(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第6932771号
(P6932771)
(45)発行日　令和3年9月8日(2021.9.8)　(24)登録日　令和3年8月20日(2021.8.20)

(51)Int.Cl.		F I		
C07D 401/04	(2006.01)	C07D	401/04	CSP
A61P 37/08	(2006.01)	A61P	37/08	
A61P 37/02	(2006.01)	A61P	37/02	
A61P 19/02	(2006.01)	A61P	19/02	
A61P 29/00	(2006.01)	A61P	29/00	101

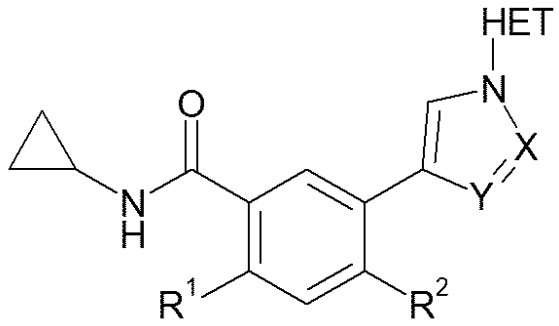
請求項の数 19　(全 136 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2019-514289(P2019-514289)
(86)(22)出願日　平成29年9月6日(2017.9.6)
(65)公表番号　特表2019-529413(P2019-529413A)
(43)公表日　令和1年10月17日(2019.10.17)
(86)国際出願番号　PCT/US2017/050200
(87)国際公開番号　WO2018/052773
(87)国際公開日　平成30年3月22日(2018.3.22)
審査請求日　令和2年9月7日(2020.9.7)
(31)優先権主張番号　62/394,780
(32)優先日　平成28年9月15日(2016.9.15)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者　503385923
ベーリンガー　インゲルハイム　インターナショナル　ゲゼルシャフト　ミット　ベシュレンクテル　ハフツング
ドイツ連邦共和国　５５２１６　インゲルハイム　アム　ライン　ビンガー　シュトラーセ　１７３
(74)代理人　100094569
弁理士　田中　伸一郎
(74)代理人　100103610
弁理士　▲吉▼田　和彦
(74)代理人　100109070
弁理士　須田　洋之
(74)代理人　100119013
弁理士　山崎　一夫
最終頁に続く

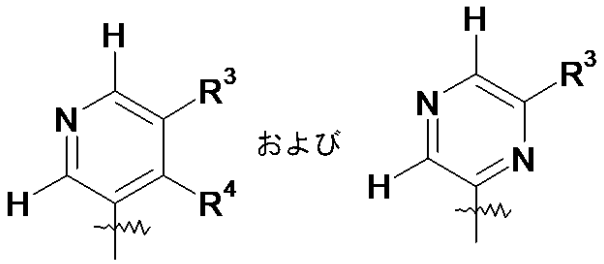
(54)【発明の名称】ＲＩＰＫ２の阻害剤としてのピリジンおよびピラジン化合物

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）
【化１】



Ｉ
の化合物、
またはその薬学的に許容される塩。
（式中、
ＨＥＴは

【化２】



から選択され；
ＸはＮであり、かつＹはＣＨであり；または
ＸはＣＨであり、かつＹはＮであり；
R^1は水素またはＦであり；
R^2はC_{1-3}アルキル、Ｃｌ またはＦであり；
R^3およびR^4は、それぞれ独立して、
（ａ）－Ｈ、
（ｂ）－ＯR^5、
（ｃ）－Ｏ－C_{1-6}アルキル－Ｏ－C_{1-3}アルキル
（ｄ）－Ｏ－C_{3-6}シクロアルキル、
（ｅ）－Ｃ（Ｏ）R^5、
（ｆ）１～３個の－ＯＨ、フッ素、オキソで置換されていてもよいヘテロシクリル、C_{3-6}シクロアルキル、－CO_2R^5、－Ｏ－C_{1-6}アルキル、アリール、－Ｎ（R^5）（R^6）、ＣＮまたは－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^5）（R^6）、で置換されていてもよい、C_{1-6}アルキル、
（ｇ）１～３個の－ＯＨ、１～３個のフッ素、C_{1-6}アルキル、－OC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキル－OC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキル－ＯＨ、CF_3、ＣＮ、$-OC_{3-6}$シクロアルキル、－CO_2H、－CO_2R^5、C_{3-6}シクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-6}ヘテロシクリル、Ｎ（R^5）（R^6）、または－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^5）（R^6）、で置換されていてもよい、C_{3-6}シクロアルキル、
（ｈ）－CO_2R^5、
（ｉ）－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^5）（R^6）、
（ｊ）－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（R^5）（R^6）、
（ｋ）－Ｓ（Ｏ）$_n$－R^5
（ｌ）－Ｎ（R^5）（R^6）、ハロゲン、－C_{1-6}アルキル、－Ｏ－C_{1-6}アルキル、および－C_{1-6}アルキル－ハロゲンから選択される１～３個の基で置換されていてもよい、Ｎ、ＳまたはＯを含む４～１０員単環式、二環式またはスピロ環式ヘテロシクリル基、
（ｍ）アリール、
（ｎ）－Ｎ（R^5）（R^6）、
（ｏ）ハロゲン
から選択され；
R^5およびR^6はそれぞれ独立して－Ｈ、－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロシクリル、４～６員ヘテロシクリル（式中、複素環は、－（C_1－C_6）アルキル、－Ｏ－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}アルキル－ハロゲン、－（C_1－C_6）シクロアルキル、ハロゲン、アシル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル－（C_1－C_6）アルキル、ヘテロシクリル－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、ヘテロシクリル－ＯＨ、ヘテロシクリル－Ｃ（Ｏ）－Ｍｅ、ヘテロシクリル－Ｃ（Ｏ）－Ｏ（C_1－C_3）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロシクリル、－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロシクリル－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－Ｏ－Ｈ、－（C_1－C_6）アルキル－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－、C_{3-6}シクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－シクロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル－（C_1－C_6）アルキル、C_{3-6}シクロアルキル－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、およびC_{3-6}シクロアルキル－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－ＯＨ、から選択される１～３個の置換基で置換されて

いてもよく）、アシル、C_{3-6}シクロアルキル－C（O）－C_{1-3}アルキル、－C（O）－C_{1-3}アルキル－O－Me、－C（O）－C_{1-3}アルキル、－C（O）－C_{3-6}シクロアルキル；－（C_1－C_3）－OHで一置換または二置換されていてもよい－C（O）－NH－C_1－C_3アルキル、－C（O）－NH－C_1－C_3アルキル、又は－C（O）－NH－C_3－C_6シクロアルキル、－C（O）－NH－C_3－C_6ヘテロシクリル、－C（O）－アリール、－C（O）－ヘテロアリール－S（O）n－C_1－C_3－アルキル、および－OH、O－（C_1－C_3）－アルキル、C_{3-6}シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、－NH－C_{1-3}アルキル、または－N－（C_{1-3}－アルキル）$_2$で置換されていてもよい－（C_1－C_6）アルキルから選択され；または

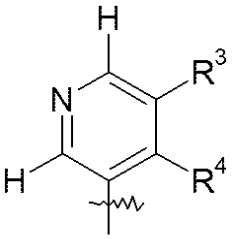
R^5およびR^6は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、メチルで置換されていてもよい５～６員の複素環を形成し；

ｎは０、１、または２である）

【請求項２】

ＨＥＴが

【化３】



であり；

XがNであり、かつYがCHであり；

R^1が水素またはFであり；

R^2がC_{1-3}アルキル、ＣｌまたはＦであり；

R^3およびR^4が、それぞれ独立して、

（ａ）－Ｈ、

（ｂ）－ＯR^5、

（ｃ）－Ｏ－C_{1-6}アルキル－Ｏ－C_{1-3}アルキル

（ｄ）－Ｏ－C_{3-6}シクロアルキル、

（ｅ）－Ｃ（Ｏ）R^5、

（ｆ）１～３個の－ＯＨ、フッ素、オキソで置換されていてもよいヘテロシクリル、C_{3-6}シクロアルキル、－CO_2R^5、－Ｏ－C_{1-6}アルキル、アリール、－Ｎ（R^5）（R^6）、ＣＮまたは－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^5）（R^6）、で置換されていてもよい、C_{1-6}アルキル、

（ｇ）１～３個の－ＯＨ、１～３個のフッ素、C_{1-6}アルキル、－OC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキル－OC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキル－ＯＨ、CF_3、ＣＮ、$-OC_{3-6}$シクロアルキル、－CO_2H、－CO_2R^5、C_{3-6}シクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-6}ヘテロシクリル、Ｎ（R^5）（R^6）、または－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^5）（R^6）、で置換されていてもよい、C_{3-6}シクロアルキル、

