (PPh₃)₂」という)、[1, 1'-ビス (ジ-tert-ブチルホスフィノ) フェロセン] -ジクロロパラジウム (II) (以下、「Pd (dtbpf) Cl₂」という)、ビス (トリシクロヘキシルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド (以下、「PdCl₂ (PCy₃)₂」という)、酢酸パラジウム (II) (以下、「Pd (OAc)₂」という)、および [1, 3-ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン] ニッケル (II) などの金属触媒、ならびにこれらの金属触媒の混合物を挙げることができる。

【0189】

使用する遷移金属の量は、例えば、化合物35に対して0.01モル当量～0.3モル当量の範囲内が適当である。

【0190】

本工程において、必要に応じ、塩基または塩を使用してもよい。使用する塩基、または塩としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、リン酸三ナトリウム、リン酸三カリウムおよびそれらの溶液ならびにトリエチルアミン (以下、「TEA」という)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (以下、「DIEA」という)、塩化リチウム及びヨウ化銅 (I) などの塩基又は塩を挙げることができる。

【0191】

使用する塩基の量は、化合物35に対して、例えば、1モル当量～4モル当量の範囲内が適当である。

【0192】

本工程は、必要に応じて適当な配位子を使用してもよい。使用し得る配位子の例としては、例えば、1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン (以下、「dppf」という)、4, 5-ビス (ジフェニルホスフィノ) -9, 9-ジメチルキサンテン (以下、「Xantphos」という)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル (以下、「XPhos」という)、2, 2'-ビス (ジフェニルホスフィノ) -1, 1'-ビナフチル (以下、「BINAP」という)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジイソプロピルビフェニル (以下、「RuPhos」という)、トリフェニルホスフィン (以下、「PPh₃」という)、トリシクロヘキシルホスフィン (以下、「PCy₃」という) などを挙げることができる。

【0193】

使用する配位子の量は、例えば、使用する遷移金属に対して、1モル当量～5モル当量の範囲内が適当である。

【0194】

本工程において、使用する溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン (以下、「THF」という)、ジメトキシエタン (以下、「DME」という) などのエーテル類、N, N-ジメチルホルムアミド (以下、「DMF」という)、N, N-ジメチルアセトアミド (以下、「DMA」という)、N-メチルピロリドン (以下、「NMP」という) などのアミド類、エタノール、2-プロパノール、tert-ブタノールなどのアルコール類、水、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。

【0195】

反応温度は、使用する原料及び試薬の種類によって異なるが、通常、20℃～200℃の範囲内が適当である。また、必要に応じて、マイクロウェーブ反応装置を用いてもよい。

【0196】

反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常、0.1時間～24時間の範囲内が適当である。

【0197】

10

20

30

40

50

本発明化合物は、後述の試験例に示すように、PDGF受容体キナーゼ阻害活性を有している。また、本発明化合物は、PDGF受容体キナーゼ阻害活性を有することから、呼吸器疾患、がん、平滑筋増殖性疾患、血管増殖性疾患、自己免疫性/炎症性疾患、代謝性疾患、血管閉塞性疾患に有効である。

【0198】

また本発明化合物のPDGF受容体キナーゼ阻害活性は、後述の試験例に示すように、KITキナーゼの阻害活性に対して高い選択性を有していることから、本発明化合物は、骨髄抑制等の望ましくない作用が抑えられたPDGF受容体キナーゼ阻害剤を提供することが期待できる。

【0199】

したがって、本発明化合物又はその医薬上許容される塩は、例えば、PDGF受容体キナーゼが関与する疾患の予防剤又は治療剤として用いることができる。

【0200】

本発明化合物又はその医薬上許容される塩が適用できる呼吸器疾患としては、肺疾患、肺高血圧症を挙げることができる。なかでも肺高血圧症は病因・病態に応じて以下のように分類される。

- ・肺動脈性肺高血圧（PAH）、
- ・以下の左心疾患による肺高血圧症、
駆出率を維持した左心不全、
駆出率の低下した左心不全、
弁膜症、

後毛細管性肺高血圧症を誘発する先天性/後天性の心血管状態（Congenital/acquired cardiovascular conditions leading to post-capillary PH）

- ・以下に示す疾患に伴う肺疾患および/または低酸素血症による肺高血圧症、
慢性閉塞性肺疾患（COPD）、
間質性（拘束性）肺疾患、
拘束性と閉塞性の混合障害に伴う他の肺疾患、
肺疾患に伴う低酸素状態、または
発育障害

- ・肺動脈閉塞に伴う以下の肺高血圧症、
慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）]

以下の疾患（肉腫、血管肉腫、悪性腫瘍、非悪性腫瘍、結合組織病に伴う血管炎、先天性肺動脈狭窄、寄生虫等、肺腫瘍血栓性微小血管症（PTTM））に起因する肺高血圧症

- ・以下に示す疾患に伴う、詳細不明な多因子のメカニズムに伴う肺高血圧症
血液疾患（慢性溶血性貧血、骨髄増殖性疾患等）、

全身性および代謝性疾患（例えば、肺ランゲルハンス細胞組織球症、ゴーシェ病、糖原病、神経線維腫、サルコイドーシス等）、

その他（例えば、透析を伴う/伴わない慢性腎不全、Fibrosing mediastinitis等）、

先天性複雑心奇形

【0201】

上記、肺動脈性肺高血圧（PAH）は、例えば、
特発性のPAH、

遺伝性（特に、BMPR2、TBX4、ACVRL1、ENG、SMAD9、KCNK3、SMAD1、CAV1、SMAD4、ATP13A3、SOX17、AQP1、GDF2、未知の遺伝子異常）のPAH、

薬剤および毒物誘発性のPAH、

疾患に伴うPAH、（ここで「疾患」とは、例えば、結合組織病、HIV感染、門脈圧亢進症、先天性シャント性心疾患、住血吸虫症である）、

10

20

30

40

50

カルシウムチャネル拮抗薬に長期反応を示すPAH、(PAH long-term responders to calcium channel blockers)、肺静脈閉塞性疾患/肺毛細血管腫症(PVOD/PCH)(EIF2AK4変異を伴うPVOD/PCHを含む)、新生児遷延性肺高血圧症(PPHN)を包含する。

【0202】

本発明化合物又はその医薬上許容される塩が適用できる炎症性疾患および自己免疫疾患としては、強皮症、喘息、閉塞性細気管支炎、肺線維症、全身性エリテマトーデス(SLE)、混合性結合組織病(MCTD)、シェーグレン症候群、多発性筋炎/皮膚筋炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、血球減少症、過敏性腸症候群(IBS)、炎症性腸疾患(IBD)、アレルギー性鼻炎、アレルギー性副鼻腔炎、間質性肺疾患、特発性間質性肺炎、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、気腫合併肺線維症(CPFE)、成人呼吸圧迫症候群(ARDS)、乾癬、リウマチ性関節炎、肥満細胞症、アナフィラキシー症候群、血管浮腫、結節性紅斑、多発性紅斑、皮膚血管炎、皮膚炎症/疾患、蕁麻疹、アレルギー性接触性皮膚炎を挙げることができる。

10

【0203】

本発明化合物又はその医薬上許容される塩が適用できるがんとしては、急性骨髄性白血病(Acute myelogenous leukemia, AML)、好酸球増多症候群、Tリンパ芽球性白血病、慢性骨髄単球性白血病(Chronic myelomonocytic leukemia, CMML)、慢性骨髄性白血病(Chronic myelogenous leukemia, CML)、慢性好酸球性白血病、骨髄線維症、隆起性皮膚線維肉腫、神経膠腫、卵巣がん、子宮内膜性腫瘍、肝細胞がん、甲状腺がん、小細胞性肺がん、非小細胞性肺がん、腎がん、軟部肉腫、神経内分泌腫瘍、皮膚がん、中皮腫、胆管がん、頭頸部扁平上皮がん、大腸がん、間葉細胞腫、腺がん、すい臓がん、マスト細胞症、消化管間質腫瘍(Gastrointestinal Stromal Tumor, GIST)、を挙げることができる。

20

【0204】

本発明化合物又はその医薬上許容される塩が適用できる平滑筋増殖性疾患としては、血管再狭窄、アテローム性/閉塞性動脈硬化症、モヤモヤ病(特発性ウィリス動脈輪閉塞症)、平滑筋腫、リンパ脈管筋腫症、ウィリアムズ症候群、結節性硬化症、狭心症、心筋梗塞、末梢動脈疾患、肥大型/拡張型心筋症、拘束型/拡張不全型心筋症を挙げることができる。

30

【0205】

本発明化合物又はその医薬上許容される塩が適用できる血管増殖性疾患としては、加齢黄斑変性症(age-related macular degeneration, AMD)、オスラー病(遺伝性出血性末梢血管拡張症)、血管腫、腫瘍血管形成、動静脈瘻を挙げることができる。

【0206】

本発明化合物又はその医薬上許容される塩が適用できる代謝性疾患としては、糖尿病(1型糖尿病または2型糖尿病)を挙げることができる。

40

【0207】

本発明化合物は、そのまま、または薬理学的に許容し得る担体等と混合して、例えば、0.001%~99.5%、好ましくは0.1%~90%含有する医薬組成物とすることにより、例えば、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、サルなどの哺乳動物に対して、前記、各種疾患の治療剤として用いることができる。

【0208】

医薬としての用量は、年齢、体重、疾病の種類、程度等の患者の状態、投与経路、本発明化合物の種類、塩か否か、塩の種類などを考慮した上で調整することが望ましいが、通常は、成人に対して本発明化合物又はその医薬上許容される塩の有効成分量として、経口投与の場合、1日あたり、0.01mg~5g/成人の範囲内、好ましくは、1mg~5

50

0.0 mg／成人の範囲内が適当である。場合によっては、これ以下でも足りるし、また逆にこれ以上の用量を必要とすることもある。通常、1日1回若しくは数回に分けて投与するか、又は静脈内投与の場合は、急速投与するか若しくは24時間以内に持続的に投与することができる。

【0209】

本発明化合物の一つ以上の水素、炭素及び／又は他の原子は、それぞれ水素、炭素及び／又は他の原子の同位体で置換され得る。そのような同位体の例としては、それぞれ ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{123}I 及び ^{36}Cl 、すなわち水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、ヨウ素及び塩素が包含される。かかる同位体で置換された化合物は、医薬品としても有用であり、本発明化合物のすべての放射性標識体を包含する。

10

【0210】

以下に、比較例、実施例、及び試験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、これらは本発明をこれに限定するものではない。

【0211】

実施例中、以下の略号を使用する。

TFA：トリフルオロ酢酸

Pd-C：パラジウム-炭素

Pd₂(dba)₃：トリス（ジベンジリデンアセトン）ビスパラジウム

Pd(PPh₃)₄：テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム

20

PdCl₂(PPh₃)₂：ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）ジクロリド

Pd(OAc)₂：酢酸パラジウム（II）

Xantphos：4,5-ビス（ジフェニルホスフィノ）-9,9-ジメチルキサンテン

BINAP：2,2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1,1'-ビナフチル

PPh₃：トリフェニルホスフィン

Boc₂O：二炭酸ジ-tert-ブチル

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

HBTU：O-（ベンゾトリアゾール-1-イル）-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスファート

30

THF：テトラヒドロフラン

DME：ジメトキシエタン

DMF：ジメチルホルムアミド

DMSO：ジメチルスルホキシド

NMP：N-メチルピロリドン

DIPEA：N,N-ジイソプロピルエチルアミン

TEA：トリエチルアミン

BH₃-THF：ボラン-テトラヒドロフラン コンプレックス

CDCl₃：重クロロホルム

40

TLC：薄層クロマトグラフィー

MS：マススペクトロメトリー

LCMS：高速液体クロマト質量分析

E SI：電子衝撃イオン化法（Electron Spray Ionization）

M：モル濃度（mol/L）

【0212】

MSは、LCMSにより測定した。イオン化法としては、ESI法を用いた。観測された質量分析の値をm/zで表す。

【0213】

LCMSの測定条件は以下の通りである。

50

分析機器：ACQUITY UPLC MS/PDA システム（ウォータース社製）質量
分析計：Waters 3100 MS検出器
フォトダイオードアレイ検出器：ACQUITY PDA 検出器（UV検出波長：210
～400 nm）

カラム：Acquity BEH C18, 1.7 μm, 2.1×50 mm

流速：0.5 mL/min

カラム温度：40 °C

溶媒；

A液：0.1%ギ酸/H₂O（v/v；以下、同様）

B液：0.1%ギ酸/アセトニトリル

【0214】

¹H NMRスペクトルは、JNM-ECS400型核磁気共鳴装置（株式会社JEOL
RESONANCE製）により測定した。観測されたピークを化学シフト値δ（ppm）
で表す（s=シングレット、d=ダブルット、t=トリプレット、q=カルテット、br
s=ブロードシングレット、m=マルチプレット、dd=ダブルダブルット、ddd=ダ
ブルダブルダブルット、dt=ダブルトリプレット）。

【0215】

マイクロ波実験は、Initiator 60（Biotage製）を使用した。40－
250 °Cの温度を達成でき、20バールまでの圧力に達し得る。

【0216】

本明細書における化合物名は、IUPACの規則に準拠した命名ソフトウェア、ACD
/NAME（登録商標、Advanced Chemistry Development
Inc.）を使用するか、ChemBioDraw（バージョン14.0、Cambridge
Soft社製）を使用するか、又はIUPAC命名法に準じて命名したものであ
る。

【0217】

化合物名のr及びs（小文字）は、IUPAC規則に従って、擬似不斉炭素原子の立体
化学を示す。

【0218】

参考例1 5－〔（シクロプロピルメチル）アミノ〕ピリジン－3－カルボン酸

【工程1】 メチル 5－〔（シクロプロピルメチル）アミノ〕ピリジン－3－カルボキシ
レートの製造

メチル 5－ブロモピリジン－3－カルボキシレート（15.0 g）、1－シクロプロ
ピルメタンアミン（9.9 g）、BINAP（8.6 g）、炭酸セシウム（45.2 g）
、及びPd（OAc）₂（1.6 g）に1,4－ジオキサン（139 mL）を加え脱気後、
アルゴン雰囲気下、80 °Cで終夜攪拌した。不溶物をセライト（登録商標）で濾別後、溶
媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物（
8.4 g）を得た。MS（m/z）：207.2 [M+H]⁺

【工程2】 5－〔（シクロプロピルメチル）アミノ〕ピリジン－3－カルボン酸の製造

工程1で得られた、メチル 5－〔（シクロプロピルメチル）アミノ〕ピリジン－3－
カルボキシレート（8.4 g）のTHF（81 mL）－メタノール（81 mL）溶液に、
水酸化リチウム－水和物（3.4 g）、水（81 mL）加え、室温で終夜攪拌した。溶媒
を減圧下留去し、水で希釈後、1 M塩酸を加えて中和した。析出した沈殿を濾取し、表題
化合物（6.8 g）を得た。MS（m/z）：193.2 [M+H]⁺

参考例2 5－〔シクロプロピル（メチル）アミノ〕ピリジン－3－カルボン酸

【工程1】 メチル 5－〔シクロプロピル（メチル）アミノ〕ピリジン－3－カルボキシ
レートの製造

参考例1の工程1に準じた方法により、1－シクロプロピルメタンアミンの代わりに、
N－メチルシクロプロパンアミン（9.9 g）を用い、表題化合物（6.6 g）を得た。
MS（m/z）：207.4 [M+H]⁺

10

20

30

40

50

〔工程 2〕 5-〔シクロプロピル（メチル）アミノ〕ピリジン-3-カルボン酸の製造

参考例 1 の工程 2 に準じた方法により、メチル 5-〔（シクロプロピルメチル）アミノ〕ピリジン-3-カルボキシレートの代わりに、工程 1 で得られた、メチル 5-〔シクロプロピル（メチル）アミノ〕ピリジン-3-カルボキシレート（6.6 g）を用い、表題化合物（4.3 g）を得た。MS（m/z）：193.4 [M+H]⁺

参考例 3 5-〔（3,3-ジフルオロシクロブチル）オキシ〕ピリジン-3-カルボン酸

〔工程 1〕 メチル 5-〔（3,3-ジフルオロシクロブチル）オキシ〕ピリジン-3-カルボキシレートの製造

メチル 5-ヒドロキシピリジン-3-カルボキシレート（250 mg）、3,3-ジフルオロシクロブタン-1-オール（212 mg）、PPh₃（599 mg）の THF（4.1 mL）溶液に、アゾジカルボン酸ジイソプロピル（40% トルエン溶液、1.12 mL）を加え、60℃で 2 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物（170 mg）を得た。MS（m/z）：244.4 [M+H]⁺

10

〔工程 2〕 5-〔（3,3-ジフルオロシクロブチル）オキシ〕ピリジン-3-カルボン酸の製造

参考例 1 の工程 2 に準じた方法により、メチル 5-〔（シクロプロピルメチル）アミノ〕ピリジン-3-カルボキシレートの代わりに、工程 1 で得られた、メチル 5-〔（3,3-ジフルオロシクロブチル）オキシ〕ピリジン-3-カルボキシレート（170 mg）を用い、表題化合物（84 mg）を得た。

20

参考例 4 5-〔（4,4-ジフルオロシクロヘキシル）オキシ〕ピリジン-3-カルボン酸

〔工程 1〕 メチル 5-〔（4,4-ジフルオロシクロヘキシル）オキシ〕ピリジン-3-カルボキシレートの製造

参考例 3 の工程 1 に準じた方法により、3,3-ジフルオロシクロブタン-1-オールの代わりに、4,4-ジフルオロシクロヘキサン-1-オールを用い、表題化合物（450 mg）を得た。MS（m/z）：272.2 [M+H]⁺

〔工程 2〕 5-〔（4,4-ジフルオロシクロヘキシル）オキシ〕ピリジン-3-カルボン酸の製造

参考例 1 の工程 2 に準じた方法により、メチル 5-〔（シクロプロピルメチル）アミノ〕ピリジン-3-カルボキシレートの代わりに、工程 1 で得られた、メチル 5-〔（4,4-ジフルオロシクロヘキシル）オキシ〕ピリジン-3-カルボキシレート（450 mg）を用い、表題化合物（350 mg）を得た。MS（m/z）：258.2 [M+H]⁺

30

参考例 5 5-〔（1-メチルシクロプロピル）メトキシ〕ピリジン-3-カルボン酸

〔工程 1〕 メチル 5-〔（1-メチルシクロプロピル）メトキシ〕ピリジン-3-カルボキシレートの製造

参考例 3 の工程 1 に準じた方法により、3,3-ジフルオロシクロブタン-1-オールの代わりに、（1-メチルシクロプロピル）メタノール（500 mg）を用い、表題化合物（540 mg）を得た。MS（m/z）：222.1 [M+H]⁺

40

〔工程 2〕 5-〔（1-メチルシクロプロピル）メトキシ〕ピリジン-3-カルボン酸の製造

参考例 1 の工程 2 に準じた方法により、メチル 5-〔（シクロプロピルメチル）アミノ〕ピリジン-3-カルボキシレートの代わりに、工程 1 で得られた、メチル 5-〔（1-メチルシクロプロピル）メトキシ〕ピリジン-3-カルボキシレート（540 mg）を用い、表題化合物（340 mg）を得た。MS（m/z）：208.2 [M+H]⁺

〔0219〕

参考例 6 5-〔（3,3-ジフルオロシクロブチル）メトキシ〕ピリジン-3-カルボン酸

〔工程 1〕 メチル 5-〔（3,3-ジフルオロシクロブチル）メトキシ〕ピリジン-3

50

ーカルボキシレートの製造

参考例 3 の工程 1 に準じた方法により、3, 3-ジフルオロシクロブタン-1-オール
の代わりに、(3, 3-ジフルオロシクロブチル) メタノール (500 mg) を用い、表
題化合物 (1.10 g) を得た。MS (m/z) : 258.1 [M+H]⁺

[工程 2] 5-[(3, 3-ジフルオロシクロブチル) メトキシ] ピリジン-3-カル
ボン酸の製造

参考例 1 の工程 2 に準じた方法により、メチル 5-[(シクロプロピルメチル) アミ
ノ] ピリジン-3-カルボキシレートの代わりに、工程 1 で得られた、メチル 5-[(
3, 3-ジフルオロシクロブチル) メトキシ] ピリジン-3-カルボキシレート (1.1
0 g) を用い、表題化合物 (580 mg) を得た。MS (m/z) : 244.2 [M+H]⁺

10

参考例 7 3-アミノ-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4- メチルベンズアミド

3-アミノ-4-メチル安息香酸 (5.00 g)、(1S, 2S)-2-アミノシクロ
ヘキサン-1-オール 塩酸塩 (5.52 g)、HBTU (15.1 g) の THF (16
5 mL) 懸濁液に、DIPEA (17.2 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液
を酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した
。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣に酢酸エチルを加え
懸濁させ沈殿を濾取し、表題化合物 (6.10 g) を得た。MS (m/z) : 249.2
[M+H]⁺

20

参考例 8 メチル 4-クロロ-3-エチニルベンゾエート

[工程 1] メチル 4-クロロ-3-[(トリメチルシリル) エチニル] ベンゾエートの
製造

メチル 4-クロロ-3-ヨードベンゾエート (8.15 g)、エチニル (トリメチル
) シラン (2.78 g)、ヨウ化銅 (570 mg)、Pd(PPh₃)₄ (3.18 g)
及び TEA (55 mL) に THF (27.5 mL) を加え脱気後、アルゴン雰囲気下、4
5℃で終夜攪拌した。不溶物をセライト (登録商標) で濾別後、溶媒を減圧留去した。残
渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (6.8 g) を得た。

[工程 2] メチル 4-クロロ-3-エチニルベンゾエートの製造

工程 1 で得た、メチル 4-クロロ-3-[(トリメチルシリル) エチニル] ベンゾエ
ート (6.8 g) を THF (85 mL) に溶解し、TBAF (1M THF 溶液、31 mL)
を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲル
カラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (2.6 g) を得た。

30

参考例 9 3-エチニル-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4- メチルベンズアミド

参考例 7 に準じた方法により、3-アミノ-4-メチル安息香酸の代わりに、3-エチ
ニル-4-メチル安息香酸 (500 mg) を用い、表題化合物 (570 mg) を得た。M
S (m/z) : 258.2 [M+H]⁺

参考例 10 2-(5-エチニルピリジン-3-イル) ピリミジン

[工程 1] 2-[5-(メトキシメトキシ) ピリジン-3-イル] ピリミジンの製造

3-ブロモ-5-(メトキシメトキシ) ピリジン (4.0 g)、ビス(ピナコラト)ジボ
ロン (5.6 g)、酢酸カリウム (3.6 g) 及び Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂
(1.5 g) に 1,4-ジオキサン (73 mL) を加え脱気後、アルゴン雰囲気下、80℃
で 2.5 時間攪拌した。ついで、2-ブロモピリミジン (3.5 g)、炭酸カリウム (5
.1 g) 及び水 (0.5 mL) を加え、85℃で終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希
釈し、有機層を水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られ
た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (3.6 g) を得た
。MS (m/z) : 218.4 [M+H]⁺

40

[工程 2] 5-(ピリミジン-2-イル) ピリジン-3-オールの製造

工程 1 で得た、2-[5-(メトキシメトキシ) ピリジン-3-イル] ピリミジン (4

50

・ 11 g) を THF (38 mL) に溶解し、35%塩酸 (1.4 mL) を加え、室温で終夜撹拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、中和した。生じた沈殿を濾取し、表題化合物 (2.51 g) を得た。MS (m/z) : 174.4 [M+H]⁺

【工程3】 5-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-3-イル トリフルオロメタンスルホネートの製造

工程2で得られた、5-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-3-オール (2.00 g) 及び TEA (2.10 mL) のジクロロメタン (38 mL) 溶液に、氷冷下、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (2.27 mL) を滴下し、同温度で1時間撹拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (770 mg) を得た。MS (m/z) : 306.4 [M+H]⁺

10

【工程4】 2-{5-[(トリメチルシリル)エチニル]ピリジン-3-イル}ピリミジンの製造

参考例8の工程1に準じた方法により、メチル 4-クロロ-3-ヨードベンゾエートの代わりに、工程3で得られた、5-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-3-イル トリフルオロメタンスルホネート (770 mg) を用い、表題化合物 (570 mg) を得た。MS (m/z) : 254.5 [M+H]⁺

【工程5】 2-(5-エチニルピリジン-3-イル)ピリミジンの製造

参考例8の工程2に準じた方法により、メチル 4-クロロ-3-[(トリメチルシリル)エチニル]ベンゾエートの代わりに、工程4で得た、2-{5-[(トリメチルシリル)エチニル]ピリジン-3-イル}ピリミジン (570 mg) を用い、表題化合物 (350 mg) を得た。MS (m/z) : 182.4 [M+H]⁺

20

【0220】

参考例11 3-ブromo-4-クロロ-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]ベンズアミド

参考例7に準じた方法により、3-アミノ-4-メチル安息香酸の代わりに、3-ブromo-4-クロロ安息香酸 (250 mg) を用い、表題化合物 (315 mg) を得た。MS (m/z) : 332.4 [M+H]⁺

参考例12 6-ブromo-N-(シクロプロピルメチル)ピラジン-2-アミン

2, 6-ジブromoピラジン (500 mg) の DMF (1 mL) 溶液に、1-シクロプロピルメタンアミン (449 mg)、炭酸カリウム (871 mg) を加え、ステンレス耐圧容器を用いて封管し、120℃にて8時間撹拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水、飽和食塩水にて洗浄後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (400 mg) を得た。

30

参考例13 5-エチニル-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-6-メチルピリジン-3-カルボキサミド

【工程1】 5-ブromo-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-6-メチルピリジン-3-カルボキサミドの製造

参考例7に準じた方法により、3-アミノ-4-メチル安息香酸の代わりに、5-ブromo-6-メチルピリジン-3-カルボン酸 (250 mg) を、表題化合物 (380 mg) を得た。MS (m/z) : 313.4 [M+H]⁺

40

【工程2】 N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-6-メチル-5-[(トリメチルシリル)エチニル]ピリジン-3-カルボキサミドの製造

参考例8の工程1に準じた方法により、メチル 4-クロロ-3-ヨードベンゾエートの代わりに、工程1で得た、5-ブromo-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-6-メチルピリジン-3-カルボキサミド (100 mg) を用い、表題化合物 (40 mg) を得た。MS (m/z) : 331.5 [M+H]⁺

【工程3】 5-エチニル-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-6-メチルピリジン-3-カルボキサミドの製造

参考例8の工程2に準じた方法により、メチル 4-クロロ-3-[(トリメチルシリル)エチニル]ベンゾエートの代わりに、工程3で得た、5-エチニル-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-6-メチルピリジン-3-カルボキサミド (100 mg) を用い、表題化合物 (40 mg) を得た。MS (m/z) : 311.5 [M+H]⁺

50

ル) エチニル] ベンゾエートの代わりに、工程2で得られた、N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-6-メチル-5-[(トリメチルシリル)エチニル]ピリジン-3-カルボキサミド(40mg)を用い、表題化合物(23mg)を得た。MS(m/z): 259.5 [M+H]⁺

参考例14 2-(イソキノリン-4-イル)ピリミジン-4-アミン

2-クロロピリミジン-4-アミン(200mg)、イソキノリン-4-イルボロン酸(294mg)、1M炭酸ナトリウム水溶液(3.1mL)及びPd(dppf)Cl₂・CH₂Cl₂(126mg)に1,4-ジオキサン(5mL)を加え脱気後、アルゴンで置換し、アルゴン雰囲気下、90℃で2時間撹拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(300mg)を得た。

参考例15 (1S)-1-(5-フェニルピリジン-3-イル)エタン-1-アミン

参考例14に準じた方法により、2-クロロピリミジン-4-アミン、イソキノリン-4-イルボロン酸の代わりに、(1S)-1-(5-ブロモピリジン-3-イル)エタン-1-アミン 塩酸塩(300mg)、フェニルボロン酸(185mg)を用い、表題化合物(280mg)を得た。MS(m/z): 199.2 [M+H]⁺

[0221]

参考例16 (1S)-1-([3,3'-ビピリジン]-5-イル)エタン-1-アミン

[工程1] (SS)-N-[(1E)-1-(5-ブロモピリジン-3-イル)エチリデン]-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの製造

1-(5-ブロモピリジン-3-イル)エタン-1-オン(25g)、(SS)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(18.2g)をTHF(500mL)に溶解し、オルトチタン酸テトラエチル(57g)を加え、65℃で終夜撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水を加えた。反応液をセライト(登録商標)ろ過し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(34g)を得た。MS(m/z): 303.0 [M+H]⁺

[工程2] (SS)-N-[(1S)-1-(5-ブロモピリジン-3-イル)エチル]-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの製造

ジクロロ(p-シメン)ルテニウム(II)、ダイマー(6.86g)、2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール(2.14mL)、及びモレキュラーシーブ4A(34g)の2-プロパノール(560mL)懸濁液を、アルゴン雰囲気下、80℃で30分撹拌した。ついで、反応液を50℃で撹拌しながら、工程1で得た、(SS)-N-[(1E)-1-(5-ブロモピリジン-3-イル)エチリデン]-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(34g)の2-プロパノール(9mL)溶液、カリウム tert-ブトキシド(6.29g)を加え、同温度で6時間撹拌した。反応液をセライト(登録商標)ろ過し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(24.2g)を得た。MS(m/z): 305.1 [M+H]⁺

[工程3] (SS)-N-[(1S)-1-([3,3'-ビピリジン]-5-イル)エチル]-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの製造