（ｈ）－CO_2R^5、

（ｉ）－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^5）（R^6）、

（ｊ）－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（R^5）（R^6）、

（ｋ）－Ｓ（Ｏ）$_n$－R^5

（ｌ）Ｎ、ＳまたはＯを含む４～１０員単環式、二環式またはスピロ環式ヘテロシクリル基、

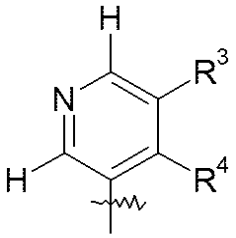
（ｍ）アリール、

（ｎ）－Ｎ（R^5）（R^6）、

（ｏ）ハロゲン

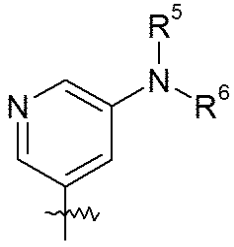
から選択され；

R^5およびR^6がそれぞれ独立して－Ｈ、４～６員ヘテロシクリル（式中、複素環は、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）シクロアルキル、ハロゲン、アシル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル－（C_1－C_6）アルキル、ヘテロシクリル－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、ヘテロシクリル－ＯＨ、ヘテロシクリル－Ｃ（Ｏ）－Ｍｅ、ヘテロシクリル－Ｃ（Ｏ）－Ｏ（C_1－C_3）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロシクリル、－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロシクリル－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－Ｏ－Ｈ、－（C_1－C_6）アルキル－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－、C_{3-6}シクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－シクロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル－（C_1－C_6）アルキル、C_{3-6}シクロアルキル－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、およびC_{3-6}シクロアルキル－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－ＯＨ、から選択される１～３個の置換基で置換されていてもよく）、アシル、C_{3-6}シクロアルキル－Ｃ（Ｏ）－C_{1-3}アルキル、－Ｃ（Ｏ）－C_{1-3}アルキル－Ｏ－Ｍｅ、－Ｃ（Ｏ）－C_{1-3}アルキル、－Ｃ（Ｏ）－C_{3-6}シクロアルキル；－（C_1－C_3）－ＯＨで一置換または二置換されていてもよい－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－C_1－C_3アルキル、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－C_1－C_3アルキル、又は－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－C_3－C_6シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－C_3－C_6ヘテロシクリル、－Ｃ（Ｏ）－アリール、－Ｃ（Ｏ）－ヘテロアリール－Ｓ（Ｏ）ｎ－C_1－C_3－アルキル、および－ＯＨ、Ｏ－（C_1－C_3）－アルキル、C_{3-6}シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、－ＮＨ－C_{1-3}アルキル、または－Ｎ－（C_{1-3}－アルキル）$_2$で置換されていてもよい－（C_1－C_6）アルキルから選択され；または
R^5およびR^6が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、メチルで置換されていてもよい５～６員の複素環を形成し；
ｎが１、または２である、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項３】
ＨＥＴが
【化４】



であり；
ＸがＮであり、かつＹがＣＨであり；
R^1が、ＨまたはＦから選択され；
R^2が、メチルおよびＣｌから選択され；
R^3が、
（ａ）－Ｈ、
（ｂ）－ＯR^5、
（ｃ）－Ｏ－C_{1-6}アルキル－Ｏ－C_{1-3}アルキル
（ｄ）－Ｏ－C_{3-6}シクロアルキル、
（ｅ）－Ｃ（Ｏ）R^5、
（ｆ）１～３個の－ＯＨ、フッ素、オキソで置換されていてもよいヘテロシクリル、C_{3-6}シクロアルキル、－CO_2R^5、－Ｏ－C_{1-6}アルキル、アリール、－Ｎ（R^5）（R^6）、ＣＮまたは－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^5）（R^6）、で置換されていてもよい、C_{1-6}アルキル、
（ｇ）１～３個の－ＯＨ、１～３個のフッ素、C_{1-6}アルキル、－ＯC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキル－ＯC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキル－ＯＨ、CF_3、ＣＮ、$_-OC_{3-6}$シクロアルキル、－CO_2H、－CO_2R^5、C_{3-6}シクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-6}ヘテロシクリル、Ｎ（R^5）（R^6）、または－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^5）（R^6）、で置換されていてもよい、C_{3-6}シクロアルキル、

（ｈ）－ＣＯ$_2$Ｒ^5、
（ｉ）－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^5）（Ｒ^6）、
（ｊ）－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ^5）（Ｒ^6）、
（ｋ）－Ｓ（Ｏ）$_n$－Ｒ^5
（ｌ）Ｎ、ＳまたはＯを含む４～１０員単環式、二環式またはスピロ環式ヘテロシクリル基、
（ｍ）アリール、
（ｎ）－Ｎ（Ｒ^5）（Ｒ^6）、
（ｏ）ハロゲン
から選択され；
Ｒ^{4}がＨであり；
Ｒ^{5}およびＲ^{6}がそれぞれ独立して－Ｈ、４～６員ヘテロシクリル（式中、複素環は、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）シクロアルキル、ハロゲン、アシル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、ヘテロシクリル－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、ヘテロシクリル－ＯＨ、ヘテロシクリル－Ｃ（Ｏ）－Ｍｅ、ヘテロシクリル－Ｃ（Ｏ）－Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ヘテロシクリル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ヘテロシクリル－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｏ－Ｈ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－シクロアルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、およびＣ$_{3-6}$シクロアルキル－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＯＨ、から選択される１～３個の置換基で置換されていてもよく）、アシル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1-3}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1-3}$アルキル－Ｏ－Ｍｅ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1-3}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル；－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－ＯＨで一置換または二置換されていてもよい－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル、又は－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－Ｃ$_3$－Ｃ$_6$ヘテロシクリル、－Ｃ（Ｏ）－アリール、－Ｃ（Ｏ）－ヘテロアリール－Ｓ（Ｏ）ｎ－Ｃ$_1$－Ｃ$_3$－アルキル、および－ＯＨ、Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、－ＮＨ－Ｃ$_{1-3}$アルキル、または－Ｎ－（Ｃ$_{1-3}$－アルキル）$_2$で置換されていてもよい－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルから選択され；または
Ｒ^{5}およびＲ^{6}が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、メチルで置換されていてもよい５～６員の複素環を形成し；
ｎが２である、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項４】
ＨＥＴが
【化５】



であり；
Ｒ^{5}およびＲ^{6}がそれぞれ独立して－Ｈ、４～６員ヘテロシクリル（式中、複素環は、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）シクロアルキル、ハロゲン、アシル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、ヘテロシクリル－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、ヘテロシクリル－ＯＨ、ヘテロシクリル－Ｃ（Ｏ）－Ｍｅ、ヘテロシクリル－Ｃ（Ｏ）－Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ヘテロシクリル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ヘテロシクリル－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｏ－Ｈ

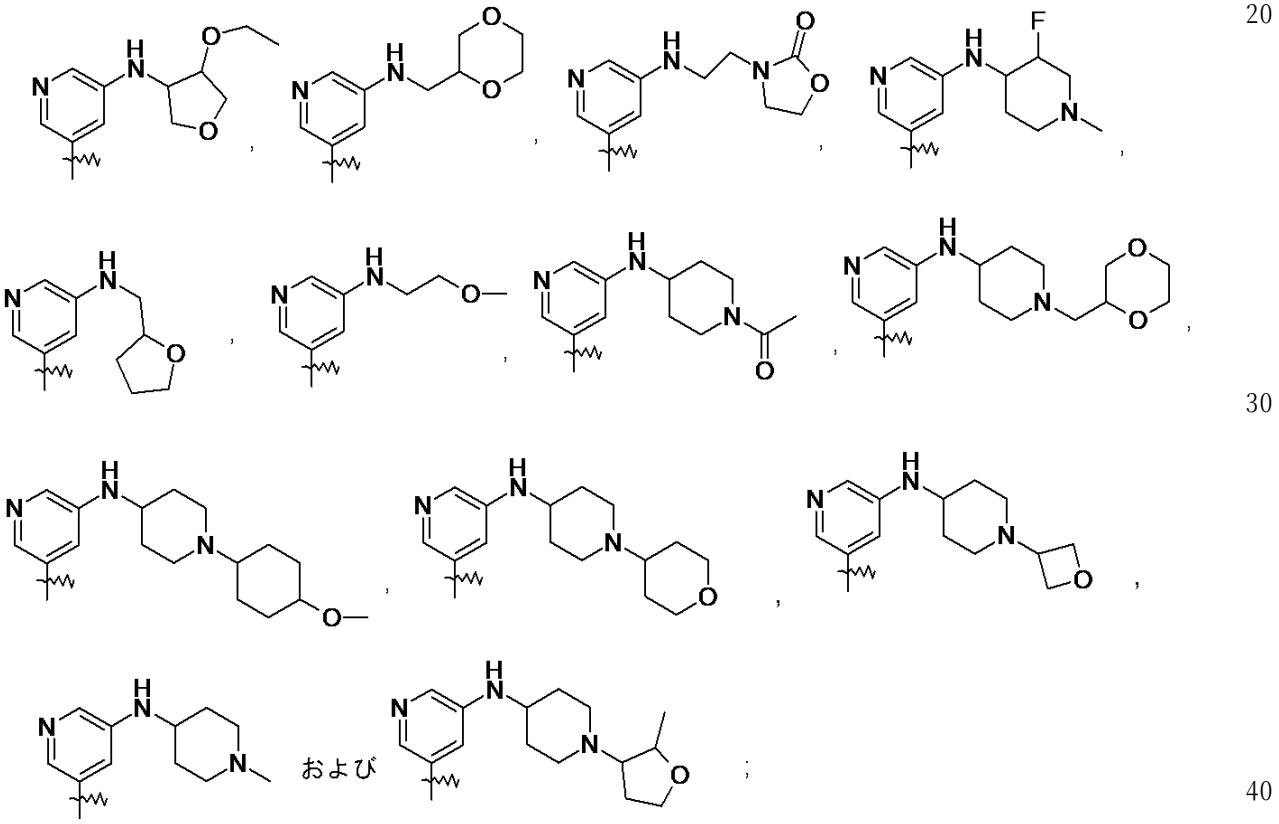
、－（C_1－C_6）アルキル－O－（C_1－C_6）アルキル－、C_{3-6}シクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－シクロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル－（C_1－C_6）アルキル、C_{3-6}シクロアルキル－O－（C_1－C_6）アルキル、およびC_{3-6}シクロアルキル－O－（C_1－C_6）アルキル－OH、から選択される１～３個の置換基で置換されていてもよく）、アシル、C_{3-6}シクロアルキル－C（O）－C_{1-3}アルキル、－C（O）－C_{1-3}アルキル－O－Me、－C（O）－C_{1-3}アルキル、－C（O）－C_{3-6}シクロアルキル；－（C_1－C_3）－OHで一置換または二置換されていてもよい－C（O）－NH－C_1－C_3アルキル、－C（O）－NH－C_1－C_3アルキル、又は－C（O）－NH－C_3－C_6シクロアルキル、－C（O）－NH－C_3－C_6ヘテロシクリル、－C（O）－アリール、－C（O）－ヘテロアリール－S（O）$_2$－C_1－C_3－アルキル、および－OH、O－（C_1－C_3）－アルキル、C_{3-6}シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、－NH－C_{1-3}アルキル、または－N－（C_{1-3}－アルキル）$_2$で置換されていてもよい－（C_1－C_6）アルキルから選択され；または

R^5およびR^6が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、メチルで置換されていてもよい５～６員の複素環を形成する、請求項３に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項５】

ＨＥＴが、

【化６】



から選択され；

XがNであり、かつYがCHであり；

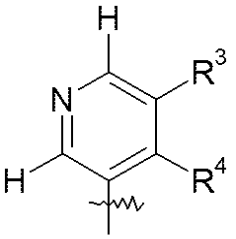
R^1が、HまたはFから選択され；

R^2が、メチルおよびＣｌから選択される、請求項３に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項６】

ＨＥＴが

【化７】



であり；
ＸがＣＨであり；
ＹがＮであり；
R^1が、ＨまたはＦから選択され；
R^2が、メチルおよびＣｌから選択され；
R^3が、
（ａ）－Ｈ、
（ｂ）－ＯR^5、
（ｃ）－Ｏ－C_{1-6}アルキル－Ｏ－C_{1-3}アルキル
（ｄ）－Ｏ－C_{3-6}シクロアルキル、
（ｅ）－Ｃ（Ｏ）R^5、
（ｆ）１～３個の－ＯＨ、フッ素、オキソで置換されていてもよいヘテロシクリル、C_{3-6}シクロアルキル、－CO_2R^5、－Ｏ－C_{1-6}アルキル、アリール、－Ｎ（R^5）（R^6）、ＣＮまたは－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^5）（R^6）、で置換されていてもよい、C_{1-6}アルキル、
（ｇ）１～３個の－ＯＨ、１～３個のフッ素、C_{1-6}アルキル、－ＯC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキル－ＯC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキル－ＯＨ、CF_3、ＣＮ、$_-OC_{3-6}$シクロアルキル、－CO_2Ｈ、－CO_2R^5、C_{3-6}シクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-6}ヘテロシクリル、Ｎ（R^5）（R^6）、または－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^5）（R^6）、で置換されていてもよい、C_{3-6}シクロアルキル、
（ｈ）－CO_2R^5、
（ｉ）－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^5）（R^6）、
（ｊ）－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（R^5）（R^6）、
（ｋ）－Ｓ（Ｏ）$_n$－R^5
（ｌ）Ｎ、ＳまたはＯを含む４～１０員単環式、二環式またはスピロ環式ヘテロシクリル基、
（ｍ）アリール、
（ｎ）－Ｎ（R^5）（R^6）、
（ｏ）ハロゲン
から選択され；
R^4がＨであり；
R^5およびR^6がそれぞれ独立して－Ｈ、４～６員ヘテロシクリル（式中、複素環は、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）シクロアルキル、ハロゲン、アシル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル－（C_1－C_6）アルキル、ヘテロシクリル－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、ヘテロシクリル－ＯＨ、ヘテロシクリル－Ｃ（Ｏ）－Ｍｅ、ヘテロシクリル－Ｃ（Ｏ）－Ｏ（C_1－C_3）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロシクリル、－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロシクリル－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－Ｏ－Ｈ、－（C_1－C_6）アルキル－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－、C_{3-6}シクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－シクロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル－（C_1－C_6）アルキル、C_{3-6}シクロアルキル－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、およびC_{3-6}シクロアルキル－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－ＯＨ、から選択される１～３個の置換基で置換されていてもよく）、アシル、C_{3-6}シクロアルキル－Ｃ（Ｏ）－C_{1-3}アルキル、－Ｃ（Ｏ）－C_{1-3}アルキル－Ｏ－Ｍｅ、－Ｃ（Ｏ）－C_{1-3}アルキル、－Ｃ（Ｏ）－C_{3-6}シクロアルキル；－（Ｃ

$_1$－Ｃ$_3$）－ＯＨで一置換または二置換されていてもよい－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル、又は－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－Ｃ$_3$－Ｃ$_6$ヘテロシクリル、－Ｃ（Ｏ）－アリール、－Ｃ（Ｏ）－ヘテロアリール－Ｓ（Ｏ）ｎ－Ｃ$_1$－Ｃ$_3$－アルキル、および－ＯＨ、Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、－ＮＨ－Ｃ$_{1-3}$アルキル、または－Ｎ－（Ｃ$_{1-3}$－アルキル）$_2$で置換されていてもよい－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルから選択され；または

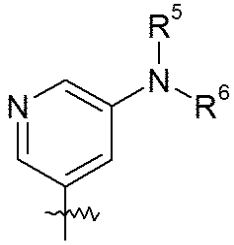
Ｒ^{5}およびＲ^{6}が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、メチルで置換されていてもよい５～６員の複素環を形成し；