参考例14に準じた方法により、2-クロロピリミジン-4-アミン、イソキノリン-4-イルボロン酸の代わりに、工程2で得られた、(SS)-N-[(1S)-1-(5-ブロモピリジン-3-イル)エチル]-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(23.2g)、ピリジン-3-イルボロン酸(11.2g)を用い、表題化合物(22.7g)を得た。MS(m/z): 304.2 [M+H]⁺

[工程4] (1S)-1-([3,3'-ビピリジン]-5-イル)エタン-1-アミンの製造

工程3で得られた、(SS)-N-[(1S)-1-([3,3'-ビピリジン]-5-イル)エチル]-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(22.7g)のメタノール(150mL)溶液に、氷冷下、塩化水素(2Mメタノール溶液、5.46mL)を加え、室温で3時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をアミノ修飾球状シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(12.9g)を得た。M

$S(m/z) : 200.2 [M+H]^+$

参考例 17 (1S)-1-[5-(フェニルエチニル)ピリジン-3-イル]エタン-1-アミン 2塩酸塩

[工程1] (SS)-2-メチル-N-{(1S)-1-[5-(フェニルエチニル)ピリジン-3-イル]エチル}プロパン-2-スルフィンアミドの製造

参考例 8 の工程 1 に準じた方法により、メチル 4-クロロ-3-ヨードベンゾエート、エチニル(トリメチル)シランの代わりに、参考例 16 の工程 2 で得られた、(SS)-N-[(1S)-1-(5-ブロモピリジン-3-イル)エチル]-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(500mg)、エチニルベンゼン(335mg)を用い、表題化合物(530mg)を得た。 $MS(m/z) : 327.2 [M+H]^+$

10

[工程2] (1S)-1-[5-(フェニルエチニル)ピリジン-3-イル]エタン-1-アミン 2塩酸塩の製造

工程 1 で得た、(SS)-2-メチル-N-{(1S)-1-[5-(フェニルエチニル)ピリジン-3-イル]エチル}プロパン-2-スルフィンアミド(530mg)のメタノール(8.1mL)溶液に、氷冷下、塩化水素(2Mメタノール溶液、0.18mL)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣に酢酸エチルを加え懸濁させ沈殿を濾取し、表題化合物(500mg)を得た。 $MS(m/z) : 223.2 [M+H]^+$

参考例 18 (1S)-1-[5-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-3-イル]エタン-1-アミン

20

[工程1] (SS)-2-メチル-N-{(1S)-1-[5-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-3-イル]エチル}プロパン-2-スルフィンアミドの製造

参考例 10 の工程 1 に準じた方法により、3-ブロモ-5-(メトキシメトキシ)ピリジンの代わりに、参考例 16 の工程 2 で得られた、(SS)-N-[(1S)-1-(5-ブロモピリジン-3-イル)エチル]-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(600mg)を用い、表題化合物(420mg)を得た。 $MS(m/z) : 305.4 [M+H]^+$

[工程2] (1S)-1-[5-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-3-イル]エタン-1-アミンの製造

参考例 16 の工程 4 に準じた方法により、(SS)-N-[(1S)-1-(3,3'-ビピリジン)-5-イル]エチル]-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの代わりに、工程 1 で得た、(SS)-2-メチル-N-{(1S)-1-[5-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-3-イル]エチル}プロパン-2-スルフィンアミド(420mg)を用い、表題化合物(200mg)を得た。 $MS(m/z) : 201.3 [M+H]^+$

30

参考例 19 ピラゾロ[5,1-b][1,3]チアゾール-7-カルバルデヒド

[工程1] (ピラゾロ[5,1-b][1,3]チアゾール-7-イル)メタノールの製造

ピラゾロ[5,1-b][1,3]チアゾール-7-カルボン酸(100mg)のTHF(2mL)溶液に、水素化リチウムアルミニウム(1Mヘキサン溶液、1.5mL)を加え、50℃で5時間攪拌した。0℃にて、反応液にメタノール、L-(+)-酒石酸ナトリウムカリウム四水和物を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(57mg)を得た。 $MS(m/z) : 155.3 [M+H]^+$

40

[工程2] ピラゾロ[5,1-b][1,3]チアゾール-7-カルバルデヒドの製造

工程 1 で得られた、(ピラゾロ[5,1-b][1,3]チアゾール-7-イル)メタノール(57mg)のTHF(1.2mL)溶液に、二酸化マンガン(160mg)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液をろ過して不溶物を除去した後、ろ液を減圧濃縮し、表題化合物(42mg)を得た。

参考例 20 5-アミノ-N-[(1S,2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-6

50

ーメチルピリジンー3ーカルボキサミド

参考例 7 に準じた方法により、3ーアミノー4ーメチル安息香酸の代わりに、5ーアミノー6ーメチルピリジンー3ーカルボン酸 (915 mg) を用い、表題化合物 (1.17 g) を得た。MS (m/z) : 250.2 [M+H]⁺

【0222】

参考例 21 Nー(5ーホルミルピリジンー2ーイル)モルホリンー4ーカルボキサミド

【工程1】 フェニル (5ーホルミルピリジンー2ーイル)カルバメートの製造

6ーアミノピリジンー3ーカルバルデヒド (250 mg) の THF (5.1 mL) 溶液に、TEA (0.57 mL)、クロロギ酸フェニル (304 mg) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (246 mg) を得た。MS (m/z) : 243.2 [M+H]⁺

10

【工程2】 Nー(5ーホルミルピリジンー2ーイル)モルホリンー4ーカルボキサミドの製造

工程1で得られた、フェニル (5ーホルミルピリジンー2ーイル)カルバメート (40 mg) の NMP (0.34 mL) 溶液に、モルホリン (43 mg)、TEA (0.072 mL) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (246 mg) を得た。MS (m/z) : 236.1 [M+H]⁺

参考例 22 NーシクロプロピルーN'ー(5ーホルミルピリジンー2ーイル)ーNーメチルウレア

20

参考例 21 の工程2に準じた方法により、モルホリンの代わりに、Nーメチルシクロプロパンアミン (94 mg) を用い、表題化合物 (21 mg) を得た。MS (m/z) : 220.1 [M+H]⁺

参考例 23 tertーブチル 7ーホルミルー2, 3ージヒドロー4Hーピリド [3, 2ーb] [1, 4] オキサジンー4ーカルボキシレート

【工程1】 tertーブチル 7ーブromoー2, 3ージヒドロー4Hーピリド [3, 2ーb] [1, 4] オキサジンー4ーカルボキシレートの製造

7ーブromoー3, 4ージヒドロー2Hーピリド [3, 2ーb] [1, 4] オキサジン (160 mg) の THF (2.5 mL) 溶液に、TEA (0.01 mL)、Boc₂O (0.19 mL) 及び DMAP (4.5 mg) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (177 mg) を得た。MS (m/z) : 315.1 [M+H]⁺

30

【工程2】 tertーブチル 7ーエテニルー2, 3ージヒドロー4Hーピリド [3, 2ーb] [1, 4] オキサジンー4ーカルボキシレートの製造

参考例 14 に準じた方法により、2ークロロピリミジンー4ーアミン、イソキノリンー4ーイルボロン酸の代わりに、工程1で得た、tertーブチル 7ーブromoー2, 3ージヒドロー4Hーピリド [3, 2ーb] [1, 4] オキサジンー4ーカルボキシレート (177 mg)、2ーエテニルー4, 4, 5, 5ーテトラメチルー1, 3, 2ージオキサボロラン (172 mg) を用い、表題化合物 (118 mg) を得た。MS (m/z) : 263.2 [M+H]⁺

40

【工程3】 tertーブチル 7ーホルミルー2, 3ージヒドロー4Hーピリド [3, 2ーb] [1, 4] オキサジンー4ーカルボキシレートの製造

工程2で得られた、tertーブチル 7ーエテニルー2, 3ージヒドロー4Hーピリド [3, 2ーb] [1, 4] オキサジンー4ーカルボキシレート (118 mg) のジクロロメタン (2 mL) 溶液に、ー78℃で30分間かけてO₃をバブリングした。ついで、無色になるまでアルゴンガスを溶液中にバブリングし、トリフェニルホスフィン (142 mg) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に水加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、表題化合物を粗生成物として得た。

参考例 24 6ー(1Hー1, 2, 3ートリアゾールー1ーイル)ピリジンー3ーカルバルデヒド

50

【工程 1】 5-エテニル-2-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)ピリジンの製造

参考例 14 に準じた方法により、2-クロロピリミジン-4-アミン、イソキノリン-4-イルボロン酸の代わりに、5-ブロモ-2-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)ピリジン (142 mg) (例えば、WO 2006 038100 に記載の方法に準じて合成した)、2-エテニル-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (117 mg) を用い、表題化合物 (90 mg) を得た。MS (m/z) : 173.1 [M+H]⁺

【工程 2】 6-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-カルバルデヒドの製造

参考例 23 の工程 3 に準じた方法により、tert-ブチル 7-エテニル-2, 3-ジヒドロ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-4-カルボキシレートに、工程 1 で得た、5-エテニル-2-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)ピリジン (90 mg) を用い、表題化合物 (306 mg) を粗生成物として得た。MS (m/z) : 175.1 [M+H]⁺

参考例 25 5-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-カルバルデヒド

【工程 1】 [5-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル]メタノールの製造

メチル 5-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-カルボキシレート (44 mg) (例えば、Angew. Chem. Int. Ed. 2011, 50, 8944-8947. に記載の方法に準じて合成した) のメタノール (2.2 mL) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (41 mg) 加え、室温で終夜攪拌した。反応液に水加え、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物を得た。

【工程 2】 5-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-カルバルデヒドの製造

参考例 19 の工程 2 に準じた方法により、(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル)メタノールの代わりに、工程 1 で得た、[5-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル]メタノールを用い、表題化合物 (22 mg) を得た。

【0223】

参考例 26 3-ホルミル-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド

参考例 7 に準じた方法により、3-アミノ-4-メチル安息香酸の代わりに、3-ホルミル-4-メチル安息香酸 (100 mg) を用い、表題化合物 (134 mg) を得た。MS (m/z) : 262.5 [M+H]⁺

参考例 27 5-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-3-アミン 2 塩酸塩

【工程 1】 ジ-tert-ブチル (5-ブロモピリジン-3-イル)-2-イミドジカーボネートの製造

参考例 23 の工程 1 に準じた方法により、7-ブロモ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジンの代わりに、5-ブロモピリジン-3-アミン (25.0 g) を用い、表題化合物 (40.0 g) を得た。MS (m/z) : 373.4 [M+H]⁺

【工程 2】 ジ-tert-ブチル [5-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-3-イル]-2-イミドジカーボネートの製造

参考例 10 の工程 1 に準じた方法により、3-ブロモ-5-(メトキシメトキシ)ピリジンの代わりに、工程 1 で得られた、ジ-tert-ブチル (5-ブロモピリジン-3-イル)-2-イミドジカーボネート (30.0 g) を用い、表題化合物 (14.3 g) を得た。MS (m/z) : 373.5 [M+H]⁺

10

20

30

40

50

〔工程 3〕 5-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-3-アミン 2 塩酸塩の製造

工程 2 で得られた、ジ-tert-ブチル [5-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-3-イル]-2-イミドジカーボネート (14.3 g) のエタノール (128 mL) 溶液に、塩化水素 (4 M 酢酸エチル溶液、14 mL) を加え、60℃で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルに懸濁させ沈殿を濾取、酢酸エチルで洗浄後乾燥し、表題化合物 (3.5 g) を得た。MS (m/z) : 173.4 [M+H]⁺

参考例 28 3-ホルミル-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]ベンズアミド

参考例 7 に準じた方法により、3-アミノ-4-メチル安息香酸の代わりに、3-ホルミル安息香酸 (500 mg) を用い、表題化合物 (590 mg) を得た。MS (m/z) : 248.5 [M+H]⁺

10

参考例 29 4-フルオロ-3-ホルミル-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]ベンズアミド

参考例 7 に準じた方法により、3-アミノ-4-メチル安息香酸の代わりに、4-フルオロ-3-ホルミル安息香酸 (300 mg) を用い、表題化合物 (300 mg) を得た。MS (m/z) : 266.5 [M+H]⁺

参考例 30 5-ホルミル-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-6-メチルピリジン-3-カルボキサミド

〔工程 1〕 5-エテニル-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-6-メチルピリジン-3-カルボキサミドの製造

20

参考例 14 に準じた方法により、2-クロロピリミジン-4-アミン、イソキノリン-4-イルボロン酸の代わりに、参考例 13 の工程 1 で得られた、5-ブromo-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-6-メチルピリジン-3-カルボキサミド (750 mg)、2-エテニル-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (479 mg) を用い、表題化合物 (614 mg) を得た。MS (m/z) : 261.2 [M+H]⁺

〔工程 2〕 5-ホルミル-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-6-メチルピリジン-3-カルボキサミドの製造

参考例 23 の工程 3 に準じた方法により、tert-ブチル 7-エテニル-2, 3-ジヒドロ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-4-カルボキシレートの代わりに、工程 1 で得られた、5-エテニル-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-6-メチルピリジン-3-カルボキサミド (614 mg) を用い、表題化合物 (360 mg) を得た。MS (m/z) : 263.2 [M+H]⁺

30

〔0224〕

参考例 31 メチル 4-クロロ-3-(ヒドロキシメチル)ベンゾエート

メチル 4-クロロ-3-ホルミルベンゾエート (200 mg) のメタノール (3.4 mL) -THF (3.4 mL) 溶液に、0℃で水素化ホウ素ナトリウム (38 mg) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に水を加え、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (130 mg) を得た。

参考例 32 メチル 3-[(エチルアミノ)メチル]-4-メチルベンゾエート

40

メチル 3-ホルミル-4-メチルベンゾエート (500 mg) のメタノール (11 mL) 溶液に、エチルアミン (2 M メタノール溶液、2.8 mL) を加え、室温で30分間攪拌した。ついで、水素化ホウ素ナトリウム (159 mg) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加え、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (423 mg) を得た。MS (m/z) : 208.2 [M+H]⁺

参考例 33 エチル 5-ホルミル-6-メチルピリジン-3-カルボキシレート

〔工程 1〕 エチル 5-エテニル-6-メチルピリジン-3-カルボキシレートの製造

参考例 14 に準じた方法により、2-クロロピリミジン-4-アミン、イソキノリン-4-イルボロン酸の代わりに、エチル 5-ブromo-6-メチルピリジン-3-カルボキシレート (4.2 g)、2-エテニル-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジ

50

オキサボロラン (3.7 g) を用い、表題化合物 (3.0 g) を得た。MS (m/z) : 192.1 [M+H]⁺

[工程2] エチル 5-ホルミル-6-メチルピリジン-3-カルボキシレートの製造

参考例23の工程3に準じた方法により、tert-ブチル 7-エテニル-2,3-ジヒドロ-4H-ピリド [3,2-b] [1,4] オキサジン-4-カルボキシレートの代わりに、工程1で得られた、エチル 5-エテニル-6-メチルピリジン-3-カルボキシレート (3.0 g) を用い、表題化合物 (2.7 g) を得た。MS (m/z) : 194.1 [M+H]⁺

参考例34 1-[(5-ブロモピリジン-3-イル)メチル]-4-メチルピペラジン

5-ブロモピリジン-3-カルバルデヒド (500 mg) のジクロロメタン (11 mL) 溶液に、酢酸 (0.15 mL)、1-メチルピペラジン (808 mg) を加え、室温で1時間攪拌した。ついで、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (1.14 g) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加え、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (700 mg) を得た。MS (m/z) : 270.1 [M+H]⁺

参考例35 4-[(5-ブロモピリジン-3-イル)メチル]モルホリン

参考例34に準じた方法により、1-メチルピペラジンの代わりに、モルホリン (703 mg) を用い、表題化合物 (570 mg) を得た。MS (m/z) : 257.1 [M+H]⁺

[0225]

参考例36 5-ブロモ-N-(オキサン-4-イル)ピリジン-3-アミン

参考例1の工程1に準じた方法により、メチル 5-ブロモピリジン-3-カルボキシレート、1-シクロプロピルメタンアミンの代わりに、3,5-ジブロモピリジン、オキサン-4-アミン (256 mg) を用い、表題化合物 (230 mg) を得た。MS (m/z) : 257.0 [M+H]⁺

参考例37 5-ブロモ-N-(1-メチルピペラジン-4-イル)ピリジン-3-アミン

参考例1の工程1に準じた方法により、メチル 5-ブロモピリジン-3-カルボキシレート、1-シクロプロピルメタンアミンの代わりに、3,5-ジブロモピリジン、1-メチルピペラジン-4-アミン (304 mg) を用い、表題化合物 (300 mg) を得た。MS (m/z) : 270.1 [M+H]⁺

参考例38 1-[(5-ブロモピリジン-3-イル)メチル]-4-エチルピペラジン

参考例34に準じた方法により、1-メチルピペラジンの代わりに、1-エチルピペラジン (921 mg) を用い、表題化合物 (680 mg) を得た。MS (m/z) : 284.1 [M+H]⁺

参考例39 5-ブロモ-N-(オキセタン-3-イル)ピリジン-3-アミン

参考例1の工程1に準じた方法により、メチル 5-ブロモピリジン-3-カルボキシレート、1-シクロプロピルメタンアミンの代わりに、3,5-ジブロモピリジン (1.00 g)、オキセタン-3-アミン (309 mg) を用い、表題化合物 (410 mg) を得た。MS (m/z) : 229.3 [M+H]⁺

参考例40 ジ-tert-ブチル 5,6,7,8-テトラヒドロピリド [4,3-d] ピリミジン-2-イル-2-イミドジカーボネート

[工程1] ベンジル 2-[ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-7,8-ジヒドロピリド [4,3-d] ピリミジン-6(5H)-カルボキシレートの製造

参考例23の工程1に準じた方法により、7-ブロモ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド [3,2-b] [1,4] オキサジンの代わりに、ベンジル 2-アミノ-7,8-ジヒドロピリド [4,3-d] ピリミジン-6(5H)-カルボキシレート (600 mg) を用い、表題化合物 (960 mg) を得た。

[工程2] ジ-tert-ブチル 5,6,7,8-テトラヒドロピリド [4,3-d] ピリミジン-2-イル-2-イミドジカーボネートの製造

工程1で得られた、ベンジル 2-[ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]

10

20

30

40

50

ー7, 8-ジヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン-6 (5H) -カルボキシレート (960 mg) のメタノール (100 mL) 溶液に、脱気後、アルゴン雰囲気下、室温で攪拌しながら 5% Pd-C (400 mg) を加え、水素雰囲気下室温で 4 時間攪拌した。反応液をセライト (登録商標) をろ過した後、溶媒を減圧留去し、表題化合物 (700 mg) を得た。

【0226】

参考例 41 3-アミノ-N-[(1S, 2S)-2-{tert-ブチル(ジメチル)シリル}オキシ]シクロヘキシル-4-メチルベンズアミド

参考例 7 で得られた、3-アミノ-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド (800 mg) のジクロロメタン (16 mL) 溶液に、tert-ブチルジメチルシリルトリフラート (1.11 g)、および 2,6-ルチジン (690 mg) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水、飽和食塩水にて洗浄後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (661 mg) を得た。MS (m/z): 363.3 [M+H]⁺

10

参考例 42 メチル 3-(アミノメチル)-4-メチルベンゾエート

【工程 1】 メチル 3-[(ヒドロキシイミノ)メチル]-4-メチルベンゾエートの製造
メチル 3-ホルミル-4-メチルベンゾエート (1.00 g) のメタノール (20 mL) 溶液に、50% ヒドロキシルアミン水溶液 (1.32 mL) を加え、50℃ で 2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣に酢酸エチルを加え、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、表題化合物 (1.02 g) を得た。MS (m/z): 194.4 [M+H]⁺

20

【工程 2】 メチル 3-(アミノメチル)-4-メチルベンゾエートの製造

工程 1 で得た、メチル 3-[(ヒドロキシイミノ)メチル]-4-メチルベンゾエート (1.02 g) に塩化水素 (2M メタノール溶液、15 mL) を加え、脱気後、アルゴン雰囲気下、室温で攪拌しながら 5% Pd-C (500 mg) を加え、水素雰囲気下室温で 3 時間攪拌した。反応液をセライト (登録商標) をろ過した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣に水酸化ナトリウム水溶液を加え塩基性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、表題化合物 (820 mg) を得た。MS (m/z): 180.4 [M+H]⁺

30

参考例 43 3-ブロモ-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド

参考例 7 に準じた方法により、3-アミノ-4-メチル安息香酸の代わりに、3-ブロモ-4-メチル安息香酸 (16.6 g) を用い、表題化合物 (23.0 g) を得た。MS (m/z): 312.0 [M+H]⁺

【0227】

実施例 1 2-(シクロプロピルアミノ)-N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド

【工程 1】 メチル 3-[(2-ブロモ-1,3-チアゾール-5-カルボニル)アミノ]-4-メチルベンゾエートの製造

2-ブロモ-1,3-チアゾール-5-カルボン酸 (2.20 g) の DMF (20 mL) 溶液に、メチル 3-アミノ-4-メチルベンゾエート (1.75 g)、HATU (4.83 g)、DIPEA (3.66 mL) を順次加え、室温で 6 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (1.02 g) を得た。

40

【工程 2】 メチル 3-{[2-(シクロプロピルアミノ)-1,3-チアゾール-5-カルボニル]アミノ}-4-メチルベンゾエートの製造

工程 1 で得られた、メチル 3-[(2-ブロモ-1,3-チアゾール-5-カルボニル

50

ル) アミノ] - 4 - メチルベンゾエート (150 mg) の NMP (0.5 mL) 溶液に、シクロプロパンアミン (121 mg) を加え、80 °C で 6 時間攪拌した。反応液を放冷後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (105 mg) を得た。

[工程 3] 3 - { [2 - (シクロプロピルアミノ) - 1, 3 - チアゾール - 5 - カルボニル] アミノ} - 4 - メチル安息香酸の製造

参考例 1 の工程 2 に準じた方法により、メチル 5 - [(シクロプロピルメチル) アミノ] ピリジン - 3 - カルボキシレートの代わりに、工程 2 で得られた、メチル 3 - { [2 - (シクロプロピルアミノ) - 1, 3 - チアゾール - 5 - カルボニル] アミノ} - 4 - メチルベンゾエート (103 mg) を用い、表題化合物 (90 mg) を得た。

[工程 4] 2 - (シクロプロピルアミノ) - N - (5 - { [(1S, 2S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] カルバモイル} - 2 - メチルフェニル) - 1, 3 - チアゾール - 5 - カルボキサミドの製造

工程 3 で得た、3 - { [2 - (シクロプロピルアミノ) - 1, 3 - チアゾール - 5 - カルボニル] アミノ} - 4 - メチル安息香酸 (30 mg) の DMF (1 mL) 溶液に、HATU (54 mg)、および DIPEA (0.065 mL) を順次加え、室温で 10 分攪拌した。ついで、(1S, 2S) - 2 - アミノシクロヘキサン - 1 - オール 塩酸塩 (22 mg) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (16 mg) を得た。

実施例 2 N - (5 - { [(1S, 2S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] カルバモイル} - 2 - メチルフェニル) - 5 - フェニルピリジン - 3 - カルボキサミド

[工程 1] メチル 3 - [(5 - ブロモピリジン - 3 - カルボニル) アミノ] - 4 - メチルベンゾエートの製造

実施例 1 の工程 1 に準じた方法により、2 - ブロモ - 1, 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸の代わりに、5 - ブロモピリジン - 3 - カルボン酸 (1.00 g) を用い、表題化合物 (1.70 g) を得た。MS (m/z) : 349.0 [M+H]⁺

[工程 2] 3 - [(5 - ブロモピリジン - 3 - カルボニル) アミノ] - 4 - メチル安息香酸の製造

参考例 1 の工程 2 に準じた方法により、メチル 5 - [(シクロプロピルメチル) アミノ] ピリジン - 3 - カルボキシレートの代わりに、工程 1 で得た、メチル 3 - [(5 - ブロモピリジン - 3 - カルボニル) アミノ] - 4 - メチルベンゾエート (650 mg) を用い、表題化合物 (505 mg) を得た。MS (m/z) : 335.0 [M+H]⁺

[工程 3] 5 - ブロモ - N - (5 - { [(1S, 2S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] カルバモイル} - 2 - メチルフェニル) ピリジン - 3 - カルボキサミドの製造

実施例 1 の工程 4 に準じた方法により、3 - { [2 - (シクロプロピルアミノ) - 1, 3 - チアゾール - 5 - カルボニル] アミノ} - 4 - メチル安息香酸の代わりに、工程 2 で得た、3 - [(5 - ブロモピリジン - 3 - カルボニル) アミノ] - 4 - メチル安息香酸 (505 mg) を用い、表題化合物 (650 mg) を得た。MS (m/z) : 432.1 [M+H]⁺

[工程 4] N - (5 - { [(1S, 2S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] カルバモイル} - 2 - メチルフェニル) - 5 - フェニルピリジン - 3 - カルボキサミドの製造

参考例 14 に準じた方法により、2 - クロロピリミジン - 4 - アミン、イソキノリン - 4 - イルボン酸の代わりに、工程 3 で得られた、5 - ブロモ - N - (5 - { [(1S, 2S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] カルバモイル} - 2 - メチルフェニル) ピリジン - 3 - カルボキサミド (50 mg)、フェニルボロン酸 (17 mg) を用い、表題化合物 (40 mg) を得た。

実施例 3 2 - (シクロプロピルメチル) - N - (5 - { [(1S, 2S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] カルバモイル} - 2 - メチルフェニル) - 1, 3 - チアゾール - 5 - カルボキサミド

【工程 1】 メチル 3- { [2- (シクロプロピルメチル) -1, 3-チアゾール-5-カルボニル] アミノ } -4-メチルベンゾエートの製造

実施例 1 の工程 1 に準じた方法により、2-ブロモ-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸の代わりに、2- (シクロプロピルメチル) -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸 (100 mg) を用い、表題化合物 (160 mg) を得た。MS (m/z) : 331.5 [M+H]⁺

【工程 2】 3- { [2- (シクロプロピルメチル) -1, 3-チアゾール-5-カルボニル] アミノ } -4-メチル安息香酸の製造

参考例 1 の工程 2 に準じた方法により、メチル 5- [(シクロプロピルメチル) アミノ] ピリジン-3-カルボキシレートの代わりに、工程 1 で得られた、メチル 3- { [2- (シクロプロピルメチル) -1, 3-チアゾール-5-カルボニル] アミノ } -4-メチルベンゾエート (160 mg) を用い、表題化合物 (145 mg) を得た。MS (m/z) : 317.4 [M+H]⁺

10

【工程 3】 2- (シクロプロピルメチル) -N- (5- { [(1S, 2S) -2-ヒドロキシシクロヘキシル] カルバモイル } -2-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-カルボキサミドの製造

実施例 1 の工程 4 に準じた方法により、3- { [2- (シクロプロピルアミノ) -1, 3-チアゾール-5-カルボニル] アミノ } -4-メチル安息香酸の代わりに、工程 2 で得られた、3- { [2- (シクロプロピルメチル) -1, 3-チアゾール-5-カルボニル] アミノ } -4-メチル安息香酸 (40 mg) を用い、表題化合物 (38 mg) を得た。
実施例 5 N- (5- { [(1S, 2S) -2-ヒドロキシシクロヘキシル] カルバモイル } -2-メチルフェニル) -2-フェニル-1, 3-オキサゾール-5-カルボキサミド

20

実施例 1 の工程 1 に準じた方法により、2-ブロモ-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸、メチル 3-アミノ-4-メチルベンゾエートの代わりに、2-フェニル-1, 3-オキサゾール-5-カルボン酸 (30 mg)、参考例 7 で得られた、3-アミノ-N- [(1S, 2S) -2-ヒドロキシシクロヘキシル] -4-メチルベンズアミド (43 mg) を用い、表題化合物 (53 mg) を得た。

【0228】

実施例 6 N- (5- { [(1S) -2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル] カルバモイル } -2-メチルフェニル) -5-フェニルピリジン-3-カルボキサミド

30

【工程 1】 メチル 4-メチル-3- [(5-フェニルピリジン-3-カルボニル) アミノ] ベンゾエートの製造

参考例 14 に準じた方法により、2-クロロピリミジン-4-アミン、イソキノリン-4-イルボン酸の代わりに、実施例 2 の工程 1 で得られた、メチル 3- [(5-ブロモピリジン-3-カルボニル) アミノ] -4-メチルベンゾエート (1.00 g)、フェニルボン酸 (419 mg) を用い、表題化合物 (1.00 g) を得た。MS (m/z) : 347.2 [M+H]⁺

【工程 2】 4-メチル-3- [(5-フェニルピリジン-3-カルボニル) アミノ] 安息香酸の製造

参考例 1 の工程 2 に準じた方法により、メチル 5- [(シクロプロピルメチル) アミノ] ピリジン-3-カルボキシレートの代わりに、工程 1 で得られた、メチル 4-メチル-3- [(5-フェニルピリジン-3-カルボニル) アミノ] ベンゾエート (1.00 g) を用い、表題化合物 (910 mg) を得た。MS (m/z) : 333.2 [M+H]⁺
【工程 3】 N- (5- { [(1S) -2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル] カルバモイル } -2-メチルフェニル) -5-フェニルピリジン-3-カルボキサミドの製造

40

実施例 1 の工程 4 に準じた方法により、3- { [2- (シクロプロピルアミノ) -1, 3-チアゾール-5-カルボニル] アミノ } -4-メチル安息香酸、(1S, 2S) -2-アミノシクロヘキサン-1-オール 塩酸塩の代わりに、工程 2 で得られた、4-メチル-3- [(5-フェニルピリジン-3-カルボニル) アミノ] 安息香酸 (40 mg) と (2S) -2-アミノ-2-フェニルエタン-1-オール (25 mg) を用い、表題化合