ｎが２である、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項７】

ＨＥＴが

【化８】



であり；

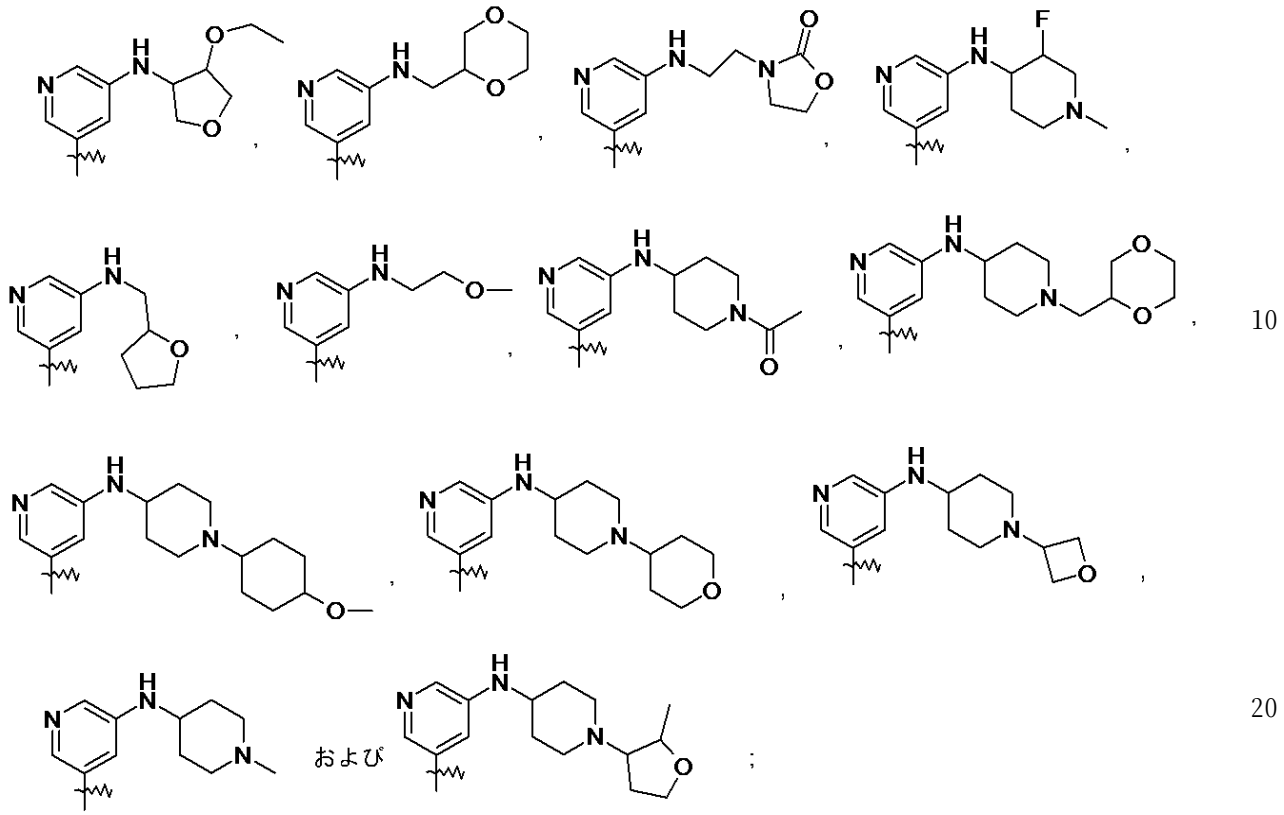
Ｒ^{5}およびＲ^{6}がそれぞれ独立して－Ｈ、４～６員ヘテロシクリル（式中、複素環は、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）シクロアルキル、ハロゲン、アシル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、ヘテロシクリル－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、ヘテロシクリル－ＯＨ、ヘテロシクリル－Ｃ（Ｏ）－Ｍｅ、ヘテロシクリル－Ｃ（Ｏ）－Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ヘテロシクリル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ヘテロシクリル－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｏ－Ｈ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－シクロアルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、およびＣ$_{3-6}$シクロアルキル－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＯＨ、から選択される１～３個の置換基で置換されていてもよく）、アシル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1-3}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1-3}$アルキル－Ｏ－Ｍｅ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1-3}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル；－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－ＯＨで一置換または二置換されていてもよい－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル、又は－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－Ｃ$_3$－Ｃ$_6$ヘテロシクリル、－Ｃ（Ｏ）－アリール、－Ｃ（Ｏ）－ヘテロアリール－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｃ$_1$－Ｃ$_3$－アルキル、および－ＯＨ、Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、－ＮＨ－Ｃ$_{1-3}$アルキル、または－Ｎ－（Ｃ$_{1-3}$－アルキル）$_2$で置換されていてもよい－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルから選択され；または

Ｒ^{5}およびＲ^{6}が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、メチルで置換されていてもよい５～６員の複素環を形成する、請求項６に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

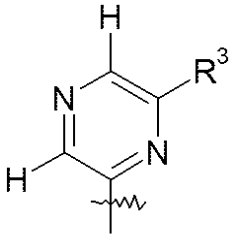
【請求項８】

ＨＥＴが、

【化９】

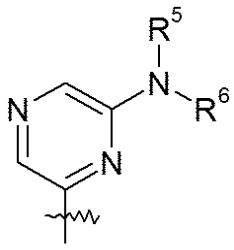


から選択され；
ＸがＮであり、かつＹがＣＨであり；
Ｒ[1]がＦであり；
Ｒ[2]がメチルである、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項９】
ＨＥＴが
【化１０】



であり；
ＸがＮであり；
ＹがＣＨであり；
Ｒ[1]が、ＨまたはＦから選択され；
Ｒ[2]が、メチルおよびＣｌから選択され；
Ｒ[3]が、
（ａ）－Ｈ、
（ｂ）－ＯＲ[5]、
（ｃ）－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｏ－Ｃ$_{1-3}$アルキル
（ｄ）－Ｏ－Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、
（ｅ）－Ｃ（Ｏ）Ｒ[5]、
（ｆ）１～３個の－ＯＨ、フッ素、オキソで置換されていてもよいヘテロシクリル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、－ＣＯ$_2$Ｒ[5]、－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、アリール、－Ｎ（Ｒ[5]）（Ｒ[6]）、

ＣＮまたは－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^5）（R^6）、で置換されていてもよい、C_{1-6}アルキル、
（ｇ）１～３個の－ＯＨ、１～３個のフッ素、C_{1-6}アルキル、－OC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキル－OC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキル－ＯＨ、CF_3、ＣＮ、$-OC_{3-6}$シクロアルキル、－CO_2H、－CO_2R^5、C_{3-6}シクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-6}ヘテロシクリル、Ｎ（R^5）（R^6）、または－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^5）（R^6）、で置換されていてもよい、C_{3-6}シクロアルキル、
（ｈ）－CO_2R^5、
（ｉ）－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^5）（R^6）、
（ｊ）－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（R^5）（R^6）、
（ｋ）－Ｓ（Ｏ）$_n$－R^5
（ｌ）Ｎ、ＳまたはＯを含む４～１０員単環式、二環式またはスピロ環式ヘテロシクリル基、
（ｍ）アリール、
（ｎ）－Ｎ（R^5）（R^6）、
（ｏ）ハロゲン
から選択され；
R^5およびR^6がそれぞれ独立して－Ｈ、４～６員ヘテロシクリル（式中、複素環は、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）シクロアルキル、ハロゲン、アシル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル－（C_1－C_6）アルキル、ヘテロシクリル－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、ヘテロシクリル－ＯＨ、ヘテロシクリル－Ｃ（Ｏ）－Ｍｅ、ヘテロシクリル－Ｃ（Ｏ）－Ｏ（C_1－C_3）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロシクリル、－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロシクリル－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－Ｏ－Ｈ、－（C_1－C_6）アルキル－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－、C_{3-6}シクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－シクロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル－（C_1－C_6）アルキル、C_{3-6}シクロアルキル－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、およびC_{3-6}シクロアルキル－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－ＯＨ、から選択される１～３個の置換基で置換されていてもよく）、アシル、C_{3-6}シクロアルキル－Ｃ（Ｏ）－C_{1-3}アルキル、－Ｃ（Ｏ）－C_{1-3}アルキル－Ｏ－Ｍｅ、－Ｃ（Ｏ）－C_{1-3}アルキル、－Ｃ（Ｏ）－C_{3-6}シクロアルキル；－（C_1－C_3）－ＯＨで一置換または二置換されていてもよい－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－C_1－C_3アルキル、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－C_1－C_3アルキル、又は－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－C_3－C_6シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－C_3－C_6ヘテロシクリル、－Ｃ（Ｏ）－アリール、－Ｃ（Ｏ）－ヘテロアリール－Ｓ（Ｏ）ｎ－C_1－C_3－アルキル、および－ＯＨ、Ｏ－（C_1－C_3）－アルキル、C_{3-6}シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、－ＮＨ－C_{1-3}アルキル、または－Ｎ－（C_{1-3}－アルキル）$_2$で置換されていてもよい－（C_1－C_6）アルキル
から選択され；または
R^5およびR^6が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、メチルで置換されていてもよい５～６員の複素環を形成し；
ｎが２である、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１０】
ＨＥＴが
【化１１】



であり；
R^5およびR^6がそれぞれ独立して－Ｈ、４～６員ヘテロシクリル（式中、複素環は、－（

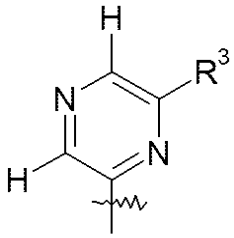
C_1-C_6）アルキル、－（C_1-C_6）シクロアルキル、ハロゲン、アシル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル－（C_1-C_6）アルキル、ヘテロシクリル－Ｏ－（C_1-C_6）アルキル、ヘテロシクリル－ＯＨ、ヘテロシクリル－Ｃ（Ｏ）－Ｍｅ、ヘテロシクリル－Ｃ（Ｏ）－Ｏ（C_1-C_3）アルキル、－（C_1-C_6）アルキル－ヘテロシクリル、－（C_1-C_6）アルキル－ヘテロシクリル－（C_1-C_6）アルキル、－（C_1-C_6）アルキル－Ｏ－Ｈ、－（C_1-C_6）アルキル－Ｏ－（C_1-C_6）アルキル－、C_{3-6}シクロアルキル、－（C_1-C_6）アルキル－シクロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル－（C_1-C_6）アルキル、C_{3-6}シクロアルキル－Ｏ－（C_1-C_6）アルキル、およびC_{3-6}シクロアルキル－Ｏ－（C_1-C_6）アルキル－ＯＨ、から選択される１～３個の置換基で置換されていてもよく）、アシル、C_{3-6}シクロアルキル－Ｃ（Ｏ）－C_{1-3}アルキル、－Ｃ（Ｏ）－C_{1-3}アルキル－Ｏ－Ｍｅ、－Ｃ（Ｏ）－C_{1-3}アルキル、－Ｃ（Ｏ）－C_{3-6}シクロアルキル；－（C_1-C_3）－ＯＨで一置換または二置換されていてもよい－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－C_1-C_3アルキル、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－C_1-C_3アルキル、又は－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－C_3-C_6シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－C_3-C_6ヘテロシクリル、－Ｃ（Ｏ）－アリール、－Ｃ（Ｏ）－ヘテロアリール－Ｓ（Ｏ）$_2$－C_1-C_3－アルキル、および－ＯＨ、Ｏ－（C_1-C_3）－アルキル、C_{3-6}シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、－ＮＨ－C_{1-3}アルキル、または－Ｎ－（C_{1-3}－アルキル）$_2$で置換されていてもよい－（C_1-C_6）アルキルから選択され；または

R^5およびR^6が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、メチルで置換されていてもよい５～６員の複素環を形成する、請求項９に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１１】

ＨＥＴが

【化１２】



であり；

ＸがＣＨであり；

ＹがＮであり；

R^1が、ＨまたはＦから選択され；

R^2が、メチルおよびＣｌから選択され；

R^3が、

（ａ）－Ｈ、

（ｂ）－ＯR^5、

（ｃ）－Ｏ－C_{1-6}アルキル－Ｏ－C_{1-3}アルキル

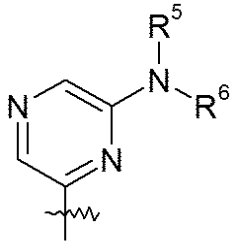
（ｄ）－Ｏ－C_{3-6}シクロアルキル、

（ｅ）－Ｃ（Ｏ）R^5、

（ｆ）１～３個の－ＯＨ、フッ素、オキソで置換されていてもよいヘテロシクリル、C_{3-6}シクロアルキル、－CO_2R^5、－Ｏ－C_{1-6}アルキル、アリール、－Ｎ（R^5）（R^6）、ＣＮまたは－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^5）（R^6）、で置換されていてもよい、C_{1-6}アルキル、

（ｇ）１～３個の－ＯＨ、１～３個のフッ素、C_{1-6}アルキル、－ＯC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキル－ＯC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキル－ＯＨ、CF_3、ＣＮ、$_-OC_{3-6}$シクロアルキル、－CO_2H、－CO_2R^5、C_{3-6}シクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-6}ヘテロシクリル、Ｎ（R^5）（R^6）、または－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^5）（R^6）、で置換されていてもよい、C_{3-6}シクロアルキル、

（ｈ）－ＣＯ$_2$Ｒ^5、
（ｉ）－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^5）（Ｒ^6）、
（ｊ）－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ^5）（Ｒ^6）、
（ｋ）－Ｓ（Ｏ）$_n$－Ｒ^5
（ｌ）Ｎ、ＳまたはＯを含む４～１０員単環式、二環式またはスピロ環式ヘテロシクリル基、
（ｍ）アリール、
（ｎ）－Ｎ（Ｒ^5）（Ｒ^6）、
（ｏ）ハロゲン
から選択され；
Ｒ^{5}およびＲ^{6}がそれぞれ独立して－Ｈ、４～６員ヘテロシクリル（式中、複素環は、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）シクロアルキル、ハロゲン、アシル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、ヘテロシクリル－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、ヘテロシクリル－ＯＨ、ヘテロシクリル－Ｃ（Ｏ）－Ｍｅ、ヘテロシクリル－Ｃ（Ｏ）－Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ヘテロシクリル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ヘテロシクリル－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｏ－Ｈ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－シクロアルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、およびＣ$_{3-6}$シクロアルキル－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＯＨ、から選択される１～３個の置換基で置換されていてもよく）、アシル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1-3}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1-3}$アルキル－Ｏ－Ｍｅ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1-3}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル；－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－ＯＨで一置換または二置換されていてもよい－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル、又は－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－Ｃ$_3$－Ｃ$_6$ヘテロシクリル、－Ｃ（Ｏ）－アリール、－Ｃ（Ｏ）－ヘテロアリール－Ｓ（Ｏ）ｎ－Ｃ$_1$－Ｃ$_3$－アルキル、および－ＯＨ、Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、－ＮＨ－Ｃ$_{1-3}$アルキル、または－Ｎ－（Ｃ$_{1-3}$－アルキル）$_2$で置換されていてもよい－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル
から選択され；または
Ｒ^{5}およびＲ^{6}が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、メチルで置換されていてもよい５～６員の複素環を形成し；
ｎが２である、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１２】
ＨＥＴが
【化１３】



であり；
Ｒ^{5}およびＲ^{6}がそれぞれ独立して－Ｈ、４～６員ヘテロシクリル（式中、複素環は、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）シクロアルキル、ハロゲン、アシル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、ヘテロシクリル－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、ヘテロシクリル－ＯＨ、ヘテロシクリル－Ｃ（Ｏ）－Ｍｅ、ヘテロシクリル－Ｃ（Ｏ）－Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ヘテロシクリル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ヘテロシクリル－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｏ－Ｈ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、－（

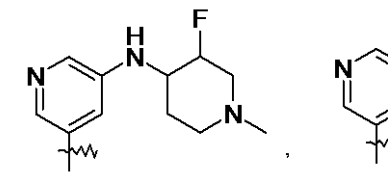
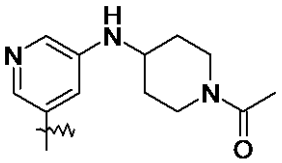
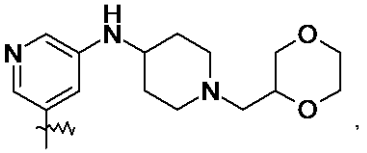
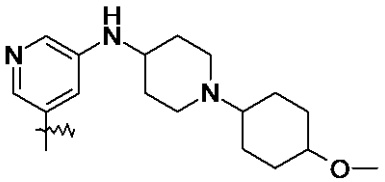
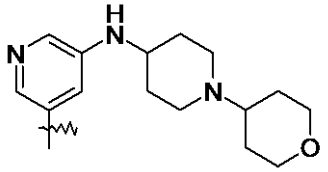
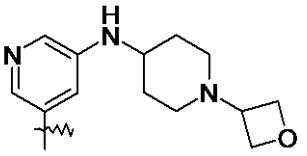
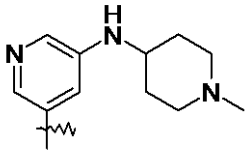
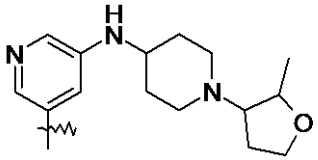
C_1－C_6）アルキル－シクロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル－（C_1－C_6）アルキル、C_{3-6}シクロアルキル－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、およびC_{3-6}シクロアルキル－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－ＯＨ、から選択される１～３個の置換基で置換されていてもよく）、アシル、C_{3-6}シクロアルキル－Ｃ（Ｏ）－C_{1-3}アルキル、－Ｃ（Ｏ）－C_{1-3}アルキル－Ｏ－Ｍｅ、－Ｃ（Ｏ）－C_{1-3}アルキル、－Ｃ（Ｏ）－C_{3-6}シクロアルキル；－（C_1－C_3）－ＯＨで一置換または二置換されていてもよい－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－C_1－C_3アルキル、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－C_1－C_3アルキル、又は－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－C_3－C_6シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－C_3－C_6ヘテロシクリル、－Ｃ（Ｏ）－アリール、－Ｃ（Ｏ）－ヘテロアリール－Ｓ（Ｏ）$_2$－C_1－C_3－アルキル、および－ＯＨ、Ｏ－（C_1－C_3）－アルキル、C_{3-6}シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、－ＮＨ－C_{1-3}アルキル、または－Ｎ－（C_{1-3}－アルキル）$_2$で置換されていてもよい－（C_1－C_6）アルキルから選択され；または

R^5およびR^6が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、メチルで置換されていてもよい５～６員の複素環を形成する、請求項１１に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１３】