50

物 (38 mg) を得た。

実施例 17 5-[シクロプロピル(メチル)アミノ]-N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド

実施例 1 の工程 1 に準じた方法により、2-ブロモ-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸、メチル 3-アミノ-4-メチルベンゾエートの代わりに、参考例 2 で得た、5-[シクロプロピル(メチル)アミノ]ピリジン-3-カルボン酸 (70 mg)、参考例 7 で得られた、3-アミノ-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド (90 mg) を用い、表題化合物 (43 mg) を得た。

実施例 20 5-(3-フルオロフェニル)-N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド

参考例 14 に準じた方法により、2-クロロピリミジン-4-アミン、イソキノリン-4-イルボン酸の代わりに、実施例 2 の工程 3 で得られた、5-ブロモ-N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド (61 mg)、(3-フルオロフェニル)ボン酸 (28 mg) を用い、表題化合物 (43 mg) を得た。

実施例 24 5-(シクロプロピルメトキシ)-N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド

実施例 1 の工程 1 に準じた方法により、2-ブロモ-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸、メチル 3-アミノ-4-メチルベンゾエートの代わりに、5-(シクロプロピルメトキシ)ピリジン-3-カルボン酸 (40 mg)、参考例 7 で得られた、3-アミノ-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド (57 mg) を用い、表題化合物 (58 mg) を得た。

実施例 26 2-[(2-シクロプロピルエチル)アミノ]-N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)-1, 3-チアゾール-5-カルボキサミド

[工程 1] メチル 3-[(2-クロロ-1, 3-チアゾール-5-カルボニル)アミノ]-4-メチルベンゾエートの製造

メチル 3-アミノ-4-メチルベンゾエート (6.89 g) の THF (80 mL) 溶液に、氷冷攪拌下、2-クロロ-1, 3-チアゾール-5-カルボニル クロリド (8.31 g) の THF (80 mL) 溶液を滴下し、同温度で 30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣に水を加え懸濁させ沈殿を濾取し、表題化合物 (12.5 g) を得た。MS (m/z): 311.4 [M+H]⁺

[工程 2] 3-[(2-クロロ-1, 3-チアゾール-5-カルボニル)アミノ]-4-メチル安息香酸の製造

参考例 1 の工程 2 に準じた方法により、メチル 5-[(シクロプロピルメチル)アミノ]ピリジン-3-カルボキシレートの代わりに、工程 1 で得られた、メチル 3-[(2-クロロ-1, 3-チアゾール-5-カルボニル)アミノ]-4-メチルベンゾエート (12.5 g) を用い、表題化合物 (10.4 g) を得た。MS (m/z): 297.4 [M+H]⁺

[工程 3] 2-クロロ-N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)-1, 3-チアゾール-5-カルボキサミドの製造

実施例 1 の工程 4 に準じた方法により、3-{[2-(シクロプロピルアミノ)-1, 3-チアゾール-5-カルボニル]アミノ}-4-メチル安息香酸の代わりに、工程 2 で得られた、3-[(2-クロロ-1, 3-チアゾール-5-カルボニル)アミノ]-4-メチル安息香酸 (7.5 g) を用い、表題化合物 (9.8 g) を得た。MS (m/z):

10

20

30

40

50

394.2 [M+H]⁺

【工程4】 N-〔5-〔〔(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル〕カルバモイル〕-2-メチルフェニル〕-5-フェニルピリジン-3-カルボキサミドの製造

実施例1の工程2に準じた方法により、メチル 3-〔(2-ブromo-1, 3-チアゾール-5-カルボニル)アミノ〕-4-メチルベンゾエート、シクロプロパンアミンの代わりに、工程3で得られた、2-クロロ-N-〔5-〔〔(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル〕カルバモイル〕-2-メチルフェニル〕-1, 3-チアゾール-5-カルボキサミド(90mg)、2-シクロプロピルエタン-1-アミン(249mg)を用い、表題化合物(72mg)を得た。

【0229】

実施例57 3-〔(5-ブromoピリジン-3-イル)エチニル〕-4-クロロ-N-〔(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル〕ベンズアミド

【工程1】 メチル 3-〔(5-ブromoピリジン-3-イル)エチニル〕-4-クロロベンゾエートの製造

参考例8の工程1に準じた方法により、エチニル(トリメチル)シラン、メチル 4-クロロ-3-ヨードベンゾエートの代わりに、参考例8で得られたメチル 4-クロロ-3-エチニルベンゾエート(1.01g)、3-ブromo-5-ヨードピリジン(1.47g)を用い、表題化合物(1.60g)を得た。MS(m/z): 350.0 [M+H]⁺

【工程2】 3-〔(5-ブromoピリジン-3-イル)エチニル〕-4-クロロ安息香酸の製造

参考例1の工程2に準じた方法により、メチル 5-〔(シクロプロピルメチル)アミノ〕ピリジン-3-カルボキシレートの代わりに、工程1で得られた、メチル 3-〔(5-ブromoピリジン-3-イル)エチニル〕-4-クロロベンゾエート(600mg)を用い、表題化合物(360mg)を得た。MS(m/z): 335.9 [M+H]⁺

【工程3】 3-〔(5-ブromoピリジン-3-イル)エチニル〕-4-クロロ-N-〔(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル〕ベンズアミドの製造

実施例1の工程4に準じた方法により、3-〔〔2-(シクロプロピルアミノ)-1, 3-チアゾール-5-カルボニル〕アミノ〕-4-メチル安息香酸の代わりに、工程2で得られた、3-〔(5-ブromoピリジン-3-イル)エチニル〕-4-クロロ安息香酸(370mg)を用い、表題化合物(170mg)を得た。

実施例58 4-クロロ-N-〔(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル〕-3-〔(5-フェニルピリジン-3-イル)エチニル〕ベンズアミド

参考例14に準じた方法により、2-クロロピリミジン-4-アミン、イソキノリン-4-イルボロン酸の代わりに、実施例57で得られた、3-〔(5-ブromoピリジン-3-イル)エチニル〕-4-クロロ-N-〔(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル〕ベンズアミド(50mg)、フェニルボロン酸(15mg)を用い、表題化合物(5mg)を得た。

実施例59 N-〔(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル〕-4-メチル-3-〔(5-メチルピリジン-3-イル)エチニル〕ベンズアミド

参考例8の工程1に準じた方法により、エチニル(トリメチル)シラン、メチル 4-クロロ-3-ヨードベンゾエートの代わりに、参考例9で得られた、3-エチニル-N-〔(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル〕-4-メチルベンズアミド(30mg)、3-ブromo-5-メチルピリジン(30mg)を用い、表題化合物(14mg)を得た。

実施例61 3-〔(5-ブromoピリジン-3-イル)エチニル〕-N-〔(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル〕-4-メチルベンズアミド

参考例8の工程1に準じた方法により、エチニル(トリメチル)シラン、メチル 4-クロロ-3-ヨードベンゾエートの代わりに、参考例9で得られた、3-エチニル-N-〔(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル〕-4-メチルベンズアミド(20.5g)、3-ブromo-5-ヨードピリジン(24.8g)を用い、表題化合物(14.5

10

20

30

40

50

g)を得た。

実施例 6 2 N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-
-{[5-(ピリジン-2-イル)ピリジン-3-イル]エチニル}ベンズアミド

実施例 6 1 で得た、3-[(5-ブロモピリジン-3-イル)エチニル]-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド (30 mg)、2-(トリブチルスタンニル)ピリジン (54 mg)、Pd(PPh₃)₄ (17 mg)、ヨウ化銅 (7 mg) 及びフッ化セシウム (22 mg) に DMF (0.5 mL) を加え、当該混合物をマイクロウェーブ反応装置で 150℃ にて 30 分間反応した。反応液を放冷後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (15 mg) を得た。

【0230】

実施例 6 7 3-[(5-シクロプロピルピリジン-3-イル)エチニル]-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド

参考例 1 4 に準じた方法により、2-クロロピリジン-4-アミン、イソキノリン-4-イルボロン酸の代わりに、実施例 6 1 で得られた、3-[(5-ブロモピリジン-3-イル)エチニル]-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド (400 mg)、シクロプロピルボロン酸 (249 mg) を用い、表題化合物 (250 mg) を得た。

実施例 7 6 3-[(5-ブロモピリジン-3-イル)エチニル]-N-[(1S, 2S)-1, 3-ジヒドロキシ-1-フェニルプロパン-2-イル]-4-メチルベンズアミド

【工程 1】 3-[(5-ブロモピリジン-3-イル)エチニル]-4-メチル安息香酸の製造

参考例 8 の工程 1 に準じた方法により、エチニル(トリメチル)シラン、メチル 4-クロロ-3-ヨードベンゾエートの代わりに、3-エチニル-4-メチル安息香酸 (40 mg)、3-ブロモ-5-ヨードピリジン (71 mg) を用い、表題化合物 (47 mg) を得た。MS (m/z): 316.2 [M+H]⁺

【工程 2】 3-[(5-ブロモピリジン-3-イル)エチニル]-N-[(1S, 2S)-1, 3-ジヒドロキシ-1-フェニルプロパン-2-イル]-4-メチルベンズアミドの製造

実施例 1 の工程 4 に準じた方法により、3-{[2-(シクロプロピルアミノ)-1, 3-チアゾール-5-カルボニル]アミノ}-4-メチル安息香酸、(1S, 2S)-2-アミノシクロヘキサン-1-オール 塩酸塩の代わりに、工程 1 で得られた、3-[(5-ブロモピリジン-3-イル)エチニル]-4-メチル安息香酸 (25 mg)、(1S, 2S)-2-アミノ-1-フェニルプロパン-1, 3-ジオール (16 mg) を用い、表題化合物 (28 mg) を得た。

実施例 7 7 N¹-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-N³-(5-フェニルピリジン-3-イル)ベンゼン-1, 3-ジカルボキサミド

【工程 1】 メチル 5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルベンゾエートの製造

実施例 1 の工程 4 に準じた方法により、3-{[2-(シクロプロピルアミノ)-1, 3-チアゾール-5-カルボニル]アミノ}-4-メチル安息香酸の代わりに、3-(メトキシカルボニル)-4-メチル安息香酸 (500 mg) を用い、表題化合物 (600 mg) を得た。MS (m/z): 292.3 [M+H]⁺

【工程 2】 5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチル安息香酸の製造

参考例 1 の工程 2 に準じた方法により、メチル 5-[(シクロプロピルメチル)アミノ]ピリジン-3-カルボキシレートの代わりに、工程 1 で得られた、メチル 5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルベンゾエート (600 mg) を用い、表題化合物 (430 mg) を得た。MS (m/z): 278.3 [M+H]⁺

【工程 3】 N³-(5-ブロモピリジン-3-イル)-N¹-[(1S, 2S)-2-

10

20

30

40

50

ヒドロキシシクロヘキシル] - 4 - メチルベンゼン - 1, 3 - ジカルボキサミドの製造

実施例 1 の工程 1 に準じた方法により、2 - ブロモ - 1, 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸、メチル 3 - アミノ - 4 - メチルベンゾエートの代わりに、工程 2 で得られた、5 - { [(1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] カルバモイル} - 2 - メチル安息香酸 (200 mg)、5 - ブロモピリジン - 3 - アミン (137 mg) を用い、表題化合物 (166 mg) を得た。MS (m/z) : 432.3 [M+H]⁺

[工程 4] N¹ - [(1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] - 4 - メチル - N³ - (5 - フェニルピリジン - 3 - イル) ベンゼン - 1, 3 - ジカルボキサミドの製造

参考例 14 に準じた方法により、2 - クロロピリミジン - 4 - アミン、イソキノリン - 4 - イルボロン酸の代わりに、工程 3 で得られた、N³ - (5 - ブロモピリジン - 3 - イル) - N¹ - [(1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] - 4 - メチルベンゼン - 1, 3 - ジカルボキサミド (50 mg)、フェニルボロン酸 (17 mg) を用い、表題化合物 (40 mg) を得た。

実施例 78 N - [(1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] - 4 - メチル - 3 - { [2 - (ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} ベンズアミド

[工程 1] メチル 4 - メチル - 3 - { [2 - (ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} ベンゾエートの製造

参考例 1 の工程 1 に準じた方法により、メチル 5 - ブロモピリジン - 3 - カルボキシレート、1 - シクロプロピルメタンアミンの代わりに、メチル 3 - ブロモ - 4 - メチルベンゾエート (350 mg)、2 - (ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - アミン (263 mg) を用い、表題化合物 (280 mg) を得た。

[工程 2] 4 - メチル - 3 - { [2 - (ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} 安息香酸の製造

参考例 1 の工程 2 に準じた方法により、メチル 5 - [(シクロプロピルメチル) アミノ] ピリジン - 3 - カルボキシレートの代わりに、工程 1 で得られた、メチル 4 - メチル - 3 - { [2 - (ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} ベンゾエート (280 mg) を用い、表題化合物 (180 mg) を得た。

[工程 3] N - [(1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] - 4 - メチル - 3 - { [2 - (ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} ベンズアミドの製造

実施例 1 の工程 4 に準じた方法により、3 - { [2 - (シクロプロピルアミノ) - 1, 3 - チアゾール - 5 - カルボニル] アミノ} - 4 - メチル安息香酸の代わりに、4 - メチル - 3 - { [2 - (ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} 安息香酸 (50 mg) を用い、表題化合物 (50 mg) を得た。

実施例 83 3 - (2 - アミノ - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 (5 H) - イル) - N - [(1 S, 2 S) - 1, 3 - ジヒドロキシ - 1 - フェニルプロパン - 2 - イル] - 4 - メチルベンズアミド

[工程 1] メチル 3 - {2 - [ビス (tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 (5 H) - イル} - 4 - メチルベンゾエートの製造

参考例 1 の工程 1 に準じた方法により、メチル 5 - ブロモピリジン - 3 - カルボキシレート、1 - シクロプロピルメタンアミンの代わりに、メチル 3 - ブロモ - 4 - メチルベンゾエート (84 mg)、参考例 40 で得られた、ジ - tert - ブチル 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 2 - イル - 2 - イミドジカーボネート (86 mg) を用い、表題化合物 (54 mg) を得た。MS (m/z) : 499.6 [M+H]⁺

[工程 2] メチル 3 - (2 - アミノ - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 (5 H) - イル) - 4 - メチルベンゾエートの製造

工程 1 で得られた、メチル 3 - {2 - [ビス (tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 (5 H) - イル} - 4 - メチルベンゾエート (70 mg) に、塩化水素 (2 M メタノール溶液、2.1 mL) 加え

10

20

30

40

50

、50℃で5時間攪拌した。反応液を放冷後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(10mg)を得た。MS(m/z): 299.5 [M+H]⁺

[工程3] 3-(2-アミノ-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-6(5H)-イル)-4-メチル安息香酸の製造

参考例1の工程2に準じた方法により、メチル 5-[(シクロプロピルメチル)アミノ]ピリジン-3-カルボキシレートの代わりに、工程2で得られた、メチル 3-(2-アミノ-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-6(5H)-イル)-4-メチルベンゾエート(10mg)を用い、表題化合物を得た。MS(m/z): 285.3 [M+H]⁺

[工程4] 3-(2-アミノ-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-6(5H)-イル)-N-[(1S,2S)-1,3-ジヒドロキシ-1-フェニルプロパン-2-イル]-4-メチルベンズアミドの製造

実施例1の工程4に準じた方法により、3-{[2-(シクロプロピルアミノ)-1,3-チアゾール-5-カルボニル]アミノ}-4-メチル安息香酸、(1S,2S)-2-アミノシクロヘキサン-1-オール 塩酸塩の代わりに、工程3で得られた、3-(2-アミノ-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-6(5H)-イル)-4-メチル安息香酸、(1S,2S)-2-アミノ-1-フェニルプロパン-1,3-ジオール(11mg)を用い、表題化合物(6mg)を得た。

[0231]

実施例84 N-[(1S,2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-{[(1S)-1-(5-フェニルピリジン-3-イル)エチル]アミノ}ベンズアミド

[工程1] メチル 4-メチル-3-{[(1S)-1-(5-フェニルピリジン-3-イル)エチル]アミノ}ベンゾエートの製造

参考例1の工程1に準じた方法により、メチル 5-ブロモピリジン-3-カルボキシレート、1-シクロプロピルメタンアミンの代わりに、メチル 3-ブロモ-4-メチルベンゾエート(324mg)、参考例15で得られた、(1S)-1-(5-フェニルピリジン-3-イル)エタン-1-アミン(280mg)を用い、表題化合物(220mg)を得た。MS(m/z): 347.3 [M+H]⁺

[工程2] 4-メチル-3-{[(1S)-1-(5-フェニルピリジン-3-イル)エチル]アミノ}安息香酸の製造

参考例1の工程2に準じた方法により、メチル 5-[(シクロプロピルメチル)アミノ]ピリジン-3-カルボキシレートの代わりに、工程1で得られた、メチル 4-メチル-3-{[(1S)-1-(5-フェニルピリジン-3-イル)エチル]アミノ}ベンゾエート(220mg)を用い、表題化合物(180mg)を得た。MS(m/z): 333.3 [M+H]⁺

[工程3] N-[(1S,2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-{[(1S)-1-(5-フェニルピリジン-3-イル)エチル]アミノ}ベンズアミドの製造

実施例1の工程4に準じた方法により、3-{[2-(シクロプロピルアミノ)-1,3-チアゾール-5-カルボニル]アミノ}-4-メチル安息香酸の代わりに、工程2で得られた、4-メチル-3-{[(1S)-1-(5-フェニルピリジン-3-イル)エチル]アミノ}安息香酸(50mg)を用い、表題化合物(60mg)を得た。

実施例85 3-{[(1S)-1-([3,3'-ビピリジン]-5-イル)エチル]アミノ}-N-[(1S,2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド

[工程1] メチル 3-{[(1S)-1-([3,3'-ビピリジン]-5-イル)エチル]アミノ}-4-メチルベンゾエートの製造

参考例1の工程1に準じた方法により、メチル 5-ブロモピリジン-3-カルボキシレート、1-シクロプロピルメタンアミンの代わりに、メチル 3-ブロモ-4-メチルベンゾエート(13.9g)、参考例16で得られた(1S)-1-([3,3'-ビピリ

10

20

30

40

50

ジン] - 5 - イル) エタン - 1 - アミン (11.0 g) を用い、表題化合物 (10.3 g) を得た。MS (m/z) : 348.3 [M+H]⁺

[工程2] 3 - { [(1S) - 1 - ([3, 3' - ビピリジン] - 5 - イル) エチル] アミノ} - 4 - メチル安息香酸の製造

参考例1の工程2に準じた方法により、メチル 5 - [(シクロプロピルメチル) アミノ] ピリジン - 3 - カルボキシレートの代わりに、工程1で得られた、メチル 3 - { [(1S) - 1 - ([3, 3' - ビピリジン] - 5 - イル) エチル] アミノ} - 4 - メチルベンゾエート (10.3 g) を用い、表題化合物 (8.7 g) を得た。MS (m/z) : 344.4 [M+H]⁺

[工程3] 3 - { [(1S) - 1 - ([3, 3' - ビピリジン] - 5 - イル) エチル] アミノ} - N - [(1S, 2S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] - 4 - メチルベンズアミドの製造

10

実施例1の工程4に準じた方法により、3 - { [2 - (シクロプロピルアミノ) - 1, 3 - チアゾール - 5 - カルボニル] アミノ} - 4 - メチル安息香酸の代わりに、工程2で得られた、3 - { [(1S) - 1 - ([3, 3' - ビピリジン] - 5 - イル) エチル] アミノ} - 4 - メチル安息香酸 (8.7 g) を用い、表題化合物 (9.4 g) を得た。

実施例87 3 - { [(1S) - 1 - ([3, 4' - ビピリジン] - 5 - イル) エチル] アミノ} - N - [(1S, 2S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] - 4 - メチルベンズアミド

[工程1] メチル 3 - { [(1R) - 1 - (5 - ブロモピリジン - 3 - イル) エチル] アミノ} - 4 - メチルベンゾエートの製造

20

参考例1の工程1に準じた方法により、メチル 5 - ブロモピリジン - 3 - カルボキシレート、1 - シクロプロピルメタンアミンの代わりに、メチル 3 - ヨード - 4 - メチルベンゾエート (6.49 g)、(1S) - 1 - (5 - ブロモピリジン - 3 - イル) エタン - 1 - アミン (3.78 g) を用い、表題化合物 (1.80 g) を得た。MS (m/z) : 349.0 [M+H]⁺

[工程2] 3 - { [(1R) - 1 - (5 - ブロモピリジン - 3 - イル) エチル] アミノ} - 4 - メチル安息香酸の製造

参考例1の工程2に準じた方法により、メチル 5 - [(シクロプロピルメチル) アミノ] ピリジン - 3 - カルボキシレートの代わりに、工程1で得られた、メチル 3 - { [(1R) - 1 - (5 - ブロモピリジン - 3 - イル) エチル] アミノ} - 4 - メチルベンゾエート (1.00 g) を用い、表題化合物 (820 mg) を得た。MS (m/z) : 335.1 [M+H]⁺

30

[工程3] 3 - { [(1S) - 1 - (5 - ブロモピリジン - 3 - イル) エチル] アミノ} - N - [(1S, 2S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] - 4 - メチルベンズアミドの製造

実施例1の工程4に準じた方法により、3 - { [2 - (シクロプロピルアミノ) - 1, 3 - チアゾール - 5 - カルボニル] アミノ} - 4 - メチル安息香酸の代わりに、工程2で得た、3 - { [(1R) - 1 - (5 - ブロモピリジン - 3 - イル) エチル] アミノ} - 4 - メチル安息香酸 (820 mg) を用い、表題化合物 (920 mg) を得た。MS (m/z) : 432.3 [M+H]⁺

40

[工程4] 3 - { [(1S) - 1 - ([3, 4' - ビピリジン] - 5 - イル) エチル] アミノ} - N - [(1S, 2S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] - 4 - メチルベンズアミドの製造

参考例14に準じた方法により、2 - クロロピリミジン - 4 - アミン、イソキノリン - 4 - イルボロン酸の代わりに、工程3で得られた、3 - { [(1S) - 1 - (5 - ブロモピリジン - 3 - イル) エチル] アミノ} - N - [(1S, 2S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] - 4 - メチルベンズアミド (30 mg)、ピリジン - 4 - イルボロン酸 (10 mg) を用い、表題化合物 (9 mg) を得た。

実施例89 3 - { [(1S) - 1 - ([2, 3' - ビピリジン] - 5' - イル) エチル] ア

50

ミノ} - N - [(1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] - 4-メチルベンズアミド

[工程1] メチル 3- {[(1S) - 1- ([2, 3'-ビピリジン] - 5'-イル) エチル] アミノ} - 4-メチルベンゾエートの製造

参考例10の工程1に準じた方法により、3-ブロモ-5-(メトキシメトキシ)ピリジン、2-ブロモピリミジンの代わりに、実施例87の工程1で得られた、メチル 3- {[(1R) - 1- (5-ブロモピリジン-3-イル) エチル] アミノ} - 4-メチルベンゾエート (150mg)、2-ブロモピリジン (170mg) を用い、表題化合物 (90mg) を得た。MS (m/z) : 348.2 [M+H]⁺

[工程2] 3- {[(1S) - 1- ([2, 3'-ビピリジン] - 5'-イル) エチル] アミノ} - 4-メチル安息香酸の製造 10

参考例1の工程2に準じた方法により、メチル 5- [(シクロプロピルメチル) アミノ] ピリジン-3-カルボキシレートの代わりに、工程1で得られた、メチル 3- {[(1S) - 1- ([2, 3'-ビピリジン] - 5'-イル) エチル] アミノ} - 4-メチルベンゾエート (90mg) を用い、表題化合物 (86mg) を得た。MS (m/z) : 334.2 [M+H]⁺

[工程3] 3- {[(1S) - 1- ([2, 3'-ビピリジン] - 5'-イル) エチル] アミノ} - N - [(1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] - 4-メチルベンズアミドの製造

実施例1の工程4に準じた方法により、3- {[2-(シクロプロピルアミノ) - 1, 3-チアゾール-5-カルボニル] アミノ} - 4-メチル安息香酸の代わりに、工程2で得られた、3- {[(1S) - 1- ([2, 3'-ビピリジン] - 5'-イル) エチル] アミノ} - 4-メチル安息香酸 (70mg) を用い、表題化合物 (10mg) を得た。

実施例91 3- {[(5-ブロモピリジン-3-イル) メチル] アミノ} - N - [(1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] - 4-メチルベンズアミド

参考例34に準じた方法により、1-メチルピペラジンの代わりに、参考例7で得られた、3-アミノ-N-[(1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] - 4-メチルベンズアミド (1.6g) を用い、表題化合物 (2.0g) を得た。

[0232]

実施例92 N - [(1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] - 4-メチル-3- {[(5-フェニルピリジン-3-イル) メチル] アミノ} ベンズアミド 30

参考例14に準じた方法により、2-クロロピリミジン-4-アミン、イソキノリン-4-イルボロン酸の代わりに、実施例91で得られた、3- {[(5-ブロモピリジン-3-イル) メチル] アミノ} - N - [(1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] - 4-メチルベンズアミド (30mg)、フェニルボロン酸 (10mg) を用い、表題化合物 (23mg) を得た。

実施例94 3- ({[5-(シクロプロピルエチニル) ピリジン-3-イル] メチル} アミノ) - N - [(1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] - 4-メチルベンズアミド

参考例8の工程1に準じた方法により、エチニル(トリメチル)シラン、メチル 4-クロロ-3-ヨードベンゾエートの代わりに、エチニルシクロプロパン (63mg)、実施例91で得られた、3- {[(5-ブロモピリジン-3-イル) メチル] アミノ} - N - [(1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] - 4-メチルベンズアミド (100mg) を用い、表題化合物 (64mg) を得た。

実施例95 N - [(1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] - 4-メチル-3- ({[5-(ピリミジン-2-イル) ピリジン-3-イル] メチル} アミノ) ベンズアミド

[工程1] メチル 3- {[(5-ブロモピリジン-3-イル) メチル] アミノ} - 4-メチルベンゾエートの製造

参考例34に準じた方法により、1-メチルピペラジンの代わりに、メチル 3-アミ

20

30

40

50

ノ-4-メチルベンゾエート (9.0 g) を用い、表題化合物 (13.0 g) を得た。MS (m/z) : 335.3 [M+H]⁺

[工程2] メチル 4-メチル-3- ({ [5- (ピリミジン-2-イル) ピリジン-3-イル] メチル} アミノ) ベンゾエートの製造

参考例10の工程1に準じた方法により、3-ブロモ-5- (メトキシメトキシ) ピリジンの代わりに、工程1で得られた、メチル 3- { [(5-ブロモピリジン-3-イル) メチル] アミノ } -4-メチルベンゾエート (13.0 g) を用い、表題化合物 (9.0 g) を得た。MS (m/z) : 335.5 [M+H]⁺

[工程3] 4-メチル-3- ({ [5- (ピリミジン-2-イル) ピリジン-3-イル] メチル} アミノ) 安息香酸の製造

参考例1の工程2に準じた方法により、メチル 5- [(シクロプロピルメチル) アミノ] ピリジン-3-カルボキシレートの代わりに、工程2で得た、メチル 4-メチル-3- ({ [5- (ピリミジン-2-イル) ピリジン-3-イル] メチル} アミノ) ベンゾエート (9.0 g) を用い、表題化合物 (6.6 g) を得た。MS (m/z) : 321.5 [M+H]⁺

[工程4] N- [(1S, 2S) -2-ヒドロキシシクロヘキシル] -4-メチル-3- ({ [5- (ピリミジン-2-イル) ピリジン-3-イル] メチル} アミノ) ベンズアミドの製造

実施例1の工程4に準じた方法により、3- { [2- (シクロプロピルアミノ) -1, 3-チアゾール-5-カルボニル] アミノ } -4-メチル安息香酸の代わりに、工程3で得られた、4-メチル-3- ({ [5- (ピリミジン-2-イル) ピリジン-3-イル] メチル} アミノ) 安息香酸 (6.0 g) を用い、表題化合物 (5.5 g) を得た。

実施例96 N- [(1S, 2S) -2-ヒドロキシシクロヘキシル] -4-メチル-3- ({ [(キノリン-3-イル) メチル] アミノ } ベンズアミド

[工程1] メチル 4-メチル-3- { [(キノリン-3-イル) メチル] アミノ } ベンゾエートの製造

参考例34に準じた方法により、1-メチルピペラジン、5-ブロモピリジン-3-カルバルデヒドの代わりに、メチル 3-アミノ-4-メチルベンゾエート (210 mg)、キノリン-3-カルバルデヒド (200 mg) を用い、表題化合物 (230 mg) を得た。

[工程2] 4-メチル-3- { [(キノリン-3-イル) メチル] アミノ } 安息香酸の製造

参考例1の工程2に準じた方法により、メチル 5- [(シクロプロピルメチル) アミノ] ピリジン-3-カルボキシレートの代わりに、工程1で得られた、メチル 4-メチル-3- { [(キノリン-3-イル) メチル] アミノ } ベンゾエート (230 mg) を用い、表題化合物 (200 mg) を得た。

[工程3] N- [(1S, 2S) -2-ヒドロキシシクロヘキシル] -4-メチル-3- { [(キノリン-3-イル) メチル] アミノ } ベンズアミドの製造

実施例1の工程4に準じた方法により、3- { [2- (シクロプロピルアミノ) -1, 3-チアゾール-5-カルボニル] アミノ } -4-メチル安息香酸の代わりに、工程2で得た、4-メチル-3- { [(キノリン-3-イル) メチル] アミノ } 安息香酸 (40 mg) を用い、表題化合物 (43 mg) を得た。