ＨＥＴが、

【化１４】


,

,

,

,

,

,

および

；

から選択され；

ＸがＮであり、かつＹがＣＨであり；

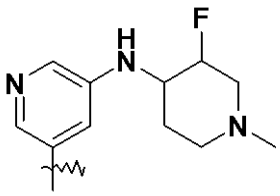
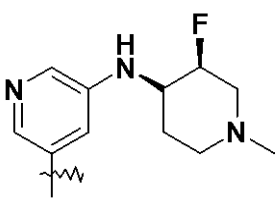
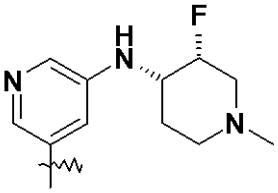
R^1がＦであり；

R^2がメチルである、請求項８に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１４】

ＨＥＴが

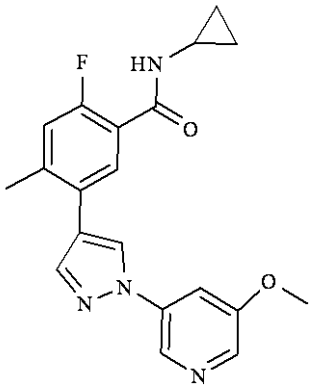
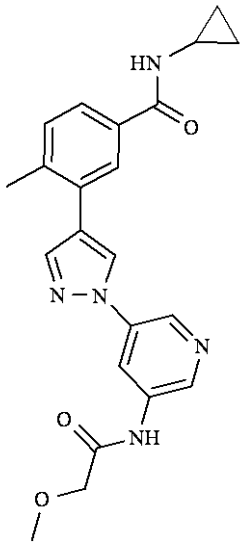
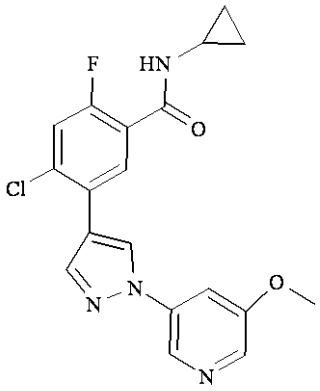
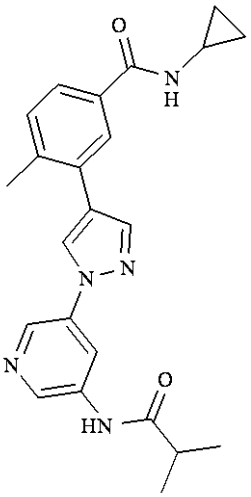
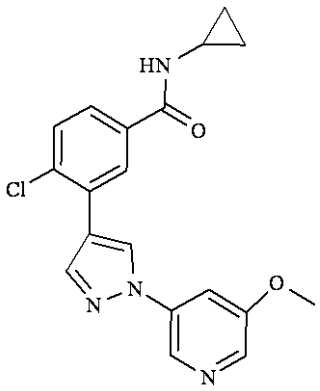
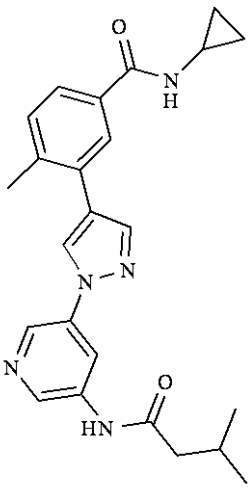
【化１５】

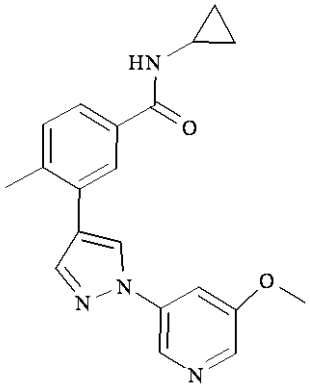
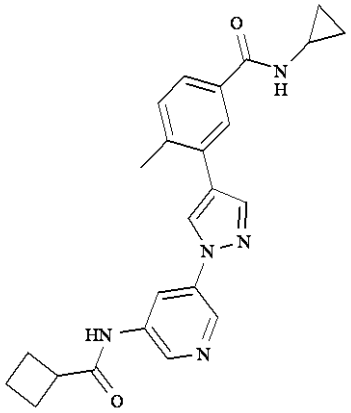
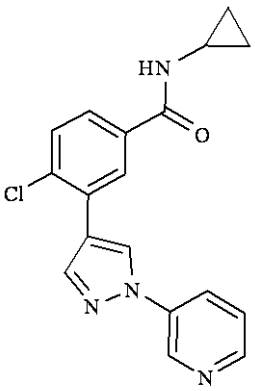
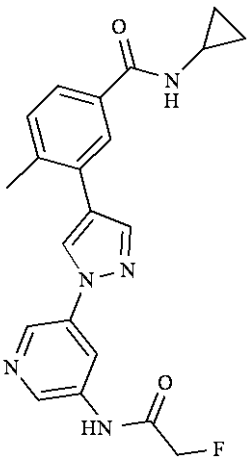
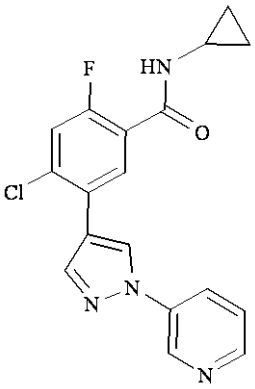
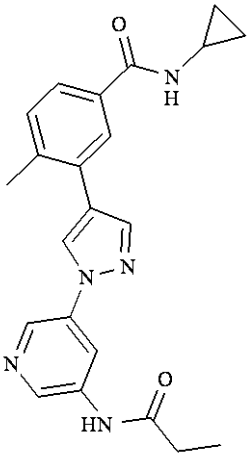


および


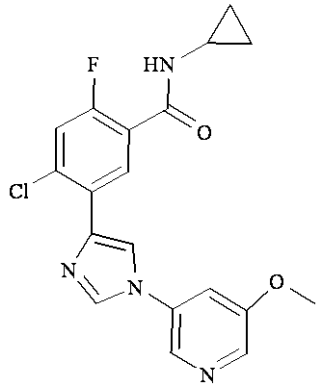
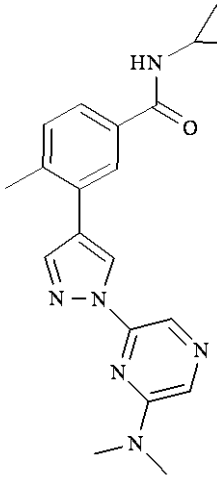
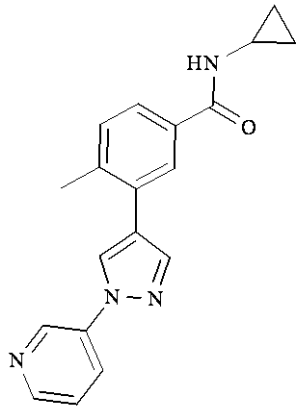
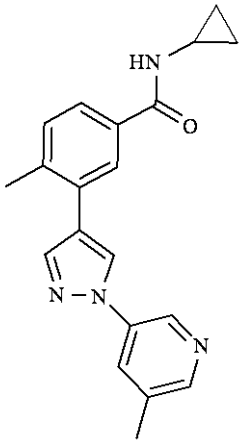
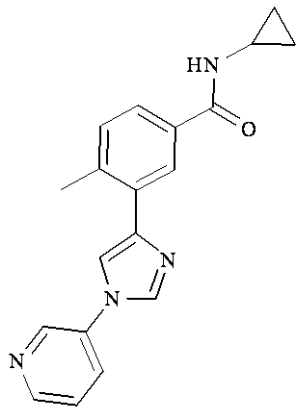
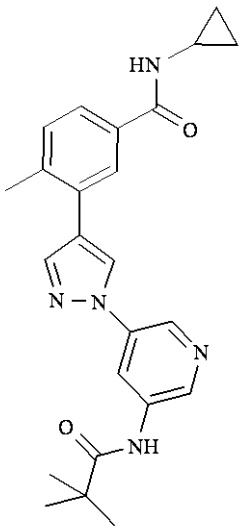
から選択される、請求項１３に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