実施例98 3- [({5- [4- (2-アミノプロパン-2-イル) フェニル] ピリジン-3-イル} メチル) アミノ] -N- [(1S, 2S) -2-ヒドロキシシクロヘキシル] -4-メチルベンズアミド

参考例10の工程1に準じた方法により、3-ブロモ-5- (メトキシメトキシ) ピリジン、2-ブロモピリミジンの代わりに、実施例91で得られた、3- { [(5-ブロモピリジン-3-イル) メチル] アミノ } -N- [(1S, 2S) -2-ヒドロキシシクロヘキシル] -4-メチルベンズアミド (80 mg)、2- (4-ブロモフェニル) プロパン-2-アミン (49 mg) を用い、表題化合物 (41 mg) を得た。

10

20

30

40

50

【0233】

実施例101 N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-{[(6-フェニルピラジン-2-イル)メチル]アミノ}ベンズアミド

【工程1】メチル 3-{[(6-クロロピラジン-2-イル)メチル]アミノ}-4-メチルベンゾエートの製造

参考例34に準じた方法により、1-メチルピペラジン、5-ブロモピリジン-3-カルバルデヒドの代わりに、メチル 3-アミノ-4-メチルベンゾエート(449mg)、6-クロロピラジン-2-カルバルデヒド(774mg)を用い、表題化合物(150mg)を得た。

【工程2】メチル 4-メチル-3-{[(6-フェニルピラジン-2-イル)メチル]アミノ}ベンゾエートの製造

参考例14に準じた方法により、2-クロロピリミジン-4-アミン、イソキノリン-4-イルボロン酸の代わりに、工程1で得られた、メチル 3-{[(6-クロロピラジン-2-イル)メチル]アミノ}-4-メチルベンゾエート(70mg)、フェニルボロン酸(35mg)を用い、表題化合物(66mg)を得た。

【工程3】4-メチル-3-{[(6-フェニルピラジン-2-イル)メチル]アミノ}安息香酸の製造

参考例1の工程2に準じた方法により、メチル 5-[(シクロプロピルメチル)アミノ]ピリジン-3-カルボキシレートの代わりに、工程2で得られた、メチル 4-メチル-3-{[(6-フェニルピラジン-2-イル)メチル]アミノ}ベンゾエート(66mg)を用い、表題化合物(55mg)を得た。

【工程4】N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-{[(6-フェニルピラジン-2-イル)メチル]アミノ}ベンズアミドの製造

実施例1の工程4に準じた方法により、3-{[2-(シクロプロピルアミノ)-1,3-チアゾール-5-カルボニル]アミノ}-4-メチル安息香酸の代わりに、工程3で得られた、4-メチル-3-{[(6-フェニルピラジン-2-イル)メチル]アミノ}安息香酸(25mg)を用い、表題化合物(19mg)を得た。

実施例109 N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-{[(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)メチル]アミノ}ベンズアミド

参考例34に準じた方法により、1-メチルピペラジン、5-ブロモピリジン-3-カルバルデヒドの代わりに、参考例7で得られた、3-アミノ-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド(73mg)、1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルバルデヒド(43mg)を用い、表題化合物(84mg)を得た。

実施例110 N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-3-{[(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)メチル]アミノ}-4-メチルベンズアミド

参考例34に準じた方法により、1-メチルピペラジン、5-ブロモピリジン-3-カルバルデヒドの代わりに、参考例7で得られた、3-アミノ-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド(24mg)、イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルバルデヒド(15mg)を用い、表題化合物(18mg)を得た。

実施例113 3-{[(2-アミノピリミジン-5-イル)メチル]アミノ}-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド

【工程1】3-{[(2-クロロピリミジン-5-イル)メチル]アミノ}-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミドの製造

参考例34に準じた方法により、1-メチルピペラジン、5-ブロモピリジン-3-カルバルデヒドの代わりに、参考例7で得られた、3-アミノ-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド(513mg)、2-クロロピリミジン-5-カルバルデヒド(310mg)を用い、表題化合物(320mg)を得た

10

20

30

40

50

。MS (m/z) : 375.5 [M+H]⁺

[工程2] 3- { [(2-アミノピリミジン-5-イル) メチル] アミノ} -N- [(1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] - 4-メチルベンズアミドの製造

工程1で得られた、3- { [(2-クロロピリミジン-5-イル) メチル] アミノ} -N- [(1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] - 4-メチルベンズアミド (320mg) に、1,4-ジオキサン (8mL)、28%アンモニア水溶液 (4mL) を加え、ステンレス耐圧容器を用いて封管し、100℃で8時間攪拌した。反応液を放冷後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (173mg) を得た。

実施例116 3- { [(6-アセトアミドピリジン-3-イル) メチル] アミノ} -N- [(1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] - 4-メチルベンズアミド

10

[工程1] 3- { [(6-ブロモピリジン-3-イル) メチル] アミノ} -N- [(1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] - 4-メチルベンズアミドの製造

参考例34に準じた方法により、1-メチルピペラジン、5-ブロモピリジン-3-カルバルデヒドの代わりに、参考例7で得られた、3-アミノ-N- [(1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] - 4-メチルベンズアミド (380mg)、6-ブロモピリジン-3-カルバルデヒド (300mg) を用い、表題化合物 (370mg) を得た。

MS (m/z) : 418.5 [M+H]⁺

[工程2] 3- { [(6-アセトアミドピリジン-3-イル) メチル] アミノ} -N- [(1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] - 4-メチルベンズアミドの製造

参考例1の工程1に準じた方法により、メチル 5-ブロモピリジン-3-カルボキシレート、1-シクロプロピルメタンアミンの代わりに、工程1で得られた、3- { [(6-ブロモピリジン-3-イル) メチル] アミノ} -N- [(1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] - 4-メチルベンズアミド (50mg)、アセトアミド (18mg) を用い、表題化合物 (22mg) を得た。

20

[0234]

実施例118 3- { [(2, 2'-ビピリジン] -5-イル) メチル] アミノ} -N- [(1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] - 4-メチルベンズアミド

実施例62に準じた方法により、3- [(5-ブロモピリジン-3-イル) エチニル] -N- [(1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] - 4-メチルベンズアミド、2- (トリブチルスタンニル) ピリミジンの代わりに、実施例116の工程1で得られた、3- { [(6-ブロモピリジン-3-イル) メチル] アミノ} -N- [(1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] - 4-メチルベンズアミド (60mg)、2- (トリブチルスタンニル) ピリジン (79mg) を用い、表題化合物 (23mg) を得た。

30

実施例122 N- [(1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] - 4-メチル-3- ({ [(6- (1H-ピラゾール-1-イル) ピリジン-3-イル) メチル] アミノ) -ベンズアミド

実施例116の工程1で得られた、3- { [(6-ブロモピリジン-3-イル) メチル] アミノ} -N- [(1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] - 4-メチルベンズアミド (60mg)、1H-ピラゾール (20mg)、ヨウ化銅 (11mg)、リン酸カリウム (91mg)、トランス-N, N'-ジメチルシクロヘキサン-1, 2-ジアミン (0.014mL) 及びDMF (0.36mL) の混合物をマイクロウェーブ反応装置で100℃にて30分間反応した。反応液に、1H-ピラゾール (20mg)、ヨウ化銅 (11mg) 及びトランス-N, N'-ジメチルシクロヘキサン-1, 2-ジアミン (0.014mL) を加え、マイクロウェーブ反応装置で100℃にてさらに30分間反応した。反応液を放冷後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (34mg) を得た。

40

実施例129 N- [(1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] - 4-メチル-3- { [(6- { [(ピリジン-3-イル) カルバモイル] アミノ} ピリジン-3-イル) メチル] アミノ} -ベンズアミド

[工程1] 3- { [(6-アミノピリジン-3-イル) メチル] アミノ} -N- [(1

50

S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] - 4 - メチルベンズアミドの製造

参考例 34 に準じた方法により、1 - メチルピペラジン、5 - ブロモピリジン - 3 - カルバルデヒドの代わりに、参考例 7 で得られた、3 - アミノ - N - [(1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] - 4 - メチルベンズアミド (203 mg)、6 - アミノピリジン - 3 - カルバルデヒド (100 mg) を用い、表題化合物 (149 mg) を得た。
MS (m/z) : 355.6 [M+H]⁺

[工程 2] N - [(1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] - 4 - メチル - 3 - { [(6 - { [(ピリジン - 3 - イル) カルバモイル] アミノ} ピリジン - 3 - イル) メチル] アミノ} ベンズアミドの製造

工程 1 で得られた、3 - { [(6 - アミノピリジン - 3 - イル) メチル] アミノ} - N - [(1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] - 4 - メチルベンズアミド (35 mg)、3 - イソシアネートピリジン (14 mg)、炭酸カリウム (20 mg) 及び DMF (0.33 mL) の混合物をマイクロウェーブ反応装置で 80℃ にて 30 分間反応した。反応液を放冷後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (5.8 mg) を得た。

実施例 131 3 - { [(5 - アミノピラジン - 2 - イル) メチル] アミノ} - N - [(1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] - 4 - メチルベンズアミド

[工程 1] メチル 3 - { [(5 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] ピラジン - 2 - イル) メチル] アミノ} - 4 - メチルベンゾエートの製造

tert - ブチル [5 - (ブロモメチル) ピラジン - 2 - イル] カルバメート (1.44 g)、メチル 3 - アミノ - 4 - メチルベンゾエート (561 mg) の DMF (12 mL) 溶液に、炭酸カリウム (1.76 g) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水、飽和食塩水にて洗浄後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (360 mg) を得た。MS (m/z) : 373.5 [M+H]⁺

[工程 2] 3 - { [(5 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] ピラジン - 2 - イル) メチル] アミノ} - 4 - メチル安息香酸の製造

参考例 1 の工程 2 に準じた方法により、メチル 5 - [(シクロプロピルメチル) アミノ] ピリジン - 3 - カルボキシレートの代わりに、工程 1 で得られた、メチル 3 - { [(5 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] ピラジン - 2 - イル) メチル] アミノ} - 4 - メチルベンゾエート (160 mg) を用い、表題化合物 (125 mg) を得た。MS (m/z) : 359.3 [M+H]⁺

[工程 3] tert - ブチル {5 - [(5 - { [(1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] カルバモイル} - 2 - メチルアニリノ) メチル] ピラジン - 2 - イル} カルバメートの製造

実施例 1 の工程 4 に準じた方法により、3 - { [2 - (シクロプロピルアミノ) - 1, 3 - チアゾール - 5 - カルボニル] アミノ} - 4 - メチル安息香酸の代わりに、工程 2 で得られた、3 - { [(5 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] ピラジン - 2 - イル) メチル] アミノ} - 4 - メチル安息香酸 (125 mg) を用い、表題化合物 (105 mg) を得た。MS (m/z) : 456.6 [M+H]⁺

[工程 4] 3 - { [(5 - アミノピラジン - 2 - イル) メチル] アミノ} - N - [(1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] - 4 - メチルベンズアミドの製造

工程 3 で得られた、tert - ブチル {5 - [(5 - { [(1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] カルバモイル} - 2 - メチルアニリノ) メチル] ピラジン - 2 - イル} カルバメート (95 mg) のジクロロメタン (2 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.16 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し得られた残渣に、メタノール (2 mL)、2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、クロロホルムで抽出した。有機層を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (40 mg) を得た。

実施例 138 N - [(1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] - 3 - { [(6

10

20

30

40

50

－ { [(1 r, 3 r) － 3 －メトキシシクロブタン－1－カルボニル] アミノ } ピリジン
－ 3 －イル) メチル] アミノ } － 4 －メチルベンズアミド

[工程 1] 3－ { [(6－アミノピリジン－3－イル) メチル] アミノ } － N－ [(1 S, 2 S) － 2－ { [tert－ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} シクロヘキシル] － 4－メチルベンズアミドの製造

参考例 34 に準じた方法により、1－メチルピペラジン、5－ブロモピリジン－3－カルバルデヒドの代わりに、参考例 41 で得られた、3－アミノ－N－ [(1 S, 2 S) － 2－ { [tert－ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} シクロヘキシル] － 4－メチルベンズアミド (468 mg)、6－アミノピリジン－3－カルバルデヒド (150 mg) を用い、表題化合物 (223 mg) を得た。MS (m/z) : 469. 4 [M+H]⁺

10

[工程 2] N－ [(1 S, 2 S) － 2－ { [tert－ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} シクロヘキシル] － 3－ { [(6－ { [(1 r, 3 r) － 3 －メトキシシクロブタン－1－カルボニル] アミノ } ピリジン－3－イル) メチル] アミノ } － 4－メチルベンズアミドの製造

実施例 1 の工程 1 に準じた方法により、2－ブロモ－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸、メチル 3－アミノ－4－メチルベンゾエートの代わりに、(1 r, 3 r) － 3 －メトキシシクロブタン－1－カルボン酸 (36 mg)、工程 1 で得られた、3－ { [(6－アミノピリジン－3－イル) メチル] アミノ } － N－ [(1 S, 2 S) － 2－ { [tert－ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} シクロヘキシル] － 4－メチルベンズアミド (30 mg) を用い、表題化合物 (60 mg) を得た。

20

[工程 3] N－ [(1 S, 2 S) － 2－ヒドロキシシクロヘキシル] － 3－ { [(6－ { [(1 r, 3 r) － 3 －メトキシシクロブタン－1－カルボニル] アミノ } ピリジン－3－イル) メチル] アミノ } － 4－メチルベンズアミドの製造

参考例 8 の工程 2 に準じた方法により、メチル 4－クロロ－3－ [(トリメチルシリル) エチニル] ベンゾエートの代わりに、工程 2 で得られた、N－ [(1 S, 2 S) － 2－ { [tert－ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} シクロヘキシル] － 3－ { [(6－ { [(1 r, 3 r) － 3 －メトキシシクロブタン－1－カルボニル] アミノ } ピリジン－3－イル) メチル] アミノ } － 4－メチルベンズアミド (60 mg) を用い、表題化合物 (8 mg) を得た。

30

[0235]

実施例 140 N－ [(1 S, 2 S) － 2－ヒドロキシシクロヘキシル] － 4－メチル
3－ ({ [6－ (1 H－1, 2, 3－トリアゾール－1－イル) ピリジン－3－イル] メ
チル] アミノ) ベンズアミド

参考例 34 に準じた方法により、1－メチルピペラジン、5－ブロモピリジン－3－カルバルデヒドの代わりに、参考例 7 で得られた、3－アミノ－N－ [(1 S, 2 S) － 2－ヒドロキシシクロヘキシル] － 4－メチルベンズアミド (136 mg)、参考例 24 で得られた、6－ (1 H－1, 2, 3－トリアゾール－1－イル) ピリジン－3－カルバルデヒド (306 mg) を用い、表題化合物 (74 mg) を得た。

実施例 142 3－ { [(2－アミノピリミジン－5－イル) メチル] アミノ } － 4－ク
ロロ－N－ [(1 S, 2 S) － 2－ヒドロキシシクロヘキシル] ベンズアミド

40

[工程 1] メチル 4－クロロ－3－ { [(2－クロロピリミジン－5－イル) メチル] アミノ } ベンゾエートの製造

参考例 34 に準じた方法により、1－メチルピペラジン、5－ブロモピリジン－3－カルバルデヒドの代わりに、メチル 3－アミノ－4－クロロベンゾエート (1. 00 g)、2－クロロピリミジン－5－カルバルデヒド (806 mg) を用い、表題化合物 (376 mg) を得た。MS (m/z) : 312. 3 [M+H]⁺

[工程 2] 3－ { [(2－アミノピリミジン－5－イル) メチル] アミノ } － 4－クロロ安息香酸の製造

工程 1 で得られた、メチル 4－クロロ－3－ { [(2－クロロピリミジン－5－イル) メチル] アミノ } ベンゾエート (199 mg) に、1,4－ジオキサン (0. 86 mL)

50

、28%アンモニア水溶液(0.86 mL)を加え、ステンレス耐圧容器を用いて封管し、100℃で2日間攪拌した。反応液を減圧濃縮し得られた残渣に、エタノール(3.2 mL)、2 M水酸化ナトリウム水溶液(3.2 mL)を加え、90℃で終夜攪拌した。溶媒を減圧下留去し、水で希釈後、塩酸を加えて中和した。析出した沈殿を濾取し、表題化合物(102 mg)を得た。MS (m/z): 279.4 [M+H]⁺

[工程3] 3- {[(2-アミノピリミジン-5-イル) メチル] アミノ} -4-クロロ-N- [(1S, 2S) -2-ヒドロキシシクロヘキシル] ベンズアミドの製造

実施例1の工程4に準じた方法により、3- {[2- (シクロプロピルアミノ) -1, 3-チアゾール-5-カルボニル] アミノ} -4-メチル安息香酸の代わりに、工程2で得た、3- {[(2-アミノピリミジン-5-イル) メチル] アミノ} -4-クロロ安息香酸(50 mg)を用い、表題化合物(36 mg)を得た。

実施例144 3- {[(3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-7-イル) メチル] アミノ} -N- [(1S, 2S) -2-ヒドロキシシクロヘキシル] -4-メチルベンズアミド

[工程1] tert-ブチル 7- [(5- {[(1S, 2S) -2-ヒドロキシシクロヘキシル] カルバモイル} -2-メチルアニリノ) メチル] -2, 3-ジヒドロ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-4-カルボキシレートの製造

参考例34に準じた方法により、1-メチルピペラジン、5-ブロモピリジン-3-カルバルデヒドの代わりに、参考例7で得られた、3-アミノ-N- [(1S, 2S) -2-ヒドロキシシクロヘキシル] -4-メチルベンズアミド(134 mg)、参考例23で得た、tert-ブチル 7-ホルミル-2, 3-ジヒドロ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-4-カルボキシレートを、表題化合物(124 mg)を得た。MS (m/z): 497.3 [M+H]⁺

[工程2] 3- {[(3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-7-イル) メチル] アミノ} -N- [(1S, 2S) -2-ヒドロキシシクロヘキシル] -4-メチルベンズアミドの製造

工程1で得られた、tert-ブチル 7- [(5- {[(1S, 2S) -2-ヒドロキシシクロヘキシル] カルバモイル} -2-メチルアニリノ) メチル] -2, 3-ジヒドロ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-4-カルボキシレート(59 mg)のジクロロメタン(1.4 mL)溶液にトリフルオロ酢酸(0.7 mL)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(37 mg)を得た。

実施例147 N- [(1S, 2S) -2-ヒドロキシシクロヘキシル] -4-メチル-3- ({[5- (ピリミジン-2-イル) ピリジン-3-イル] アミノ} メチル) ベンズアミド

[工程1] メチル 3- {[(5-ブロモピリジン-3-イル) アミノ] メチル} -4-メチルベンゾエートの製造

参考例34に準じた方法により、1-メチルピペラジン、5-ブロモピリジン-3-カルバルデヒドの代わりに、5-ブロモピリジン-3-アミン(1.5 g)、メチル 3-ホルミル-4-メチルベンゾエート(1.5 g)を用い、表題化合物(2.3 g)を得た。MS (m/z): 335.4 [M+H]⁺

[工程2] メチル 4-メチル-3- ({[5- (ピリミジン-2-イル) ピリジン-3-イル] アミノ} メチル) ベンゾエートの製造

参考例10の工程1に準じた方法により、3-ブロモ-5- (メトキシメトキシ) ピリジンの代わりに、工程1で得られた、メチル 3- {[(5-ブロモピリジン-3-イル) アミノ] メチル} -4-メチルベンゾエート(170 mg)を用い、表題化合物(35 mg)を得た。MS (m/z): 335.5 [M+H]⁺

[工程3] 4-メチル-3- ({[5- (ピリミジン-2-イル) ピリジン-3-イル] アミノ} メチル) 安息香酸の製造

参考例1の工程2に準じた方法により、メチル 5- [(シクロプロピルメチル) アミ

10

20

30

40

50

ノ] ピリジン-3-カルボキシレートの代わりに、工程2で得られた、メチル 4-メチル-3-({[5-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-3-イル]アミノ}メチル)ベンゾエート(35mg)を用い、表題化合物(33mg)を得た。MS(m/z): 321.5 [M+H]⁺

[工程4] N-[(1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] - 4-メチル-3-({[5-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-3-イル]アミノ}メチル)ベンズアミドの製造

実施例1の工程4に準じた方法により、3-{[2-(シクロプロピルアミノ)-1, 3-チアゾール-5-カルボニル]アミノ}-4-メチル安息香酸の代わりに、工程3で得られた、4-メチル-3-({[5-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-3-イル]アミノ}メチル)安息香酸(33mg)を用い、表題化合物(6mg)を得た。

10

実施例148 3-{[(2, 3'-ビピリジン]-5'-イル)アミノ}メチル}-N-[(1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] - 4-メチルベンズアミド

[工程1] 3-{[(5-ブロモピリジン-3-イル)アミノ]メチル}-N-[(1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] - 4-メチルベンズアミドの製造

参考例34に準じた方法により、1-メチルピペラジン、5-ブロモピリジン-3-カルバルデヒドの代わりに、5-ブロモピリジン-3-アミン(437mg)、参考例26で得られた、3-ホルミル-N-[(1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] - 4-メチルベンズアミド(600mg)を用い、表題化合物(560mg)を得た。MS(m/z): 418.6 [M+H]⁺

20

[工程2] 3-{[(2, 3'-ビピリジン]-5'-イル)アミノ}メチル}-N-[(1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] - 4-メチルベンズアミドの製造

参考例10の工程1に準じた方法により、3-ブロモ-5-(メトキシメトキシ)ピリジン、2-ブロモピリミジンの代わりに、工程1で得られた、3-{[(5-ブロモピリジン-3-イル)アミノ]メチル}-N-[(1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] - 4-メチルベンズアミド(80mg)、2-ブロモピリジン(36mg)を用い、表題化合物(10mg)を得た。

[0236]

実施例152 3-{[(5-ブロモピリジン-3-イル)アミノ]メチル}-N-[(1S, 2S) - 1, 3-ジヒドロキシ-1-フェニルプロパン-2-イル] - 4-メチルベンズアミド

30

[工程1] 3-{[(5-ブロモピリジン-3-イル)アミノ]メチル}-4-メチル安息香酸の製造

参考例1の工程2に準じた方法により、メチル 5-[(シクロプロピルメチル)アミノ]ピリジン-3-カルボキシレートの代わりに、実施例147の工程1で得られた、メチル 3-{[(5-ブロモピリジン-3-イル)アミノ]メチル}-4-メチルベンゾエート(1.0g)を用い、表題化合物(950mg)を得た。MS(m/z): 321.4 [M+H]⁺

[工程2] 3-{[(5-ブロモピリジン-3-イル)アミノ]メチル}-N-[(1S, 2S) - 1, 3-ジヒドロキシ-1-フェニルプロパン-2-イル] - 4-メチルベンズアミドの製造

40

実施例1の工程4に準じた方法により、3-{[2-(シクロプロピルアミノ)-1, 3-チアゾール-5-カルボニル]アミノ}-4-メチル安息香酸、(1S, 2S) - 2-アミノシクロヘキサン-1-オール 塩酸塩の代わりに、工程1で得られた、3-{[(5-ブロモピリジン-3-イル)アミノ]メチル}-4-メチル安息香酸(350mg)、(1S, 2S) - 2-アミノ-1-フェニルプロパン-1, 3-ジオール(219mg)を用い、表題化合物(500mg)を得た。

実施例153 N-[(1S, 2S) - 1, 3-ジヒドロキシ-1-フェニルプロパン-2-イル] - 4-メチル-3-{[(5-フェニルピリジン-3-イル)アミノ]メチル}ベンズアミド

50

参考例 14 に準じた方法により、2-クロロピリミジン-4-アミン、イソキノリン-4-イルボロン酸の代わりに、実施例 152 で得られた、3- { [(5-ブロモピリジン-3-イル) アミノ] メチル } -N- [(1S, 2S) -1, 3-ジヒドロキシ-1-フェニルプロパン-2-イル] -4-メチルベンズアミド (50 mg)、フェニルボロン酸 (16 mg) を用い、表題化合物 (29 mg) を得た。

実施例 155 3- { [([2, 3'-ビピリジン] -5'-イル) アミノ] メチル } -N- [(1S, 2S) -1, 3-ジヒドロキシ-1-フェニルプロパン-2-イル] -4-メチルベンズアミド

実施例 62 に準じた方法により、3- [(5-ブロモピリジン-3-イル) エチニル] -N- [(1S, 2S) -2-ヒドロキシシクロヘキシル] -4-メチルベンズアミド、2- (トリブチルスタンニル) ピリミジンの代わりに、実施例 152 で得られた、3- { [(5-ブロモピリジン-3-イル) アミノ] メチル } -N- [(1S, 2S) -1, 3-ジヒドロキシ-1-フェニルプロパン-2-イル] -4-メチルベンズアミド (50 mg)、2- (トリブチルスタンニル) ピリジン (51 mg) を用い、表題化合物 (20 mg) を得た。

実施例 156 N- [(1S, 2S) -1, 3-ジヒドロキシ-1-フェニルプロパン-2-イル] -4-メチル-3- { [(6-フェニルピラジン-2-イル) アミノ] メチル } ベンズアミド

[工程 1] メチル 3- { [(6-クロロピラジン-2-イル) アミノ] メチル } -4-メチルベンゾエートの製造

2, 6-ジクロロピラジン (300 mg)、参考例 42 で得られた、メチル 3- (アミノメチル) -4-メチルベンゾエート (397 mg)、NMP (4 mL) および DIEA (1.05 mL) の混合物を 100°C で 4 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (423 mg) を得た。MS (m/z) : 292.5 [M+H]⁺

[工程 2] 3- { [(6-クロロピラジン-2-イル) アミノ] メチル } -4-メチル安息香酸の製造

参考例 1 の工程 2 に準じた方法により、メチル 5- [(シクロプロピルメチル) アミノ] ピリジン-3-カルボキシレートの代わりに、工程 1 で得られた、メチル 3- { [(6-クロロピラジン-2-イル) アミノ] メチル } -4-メチルベンゾエート (580 mg) を用い、表題化合物 (520 mg) を得た。MS (m/z) : 278.4 [M+H]⁺

[工程 3] 3- { [(6-クロロピラジン-2-イル) アミノ] メチル } -N- [(1S, 2S) -1, 3-ジヒドロキシ-1-フェニルプロパン-2-イル] -4-メチルベンズアミドの製造

実施例 1 の工程 4 に準じた方法により、3- { [2- (シクロプロピルアミノ) -1, 3-チアゾール-5-カルボニル] アミノ } -4-メチル安息香酸、(1S, 2S) -2-アミノシクロヘキサノール 塩酸塩の代わりに、工程 2 で得られた、3- { [(6-クロロピラジン-2-イル) アミノ] メチル } -4-メチル安息香酸 (300 mg)、(1S, 2S) -2-アミノ-1-フェニルプロパン-1, 3-ジオール (217 mg) を用い、表題化合物 (420 mg) を得た。MS (m/z) : 427.6 [M+H]⁺

[工程 4] N- [(1S, 2S) -1, 3-ジヒドロキシ-1-フェニルプロパン-2-イル] -4-メチル-3- { [(6-フェニルピラジン-2-イル) アミノ] メチル } ベンズアミドの製造

参考例 14 に準じた方法により、2-クロロピリミジン-4-アミン、イソキノリン-4-イルボロン酸の代わりに、工程 3 で得られた、3- { [(6-クロロピラジン-2-イル) アミノ] メチル } -N- [(1S, 2S) -1, 3-ジヒドロキシ-1-フェニルプロパン-2-イル] -4-メチルベンズアミド (50 mg)、フェニルボロン酸 (17 mg) を用い、表題化合物 (36 mg) を得た。

実施例 158 N-〔3-（〔6-（3，4-ジメトキシフェニル）ピラジン-2-イル〕アミノ〕メチル）フェニル〕-N'-〔（1R，2S）-2-ヒドロキシシクロヘキシル〕ウレア

〔工程1〕 N-〔（3-アミノフェニル）メチル〕-6-クロロピラジン-2-アミンの製造

実施例 156 の工程 3 に準じた方法により、メチル 3-（アミノメチル）-4-メチルベンゾエートの代わりに、3-（アミノメチル）アニリン（1.23 g）を用い、表題化合物（1.22 g）を得た。

〔工程2〕 N-〔（3-アミノフェニル）メチル〕-6-（3，4-ジメトキシフェニル）ピラジン-2-アミンの製造

参考例 14 に準じた方法により、2-クロロピリミジン-4-アミン、イソキノリン-4-イルボロン酸の代わりに、工程 1 で得られた、N-〔（3-アミノフェニル）メチル〕-6-クロロピラジン-2-アミン（160 mg）、（3，4-ジメトキシフェニル）ボロン酸（149 mg）を用い、表題化合物（190 mg）を得た。

〔工程3〕 N-〔3-（〔6-（3，4-ジメトキシフェニル）ピラジン-2-イル〕アミノ〕メチル）フェニル〕-N'-〔（1R，2S）-2-ヒドロキシシクロヘキシル〕ウレアの製造

工程 2 で得た、N-〔（3-アミノフェニル）メチル〕-6-（3，4-ジメトキシフェニル）ピラジン-2-アミン（40 mg）に THF（1 mL）、TEA（0.20 mL）、トリホスゲン（18 mg）を加え、室温で 10 分間攪拌した。ついで、（1S，2R）-2-アミノシクロヘキサン-1-オール 塩酸塩（180 mg）を加え、同温度で 2 時間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物（37 mg）を得た。

〔0237〕

実施例 159 N-〔（1R，2S）-2-ヒドロキシシクロヘキシル〕-N'-〔3-（〔5-（ピリミジン-2-イル）ピリジン-3-イル〕アミノ〕メチル）フェニル〕ウレア

〔工程1〕 N-〔（3-ニトロフェニル）メチル〕-5-（ピリミジン-2-イル）ピリジン-3-アミンの製造

参考例 34 に準じた方法により、1-メチルピペラジン、5-ブロモピリジン-3-カルバルデヒドの代わりに、参考例 27 で得られた、5-（ピリミジン-2-イル）ピリジン-3-アミン（100 mg）、3-ニトロベンズアルデヒド（88 mg）を用い、表題化合物（40 mg）を得た。

〔工程2〕 N-〔（3-アミノフェニル）メチル〕-5-（ピリミジン-2-イル）ピリジン-3-アミンの製造

工程 1 で得られた、N-〔（3-ニトロフェニル）メチル〕-5-（ピリミジン-2-イル）ピリジン-3-アミン（40 mg）のメタノール（5 mL）、THF（5 mL）溶液に、脱気後、アルゴン雰囲気下、室温で攪拌しながら 10% Pd-C（50 mg）を加え、水素雰囲気下室温で 4 時間攪拌した。反応液をセライト（登録商標）ろ過し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物（20 mg）を得た。

〔工程3〕 N-〔（1R，2S）-2-ヒドロキシシクロヘキシル〕-N'-〔3-（〔5-（ピリミジン-2-イル）ピリジン-3-イル〕アミノ〕メチル）フェニル〕ウレアの製造

実施例 158 の工程 3 に準じた方法により、N-〔（3-アミノフェニル）メチル〕-6-（3，4-ジメトキシフェニル）ピラジン-2-アミンの代わりに、工程 2 で得られた、N-〔（3-アミノフェニル）メチル〕-5-（ピリミジン-2-イル）ピリジン-3-アミン（20 mg）を用い、表題化合物（13 mg）を得た。

実施例 161 N-〔4-フルオロ-3-（〔5-（ピリミジン-2-イル）ピリジン-3-イル〕アミノ〕メチル）フェニル〕-N'-〔（1R，2S）-2-ヒドロキシシク

10

20

30

40

50

ロヘキシル] ウレア

[工程1] N-[(2-フルオロ-5-ニトロフェニル)メチル]-5-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-3-アミンの製造

参考例34に準じた方法により、1-メチルピペラジン、5-ブロモピリジン-3-カルバルデヒドの代わりに、参考例27で得られた、5-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-3-アミン(133mg)、2-フルオロ-5-ニトロベンズアルデヒド(196mg)を用い、表題化合物(150mg)を得た。

[工程2] tert-ブチル [(2-フルオロ-5-ニトロフェニル)メチル] [5-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-3-イル]カルバメートの製造

参考例23の工程1に準じた方法により、7-ブロモ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジンの代わりに、工程1で得られた、N-[(2-フルオロ-5-ニトロフェニル)メチル]-5-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-3-アミン(150mg)を用い、表題化合物(105mg)を得た。

[工程3] tert-ブチル [(5-アミノ-2-フルオロフェニル)メチル] [5-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-3-イル]カルバメートの製造

工程2で得られた、tert-ブチル [(2-フルオロ-5-ニトロフェニル)メチル] [5-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-3-イル]カルバメート(104mg)のエタノール(2mL)-水(0.2mL)溶液に、塩化すず(II)二水和物(221mg)を加え、65℃で2時間攪拌した。反応液に水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(72mg)を得た。

[工程4] tert-ブチル {[2-フルオロ-5-({[(1R, 2S) -2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}アミノ)フェニル]メチル} [5-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-3-イル]カルバメートの製造

実施例158の工程3に準じた方法により、N-[(3-アミノフェニル)メチル]-6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピラジン-2-アミンの代わりに、工程3で得られた、tert-ブチル [(5-アミノ-2-フルオロフェニル)メチル] [5-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-3-イル]カルバメート(70mg)を用い、表題化合物(82mg)を得た。

[工程5] N-[4-フルオロ-3-({[5-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-3-イル]アミノ}メチル)フェニル]-N'-[(1R, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]ウレアの製造

工程4で得られた、tert-ブチル {[2-フルオロ-5-({[(1R, 2S) -2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}アミノ)フェニル]メチル} [5-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-3-イル]カルバメート(80mg)のメタノール(0.3mL)溶液に、塩化水素(4M 1, 4-ジオキサン溶液、1mL)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(50mg)を得た。

実施例164 N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-{1-[(6-フェニルピラジン-2-イル)アミノ]エチル}ベンズアミド

[工程1] メチル 3-{1-[(6-クロロピラジン-2-イル)アミノ]エチル}-4-メチルベンゾエートの製造

実施例156の工程3に準じた方法により、メチル 3-(アミノメチル)-4-メチルベンゾエートの代わりに、メチル 3-(1-アミノエチル)-4-メチルベンゾエート(218mg)を用い、表題化合物(75mg)を得た。

[工程2] メチル 4-メチル-3-{1-[(6-フェニルピラジン-2-イル)アミノ]エチル}ベンゾエートの製造

参考例14に準じた方法により、2-クロロピリミジン-4-アミン、イソキノリン-4-イルボロン酸の代わりに、工程1で得られた、メチル 3-{1-[(6-クロロピラジン-2-イル)アミノ]エチル}-4-メチルベンゾエート(75mg)、フェニル

10

20

30

40

50

ボロン酸 (36 mg) を用い、表題化合物 (80 mg) を得た。

【工程 3】 4-メチル-3- {1- [(6-フェニルピラジン-2-イル) アミノ] エチル} 安息香酸の製造

参考例 1 の工程 2 に準じた方法により、メチル 5- [(シクロプロピルメチル) アミノ] ピリジン-3-カルボキシレートの代わりに、工程 2 で得られた、メチル 4-メチル-3- {1- [(6-フェニルピラジン-2-イル) アミノ] エチル} ベンゾエート (77 mg) を用い、表題化合物 (67 mg) を得た。

【工程 4】 N- [(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3- {1- [(6-フェニルピラジン-2-イル) アミノ] エチル} ベンズアミドの製造

実施例 1 の工程 4 に準じた方法により、3- { [2- (シクロプロピルアミノ) -1, 3-チアゾール-5-カルボニル] アミノ} -4-メチル安息香酸の代わりに、工程 3 で得られた、4-メチル-3- {1- [(6-フェニルピラジン-2-イル) アミノ] エチル} 安息香酸 (30 mg) を用い、表題化合物 (17 mg) を得た。

実施例 165 3- [([3, 3'-ビピリジン] -5-イル) メトキシ] -N- [(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド

【工程 1】 メチル 3- [(5-ブロモピリジン-3-イル) メトキシ] -4-メチルベンゾエートの製造

参考例 3 の工程 1 に準じた方法により、メチル 5-ヒドロキシピリジン-3-カルボキシレート、3, 3-ジフルオロシクロブタン-1-オールの代わりに、メチル 3-ヒドロキシ-4-メチルベンゾエート (750 mg)、(5-ブロモピリジン-3-イル) メタノール (933 mg) を用い、表題化合物 (1.16 g) を得た。MS (m/z) : 336.4 [M+H]⁺

【工程 2】 メチル 3- [([3, 3'-ビピリジン] -5-イル) メトキシ] -4-メチルベンゾエートの製造

参考例 14 に準じた方法により、2-クロロピリミジン-4-アミン、イソキノリン-4-イルボロン酸の代わりに、工程 1 で得られた、メチル 3- [(5-ブロモピリジン-3-イル) メトキシ] -4-メチルベンゾエート (150 mg)、ピリジン-3-イルボロン酸 (66 mg) を用い、表題化合物 (103 mg) を得た。MS (m/z) : 335.5 [M+H]⁺

【工程 3】 3- [([3, 3'-ビピリジン] -5-イル) メトキシ] -4-メチル安息香酸の製造

参考例 1 の工程 2 に準じた方法により、メチル 5- [(シクロプロピルメチル) アミノ] ピリジン-3-カルボキシレートの代わりに、工程 2 で得られた、メチル 3- [([3, 3'-ビピリジン] -5-イル) メトキシ] -4-メチルベンゾエート (103 mg) を用い、表題化合物 (100 mg) を得た。MS (m/z) : 321.6 [M+H]⁺

【工程 4】 3- [([3, 3'-ビピリジン] -5-イル) メトキシ] -N- [(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミドの製造

実施例 1 の工程 4 に準じた方法により、3- { [2- (シクロプロピルアミノ) -1, 3-チアゾール-5-カルボニル] アミノ} -4-メチル安息香酸の代わりに、工程 3 で得られた、3- [([3, 3'-ビピリジン] -5-イル) メトキシ] -4-メチル安息香酸 (50 mg) を用い、表題化合物 (47 mg) を得た。

【0238】

実施例 166 N- [(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3- { [5- (ピリミジン-2-イル) ピリジン-3-イル] メトキシ} ベンズアミド

【工程 1】 メチル 4-メチル-3- { [5- (ピリミジン-2-イル) ピリジン-3-イル] メトキシ} ベンゾエートの製造

参考例 10 の工程 1 に準じた方法により、3-ブロモ-5- (メトキシメトキシ) ピリジンの代わりに、実施例 165 の工程 1 で得られた、メチル 3- [(5-ブロモピリジン-3-イル) メトキシ] -4-メチルベンゾエート (250 mg) を用い、表題化合物 (127 mg) を得た。MS (m/z) : 336.4 [M+H]⁺

10

20

30

40

50

〔工程 2〕 4-メチル-3-〔〔5-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-3-イル]メトキシ〕安息香酸の製造

参考例 1 の工程 2 に準じた方法により、メチル 5-〔(シクロプロピルメチル)アミノ〕ピリジン-3-カルボキシレートの代わりに、工程 1 で得た、メチル 4-メチル-3-〔〔5-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-3-イル]メトキシ〕ベンゾエート (127 mg) を用い、表題化合物 (101 mg) を得た。

〔工程 3〕 N-〔(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-〔〔5-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-3-イル]メトキシ〕ベンズアミドの製造

実施例 1 の工程 4 に準じた方法により、3-〔〔2-(シクロプロピルアミノ)-1, 3-チアゾール-5-カルボニル]アミノ〕-4-メチル安息香酸の代わりに、工程 2 で得られた、4-メチル-3-〔〔5-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-3-イル]メトキシ〕安息香酸 (60 mg) を用い、表題化合物 (76 mg) を得た。

実施例 170 4-クロロ-N-〔(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-3-〔〔5-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-3-イル]オキシ]メチル)ベンズアミド

〔工程 1〕 メチル 4-クロロ-3-〔〔5-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-3-イル]オキシ]メチル)ベンゾエートの製造

参考例 3 の工程 1 に準じた方法により、メチル 5-ヒドロキシピリジン-3-カルボキシレート、3, 3-ジフルオロシクロブタン-1-オール の代わりに、参考例 10 の工程 2 で得られた、5-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-3-オール (123 mg)、参考例 31 で得られた、メチル 4-クロロ-3-(ヒドロキシメチル)ベンゾエート (130 mg) を用い、表題化合物 (50 mg) を得た。MS (m/z): 356.4 [M+H]⁺

〔工程 2〕 4-クロロ-3-〔〔5-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-3-イル]オキシ]メチル)安息香酸の製造

参考例 1 の工程 2 に準じた方法により、メチル 5-〔(シクロプロピルメチル)アミノ〕ピリジン-3-カルボキシレートの代わりに、工程 1 で得た、メチル 4-クロロ-3-〔〔5-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-3-イル]オキシ]メチル)ベンゾエート (50 mg) を用い、表題化合物 (43 mg) を得た。MS (m/z): 342.4 [M+H]⁺

〔工程 3〕 4-クロロ-N-〔(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-3-〔〔5-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-3-イル]オキシ]メチル)ベンズアミドの製造

実施例 1 の工程 4 に準じた方法により、3-〔〔2-(シクロプロピルアミノ)-1, 3-チアゾール-5-カルボニル]アミノ〕-4-メチル安息香酸の代わりに、工程 2 で得た、4-クロロ-3-〔〔5-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-3-イル]オキシ]メチル)安息香酸 (43 mg) を用い、表題化合物 (39 mg) を得た。

実施例 172 N-〔(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-〔1-(5-フェニルピリジン-3-イル)エトキシ]ベンズアミド

〔工程 1〕 メチル 3-〔1-(5-ブロモピリジン-3-イル)エトキシ]-4-メチルベンゾエートの製造

参考例 3 の工程 1 に準じた方法により、メチル 5-ヒドロキシピリジン-3-カルボキシレート、3, 3-ジフルオロシクロブタン-1-オール の代わりに、メチル 3-ヒドロキシ-4-メチルベンゾエート (432 mg)、1-(5-ブロモピリジン-3-イル)エタン-1-オール (500 mg) を用い、表題化合物 (650 mg) を得た。MS (m/z): 350.3 [M+H]⁺

〔工程 2〕 3-〔1-(5-ブロモピリジン-3-イル)エトキシ]-4-メチル安息香酸の製造

参考例 1 の工程 2 に準じた方法により、メチル 5-〔(シクロプロピルメチル)アミノ〕ピリジン-3-カルボキシレートの代わりに、工程 1 で得られた、メチル 3-〔1

10

20

30

40

50

－（５－ブロモピリジン－３－イル）エトキシ］－４－メチルベンゾエート（４５０ｍｇ）を用い、表題化合物（３５０ｍｇ）を得た。MS（ m/z ）：３３６．３〔M+H〕⁺

〔工程３〕 ３－〔１－（５－ブロモピリジン－３－イル）エトキシ］－N－〔（１S，２S）－２－ヒドロキシシクロヘキシル］－４－メチルベンズアミドの製造

実施例１の工程４に準じた方法により、３－〔〔２－（シクロプロピルアミノ）－１，３－チアゾール－５－カルボニル〕アミノ〕－４－メチル安息香酸の代わりに、工程２で得られた、３－〔１－（５－ブロモピリジン－３－イル）エトキシ］－４－メチル安息香酸（３５０ｍｇ）を用い、表題化合物（３５０ｍｇ）を得た。MS（ m/z ）：４３３．５〔M+H〕⁺

〔工程４〕 N－〔（１S，２S）－２－ヒドロキシシクロヘキシル］－４－メチル－３－〔１－（５－フェニルピリジン－３－イル）エトキシ］ベンズアミドの製造

参考例１４に準じた方法により、２－クロロピリミジン－４－アミン、イソキノリン－４－イルボロン酸の代わりに、工程３で得られた、３－〔１－（５－ブロモピリジン－３－イル）エトキシ］－N－〔（１S，２S）－２－ヒドロキシシクロヘキシル］－４－メチルベンズアミド（５０ｍｇ）、フェニルボロン酸（１７ｍｇ）を用い、表題化合物（３０ｍｇ）を得た。

実施例１７３ N－〔（１S，２S）－２－ヒドロキシシクロヘキシル］－４－メチル－３－〔（E）－２－（５－フェニルピリジン－３－イル）エテニル］ベンズアミド

〔工程１〕 ３－エテニル－N－〔（１R，２R）－２－ヒドロキシシクロヘキシル］－４－メチルベンズアミドの製造

参考例１４に準じた方法により、２－クロロピリミジン－４－アミン、イソキノリン－４－イルボロン酸の代わりに、参考例４３で得られた、３－ブロモ－N－〔（１S，２S）－２－ヒドロキシシクロヘキシル］－４－メチルベンズアミド（２０．０ｇ）、２－エテニル－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（１１．８ｇ）を用い、表題化合物（１３．０ｇ）を得た。MS（ m/z ）：２６０．２〔M+H〕⁺

〔工程２〕 N－〔（１S，２S）－２－ヒドロキシシクロヘキシル］－４－メチル－３－〔（E）－２－（５－フェニルピリジン－３－イル）エテニル］ベンズアミドの製造

工程１で得られた、３－エテニル－N－〔（１R，２R）－２－ヒドロキシシクロヘキシル］－４－メチルベンズアミド（３０ｍｇ）、３－ブロモ－５－フェニルピリジン（２７ｍｇ）、TEA（０．０２４ｍＬ）、トリス（２－メチルフェニル）ホスフィン（１１ｍｇ）及びPd（OAc）_２（３．９ｍｇ）、およびアセトニトリル（０．５８ｍＬ）の混合物をマイクロウェーブ反応装置で１００℃にて８０分間反応した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物（２４ｍｇ）を得た。

実施例１７４ N－〔（１S，２S）－２－ヒドロキシシクロヘキシル］－４－メチル－３－〔２－（５－フェニルピリジン－３－イル）エチル］ベンズアミド

実施例１７３で得られた、N－〔（１S，２S）－２－ヒドロキシシクロヘキシル］－４－メチル－３－〔（E）－２－（５－フェニルピリジン－３－イル）エテニル］ベンズアミド（１５ｍｇ）のエタノール（５ｍＬ）溶液に、脱気後、アルゴン雰囲気下、室温で攪拌しながら１０％Pd－C（７．７ｍｇ）を加え、水素雰囲気下室温で終夜攪拌した。反応液をセライト（登録商標）ろ過し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物（７ｍｇ）を得た。

〔０２３９〕

実施例１７５ N－〔（１S，２S）－２－ヒドロキシシクロヘキシル］－４－メチル－３－〔メチル（５－フェニルピリジン－３－イル）アミノ〕メチルベンズアミド

〔工程１〕 メチル ３－〔〔（５－ブロモピリジン－３－イル）（メチル）アミノ〕メチル〕－４－メチルベンゾエートの製造

実施例１４７の工程１で得られた、メチル ３－〔〔（５－ブロモピリジン－３－イル）アミノ〕メチル〕－４－メチルベンゾエート（８５０ｍｇ）のTHF（１０ｍＬ）溶液に、氷冷下、６０％水素化ナトリウム（７９ｍｇ）を加え、室温で２０分間攪拌した。つ

10

20

30

40

50

いで、ヨードメタン（720mg）を加え、同温度で終夜攪拌した。氷冷下、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物（200mg）を得た。MS（m/z）：349.4 [M+H]⁺

【工程2】 3- { [(5-ブロモピリジン-3-イル) (メチル) アミノ] メチル} - 4-メチル安息香酸の製造

参考例1の工程2に準じた方法により、メチル 5- [(シクロプロピルメチル) アミノ] ピリジン-3-カルボキシレートに代わり、工程1で得られた、メチル 3- { [(5-ブロモピリジン-3-イル) (メチル) アミノ] メチル} - 4-メチルベンゾエート（200mg）を用い、表題化合物（170mg）を得た。MS（m/z）：335.4 [M+H]⁺

10

【工程3】 3- { [(5-ブロモピリジン-3-イル) (メチル) アミノ] メチル} - N- [(1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] - 4-メチルベンズアミドの製造

実施例1の工程4に準じた方法により、3- { [2- (シクロプロピルアミノ) - 1, 3-チアゾール-5-カルボニル] アミノ} - 4-メチル安息香酸に代わり、工程2で得られた、3- { [(5-ブロモピリジン-3-イル) (メチル) アミノ] メチル} - 4-メチル安息香酸（170mg）を用い、表題化合物（147mg）を得た。MS（m/z）：432.6 [M+H]⁺

【工程4】 N- [(1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] - 4-メチル-3- { [メチル (5-フェニルピリジン-3-イル) アミノ] メチル} ベンズアミドの製造

20

参考例14に準じた方法により、2-クロロピリミジン-4-アミン、イソキノリン-4-イルボロン酸に代わり、工程3で得られた、3- { [(5-ブロモピリジン-3-イル) (メチル) アミノ] メチル} - N- [(1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] - 4-メチルベンズアミド（30mg）、フェニルボロン酸（9.3mg）を用い、表題化合物（24mg）を得た。

実施例177 3- [(Z) - 2- ([2, 3'-ビピリジン] - 5'-イル) - 2-フルオロエテニル] - 4-フルオロ-N- [(1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] ベンズアミド

【工程1】 3- (2, 2-ジフルオロエテニル) - 4-フルオロ-N- [(1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] ベンズアミドの製造

30

参考例29で得られた、4-フルオロ-3-ホルミル-N- [(1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] ベンズアミド（500mg）、トリフェニルホスフィン（593mg）のDMF（3.8mL）溶液に、100℃で、クロロジフルオロ酢酸ナトリウム（431mg）のDMF（0.94mL）溶液を30分間かけて滴下し、同温度で30分間攪拌した。氷冷下、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物（200mg）を得た。MS（m/z）：300.1 [M+H]⁺

【工程2】 4-フルオロ-3- [(Z) - 2-フルオロ-2- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) エテニル] - N- [(1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] ベンズアミドの製造

40

工程1で得た、3- (2, 2-ジフルオロエテニル) - 4-フルオロ-N- [(1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] ベンズアミド（100mg）、ビス(ピナコラト)ジボロン（170mg）、酢酸カリウム（39mg）、トリシクロヘキシルホスフィン（19mg）及び塩化銅（I）（3.3mg）にTHF（2.2mL）を加え脱気後、アルゴン雰囲気下、40℃で終夜攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、表題化合物（130mg）を得た。

【工程3】 3- [(Z) - 2- ([2, 3'-ビピリジン] - 5'-イル) - 2-フルオロエテニル] - 4-フルオロ-N- [(1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] ベ

50

ンズアミドの製造

参考例 14 に準じた方法により、2-クロロピリミジン-4-アミン、イソキノリン-4-イルボロン酸の代わりに、5'-ブromo-2,3'-ビピリジン (45 mg)、工程 2 で得られた、4-フルオロ-3-[(Z)-2-フルオロ-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)エテニル]-N-[(1S,2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]ベンズアミド (65 mg) を用い、表題化合物 (10 mg) を得た。

実施例 180 5-[(Z)-2-([2,3'-ビピリジン]-5'-イル)-2-フルオロエテニル]-N-[(1S,2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-6-メチルピリジン-3-カルボキサミド

10

[工程 1] エチル 5-(2,2-ジフルオロエテニル)-6-メチルピリジン-3-カルボキシレートの製造

実施例 177 の工程 1 に準じた方法により、4-フルオロ-3-ホルミル-N-[(1S,2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]ベンズアミドの代わりに、参考例 33 で得られた、エチル 5-ホルミル-6-メチルピリジン-3-カルボキシレート (2.65 g) を用い、表題化合物 (2.80 g) を得た。MS (m/z): 228.1 [M+H]⁺

[工程 2] エチル 5-[(Z)-2-フルオロ-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)エテニル]-6-メチルピリジン-3-カルボキシレートの製造

実施例 177 の工程 2 に準じた方法により、3-(2,2-ジフルオロエテニル)-4-フルオロ-N-[(1S,2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]ベンズアミドの代わりに、工程 1 で得た、エチル 5-(2,2-ジフルオロエテニル)-6-メチルピリジン-3-カルボキシレート (200 mg) を用い、表題化合物 (280 mg) を得た。

20

[工程 3] エチル 5-[(Z)-2-([2,3'-ビピリジン]-5'-イル)-2-フルオロエテニル]-6-メチルピリジン-3-カルボキシレートの製造

参考例 14 に準じた方法により、2-クロロピリミジン-4-アミン、イソキノリン-4-イルボロン酸の代わりに、5'-ブromo-2,3'-ビピリジン (196 mg)、工程 2 で得られた、エチル 5-[(Z)-2-フルオロ-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)エテニル]-6-メチルピリジン-3-カルボキシレート (280 mg) を用い、表題化合物 (230 mg) を得た。MS (m/z): 364.2 [M+H]⁺

30

[工程 4] 5-[(Z)-2-([2,3'-ビピリジン]-5'-イル)-2-フルオロエテニル]-6-メチルピリジン-3-カルボン酸の製造

参考例 1 の工程 2 に準じた方法により、メチル 5-[(シクロプロピルメチル)アミノ]ピリジン-3-カルボキシレートの代わりに、工程 3 で得られた、エチル 5-[(Z)-2-([2,3'-ビピリジン]-5'-イル)-2-フルオロエテニル]-6-メチルピリジン-3-カルボキシレート (230 mg) を用い、表題化合物 (165 mg) を得た。MS (m/z): 336.1 [M+H]⁺

[工程 5] 5-[(Z)-2-([2,3'-ビピリジン]-5'-イル)-2-フルオロエテニル]-N-[(1S,2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-6-メチルピリジン-3-カルボキサミドの製造

40

実施例 1 の工程 4 に準じた方法により、3-{[2-(シクロプロピルアミノ)-1,3-チアゾール-5-カルボニル]アミノ}-4-メチル安息香酸の代わりに、工程 4 で得られた、5-[(Z)-2-([2,3'-ビピリジン]-5'-イル)-2-フルオロエテニル]-6-メチルピリジン-3-カルボン酸 (120 mg) を用い、表題化合物 (77 mg) を得た。

実施例 192 3-[(Z)-2-(2-アミノピリミジン-5-イル)-2-フルオロエテニル]-4-フルオロ-N-[(1S,2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]ベンズアミド

[工程 1] メチル 3-(2,2-ジフルオロエテニル)-4-フルオロベンゾエートの

50

製造

実施例 177 の工程 1 に準じた方法により、4-フルオロ-3-ホルミル-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]ベンズアミドの代わりに、メチル 4-フルオロ-3-ホルミルベンゾエート (1.27 g) を用い、表題化合物 (1.30 g) を得た。

[工程 2] メチル 3-[(Z)-2-(2-アミノピリミジン-5-イル)-2-フルオロエテニル]-4-フルオロベンゾエートの製造

工程 1 で得られた、メチル 3-(2, 2-ジフルオロエテニル)-4-フルオロベンゾエート (130 mg)、ビス(ピナコラト)ジボロン (305 mg)、酢酸カリウム (118 mg)、トリシクロヘキシルホスフィン (34 mg) 及び塩化銅 (I) (22 mg) に THF (4 mL) を加え脱気後、アルゴン雰囲気下、40℃で 8 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣に、5-ブロモピリミジン-2-アミン (105 mg)、炭酸カリウム (166 mg)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (49 mg)、1,4-ジオキサン (2 mL) 及び水 (0.2 mL) を加え脱気後、アルゴン雰囲気下、85℃で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (200 mg) を得た。MS (m/z): 292.1 [M+H]⁺

[工程 3] 3-[(Z)-2-(2-アミノピリミジン-5-イル)-2-フルオロエテニル]-4-フルオロ安息香酸の製造

参考例 1 の工程 2 に準じた方法により、メチル 5-[(シクロプロピルメチル)アミノ]ピリジン-3-カルボキシレートの代わりに、工程 2 で得られた、メチル 3-[(Z)-2-(2-アミノピリミジン-5-イル)-2-フルオロエテニル]-4-フルオロベンゾエート (200 mg) を用い、表題化合物 (36 mg) を得た。MS (m/z): 278.1 [M+H]⁺

[工程 4] 3-[(Z)-2-(2-アミノピリミジン-5-イル)-2-フルオロエテニル]-4-フルオロ-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]ベンズアミドの製造

実施例 1 の工程 4 に準じた方法により、3-{[2-(シクロプロピルアミノ)-1, 3-チアゾール-5-カルボニル]アミノ}-4-メチル安息香酸の代わりに、工程 3 で得られた、3-[(Z)-2-(2-アミノピリミジン-5-イル)-2-フルオロエテニル]-4-フルオロ安息香酸 (36 mg) を用い、表題化合物 (4 mg) を得た。

実施例 194 3-[(Z)-2-{5-[(4-エチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-3-イル}-2-フルオロエテニル]-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド

[工程 1] メチル 3-(2, 2-ジフルオロエテニル)-4-メチルベンゾエートの製造

実施例 177 の工程 1 に準じた方法により、4-フルオロ-3-ホルミル-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]ベンズアミドの代わりに、メチル 3-ホルミル-4-メチルベンゾエート (13.4 g) を用い、表題化合物 (15.0 g) を得た。MS (m/z): 213.1 [M+H]⁺

[工程 2] メチル 3-[(Z)-2-フルオロ-2-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)エテニル]-4-メチルベンゾエートの製造

実施例 177 の工程 2 に準じた方法により、3-(2, 2-ジフルオロエテニル)-4-フルオロ-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]ベンズアミドの代わりに、工程 1 で得られた、メチル 3-(2, 2-ジフルオロエテニル)-4-メチルベンゾエート (6.0 g) を用い、表題化合物 (8.6 g) を得た。

[工程 3] メチル 3-[(Z)-2-フルオロ-2-{5-[(4-エチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-3-イル}エテニル]-4-メチルベンゾエートの製造

参考例 14 に準じた方法により、2-クロロピリミジン-4-アミン、イソキノリン-4-イルボロン酸の代わりに、参考例 38 で得られた、1-[(5-ブロモピリジン-3

10

20

30

40

50

－イル)メチル]－4－エチルピペラジン(6.3g)、工程2で得られた、メチル 3－[(Z)－2－フルオロ－2－(4,4,5,5－テトラメチル－1,3,2－ジオキサボロラン－2－イル)エテニル]－4－メチルベンゾエート(8.5g)を用い、表題化合物(7.5g)を得た。MS(m/z):398.3[M+H]⁺

【工程4】 3－[(Z)－2－フルオロ－2－{5－[(4－エチルピペラジン－1－イル)メチル]ピリジン－3－イル}エテニル]－4－メチル安息香酸の製造

参考例1の工程2に準じた方法により、メチル 5－[(シクロプロピルメチル)アミノ]ピリジン－3－カルボキシレートの代わりに、工程3で得られた、メチル 3－[(Z)－2－フルオロ－2－{5－[(4－エチルピペラジン－1－イル)メチル]ピリジン－3－イル}エテニル]－4－メチルベンゾエート(7.5g)を用い、表題化合物(4.7g)を得た。MS(m/z):384.5[M+H]⁺