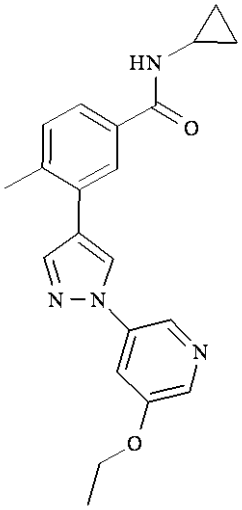
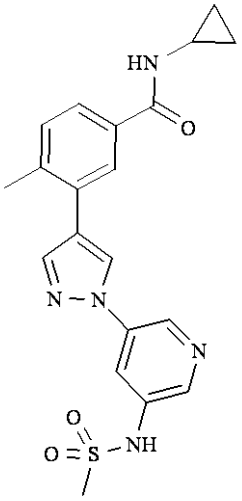
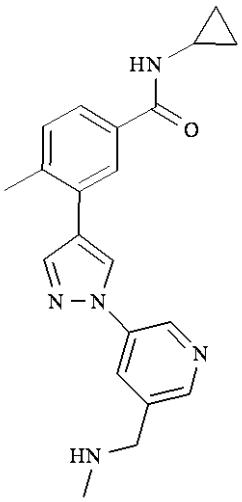
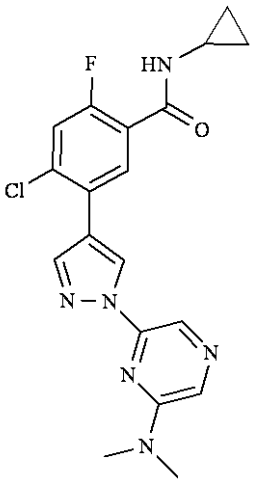
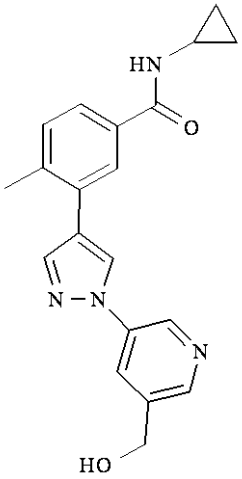
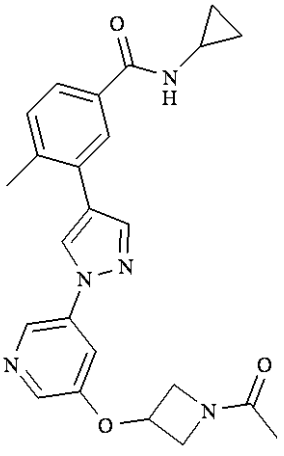
【請求項１５】

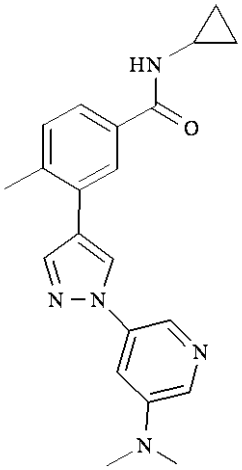
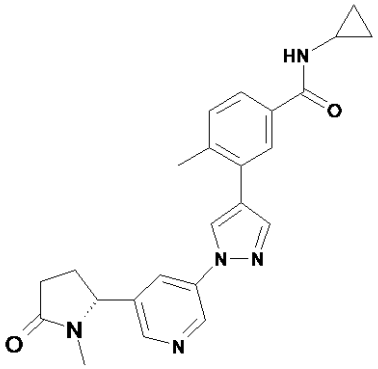
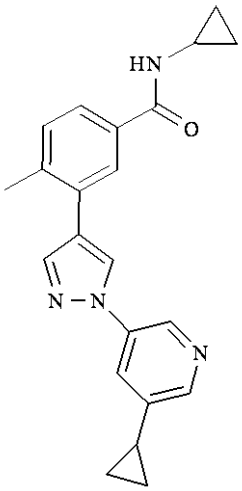
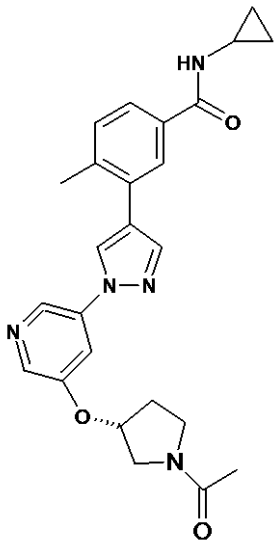
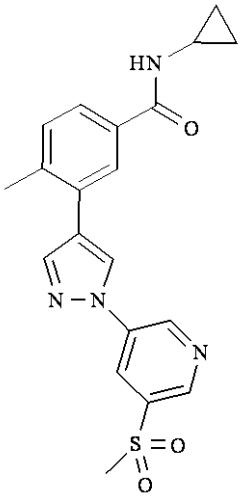
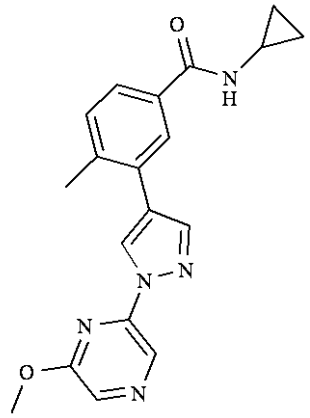
【化１６】

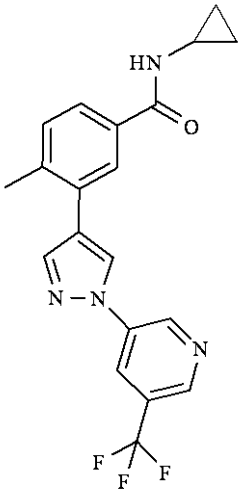
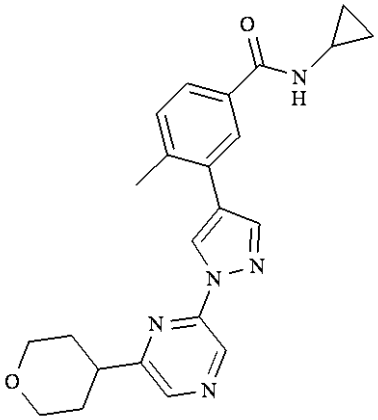
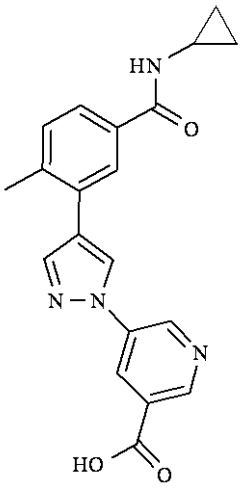
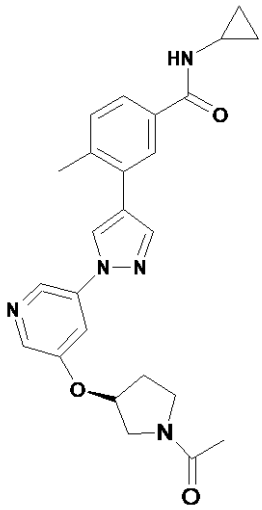
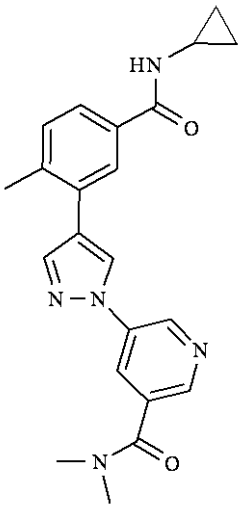
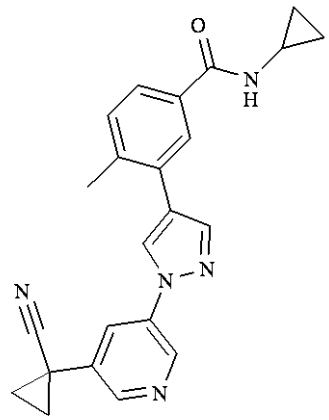
例	構造式	例	構造式
25		112	
26		113	
27		114	