10

【工程5】 3－[(Z)－2－{5－[(4－エチルピペラジン－1－イル)メチル]ピリジン－3－イル}－2－フルオロエテニル]－N－[(1S,2S)－2－ヒドロキシシクロヘキシル]－4－メチルベンズアミドの製造

実施例1の工程4に準じた方法により、3－{[2－(シクロプロピルアミノ)－1,3－チアゾール－5－カルボニル]アミノ}－4－メチル安息香酸の代わりに、工程4で得られた、3－[(Z)－2－フルオロ－2－{5－[(4－エチルピペラジン－1－イル)メチル]ピリジン－3－イル}エテニル]－4－メチル安息香酸(4.7g)を用い、表題化合物(3.4g)を得た。

【0240】

20

実施例199 5－[(Z)－2－{6－[(シクロプロピルメチル)アミノ]ピリジン－3－イル}－2－フルオロエテニル]－N－[(1S,2S)－2－ヒドロキシシクロヘキシル]－6－メチルピリジン－3－カルボキサミド

【工程1】 エチル 5－[(Z)－2－(6－アミノピリジン－3－イル)－2－フルオロエテニル]－6－メチルピリジン－3－カルボキシレートの製造

参考例14に準じた方法により、2－クロロピリミジン－4－アミン、イソキノリン－4－イルボロン酸の代わりに、5－ブロモピリジン－2－アミン(114mg)、実施例180の工程2で得られた、エチル 5－[(Z)－2－フルオロ－2－(4,4,5,5－テトラメチル－1,3,2－ジオキサボロラン－2－イル)エテニル]－6－メチルピリジン－3－カルボキシレートを、表題化合物(40mg)を得た。MS(m/z):302.1[M+H]⁺

30

【工程2】 エチル 5－[(Z)－2－{6－[(シクロプロピルメチル)アミノ]ピリジン－3－イル}－2－フルオロエテニル]－6－メチルピリジン－3－カルボキシレートの製造

参考例34に準じた方法により、1－メチルピペラジン、5－ブロモピリジン－3－カルバルデヒドの代わりに、工程1で得られた、エチル 5－[(Z)－2－(6－アミノピリジン－3－イル)－2－フルオロエテニル]－6－メチルピリジン－3－カルボキシレート(60mg)、シクロプロパンカルバルデヒド(19mg)を用い、表題化合物(12mg)を得た。MS(m/z):356.5[M+H]⁺

【工程3】 5－[(Z)－2－{6－[(シクロプロピルメチル)アミノ]ピリジン－3－イル}－2－フルオロエテニル]－6－メチルピリジン－3－カルボン酸の製造

40

参考例1の工程2に準じた方法により、メチル 5－[(シクロプロピルメチル)アミノ]ピリジン－3－カルボキシレートの代わりに、工程2で得られた、エチル 5－[(Z)－2－{6－[(シクロプロピルメチル)アミノ]ピリジン－3－イル}－2－フルオロエテニル]－6－メチルピリジン－3－カルボキシレート(12mg)を用い、表題化合物(11mg)を得た。

【工程4】 5－[(Z)－2－{6－[(シクロプロピルメチル)アミノ]ピリジン－3－イル}－2－フルオロエテニル]－N－[(1S,2S)－2－ヒドロキシシクロヘキシル]－6－メチルピリジン－3－カルボキサミドの製造

実施例1の工程4に準じた方法により、3－{[2－(シクロプロピルアミノ)－1,

50

3-チアゾール-5-カルボニル] アミノ} - 4-メチル安息香酸の代わりに、工程3で得た、5-[(Z)-2-{6-[(シクロプロピルメチル) アミノ] ピリジン-3-イル}-2-フルオロエテニル]-6-メチルピリジン-3-カルボン酸(11mg)を用い、表題化合物(10mg)を得た。

【0241】

以下に記載する表3～表29に、参考例及び実施例化合物を示す。

【0242】

表中、参照参考例とは、当該化合物が、その番号に該当する参考例番号の化合物の製造法に準じた方法により、対応する原料を用いて製造したことを表し、例えば、参照参考例の番号が1である参考例化合物は、参考例1に準じた方法によって製造したことを意味する。

10

【0243】

表中、参照実施例とは、当該化合物が、その番号に該当する実施例番号の化合物の製造法に準じた方法により、対応する原料を用いて製造したことを表し、例えば、参照実施例の番号が1である実施例化合物は、実施例1に準じた方法によって製造したことを意味する。

【0244】

表中、化学名とは、当該参考例及び実施例の番号に対応する化合物の名称を表し、データとは、かかる化合物の機器分析データを表し、例えば、質量分析データ(m/z値)、¹H NMRデータ(ピークのδ(ppm))、元素分析データ(C、H、Nの組成(%))などが該当する。

20

【0245】

30

40

50

【表 3】

実施例	参照 実施例	化学名
1	1	2-(シクロプロピルアミノ)-N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)-1, 3-チアゾール-5-カルボキサミド
2	2	N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)-5-フェニルピリジン-3-カルボキサミド
3	3	2-(シクロプロピルメチル)-N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)-1, 3-チアゾール-5-カルボキサミド
4	3	5-(シクロプロピルアミノ)-N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド
5	5	N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-5-カルボキサミド
6	6	N-(5-{[(1S)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)-5-フェニルピリジン-3-カルボキサミド
7	5	N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)-5-[(プロパン-2-イル)オキシ]ピリジン-3-カルボキサミド
8	1	2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)-1, 3-チアゾール-5-カルボキサミド
9	2	5-(4-クロロフェニル)-N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド
10	5	N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)-2-プロピル-1, 3-チアゾール-5-カルボキサミド
11	2	5-(3-クロロフェニル)-N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド
12	2	N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)-5-(2-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド
13	2	5-(2-クロロフェニル)-N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド

10

20

30

40

【0246】

【表 4】

実施例	参照 実施例	化学名
1 4	6	N-(5-{[(2S)-1-ヒドロキシペンタン-2-イル] カルバモイル}-2-メチルフェニル)-5-フェニルピリジ ン-3-カルボキサミド
1 5	2	5-[(E)-2-シクロプロピルエテニル]-N-(5-{[(1 S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル] カルバモイル} -2-メチルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド
1 6	3	5-[(シクロプロピルメチル) アミノ]-N-(5-{[(1 S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル] カルバモイル} -2-メチルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド
1 7	1 7	5-[シクロプロピル(メチル) アミノ]-N-(5-{[(1 S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル] カルバモイル} -2-メチルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド
1 8	2	N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシ ル] カルバモイル}-2-メチルフェニル)-5-(4-メト キシフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド
1 9	2	5-(4-フルオロフェニル)-N-(5-{[(1S, 2S) -2-ヒドロキシシクロヘキシル] カルバモイル}-2-メチ ルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド
2 0	2 0	5-(3-フルオロフェニル)-N-(5-{[(1S, 2S) -2-ヒドロキシシクロヘキシル] カルバモイル}-2-メチ ルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド
2 1	2	N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシ ル] カルバモイル}-2-メチルフェニル)-5-[4-(ト リフルオロメチル) フェニル]ピリジン-3-カルボキサミド
2 2	2	N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシ ル] カルバモイル}-2-メチルフェニル)-5-[3-(ト リフルオロメチル) フェニル]ピリジン-3-カルボキサミド
2 3	2	N-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシ ル] カルバモイル}-2-メチルフェニル)-5-(2-メチ ルプロパー-1-エン-1-イル) ピリジン-3-カルボキサ ミド
2 4	2 4	5-(シクロプロピルメトキシ)-N-(5-{[(1S, 2 S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル] カルバモイル}-2- メチルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド
2 5	1	2-[(3, 3-ジフルオロシクロブチル) アミノ]-N-(5 -{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル] カル バモイル}-2-メチルフェニル)-1, 3-チアゾール-5 -カルボキサミド

10

20

30

40

【0 2 4 7】

50

【表 5】

実施例	参照 実施例	化学名
2 6	2 6	2-[(2-シクロプロピルエチル)アミノ]-N-(5-{[(1 S, 2 S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド
2 7	2 6	N-(5-{[(1 S, 2 S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)-2-[(プロパン-2-イル)アミノ]-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド
2 8	3	5-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)オキシ]-N-(5-{[(1 S, 2 S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド
2 9	2	5-(2-フルオロフェニル)-N-(5-{[(1 S, 2 S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド
3 0	2	5-(2,3-ジフルオロフェニル)-N-(5-{[(1 S, 2 S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド
3 1	2	5-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(5-{[(1 S, 2 S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド
3 2	2	5-(3,5-ジフルオロフェニル)-N-(5-{[(1 S, 2 S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド
3 3	2	5-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)-N-(5-{[(1 S, 2 S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド
3 4	2	N-(5-{[(1 S, 2 S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)-5-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン-3-カルボキサミド
3 5	2	N-(5-{[(1 S, 2 S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)-5-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン-3-カルボキサミド
3 6	2	5-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-(5-{[(1 S, 2 S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド

10

20

30

40

【0 2 4 8】

50

【表 6】

実施例	参照 実施例	化学名
3 7	2	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-N-(5-{[(1S,2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド
3 8	2 6	2-(tert-ブチルアミノ)-N-(5-{[(1S,2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド
3 9	2 6	N-(5-{[(1S,2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)-2-[(1-メチルシクロプロピル)アミノ]-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド
4 0	2 6	N-(5-{[(1S,2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)-2-[(1-メチルシクロブチル)アミノ]-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド
4 1	2 6	2-[(2,2-ジメチルプロピル)アミノ]-N-(5-{[(1S,2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド
4 2	2	N-(5-{[(1S,2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)-5-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド
4 3	2	5-(4-シクロプロピルフェニル)-N-(5-{[(1S,2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド
4 4	3	N-(2-クロロ-5-{[(1S,2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}フェニル)-5-(シクロプロピルメトキシ)ピリジン-3-カルボキサミド
4 5	5	N-(5-{[(1S,2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)イミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール-5-カルボキサミド
4 6	3	5-(シクロプロピルメトキシ)-N-(3-フルオロ-5-{[(1S,2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド
4 7	5	5-[(3,3-ジフルオロシクロブチル)オキシ]-N-(5-{[(1S,2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド

10

20

30

40

【0 2 4 9】

50

【表 7】

実施例	参照 実施例	化学名
4 8	3	2-（シクロプロピルメチル）-N-（3-フルオロ-5- { [（1 S, 2 S）-2-ヒドロキシシクロヘキシル] カルバ モイル}-2-メチルフェニル）-1, 3-チアゾール-5- カルボキサミド
4 9	5	N-（5- { [（1 S, 2 S）-2-ヒドロキシシクロヘキシ ル] カルバモイル}-2-メチルフェニル）-5-メトキシピ リジン-3-カルボキサミド
5 0	5	5-エトキシ-N-（5- { [（1 S, 2 S）-2-ヒドロキシ シクロヘキシル] カルバモイル}-2-メチルフェニル）ピ リジン-3-カルボキサミド
5 1	5	N-（5- { [（1 S, 2 S）-2-ヒドロキシシクロヘキシ ル] カルバモイル}-2-メチルフェニル）-5- [（ピリジ ン-2-イル）オキシ] ピリジン-3-カルボキサミド
5 2	5	N-（5- { [（1 S, 2 S）-2-ヒドロキシシクロヘキシ ル] カルバモイル}-2-メチルフェニル）-5- [（ピリミ ジン-2-イル）オキシ] ピリジン-3-カルボキサミド
5 3	5	N-（5- { [（1 S, 2 S）-2-ヒドロキシシクロヘキシ ル] カルバモイル}-2-メチルフェニル）-5- [（1-メ チルシクロプロピル）メトキシ] ピリジン-3-カルボキサミ ド
5 4	5	5- [（3, 3-ジフルオロシクロブチル）メトキシ]-N- （5- { [（1 S, 2 S）-2-ヒドロキシシクロヘキシル] カルバモイル}-2-メチルフェニル）ピリジン-3-カルボ キサミド
5 5	3	N-（2-クロロ-5- { [（1 S, 2 S）-2-ヒドロキシ シクロヘキシル] カルバモイル} フェニル）-2-（シクロブ ロピルメチル）-1, 3-チアゾール-5-カルボキサミド
5 6	3	5-（シクロプロピルメトキシ）-N-（2-フルオロ-5- { [（1 S, 2 S）-2-ヒドロキシシクロヘキシル] カルバ モイル} フェニル）ピリジン-3-カルボキサミド
5 7	5 7	3- [（5-ブromoピリジン-3-イル）エチニル]-4-クロ ロ-N- [（1 S, 2 S）-2-ヒドロキシシクロヘキシル] ベンズアミド
5 8	5 8	4-クロロ-N- [（1 S, 2 S）-2-ヒドロキシシクロヘ キシル]-3- [（5-フェニルピリジン-3-イル）エチニ ル] ベンズアミド
5 9	5 9	N- [（1 S, 2 S）-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4 -メチル-3- [（5-メチルピリジン-3-イル）エチニル] ベンズアミド

【0 2 5 0】

10

20

30

40

50

【表 8】

実施例	参照 実施例	化学名
6 0	5 9	N-[(1 S, 2 S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-[(5-フェニルピリジン-3-イル)エチニル]ベンズアミド
6 1	6 1	3-[(5-ブromoピリジン-3-イル)エチニル]-N-[(1 S, 2 S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド
6 2	6 2	N-[(1 S, 2 S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-{[5-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-3-イル]エチニル}ベンズアミド
6 3	6 2	N-[(1 S, 2 S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-{[5-(ピラジン-2-イル)ピリジン-3-イル]エチニル}ベンズアミド
6 4	5 9	4-クロロ-N-[(1 S, 2 S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-3-{[5-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-3-イル]エチニル}ベンズアミド
6 5	5 9	3-[(6-アミノピリジン-3-イル)エチニル]-N-[(1 S, 2 S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド
6 6	6 2	3-{[2, 3'-ビピリジン]-5'-イル}エチニル]-N-[(1 S, 2 S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド
6 7	6 7	3-{[5-シクロプロピルピリジン-3-イル]エチニル}-N-[(1 S, 2 S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド
6 8	6 7	3-{[6-シクロプロピルピラジン-2-イル]エチニル}-N-[(1 S, 2 S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド
6 9	6 7	3-{[6-(2-フルオロフェニル)ピラジン-2-イル]エチニル}-N-[(1 S, 2 S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド
7 0	6 7	3-{[6-(3-フルオロフェニル)ピラジン-2-イル]エチニル}-N-[(1 S, 2 S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド
7 1	6 7	3-{[6-(4-フルオロフェニル)ピラジン-2-イル]エチニル}-N-[(1 S, 2 S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド
7 2	5 9	3-{[6-[(シクロプロピルメチル)アミノ]ピラジン-2-イル]エチニル}-N-[(1 S, 2 S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド

10

20

30

40

【0 2 5 1】

50

【表 9】

実施例	参照 実施例	化学名
7 3	5 9	5 - [(5 - シクロプロピルピリジン - 3 - イル) エチニル] - N - [(1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] - 6 - メチルピリジン - 3 - カルボキサミド
7 4	5 9	3 - [(6 - ブロモピラジン - 2 - イル) エチニル] - N - [(1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] - 4 - メチルベン ズアミド
7 5	6 7	N - [(1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] - 4 - メチル - 3 - [(6 - フェニルピラジン - 2 - イル) エチニ ル] ベンズアミド
7 6	7 6	3 - [(5 - ブロモピリジン - 3 - イル) エチニル] - N - [(1 S , 2 S) - 1 , 3 - ジヒドロキシ - 1 - フェニルプロパン - 2 - イル] - 4 - メチルベンズアミド
7 7	7 7	N 1 - [(1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] - 4 - メチル - N 3 - (5 - フェニルピリジン - 3 - イル) ベン ゼン - 1 , 3 - ジカルボキサミド
7 8	7 8	N - [(1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] - 4 - メチル - 3 - { [2 - (ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } ベンズアミド
7 9	7 8	N - [(1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] - 3 - { [2 - (イソキノリン - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 4 - メチルベンズアミド
8 0	7 8	N - [(1 S , 2 S) - 1 , 3 - ジヒドロキシ - 1 - フェニル プロパン - 2 - イル] - 3 - { [2 - (イソキノリン - 4 - イ ル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 4 - メチルベンズアミ ド
8 1	7 8	3 - [([2 , 3 ' - ビピリジン] - 6 - イル) アミノ] - 5 - フルオロ - N - [(1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘ キシル] - 4 - メチルベンズアミド
8 2	7 8	N - [(1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] - 4 - メチル - 3 - { [2 - (メチルアミノ) キナゾリン - 5 - イ ル] アミノ } ベンズアミド
8 3	8 3	3 - (2 - アミノ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピ リミジン - 6 (5 H) - イル) - N - [(1 S , 2 S) - 1 , 3 - ジヒドロキシ - 1 - フェニルプロパン - 2 - イル] - 4 - メチルベンズアミド
8 4	8 4	N - [(1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] - 4 - メチル - 3 - { [(1 S) - 1 - (5 - フェニルピリジン - 3 - イル) エチル] アミノ } ベンズアミド

10

20

30

40

【 0 2 5 2 】

50

【表 10】

実施例	参照 実施例	化学名
85	85	3- {[(1S)-1- ([3, 3'-ビピリジン]-5-イル) エチル] アミノ} -N- [(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド
86	84	N- [(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3- ({[(1S)-1- [5- (フェニルエチニル) ピリジン-3-イル] エチル] アミノ) ベンズアミド
87	87	3- {[(1S)-1- ([3, 4'-ビピリジン]-5-イル) エチル] アミノ} -N- [(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド
88	84	N- [(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3- ({[(1S)-1- [5- (ピリミジン-2-イル) ピリジン-3-イル] エチル] アミノ) ベンズアミド
89	89	3- {[(1S)-1- ([2, 3'-ビピリジン]-5'-イル) エチル] アミノ} -N- [(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド
90	84	3- {[(1S)-1- ([3, 3'-ビピリジン]-5-イル) エチル] アミノ} -4-クロロ-N- [(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル] ベンズアミド
91	91	3- {[(5-プロモピリジン-3-イル) メチル] アミノ} -N- [(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド
92	92	N- [(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3- {[(5-フェニルピリジン-3-イル) メチル] アミノ} ベンズアミド
93	92	3- {[([3, 3'-ビピリジン]-5-イル) メチル] アミノ} -N- [(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド
94	94	3- ({[5- (シクロプロピルエチニル) ピリジン-3-イル] メチル} アミノ) -N- [(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド
95	95	N- [(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3- ({[5- (ピリミジン-2-イル) ピリジン-3-イル] メチル} アミノ) ベンズアミド
96	96	N- [(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3- {[(キノリン-3-イル) メチル] アミノ} ベンズアミド

10

20

30

40

【0253】

【表 1 1】

実施例	参照 実施例	化学名	
9 7	9 4	N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-3-[({5-[(1-ヒドロキシシクロプロピル) エチニル] ピリジン-3-イル} メチル) アミノ)]-4-メチルベンズアミド	
9 8	9 8	3-[({5-[4-(2-アミノプロパン-2-イル) フェニル] ピリジン-3-イル} メチル) アミノ)]-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド	10
9 9	9 2	3-({ [5-(4-アミノフェニル) ピリジン-3-イル] メチル} アミノ)-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド	
1 0 0	9 2	3-({ [5-(3, 5-ジフルオロフェニル) ピリジン-3-イル] メチル} アミノ)-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド	
1 0 1	1 0 1	N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-{ [(6-フェニルピラジン-2-イル) メチル] アミノ} ベンズアミド	20
1 0 2	9 2	N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-({ [5-(チオフェン-2-イル) ピリジン-3-イル] メチル} アミノ) ベンズアミド	
1 0 3	9 2	N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-({ [5-(チオフェン-3-イル) ピリジン-3-イル] メチル} アミノ) ベンズアミド	
1 0 4	9 5	4-クロロ-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-3-({ [5-(ピリミジン-2-イル) ピリジン-3-イル] メチル} アミノ) ベンズアミド	30
1 0 5	9 1	N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-{ [(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) メチル] アミノ} ベンズアミド	
1 0 6	9 5	3-フルオロ-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-5-({ [5-(ピリミジン-2-イル) ピリジン-3-イル] メチル} アミノ) ベンズアミド	
1 0 7	9 8	3-({ [5-(5-フルオロピリミジン-2-イル) ピリジン-3-イル] メチル} アミノ)-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド	40

【0 2 5 4】

【表 1 2】

実施例	参照 実施例	化学名
1 0 8	9 1	N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-{[(チエノ[3, 2-b]ピリジン-6-イル)メチル]アミノ}ベンズアミド
1 0 9	1 0 9	N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-{[(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-イル)メチル]アミノ}ベンズアミド
1 1 0	1 1 0	N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-3-{[(イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル)メチル]アミノ}-4-メチルベンズアミド
1 1 1	9 8	N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-3-({[5-(イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-6-イル)ピリジン-3-イル]メチル}アミノ)-4-メチルベンズアミド
1 1 2	9 1	N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-{ [1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]メチル}アミノ}ベンズアミド
1 1 3	1 1 3	3-{ [(2-アミノピリミジン-5-イル)メチル]アミノ}-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド
1 1 4	1 1 3	3-({[2-(シクロプロピルアミノ)ピリミジン-5-イル]メチル}アミノ)-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド
1 1 5	9 8	N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-({[5-(ピラジン-2-イル)ピリジン-3-イル]メチル}アミノ)ベンズアミド
1 1 6	1 1 6	3-{ [(6-アセトアミドピリジン-3-イル)メチル]アミノ}-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド
1 1 7	1 1 3	3-[({6-[(シクロプロピルメチル)アミノ]ピリジン-3-イル}メチル)アミノ]-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド
1 1 8	1 1 8	3-{ [([2, 2'-ビピリジン]-5-イル)メチル]アミノ}-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド
1 1 9	9 1	N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-{ [(ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-イル)メチル]アミノ}ベンズアミド

10

20

30

40

【0 2 5 5】

50

【表 13】

実施例	参照 実施例	化学名
1 2 0	1 1 6	3-[(6-[(シクロプロパンカルボニル) アミノ] ピリジン-3-イル) メチル) アミノ]-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド
1 2 1	9 2	N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-{[(2-フェニルピリミジン-5-イル) メチル] アミノ} ベンズアミド
1 2 2	1 2 2	N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-{[6-(1H-ピラゾール-1-イル) ピリジン-3-イル] メチル} アミノ) ベンズアミド
1 2 3	9 1	N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-6-メチル-5-{[(ピラゾロ[1, 5-a] ピリジン-3-イル) メチル] アミノ} ピリジン-3-カルボキサミド
1 2 4	1 1 6	メチル {5-[(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル] カルバモイル}-2-メチルアニリノ) メチル] ピリジン-2-イル} カーバメート
1 2 5	1 1 6	N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-[(6-[(オキサン-4-イル) アミノ] ピリジン-3-イル) メチル) アミノ] ベンズアミド
1 2 6	1 1 6	N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-[(2-[(ピリジン-2-イル) アミノ] ピリミジン-5-イル) メチル) アミノ] ベンズアミド
1 2 7	9 1	N-{5-[(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル] カルバモイル}-2-メチルアニリノ) メチル] ピリジン-2-イル} モルホリン-4-カルボキサミド
1 2 8	9 2	N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-3-({[2-(4-メトキシフェニル) ピリミジン-5-イル] メチル} アミノ)-4-メチルベンズアミド
1 2 9	1 2 9	N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-{[(6-{[(ピリジン-3-イル) カルバモイル] アミノ} ピリジン-3-イル) メチル] アミノ} ベンズアミド
1 3 0	1 1 6	3-({[6-(シクロブチルアミノ) ピリジン-3-イル] メチル} アミノ)-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド
1 3 1	1 3 1	3-{[(5-アミノピラジン-2-イル) メチル] アミノ}-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド

10

20

30

40

【0256】

【表 14】

実施例	参照 実施例	化学名
1 3 2	1 1 3	N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-[({ 2-[(オキサシ-4-イル) アミノ]ピリミジン-5-イル} メチル) アミノ] ベンズアミド
1 3 3	9 1	3-{ [(6-{ [シクロプロピル (メチル) カルバモイル] アミノ} ピリジン-3-イル) メチル] アミノ}-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド
1 3 4	1 1 6	N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-[({ 6-[(プロパン-2-イル) アミノ]ピリジン-3-イル} メチル) アミノ] ベンズアミド
1 3 5	1 1 3	N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-{ [(2-{ [(3R)-オキサラン-3-イル] アミノ} ピリミジン-5-イル) メチル] アミノ} ベンズアミド
1 3 6	1 1 3	N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-{ [(2-{ [(3S)-オキサラン-3-イル] アミノ} ピリミジン-5-イル) メチル] アミノ} ベンズアミド
1 3 7	1 1 6	N-{ 5-[(5-{ [(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル] カルバモイル}-2-メチルアニリノ) メチル]ピリジン-2-イル} オキサシ-4-カルボキサミド
1 3 8	1 3 8	N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-3-{ [(6-{ [(1r, 3r)-3-メトキシシクロブタン-1-カルボニル] アミノ} ピリジン-3-イル) メチル] アミノ}-4-メチルベンズアミド
1 3 9	1 3 8	N-{ 5-[(5-{ [(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル] カルバモイル}-2-メチルアニリノ) メチル]ピリジン-2-イル} オキサラン-3-カルボキサミド
1 4 0	1 4 0	N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-[({ 6-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) ピリジン-3-イル] メチル} アミノ) ベンズアミド
1 4 1	1 1 6	N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-[({ 6-[(オキサタン-3-イル) アミノ]ピリジン-3-イル} メチル) アミノ] ベンズアミド
1 4 2	1 4 2	3-{ [(2-アミノピリミジン-5-イル) メチル] アミノ}-4-クロロ-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル] ベンズアミド

10

20

30

40

【0257】

50

【表 15】

実施例	参照 実施例	化学名
1 4 3	1 4 2	3- {[(2-アミノピリミジン-5-イル) メチル] アミノ} -5-フルオロ-N- [(1 S, 2 S) -2-ヒドロキシシクロ ロヘキシル] -4-メチルベンズアミド
1 4 4	1 4 4	3- {[(3, 4-ジヒドロ-2 H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-7-イル) メチル] アミノ} -N- [(1 S, 2 S) -2-ヒドロキシシクロロヘキシル] -4-メチルベンズ アミド
1 4 5	9 1	N- [(1 S, 2 S) -2-ヒドロキシシクロロヘキシル] -4 -メチル-3- ({ [5- (2 H-1, 2, 3-トリアゾール -2-イル) ピリジン-3-イル] メチル} アミノ) ベンズア ミド
1 4 6	1 0 1	3- {[([3, 3'-ビピリジン] -5-イル) アミノ] メ チル} -N- [(1 S, 2 S) -2-ヒドロキシシクロロヘキシル] -4-メチルベンズアミド
1 4 7	1 4 7	N- [(1 S, 2 S) -2-ヒドロキシシクロロヘキシル] -4 -メチル-3- ({ [5- (ピリミジン-2-イル) ピリジン -3-イル] アミノ} メチル) ベンズアミド
1 4 8	1 4 8	3- {[([2, 3'-ビピリジン] -5'-イル) アミノ] メチル} -N- [(1 S, 2 S) -2-ヒドロキシシクロロヘキ シル] -4-メチルベンズアミド
1 4 9	9 5	N- [(1 R, 2 R) -2-ヒドロキシシクロロヘキシル] -4 -メチル-3- ({ [5- (ピリミジン-2-イル) ピリジン -3-イル] アミノ} メチル) ベンズアミド
1 5 0	9 1	N- [(1 S, 2 S) -2-ヒドロキシシクロロヘキシル] -3 - ({ [5- (ピリミジン-2-イル) ピリジン-3-イル] アミノ} メチル) ベンズアミド
1 5 1	9 1	4-フルオロ-N- [(1 S, 2 S) -2-ヒドロキシシクロ ロヘキシル] -3- ({ [5- (ピリミジン-2-イル) ピリジ ン-3-イル] アミノ} メチル) ベンズアミド
1 5 2	1 5 2	3- {[(5-ブromoピリジン-3-イル) アミノ] メチル} -N- [(1 S, 2 S) -1, 3-ジヒドロキシ-1-フェニル プロパン-2-イル] -4-メチルベンズアミド
1 5 3	1 5 3	N- [(1 S, 2 S) -1, 3-ジヒドロキシ-1-フェニル プロパン-2-イル] -4-メチル-3- {[(5-フェニル ピリジン-3-イル) アミノ] メチル} ベンズアミド
1 5 4	1 5 3	3- {[(5-シクロプロピルピリジン-3-イル) アミノ] メチル} -N- [(1 S, 2 S) -1, 3-ジヒドロキシ-1 -フェニルプロパン-2-イル] -4-メチルベンズアミド

【0 2 5 8】

10

20

30

40

50

【表 16】

実施例	参照 実施例	化学名
155	155	3- { [([2 , 3' - ビピリジン] - 5' - イル) アミノ] メチル } - N - [(1 S , 2 S) - 1 , 3 - ジヒドロキシ - 1 - フェニルプロパン - 2 - イル] - 4 - メチルベンズアミド
156	156	N - [(1 S , 2 S) - 1 , 3 - ジヒドロキシ - 1 - フェニル プロパン - 2 - イル] - 4 - メチル - 3 - { [(6 - フェニル ピラジン - 2 - イル) アミノ] メチル } ベンズアミド
157	94	5 - ({ [5 - (シクロプロピルエチル) ピリジン - 3 - イル] アミノ } メチル) - N - [(1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキ シシクロヘキシル] - 6 - メチルピリジン - 3 - カルボキサ ミド
158	158	N - [3 - ({ [6 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) ピラジ ン - 2 - イル] アミノ } メチル) フェニル] - N' - [(1 R , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] ウレア
159	159	N - [(1 R , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] - N' - [3 - ({ [5 - (ピリミジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル] アミノ } メチル) フェニル] ウレア
160	159	N - [2 - フルオロ - 5 - ({ [5 - (ピリミジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル] アミノ } メチル) フェニル] - N' - [(1 R , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] ウレア
161	161	N - [4 - フルオロ - 3 - ({ [5 - (ピリミジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル] アミノ } メチル) フェニル] - N' - [(1 R , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] ウレア
162	161	N - [(1 R , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] - N' - [4 - メチル - 3 - ({ [5 - (ピリミジン - 2 - イル) ピ リジン - 3 - イル] アミノ } メチル) フェニル] ウレア
163	161	N - [(1 R , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] - N' - [2 - メチル - 5 - ({ [5 - (ピリミジン - 2 - イル) ピ リジン - 3 - イル] アミノ } メチル) フェニル] ウレア
164	164	N - [(1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] - 4 - メチル - 3 - { 1 - [(6 - フェニルピラジン - 2 - イル) アミノ] エチル } ベンズアミド
165	165	3 - [([3 , 3' - ビピリジン] - 5 - イル) メトキシ] - N - [(1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] - 4 - メチルベンズアミド
166	166	N - [(1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] - 4 - メチル - 3 - { [5 - (ピリミジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル] メトキシ } ベンズアミド

【0259】

10

20

30

40

50

【表 17】

実施例	参照 実施例	化学名
167	166	4-クロロ-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-3-{[5-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-3-イル]メトキシ}ベンズアミド
168	165	3-{[(3, 3'-ビピリジン)-5-イル]オキシ}メチル}-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド
169	166	N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-({[5-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-3-イル]オキシ}メチル)ベンズアミド
170	170	4-クロロ-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-3-({[5-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-3-イル]オキシ}メチル)ベンズアミド
171	166	N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-{1-[5-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-3-イル]エトキシ}ベンズアミド
172	172	N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-[1-(5-フェニルピリジン-3-イル)エトキシ]ベンズアミド
173	173	N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-[(E)-2-(5-フェニルピリジン-3-イル)エテニル]ベンズアミド
174	174	N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-[2-(5-フェニルピリジン-3-イル)エチル]ベンズアミド
175	175	N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチル-3-{[メチル(5-フェニルピリジン-3-イル)アミノ]メチル}ベンズアミド
176	84	3-{[エチル(5-フェニルピリジン-3-イル)アミノ]メチル}-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド
177	177	3-[(Z)-2-([2, 3'-ビピリジン]-5'-イル)-2-フルオロエテニル]-4-フルオロ-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]ベンズアミド
178	177	4-フルオロ-3-{(Z)-2-フルオロ-2-[5-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-3-イル]エテニル}-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]ベンズアミド

10

20

30

40

【0260】

50

【表 18】

実施例	参照 実施例	化学名
179	177	3-[(Z)-2-フルオロ-2-(イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル) エテニル]-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド
180	180	5-[(Z)-2-([2, 3'-ビピリジン]-5'-イル)-2-フルオロエテニル]-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-6-メチルピリジン-3-カルボキサミド
181	177	3-[(Z)-2-フルオロ-2-{5-[(4-メチルピペラジン-1-イル) メチル] ピリジン-3-イル} エテニル]-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド
182	177	3-[(Z)-2-フルオロ-2-{5-[(モルホリン-4-イル) メチル] ピリジン-3-イル} エテニル]-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド
183	177	3-[(Z)-2-{6-[(シクロプロピルメチル) アミノ] ピリジン-3-イル}-2-フルオロエテニル]-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド
184	180	4-フルオロ-3-{ (Z)-2-フルオロ-2-[5-(モルホリン-4-イル) ピリジン-3-イル] エテニル}-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル] ベンズアミド
185	180	4-フルオロ-3-[(Z)-2-フルオロ-2-{5-[(オキサシ-4-イル) アミノ] ピリジン-3-イル} エテニル]-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル] ベンズアミド
186	180	4-フルオロ-3-[(Z)-2-フルオロ-2-{5-[(4-メチルピペラジン-1-イル) メチル] ピリジン-3-イル} エテニル]-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル] ベンズアミド
187	180	5-{ (Z)-2-[5-(シクロプロピルメトキシ) ピリジン-3-イル]-2-フルオロエテニル}-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-6-メチルピリジン-3-カルボキサミド
188	180	5-{ (Z)-2-フルオロ-2-[5-(モルホリン-4-イル) ピリジン-3-イル] エテニル}-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-6-メチルピリジン-3-カルボキサミド

【0261】

10

20

30

40

50

【表 19】

実施例	参照 実施例	化学名
189	180	5-[(Z)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-フルオロエテニル]-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-6-メチルピリジン-3-カルボキサミド
190	180	5-[(Z)-2-(2-アミノピリミジン-5-イル)-2-フルオロエテニル]-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-6-メチルピリジン-3-カルボキサミド
191	180	3-[(Z)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-フルオロエテニル]-4-フルオロ-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]ベンズアミド
192	192	3-[(Z)-2-(2-アミノピリミジン-5-イル)-2-フルオロエテニル]-4-フルオロ-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]ベンズアミド
193	177	3-[(Z)-2-フルオロ-2-{5-[(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]ピリジン-3-イル}エテニル]-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド
194	194	3-[(Z)-2-{5-[(4-エチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-3-イル}-2-フルオロエテニル]-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド
195	180	5-[(Z)-2-フルオロ-2-{5-[(オキセタン-3-イル)アミノ]ピリジン-3-イル}エテニル]-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-6-メチルピリジン-3-カルボキサミド
196	180	4-フルオロ-3-[(Z)-2-フルオロ-2-{5-[(オキセタン-3-イル)アミノ]ピリジン-3-イル}エテニル]-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]ベンズアミド
197	177	3-[(Z)-2-(6-{[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ}ピリジン-3-イル)-2-フルオロエテニル]-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド
198	177	3-[(Z)-2-(5-{[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ}ピリジン-3-イル)-2-フルオロエテニル]-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-メチルベンズアミド

10

20

30

40

【0262】

【表 20】

実施例	参照 実施例	化学名
199	199	5-[(Z) - 2 - { 6 - [(シクロプロピルメチル) アミノ] ピリジン-3-イル} - 2 - フルオロエテニル] - N - [(1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] - 6 - メチルピ リジン-3-カルボキサミド
200	180	3-[(Z) - 2 - フルオロ-2 - { 5 - [(4-メチルピペ ラジン-1-イル) メチル] ピリジン-3-イル } エテニル] - N - [(1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ -1 H-インデン-1-イル] - 4-メチルベンズアミド
201	180	3-[(Z) - 2 - フルオロ-2 - { 5 - [(4-メチルピペ ラジン-1-イル) メチル] ピリジン-3-イル } エテニル] - N - (2-ヒドロキシ-3, 3-ジメチルブチル) - 4-メ チルベンズアミド
202	180	3-[(Z) - 2 - { 2 - [(シクロプロピルメチル) アミノ] ピリミジン-5-イル } - 2 - フルオロエテニル] - 4-フル オロ-N-[(1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] ベンズアミド
203	180	3- { (Z) - 2 - [2 - (シクロプロピルアミノ) ピリミジ ン-5-イル] - 2 - フルオロエテニル } - 4-フルオロ-N - [(1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] ベンズ アミド
204	180	3-[(Z) - 2 - (2-アミノ-4-メチルピリミジン-5 -イル) - 2 - フルオロエテニル] - 4-フルオロ-N-[(1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] ベンズアミド
205	180	4-フルオロ-3- { (Z) - 2 - フルオロ-2 - [2 - (メ チルアミノ) ピリミジン-5-イル] エテニル } - N - [(1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] ベンズアミド
206	177	3-[(Z) - 2 - (5-アミノピラジン-2-イル) - 2- フルオロエテニル] - N - [(1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシ シクロヘキシル] - 4-メチルベンズアミド
207	177	4-フルオロ-3-[(Z) - 2 - フルオロ-2 - (5-フル オロピリジン-3-イル) エテニル] - N - [(1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] ベンズアミド

【0263】

10

20

30

40

50

【表 2 1】

実施例	Data
1	MS(ESI+)m/z 415.5(M+H) ⁺
2	MS(ESI+)m/z 430.3(M+H) ⁺
3	MS(ESI+)m/z 414.3(M+H) ⁺ ¹ H-NMR(400MHz,DMSO-d6) δ:10.18(s,1H), 8.45(s,1H), 8.09(d,1H), 7.82-7.80(m,1H), 7.72(dd,1H), 7.36(d,1H), 4.61(d,1H), 3.67-3.55(m,1H), 3.46-3.36(m,1H), 2.92(d,2H), 2.26(s,3H), 1.94-1.78(m,2H), 1.70-1.55(m,2H), 1.30- 1.08(m,5H), 0.63-0.56(m,2H), 0.36-0.30(m,2H)
4	MS(ESI+)m/z 409.3(M+H) ⁺
5	MS(ESI+)m/z 420.4(M+H) ⁺
6	MS(ESI+)m/z 452.4(M+H) ⁺
7	MS(ESI+)m/z 412.3(M+H) ⁺
8	MS(ESI+)m/z 429.5(M+H) ⁺
9	MS(ESI+)m/z 464.3(M+H) ⁺
1 0	MS(ESI+)m/z 402.4(M+H) ⁺
1 1	MS(ESI+)m/z 464.3(M+H) ⁺
1 2	MS(ESI+)m/z 444.4(M+H) ⁺
1 3	MS(ESI+)m/z 464.3(M+H) ⁺
1 4	MS(ESI+)m/z 418.5(M+H) ⁺
1 5	MS(ESI+)m/z 420.4(M+H) ⁺
1 6	MS(ESI+)m/z 423.4(M+H) ⁺
1 7	MS(ESI+)m/z 423.4(M+H) ⁺ ¹ H-NMR(400MHz,DMSO-d6)δ:10.09(s,1H), 8.52(d,1H), 8.49(d,1H), 8.08(d,1H), 7.85(d,1H), 7.74-7.70(m,2H), 7.36(d,1H), 4.58(d,1H), 3.64-3.60(m,1H), 3.43-3.39(m,1H), 3.02(s,1H), 2.28(s,3H), 1.89-1.83(m,2H), 1.66-1.62(m,2H), 1.26-1.17(m,4H), 0.93-0.88(m,2H), 0.63-0.59(m,2H)
1 8	MS(ESI+)m/z 460.4(M+H) ⁺
1 9	MS(ESI+)m/z 448.3(M+H) ⁺
2 0	MS(ESI+)m/z 448.3(M+H) ⁺ ¹ H-NMR(400MHz,DMSO-d6) δ:10.31(s,1H), 9.15(d,1H), 9.13(d,1H), 8.66(dd,1H), 8.09(d,1H), 7.88(d,1H), 7.80- 7.70(m,3H), 7.65-7.57(m,1H), 7.38(d,1H), 7.36-7.28(m,1H), 4.59(d,1H), 3.69-3.57(m,1H), 3.46-3.37(m,1H), 2.31(s,3H), 1.94-1.80(m,2H), 1.69-1.57(m,2H), 1.31-1.15(m,4H)
2 1	MS(ESI+)m/z 498.3(M+H) ⁺

10

20

30

40

【0 2 6 4】

50

【表 2 2】

実施例	Data
2 2	MS(ESI+)m/z 498.3(M+H) ⁺
2 3	MS(ESI+)m/z 408.3(M+H) ⁺
2 4	MS(ESI+)m/z 424.3(M+H) ⁺ ¹ H-NMR(400MHz,DMSO-d ₆) δ:10.16(s,1H), 8.74(d,1H), 8.48(d,1H), 8.07(d,1H), 7.86-7.85(m,2H), 7.72(dd,1H), 7.37(d,1H), 4.57(d,1H), 4.00(d,2H), 3.64-3.60(m,1H), 3.44- 3.38(m,1H), 2.28(s,3H), 1.91-1.83(m,2H), 1.66-1.61(m,2H), 1.28-1.18(m,5H), 0.63-0.59(m,2H), 0.39-0.35(m,2H)
2 5	MS(ESI+)m/z 465.3(M+H) ⁺
2 6	MS(ESI+)m/z 443.6(M+H) ⁺
2 7	MS(ESI+)m/z 417.6(M+H) ⁺
2 8	MS(ESI+)m/z 488.5(M+H) ⁺
2 9	MS(ESI+)m/z 448.5(M+H) ⁺
3 0	MS(ESI+)m/z 466.5(M+H) ⁺
3 1	MS(ESI+)m/z 466.5(M+H) ⁺
3 2	MS(ESI+)m/z 466.5(M+H) ⁺
3 3	MS(ESI+)m/z 478.4(M+H) ⁺
3 4	MS(ESI+)m/z 514.6(M+H) ⁺
3 5	MS(ESI+)m/z 514.5(M+H) ⁺
3 6	MS(ESI+)m/z 516.6(M+H) ⁺
3 7	MS(ESI+)m/z 466.4(M+H) ⁺
3 8	MS(ESI+)m/z 431.6(M+H) ⁺
3 9	MS(ESI+)m/z 429.8(M+H) ⁺
4 0	MS(ESI+)m/z 443.8(M+H) ⁺
4 1	MS(ESI+)m/z 445.7(M+H) ⁺
4 2	MS(ESI+)m/z 484.6(M+H) ⁺
4 3	MS(ESI+)m/z 470.7(M+H) ⁺
4 4	MS(ESI+)m/z 444.6(M+H) ⁺
4 5	MS(ESI+)m/z 399.6(M+H) ⁺
4 6	MS(ESI+)m/z 442.6(M+H) ⁺
4 7	MS(ESI+)m/z 460.8(M+H) ⁺
4 8	MS(ESI+)m/z 432.5(M+H) ⁺
4 9	MS(ESI+)m/z 384.3(M+H) ⁺

10

20

30

40

【0 2 6 5】

50

【表 2 3】

実施例	Data
5 0	MS(ESI+)m/z 398.3(M+H) ⁺ ¹ H-NMR(400MHz,DMSO-d ₆) δ:10.19(s,1H), 8.75(d,1H), 8.48(d,1H), 8.09(d,1H), 7.86-7.84(m,2H), 7.72(dd,1H), 7.37(d,1H), 4.59(d,1H), 4.2(q,2H), 3.64-3.61(m,1H), 3.43-3.37(m,1H), 2.28(s,3H), 1.91-1.82(m,2H), 1.66-1.61(m,2H), 1.38(t,3H), 1.28-1.21(m,4H)
5 1	MS(ESI+)m/z 447.3(M+H) ⁺
5 2	MS(ESI+)m/z 448.3(M+H) ⁺
5 3	MS(ESI+)m/z 438.4(M+H) ⁺
5 4	MS(ESI+)m/z 474.4(M+H) ⁺
5 5	MS(ESI+)m/z 434.2(M+H) ⁺
5 6	MS(ESI+)m/z 428.3(M+H) ⁺
5 7	MS(ESI+)m/z 433.1(M+H) ⁺
5 8	MS(ESI+)m/z 431.3(M+H) ⁺
5 9	MS(ESI+)m/z 349.5(M+H) ⁺
6 0	MS(ESI+)m/z 411.6(M+H) ⁺
6 1	MS(ESI+)m/z 413.4(M+H) ⁺
6 2	MS(ESI+)m/z 413.5(M+H) ⁺
6 3	MS(ESI+)m/z 413.5(M+H) ⁺
6 4	MS(ESI+)m/z 433.5(M+H) ⁺
6 5	MS(ESI+)m/z 350.6(M+H) ⁺
6 6	MS(ESI+)m/z 412.5(M+H) ⁺
6 7	MS(ESI+)m/z 375.7(M+H) ⁺
6 8	MS(ESI+)m/z 376.5(M+H) ⁺
6 9	MS(ESI+)m/z 430.5(M+H) ⁺
7 0	MS(ESI+)m/z 430.5(M+H) ⁺
7 1	MS(ESI+)m/z 430.5(M+H) ⁺
7 2	MS(ESI+)m/z 405.5(M+H) ⁺
7 3	MS(ESI+)m/z 376.6(M+H) ⁺
7 4	MS(ESI+)m/z 414.4(M+H) ⁺
7 5	MS(ESI+)m/z 412.6(M+H) ⁺
7 6	MS(ESI+)m/z 465.4(M+H) ⁺
7 7	MS(ESI+)m/z 430.5(M+H) ⁺
7 8	MS(ESI+)m/z 404.6(M+H) ⁺
7 9	MS(ESI+)m/z 454.6(M+H) ⁺

【0 2 6 6】

10

20

30

40

50

【表 2 4】

実施例	Data
8 0	MS(ESI+)m/z 506.6(M+H) ⁺
8 1	MS(ESI+)m/z 421.7(M+H) ⁺
8 2	MS(ESI+)m/z 406.3(M+H) ⁺
8 3	MS(ESI+)m/z 434.6(M+H) ⁺
8 4	MS(ESI+)m/z 430.5(M+H) ⁺
8 5	MS(ESI+)m/z 431.4(M+H) ⁺ ¹ H-NMR(400MHz,DMSO-d ₆) δ:8.93(d,1H), 8.78(d,1H), 8.68(d,1H), 8.62(d,1H), 8.24(dd,1H), 8.14-8.11(m,1H), 7.68(d,1H), 7.54-7.50(m,1H), 7.03-6.99(m,2H), 6.95(s,1H), 5.33(d,1H), 4.85-4.81(m,1H), 4.47(d,1H), 3.53-3.48(m,1H), 3.39-3.33(m,1H), 2.25(s,3H), 1.86-1.76(m,2H), 1.61(d,3H), 1.78-1.74(m,2H), 1.24-1.16(m,4H)
8 6	MS(ESI+)m/z 454.4(M+H) ⁺
8 7	MS(ESI+)m/z 431.4(M+H) ⁺
8 8	MS(ESI+)m/z 432.4(M+H) ⁺
8 9	MS(ESI+)m/z 431.4(M+H) ⁺
9 0	MS(ESI+)m/z 451.3(M+H) ⁺
9 1	MS(ESI+)m/z 418.6(M+H) ⁺
9 2	MS(ESI+)m/z 416.7(M+H) ⁺
9 3	MS(ESI+)m/z 417.4(M+H) ⁺
9 4	MS(ESI+)m/z 404.4(M+H) ⁺
9 5	MS(ESI+)m/z 418.7(M+H) ⁺ ¹ H-NMR(400MHz,DMSO-d ₆) δ:9.37(d,1H), 8.94(d,2H), 8.73(d,1H), 8.68(dd,1H), 7.75(d,1H), 7.51(dd,1H), 7.06- 7.01(m,2H), 6.95(s,1H), 5.91(dd,1H), 4.55(d,2H), 4.49(d,1H), 3.52-3.48(m,1H), 3.39-3.36(m,1H), 2.21(s,3H), 1.86- 1.74(m,2H), 1.62-1.56(m,2H), 1.17-1.16(m,4H)
9 6	MS(ESI+)m/z 390.4(M+H) ⁺
9 7	MS(ESI+)m/z 420.7(M+H) ⁺
9 8	MS(ESI+)m/z 473.5(M+H) ⁺
9 9	MS(ESI+)m/z 431.7(M+H) ⁺
1 0 0	MS(ESI+)m/z 452.7(M+H) ⁺
1 0 1	MS(ESI+)m/z 417.4(M+H) ⁺
1 0 2	MS(ESI+)m/z 422.6(M+H) ⁺
1 0 3	MS(ESI+)m/z 422.6(M+H) ⁺
1 0 4	MS(ESI+)m/z 438.6(M+H) ⁺

10

20

30

40

【0 2 6 7】

50

【表 2 5】

実施例	Data
1 0 5	MS(ESI+)m/z 385.5(M+H) ⁺
1 0 6	MS(ESI+)m/z 436.6(M+H) ⁺
1 0 7	MS(ESI+)m/z 436.6(M+H) ⁺
1 0 8	MS(ESI+)m/z 396.6(M+H) ⁺
1 0 9	MS(ESI+)m/z 380.6(M+H) ⁺ ¹ H-NMR(400MHz,DMSO-d ₆) δ:13.56(brs,1H), 8.58(s,1H), 8.15(s,1H), 8.09(s,1H), 7.78(d,1H), 7.05-7.01(m,2H), 7.00(s,1H), 5.74(t,1H), 4.59-4.46(m,3H), 3.59-3.35(m,2H), 2.19(s,3H), 1.93-1.72(m,2H), 1.67-1.50(m,2H), 1.27-1.09(m,4H)
1 1 0	MS(ESI+)m/z 380.6(M+H) ⁺ ¹ H-NMR(400MHz,DMSO-d ₆) δ:8.59(dd,1H), 8.12(dd,1H), 7.81(d,1H), 7.67(s,1H), 7.23(dd,1H), 7.14(d,1H), 7.09-7.01(m,2H), 5.50(t,1H), 4.78(d,2H), 4.55(d,1H), 3.62-3.48(m,1H), 3.47-3.31(m,1H), 2.15(s,3H), 1.93-1.75(m,2H), 1.70-1.55(m,2H), 1.29-1.12(m,4H)
1 1 1	MS(ESI+)m/z 457.7(M+H) ⁺
1 1 2	MS(ESI+)m/z 406.6(M+H) ⁺
1 1 3	MS(ESI+)m/z 356.6(M+H) ⁺ ¹ H-NMR(400MHz,DMSO-d ₆) δ:8.23(s,2H), 7.82(d,1H), 7.07-7.00(m,3H), 6.49(s,2H), 5.42(t,1H), 4.56(d,1H), 4.17(d,2H), 3.63-3.51(m,1H), 3.45-3.35(m,1H), 2.14(s,3H), 1.93-1.78(m,2H), 1.69-1.55(m,2H), 1.28-1.14(m,4H)
1 1 4	MS(ESI+)m/z 396.6(M+H) ⁺
1 1 5	MS(ESI+)m/z 418.8(M+H) ⁺
1 1 6	MS(ESI+)m/z 397.8(M+H) ⁺
1 1 7	MS(ESI+)m/z 409.6(M+H) ⁺
1 1 8	MS(ESI+)m/z 417.7(M+H) ⁺
1 1 9	MS(ESI+)m/z 380.5(M+H) ⁺ ¹ H-NMR(400MHz,DMSO-d ₆) δ:9.06(dd,1H), 8.56(dd,1H), 8.20(s,1H), 7.78(d,1H), 7.16(s,1H), 7.06-7.01(m,3H), 5.37(t,1H), 4.61-4.54(m,3H), 3.61-3.52(m,2H), 2.14(s,3H), 1.92-1.78(m,2H), 1.67-1.57(m,2H), 1.27-1.16(m,4H)
1 2 0	MS(ESI+)m/z 423.7(M+H) ⁺
1 2 1	MS(ESI+)m/z 417.5(M+H) ⁺
1 2 2	MS(ESI+)m/z 406.3(M+H) ⁺
1 2 3	MS(ESI+)m/z 380.2(M+H) ⁺
1 2 4	MS(ESI+)m/z 413.3(M+H) ⁺
1 2 5	MS(ESI+)m/z 439.4(M+H) ⁺

【0 2 6 8】

10

20

30

40

50

【表 2 6】

実施例	Data
1 2 6	MS(ESI+)m/z 433.5(M+H) ⁺
1 2 7	MS(ESI+)m/z 468.5(M+H) ⁺
1 2 8	MS(ESI+)m/z 447.5(M+H) ⁺
1 2 9	MS(ESI+)m/z 475.4(M+H) ⁺
1 3 0	MS(ESI+)m/z 409.4(M+H) ⁺
1 3 1	MS(ESI+)m/z 356.6(M+H) ⁺
1 3 2	MS(ESI+)m/z 440.2(M+H) ⁺ ¹ H-NMR(400MHz,DMSO-d ₆) δ:8.28(s,2H), 7.81(d,1H), 7.06-7.00(m,4H), 5.42(t,1H), 4.56(d,1H), 4.17(d,2H), 3.93-3.81(m,3H), 3.62-3.52(m,1H), 2.13(s,3H), 1.92-1.75(m,4H), 1.68-1.54(m,2H), 1.54-1.41(m,2H), 1.29-1.14(m,4H)
1 3 3	MS(ESI+)m/z 452.4(M+H) ⁺
1 3 4	MS(ESI+)m/z 397.3(M+H) ⁺
1 3 5	MS(ESI+)m/z 426.3(M+H) ⁺
1 3 6	MS(ESI+)m/z 426.3(M+H) ⁺
1 3 7	MS(ESI+)m/z 467.4(M+H) ⁺
1 3 8	MS(ESI+)m/z 467.4(M+H) ⁺
1 3 9	MS(ESI+)m/z 453.4(M+H) ⁺
1 4 0	MS(ESI+)m/z 407.3(M+H) ⁺ ¹ H-NMR(400MHz,DMSO-d ₆) δ:8.83(d,1H), 8.59(s,1H), 8.10-8.06(m,2H), 7.98(d,1H), 7.80(d,1H), 7.07-7.03(m,2H), 6.96(s,1H), 5.86(t,1H), 4.53(m,3H), 3.58-3.30(m,2H), 2.21(s,3H), 1.91-1.72(m,2H), 1.68-1.52(m,2H), 1.27-1.09(m,4H)
1 4 1	MS(ESI+)m/z 411.3(M+H) ⁺
1 4 2	MS(ESI+)m/z 376.1(M+H) ⁺
1 4 3	MS(ESI+)m/z 374.4(M+H) ⁺
1 4 4	MS(ESI+)m/z 397.3(M+H) ⁺ ¹ H-NMR(400MHz,DMSO-d ₆) δ:7.78(d,1H), 7.58(d,1H), 7.05-6.97(m,3H), 6.94(d,1H), 6.54(s,1H), 5.42(t,1H), 4.54(d,1H), 4.19(d,2H), 4.07(d,2H), 3.61-3.30(m,4H), 2.14(s,3H), 1.94-1.74(m,2H), 1.70-1.52(m,2H), 1.32-1.10(m,4H)
1 4 5	MS(ESI+)m/z 407.3(M+H) ⁺
1 4 6	MS(ESI+)m/z 417.6(M+H) ⁺

10

20

30

40

【0 2 6 9】

50

【表 2 7】

実施例	Data
1 4 7	MS(ESI+)m/z 418.6(M+H) ⁺ ¹ H-NMR(400MHz,DMSO-d ₆) δ:8.90(d,2H), 8.75(d,1H), 8.13(d,1H), 7.97(d,1H), 7.88(dd,1H), 7.85(d,1H), 7.71(dd,1H), 7.47(dd,1H), 7.29(d,1H), 6.57(dd,1H), 4.54(d,1H), 4.35(d,2H), 3.60-3.55(m,1H), 3.42-3.36(m,1H), 2.41(s,3H), 1.87- 1.79(m,2H), 1.63-1.59(m,2H), 1.25-1.44(m,4H)
1 4 8	MS(ESI+)m/z 417.8(M+H) ⁺ ¹ H-NMR(400MHz,CD ₃ OD) δ:8.63-8.62(m,1H), 8.33(s,1H), 8.02(dd,1H), 7.93-7.83(m,3H), 7.70-7.67(m,1H), 7.58-7.57(m- 1H), 7.41-7.38(m,1H), 7.31(dd,1H), 4.45(d,1H), 3.78- 3.71(m,1H), 3.51-3.44(m,1H), 2.47(d,1H), 2.04-1.97(m,2H), 1.76-1.70(m,2H), 1.37-1.29(m,4H)
1 4 9	MS(ESI+)m/z 418.5(M+H) ⁺
1 5 0	MS(ESI+)m/z 404.6(M+H) ⁺
1 5 1	MS(ESI+)m/z 422.6(M+H) ⁺
1 5 2	MS(ESI+)m/z 470.6(M+H) ⁺
1 5 3	MS(ESI+)m/z 468.7(M+H) ⁺
1 5 4	MS(ESI+)m/z 432.7(M+H) ⁺
1 5 5	MS(ESI+)m/z 469.7(M+H) ⁺
1 5 6	MS(ESI+)m/z 469.7(M+H) ⁺
1 5 7	MS(ESI+)m/z 405.7(M+H) ⁺
1 5 8	MS(ESI+)m/z 478.5(M+H) ⁺
1 5 9	MS(ESI+)m/z 419.7(M+H) ⁺
1 6 0	MS(ESI+)m/z 437.5(M+H) ⁺
1 6 1	MS(ESI+)m/z 437.5(M+H) ⁺
1 6 2	MS(ESI+)m/z 433.5(M+H) ⁺
1 6 3	MS(ESI+)m/z 433.5(M+H) ⁺
1 6 4	MS(ESI+)m/z 431.6(M+H) ⁺
1 6 5	MS(ESI+)m/z 418.8(M+H) ⁺
1 6 6	MS(ESI+)m/z 419.8(M+H) ⁺
1 6 7	MS(ESI+)m/z 439.6(M+H) ⁺
1 6 8	MS(ESI+)m/z 418.7(M+H) ⁺
1 6 9	MS(ESI+)m/z 419.8(M+H) ⁺
1 7 0	MS(ESI+)m/z 439.6(M+H) ⁺
1 7 1	MS(ESI+)m/z 433.6(M+H) ⁺
1 7 2	MS(ESI+)m/z 431.7(M+H) ⁺

10

20

30

40

【0 2 7 0】

【表 2 8】

実施例	Data
1 7 3	MS(ESI+)m/z 413.6(M+H) ⁺
1 7 4	MS(ESI+)m/z 415.6(M+H) ⁺
1 7 5	MS(ESI+)m/z 430.7(M+H) ⁺
1 7 6	MS(ESI+)m/z 444.4(M+H) ⁺
1 7 7	MS(ESI+)m/z 436.3(M+H) ⁺ ¹ H-NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ:9.35(d,1H), 9.08(d,1H), 8.78-8.76(m,2H), 8.38(dd,1H), 8.25-8.22(m,2H), 7.97-7.92(m,1H), 7.90-7.85(m,1H), 7.48(ddd,1H), 7.41(dd,1H), 7.11(d,1H), 4.64(d,1H), 3.61-3.59(m,1H), 3.40-3.36(m,1H), 1.92-1.84(m,2H), 1.67-1.65(m,2H), 1.26-1.15(m,4H)
1 7 8	MS(ESI+)m/z 437.2(M+H) ⁺
1 7 9	MS(ESI+)m/z 395.3(M+H) ⁺
1 8 0	MS(ESI+)m/z 433.3(M+H) ⁺
1 8 1	MS(ESI+)m/z 467.5(M+H) ⁺
1 8 2	MS(ESI+)m/z 454.4(M+H) ⁺
1 8 3	MS(ESI+)m/z 424.4(M+H) ⁺
1 8 4	MS(ESI+)m/z 444.3(M+H) ⁺
1 8 5	MS(ESI+)m/z 458.3(M+H) ⁺
1 8 6	MS(ESI+)m/z 471.4(M+H) ⁺
1 8 7	MS(ESI+)m/z 426.3(M+H) ⁺
1 8 8	MS(ESI+)m/z 441.3(M+H) ⁺
1 8 9	MS(ESI+)m/z 371.2(M+H) ⁺ ¹ H-NMR(400MHz,DMSO-d ₆) δ:8.76(d,1H), 8.36-8.29(m,3H), 7.78(dd,1H), 6.53-6.43(m,4H), 4.66(d,1H), 3.64-3.62(m,1H), 3.43-3.37(m,1H), 2.59(s,3H), 1.91-1.82(m,2H), 1.66-1.62(m,2H), 1.27-1.21(m,4H)
1 9 0	MS(ESI+)m/z 372.2(M+H) ⁺
1 9 1	MS(ESI+)m/z 374.2(M+H) ⁺
1 9 2	MS(ESI+)m/z 375.2(M+H) ⁺ ¹ H-NMR(400MHz,DMSO-d ₆) δ:8.64(s,2H), 8.27(dd,1H), 8.21(d,1H), 7.84-7.80(m,1H), 7.33(dd,1H),7.23(s,2H), 6.57(d,1H), 4.67(brs,1H), 3.62-3.60(m,1H), 3.48-3.40(m,1H), 1.91-1.82(m,2H), 1.66-1.63(m,2H), 1.26-1.14(m,4H)
1 9 3	MS(ESI+)m/z 467.4(M+H) ⁺

10

20

30

40

【0 2 7 1】

50

【表 2 9】

実施例	Data
1 9 4	MS(ESI+)m/z 481.4(M+H) ⁺ ¹ H-NMR(400MHz,DMSO-d ₆) δ:8.93(d,1H), 8.54(d,1H), 8.16(d,1H), 8.08(d,1H), 8.03(dd,1H), 7.73(dd,1H), 7.34(d,1H), 6.96(d,1H), 4.60(d,1H), 3.63-3.61(m,1H), 3.57(s,2H), 3.44- 3.40(m,1H), 2.49-2.33(m,8H), 2.43(s,3H), 2.30(q,2H), 1.91- 1.84(m,2H), 1.66-1.63(m,2H), 1.26-1.19(m,4H), 0.97(t,3H)
1 9 5	MS(ESI+)m/z 427.5(M+H) ⁺
1 9 6	MS(ESI+)m/z 430.5(M+H) ⁺
1 9 7	MS(ESI+)m/z 441.6(M+H) ⁺
1 9 8	MS(ESI+)m/z 441.6(M+H) ⁺
1 9 9	MS(ESI+)m/z 425.5(M+H) ⁺
2 0 0	MS(ESI+)m/z 501.3(M+H) ⁺
2 0 1	MS(ESI+)m/z 469.4(M+H) ⁺
2 0 2	MS(ESI+)m/z 429.6(M+H) ⁺
2 0 3	MS(ESI+)m/z 415.3(M+H) ⁺
2 0 4	MS(ESI+)m/z 389.2(M+H) ⁺
2 0 5	MS(ESI+) m/z 389.2(M+H) ⁺ ¹ H-NMR(400MHz,DMSO-d ₆) δ:8.69(s,2H), 8.28(dd,1H), 8.18(d,1H), 7.84-7.80(m,1H), 7.69(dd,1H), 7.33(dd,1H), 6.57(d,1H), 4.62(d,1H), 3.65-3.59(m,1H), 3.45-3.38(m,1H), 2.86(d,3H), 1.89-1.83(m,2H), 1.66-1.61(m,2H), 1.27- 1.18(m,4H)
2 0 6	MS(ESI+) m/z 371.2(M+H) ⁺ ¹ H-NMR(400MHz,DMSO-d ₆) δ:8.16(d,2H), 8.03(d,1H), 7.93(s,1H), 7.64(dd,1H), 7.28(d,1H), 6.94(s,2H), 6.73(d,1H), 4.56(d,1H), 3.61-3.54(m,1H), 3.42-3.33(m,1H), 2.34(s,3H), 1.87-1.78(m,2H), 1.62-1.57(m,2H), 1.25-1.13(m,4H)
2 0 7	MS(ESI+) m/z 377.0 (M+H) ⁺ ¹ H-NMR(400MHz,DMSO-d ₆) δ:8.87(s,1H), 8.64(d,1H), 8.30(dd,1H), 8.19-8.17(m,2H), 7.90-7.86(m,1H), 7.36(dd,1H), 7.03(d,1H), 4.57(d,1H), 3.60-3.55(m,1H), 3.40-3.32(m,1H), 1.89-1.79(m,2H), 1.63-1.56(m,2H), 1.25-1.14(m,4H)

【0 2 7 2】

以下に、本発明に用いられる化合物の生物試験例を示す。

【0 2 7 3】

<試験例 1 PDGFR-βチロシンキナーゼ阻害作用>

1. 被検物質の調製

被検物質はジメチルスルホキシド (DMSO) で10 mMに調製し、0.001~1000 μMの濃度になるようにDMSOで希釈した。これらのDMSO溶液をアッセイバッファー1 (50 mM HEPES (pH7.0)、0.02% NaN₃、0.01% Bovine Serum Albumin、0.1 mM orthovanadate、1 mM Dithiothreitol、5 mM MgCl₂、1 mM MnCl₂) で8倍希釈し、さらにアッセイバッファー2 (50 mM HEPES (pH7.0

)、0.02% NaN₃、0.01% Bovine Serum Albumin、0.1 mM orthovanadate、1 mM Dithiothreitol、5 mM MgCl₂、1 mM MnCl₂、40 nM Supplemented Enzymatic Buffer (cisbio)) で5倍希釈した。

【0274】

2. PDGFR-βチロシンキナーゼ阻害作用の測定

測定にはcisbio社のHTRF KinEASE-TK kitを用いた。被検物質溶液を384ウェルプレートに4 μLずつ添加し、次にPDGFR-β酵素溶液(終濃度1 ng/μL、カルナバイオサイエンス)を2 μL、TK substrate-3-biotin (cisbio) に0.6 μM ATPを添加した基質溶液を4 μL添加し、被検物質の終濃度を0.01~10000 nMとして、30℃で30分間反応させた。

10

その後、各ウェルに検出液(cisbio)を10 μLずつ添加し、30℃で1時間反応させた。蛍光強度をマイクロプレートリーダー(Spectra Max M5、Molecular device)で測定した。

【0275】

3. 測定結果の解析

各条件の蛍光強度の比を用いて、陽性対照(1% DMSO溶液)及び陰性対照(酵素(-))の値をそれぞれ0%及び100%とした時の阻害率を算出した。その後、SASシステム(SAS Institute Inc.)を用いて、対数濃度と阻害率について2パラメーターロジスティックモデルによる非線形回帰分析を行い、PDGFR-βチロシンキナーゼ活性を50%阻害する被検物質の濃度(IC₅₀値)を推定した。

20

その結果を以下の表30~表33に示す。

【0276】

30

40

50

【表 3 0】

被検化合物 (実施例化合物)	PDGF- β IC ₅₀ (nM)	被検化合物 (実施例化合物)	PDGF- β IC ₅₀ (nM)
1	5.9	31	73
2	22	32	47
3	82	33	19
4	4.9	34	19
5	6.1	35	160
6	12	36	130
7	170	37	33
8	6.0	38	79
9	26	39	100
10	220	40	43
11	17	41	130
12	170	42	230
13	140	43	23
14	40	44	190
15	11	45	15
16	22	46	77
17	42	47	390
18	39	48	120
19	13	49	120
20	13	50	61
21	73	51	61
22	14	52	77
23	26	53	12
24	64	54	40
25	39	55	83
26	4.6	56	120
27	8.3	57	51
28	170	58	12
29	35	59	210
30	44	60	46

【 0 2 7 7 】

10

20

30

40

50

【表 3 1】

被検化合物 (実施例化合物)	PDGF- β IC ₅₀ (nM)	被検化合物 (実施例化合物)	PDGF- β IC ₅₀ (nM)
61	41	91	150
62	6.5	92	46
63	15	93	360
64	260	94	49
65	94	95	120
66	5.4	96	200
67	43	97	100
68	80	98	140
69	25	99	13
70	20	100	32
71	42	101	170
72	10	102	23
73	220	103	50
74	180	104	260
75	15	105	230
76	49	106	67
77	38	107	190
78	51	108	51
79	120	109	46
80	120	110	350
81	190	111	150
82	27	112	39
83	5.0	113	83
84	19	114	270
85	180	115	260
86	230	116	66
87	250	117	79
88	230	118	390
89	78	119	330
90	310	120	20

【 0 2 7 8 】

10

20

30

40

50

【表 3 2】

被検化合物 (実施例化合物)	PDGF- β IC ₅₀ (nM)	被検化合物 (実施例化合物)	PDGF- β IC ₅₀ (nM)
121	160	151	170
122	150	152	50
123	210	153	88
124	22	154	340
125	130	155	36
126	45	156	25
127	63	157	180
128	180	158	26
129	17	159	26
130	80	160	46
131	490	161	16
132	72	162	2.6
133	170	163	260
134	170	164	110
135	120	165	390
136	32	166	49
137	41	167	210
138	16	168	350
139	30	169	52
140	330	170	200
141	69	171	260
142	210	172	190
143	97	173	54
144	65	174	27
145	100	175	24
146	210	176	50
147	24	177	15
148	16	178	26
149	220	179	5.9
150	360	180	16

【0 2 7 9】

10

20

30

40

50

【表 3 3】

被検化合物 (実施例化合物)	PDGF- β IC ₅₀ (nM)	被検化合物 (実施例化合物)	PDGF- β IC ₅₀ (nM)
181	100	195	19
182	33	196	26
183	30	197	120
184	51	198	7.2
185	5.1	199	52
186	150	200	16
187	14	201	38
188	68	202	77
189	200	203	61
190	110	204	21
191	35	205	130
192	29	206	31
193	1.0	207	100
194	35		

【0280】

<試験例2 TEL-PDGFR β およびTEL-KIT融合遺伝子導入細胞に対する増殖抑制作用>

【0281】

1. TEL-PDGFR β 、TEL-KIT融合遺伝子導入細胞の作製

ヒトTEL-PDGFR β 融合遺伝子（例えばCELL, 1994, 77, 307-316を参照）もしくはヒトTEL-KIT融合遺伝子をレトロウイルス発現ベクターpMYs-IRES-GFPのマルチクロニングサイトに挿入し、遺伝子導入用ベクターを作製した。ヒトTEL-KIT融合遺伝子はKIT遺伝子の酵素活性に重要なアミノ配列（Accession No. NP_000213.1, 521-928番目のアミノ酸）を同定し、TEL遺伝子のアミノ酸配列と適切に結合させることによりリガンド因子が無くても活性化を示す配列を作成した。その後、対数増殖期のヒト胎児腎臓細胞株由来パッケージング細胞PLATEトランスフェクション試薬（FuGENE6、Promega社）を用いて遺伝子導入用ベクターを導入した。遺伝子導入後のPLATEの培養上清には遺伝子導入用ウイルス粒子が含まれているため、回収し遺伝子導入用培地とした。RetroNectinでコーティングしたプレートへ遺伝子導入用培地を加えてインキュベーションし、ウイルス粒子をプレートに付着させた。その後、対数増殖期にあるマウスpro-B細胞株Ba/F3をプレートへ播種しウイルスに感染させ、PDGFR β もしくはKIT依存的に増殖する細胞を作製した。

【0282】

2. 被験物質の調製

被験物質はジメチルスルホキシド（DMSO）で10 mMに調製し、0.0001～3 mMの濃度になるようにDMSOでそれぞれ希釈した。さらに蒸留水で100倍希釈した。

【0283】

3. TEL-PDGFR β 、TEL-KIT発現細胞増殖抑制作用の測定

TEL-PDGFR β 及びTEL-KIT発現細胞を96ウェルプレートに播種した翌日に、調製した被験物質溶液を終濃度が0.1～10000 nMになるよう添加した。72時間後に生細胞のミトコンドリア脱水素酵素によるテトラゾリウム塩化合物の還元で生

じるホルマザン量を指標として、生細胞数を測定した。

【 0 2 8 4 】

4. 測定結果の解析

各条件のホルマザン量を基に、陰性対照（0.1% DMSO溶液）及びBlank（培地のみ）のホルマザン量をそれぞれ0%及び100%とした時の細胞増殖抑制率を算出した。その後、SASシステム（SAS Institute Inc.）を用いて、対数用量と細胞増殖抑制率について2パラメーターロジスティックモデルによる非線形回帰分析を行い、IC₅₀値を推定した。

その結果を以下の表34～表38に示す。

【 0 2 8 5 】

10

20

30

40

50

【表 3 4】

被検化合物 (実施例化合物)	PDGFR β /BaF3 増殖阻害 (IC ₅₀)	KIT/BaF3 増殖阻害 (IC ₅₀)
1	17	480
2	3.6	200
3	1.4	620
4	26	1500
5	5.8	170
6	14	170
7	43	1900
8	9.7	650
9	22	530
10	25	660
11	13	310
12	35	800
13	17	790
14	11	330
15	3.9	330
16	130	1300
17	10	800
18	20	530
19	30	1000
20	24	900
21	60	2000
22	59	900
23	4.9	620
24	11	1200
25	50	>10000
26	9.3	460
27	8.7	1000
28	50	5800
29	7.5	290

10

20

30

40

【 0 2 8 6 】

50

【表 3 5】

被検化合物 (実施例化合物)	PDGFR β /BaF3 増殖阻害 (IC ₅₀)	KIT/BaF3 増殖阻害 (IC ₅₀)
30	22	1300
31	8.0	1000
32	17	920
33	80	880
34	8.0	540
35	17	2200
36	25	3500
37	5.1	470
38	7.3	1200
39	13	1000
40	4.6	1200
41	35	2100
42	41	7900
43	17	640
44	21	940
45	0.8	92
46	17	410
47	75	7000
48	16	650
57	440	6900
58	110	1800
59	27	500
60	5.9	410
61	18	840
62	1.7	87
63	0.8	240
64	5.9	230
65	14	270

10

20

30

40

【 0 2 8 7 】

50

【表 3 6】

被検化合物 (実施例化合物)	PDGFR β /BaF3 増殖阻害 (IC ₅₀)	KIT/BaF3 増殖阻害 (IC ₅₀)
66	2.5	100
67	5.2	300
68	16	2000
69	5.8	330
70	1.8	300
71	6.0	570
75	4.5	300
77	79	600
78	27	570
79	46	2000
80	80	>10000
81	140	3300
84	50	500
85	19	4600
86	42	1700
87	27	9900
88	43	6000
89	20	610
90	35	8300
91	26	2700
92	20	1400
93	45	6200
94	10	260
95	5.7	1000
96	12	310
97	20	1900
98	40	>10000
99	0.5	480

10

20

30

40

【 0 2 8 8 】

50

【表 3 7】

被検化合物 (実施例化合物)	PDGFR β /BaF3 増殖阻害 (IC ₅₀)	KIT/BaF3 増殖阻害 (IC ₅₀)
100	17	8900
101	56	9000
102	2.0	620
103	4.1	2500
104	3.4	3400
105	4.7	920
106	2.1	1300
107	19	1200
108	2.3	300
112	1.3	250
113	0.2	700
114	2.7	960
115	1.4	1700
146	22	730
147	5.6	100
148	2.4	170
149	58	670
152	100	>10000
153	27	7000
154	230	>10000
155	69	10000
156	22	>10000
158	41	3000
159	1.7	380
160	5.9	1200
161	4.8	>10000
162	1.1	270
163	200	2600
164	180	1400

10

20

30

40

【 0 2 8 9 】

50

【表 3 8】

被検化合物 (実施例化合物)	PDGFR β /BaF3 増殖阻害 (IC ₅₀)	KIT/BaF3 増殖阻害 (IC ₅₀)
165	9.0	2900
166	2.5	1200
168	18	4100
169	4.0	400
171	12	2400
173	4.6	700
174	50	870

10

【0290】

<試験例3 肺動脈平滑筋細胞に対する増殖抑制作用>

【0291】

1. 被験物質の調製

被験物質はジメチルスルホキシド (DMSO) で10 mMに調製し、0.003～3 mMの濃度になるようにDMSOでそれぞれ希釈した。さらに蒸留水で50倍希釈した。

20

【0292】

2. 肺動脈平滑筋細胞に対する増殖抑制作用の測定

健常人由来肺動脈平滑筋細胞を平滑筋細胞増殖培地を用いて96ウェルプレートに播種した翌日に、増殖培地を0.1% FBS培地に置き換え、さらに1日培養した。被験物質溶液をBrdU及びhuman PDGF-BB (終濃度10 ng/mL、SIGMA-Aldrich) を含む培地で10倍希釈し、細胞に等量加えることで、終濃度を3～10000 nMにした。また、human PDGF-BB陰性対照にはBrdU及び0.1% DMSO溶液を加えた。1日培養した後、抗BrdU抗体を用いて増殖細胞に取り込まれたBrdU量を測定した。

【0293】

30

3. 測定結果の解析

各条件のBrdU量を基に、陽性対照 (human PDGF-BB (+)) 及び陰性対照 (human PDGF-BB (-)) のBrdU量をそれぞれ0%及び100%とした時の細胞増殖抑制率を算出した。その後、SASシステム (SAS Institute Inc.) を用いて、対数用量と細胞増殖抑制率について2パラメーターロジスティックモデルによる非線形回帰分析を行い、IC₅₀値を推定した。

その結果を以下の表39～表46に示す。

【0294】

40

50

【表 3 9】

被検化合物 (実施例化合物)	ヒト正常 PSMC 増殖抑制 (PDGF 刺激_IC ₅₀)
1	110
2	23
3	30
4	220
5	48
6	23
7	150
8	110
9	46
10	140
11	49
12	65
13	100
14	48
15	18
16	81
17	130
18	47
19	81
20	77
21	140
22	100
23	64
24	110
25	230
26	25
27	70
28	280

10

20

30

40

【 0 2 9 5】

50

【表 4 0】

被検化合物 (実施例化合物)	ヒト正常 PASMC 増殖抑制 (PDGF 刺激_IC ₅₀)
29	130
30	52
31	100
32	190
33	67
34	130
35	320
36	92
37	46
38	210
39	150
40	75
41	210
42	95
43	72
44	140
45	56
46	370
47	350
48	310
49	250
50	270
51	180
52	420
53	71
54	340
55	69
56	240

10

20

30

40

【 0 2 9 6】

50

【表 4 1】

被検化合物 (実施例化合物)	ヒト正常 PSMC 増殖抑制 (PDGF 刺激_IC ₅₀)
57	420
58	57
59	93
60	26
61	18
62	34
63	10
64	92
65	60
66	30
67	120
68	72
69	61
70	50
71	43
72	70
73	80
74	18
75	13
76	27
78	150
79	170
80	280
81	110
82	72
83	48
84	160
85	130
86	280

10

20

30

40

【 0 2 9 7 】

50

【表 4 2】

被検化合物 (実施例化合物)	ヒト正常 PSMC 増殖抑制 (PDGF 刺激_IC ₅₀)
87	350
88	210
89	190
90	360
91	150
92	66
93	260
94	90
95	96
96	72
97	160
98	160
99	27
100	71
101	71
102	30
103	40
104	38
105	28
106	140
107	110
108	85
109	170
110	240
111	380
112	26
113	51
114	190

10

20

30

40

【 0 2 9 8 】

50

【表 4 3】

被検化合物 (実施例化合物)	ヒト正常 PASM C 増殖抑制 (PDGF 刺激 IC ₅₀)
115	290
116	120
117	230
118	140
119	93
120	34
121	300
122	300
123	290
124	25
125	30
126	64
127	45
128	79
129	20
130	53
131	340
132	73
133	110
134	60
135	390
136	150
137	60
138	51
139	100
140	43
141	190
142	130

10

20

30

40

【 0 2 9 9 】

50

【表 4 4】

被検化合物 (実施例化合物)	ヒト正常 PASM C 増殖抑制 (PDGF 刺激_IC ₅₀)
143	90
144	39
145	47
146	44
147	52
148	110
149	150
150	300
151	250
152	82
153	62
154	98
155	160
156	79
157	52
158	22
159	21
160	44
161	110
162	36
163	150
164	110
165	46
166	65
167	210
168	110
169	43
170	130

10

20

30

40

【 0 3 0 0 】

50

【表 4 5】

被検化合物 (実施例化合物)	ヒト正常 PSMC 増殖抑制 (PDGF 刺激_IC ₅₀)
177	11
178	44
179	20
180	32
181	500
182	190
183	24
184	82
185	28
186	220
187	20
188	60
189	90
190	110
191	29
192	24
193	18
194	74
195	26
196	31
197	110
198	39
199	70
200	120
201	120
202	33
203	200
204	52
205	160

10

20

30

40

【 0 3 0 1】

【表 4 6】

被検化合物 (実施例化合物)	ヒト正常 PSMC 増殖抑制 (PDGF 刺激_IC ₅₀)
206	92
207	99

【 0 3 0 2】

50

<試験例 4 赤芽球系コロニー形成抑制作用>

【0303】

1. 被験物質の調製

被験物質はジメチルスルホキシド (DMSO) で 10 mM に調製し、0.1 ~ 3 mM の濃度になるように DMSO でそれぞれ希釈し、終濃度の 1000 倍被検物質溶液を調製した。

【0304】

2. 赤芽球系コロニーの形成抑制作用の測定

ヒト骨髄 CD34 陽性造血幹細胞を解凍し、MethoCult 培地に細胞を懸濁し、被験物質溶液を終濃度が 0.1 ~ 10 μ M になるよう添加した。35 mm ディッシュに細胞を播種し、14 日間培養した。顕微鏡下で赤芽球系前駆細胞由来細胞コロニーの数を計測した。

【0305】

3. 測定結果の解析

各条件のコロニー数を基に、陰性対照 (0.1% DMSO 溶液) を 100% とした時のコロニー形成抑制率を算出し、SAS システム (SAS Institute Inc.) を用いて、対数用量とコロニー形成抑制率について 2 パラメーターロジスティックモデルによる非線形回帰分析を行い、IC₅₀ 値を推定した。その結果を以下の表 47 に示す。

【0306】

10

20

30

40

50

【表 4 7】

被検化合物 (実施例化合物)	赤芽球系コロニー 形成抑制率(IC ₅₀)
1	3000
2	890
3	>3000
5	470
6	250
7	5500
8	2800
14	360
16	6700
17	1800
20	3200
24	3000
29	>3000
61	>3000
62	180
65	2000
68	5000
71	2000
75	600
85	>10000
95	1900
105	1400
109	2000
110	3200
112	1200
113	4500
114	7500
147	320
148	1000
159	>10000
169	530

10

20

30

40

【0307】

製剤例

以下に示す製剤例は例示に過ぎないものであり、発明の範囲を何ら限定することを意図するものではない。

製剤例 1 錠剤（内服錠）

処方 1 錠 80mg 中

実施例 1 の本発明化合物	5 . 0mg
トウモロコシ澱粉	46 . 6mg
結晶セルロース	24 . 0mg

50

メチルセルロース 4 . 0 m g

ステアリン酸マグネシウム 0 . 4 m g

この割合の混合末を通常の方法により打錠成形し内服錠とする。

【産業上の利用可能性】

【 0 3 0 8 】

本発明化合物は P D G F 受容体キナーゼ阻害活性を有していることから、呼吸器疾患、がん、平滑筋増殖性疾患、血管増殖性疾患、自己免疫性/炎症性疾患、代謝性疾患、血管閉塞性疾患等々の治療剤として有用である。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

C 0 7 D 213/75 (2006.01)
 C 0 7 D 213/82 (2006.01)
 C 0 7 D 215/12 (2006.01)
 C 0 7 D 239/84 (2006.01)
 C 0 7 D 241/12 (2006.01)
 C 0 7 D 241/14 (2006.01)
 C 0 7 D 241/20 (2006.01)
 C 0 7 D 263/34 (2006.01)
 C 0 7 D 277/56 (2006.01)
 C 0 7 D 401/04 (2006.01)
 C 0 7 D 401/12 (2006.01)
 C 0 7 D 403/04 (2006.01)
 C 0 7 D 407/12 (2006.01)
 C 0 7 D 409/04 (2006.01)
 C 0 7 D 413/04 (2006.01)
 C 0 7 D 471/04 (2006.01)
 C 0 7 D 487/04 (2006.01)
 C 0 7 D 495/04 (2006.01)
 C 0 7 D 498/04 (2006.01)
 C 0 7 D 513/04 (2006.01)
 A 6 1 K 31/42 (2006.01)
 A 6 1 K 31/426 (2006.01)
 A 6 1 K 31/429 (2006.01)
 A 6 1 K 31/435 (2006.01)
 A 6 1 K 31/437 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4427 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4433 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4436 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4439 (2006.01)
 A 6 1 K 31/444 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4545 (2006.01)
 A 6 1 K 31/496 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4965 (2006.01)
 A 6 1 K 31/497 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4985 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5025 (2006.01)
 A 6 1 K 31/506 (2006.01)
 A 6 1 K 31/517 (2006.01)
 A 6 1 K 31/519 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5377 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5383 (2006.01)
 A 6 1 P 9/10 (2006.01)
 A 6 1 P 9/12 (2006.01)
 A 6 1 P 11/00 (2006.01)
 A 6 1 P 11/06 (2006.01)
 A 6 1 P 17/00 (2006.01)
 A 6 1 P 27/02 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 35/02 (2006.01)

F I

C 0 7 D 213/75
 C 0 7 D 213/82
 C 0 7 D 215/12
 C 0 7 D 239/84
 C 0 7 D 241/12
 C 0 7 D 241/14
 C 0 7 D 241/20
 C 0 7 D 263/34
 C 0 7 D 277/56
 C 0 7 D 401/04
 C 0 7 D 401/12
 C 0 7 D 403/04
 C 0 7 D 407/12
 C 0 7 D 409/04
 C 0 7 D 413/04
 C 0 7 D 471/04 1 0 6 A
 C 0 7 D 471/04 1 0 6 C
 C 0 7 D 471/04 1 1 6
 C 0 7 D 487/04 1 4 2
 C 0 7 D 487/04 1 4 4
 C 0 7 D 495/04 1 0 5 A
 C 0 7 D 498/04 1 1 1
 C 0 7 D 513/04 3 0 1
 A 6 1 K 31/42
 A 6 1 K 31/426
 A 6 1 K 31/429
 A 6 1 K 31/435
 A 6 1 K 31/437
 A 6 1 K 31/4427
 A 6 1 K 31/4433
 A 6 1 K 31/4436
 A 6 1 K 31/4439
 A 6 1 K 31/444
 A 6 1 K 31/4545
 A 6 1 K 31/496
 A 6 1 K 31/4965
 A 6 1 K 31/497
 A 6 1 K 31/4985
 A 6 1 K 31/5025
 A 6 1 K 31/506
 A 6 1 K 31/517
 A 6 1 K 31/519
 A 6 1 K 31/5377
 A 6 1 K 31/5383
 A 6 1 P 9/10
 A 6 1 P 9/10 1 0 1
 A 6 1 P 9/12
 A 6 1 P 11/00
 A 6 1 P 11/06

C S P

(51)国際特許分類

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

F I

A 6 1 P 17/00
 A 6 1 P 27/02
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 35/02
 A 6 1 P 43/00 1 1 1

(72)発明者 田中 徹

京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地 日本新薬株式会社内

(72)発明者 倉本 和也

京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地 日本新薬株式会社内

(72)発明者 古杉 圭司

京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地 日本新薬株式会社内

(72)発明者 淵上 千晶

京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地 日本新薬株式会社内

審査官 神谷 昌克

(56)参考文献

国際公開第2013/033620 (WO, A1)

国際公開第2013/030802 (WO, A1)

国際公開第2004/089286 (WO, A1)

国際公開第2005/019220 (WO, A1)

国際公開第2005/080393 (WO, A1)

国際公開第2011/090738 (WO, A1)

Database REGISTRY, 2017年, RN 2069836-28-6, Retrieved from STN international [online]; retrieved on 21 January 2021

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

A 6 1 K

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)