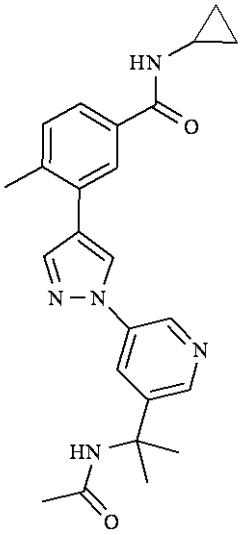
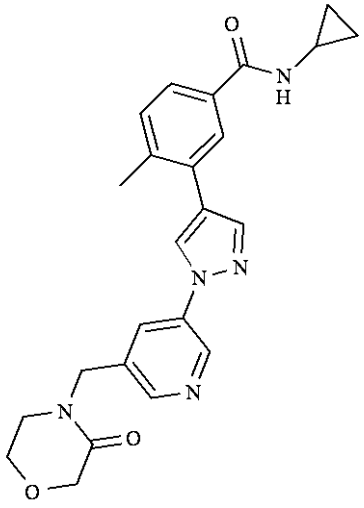
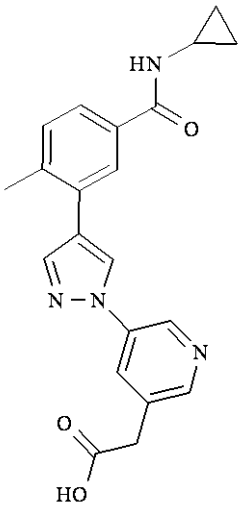
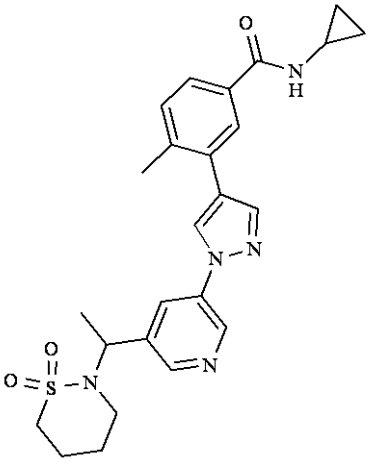
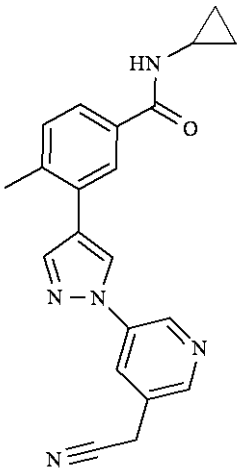
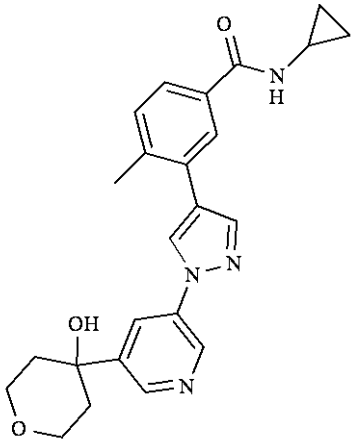
28		115	
31		116	
32		117	

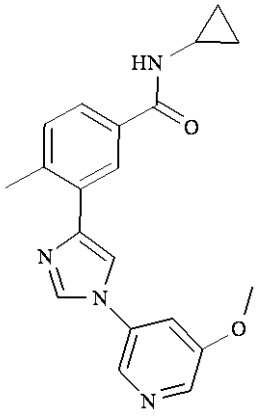
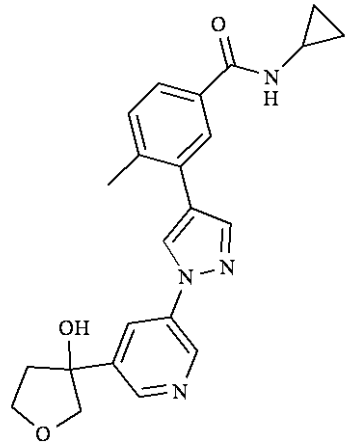
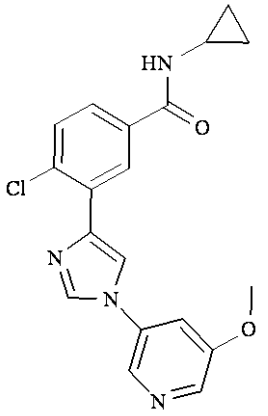
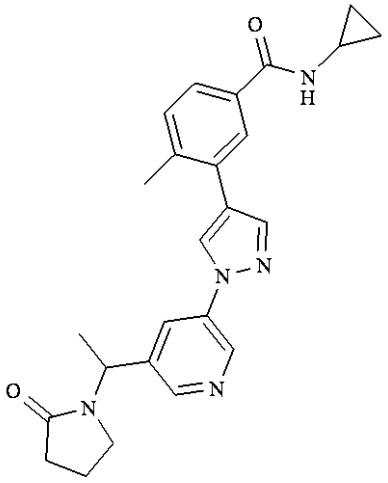
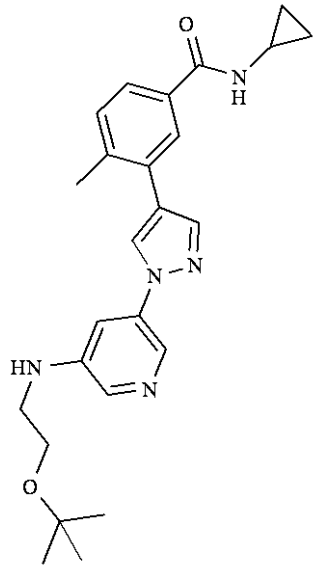
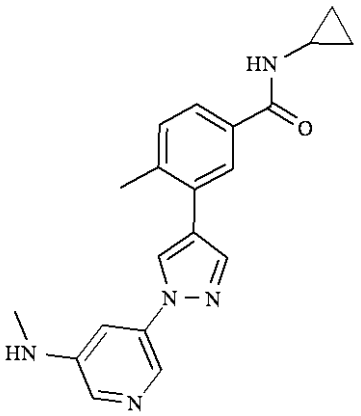
33		118	
34		119	
35		121	

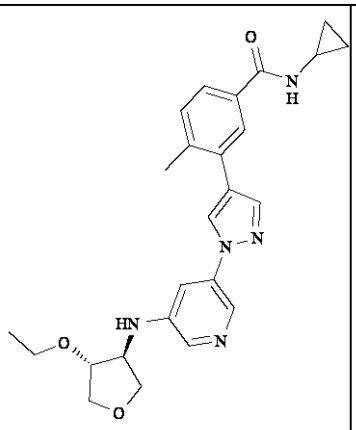
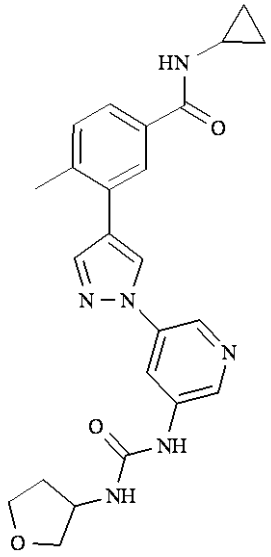
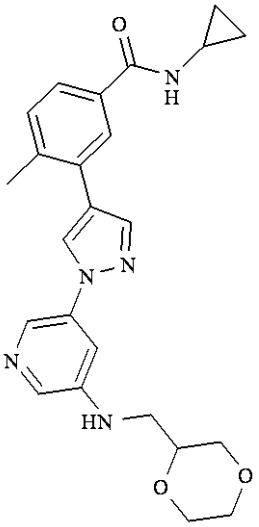
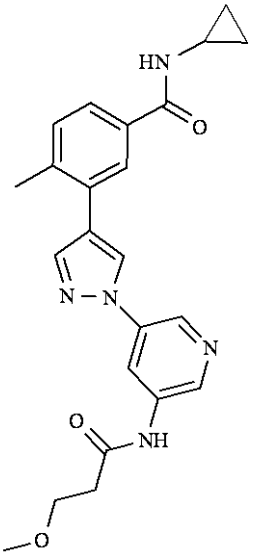
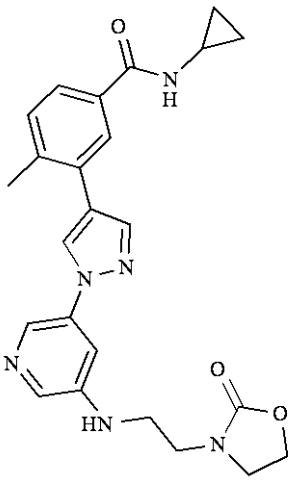
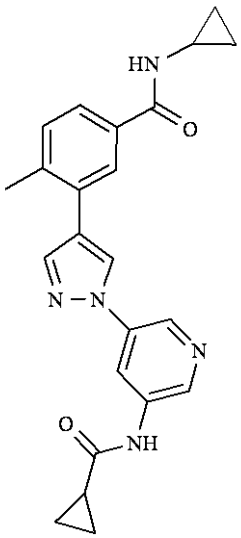
36		122	
39		123	
43		124	

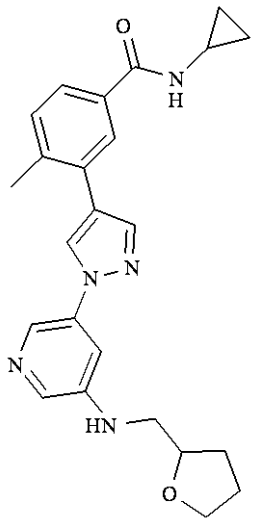
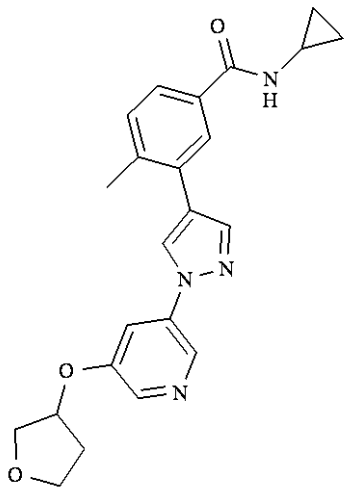
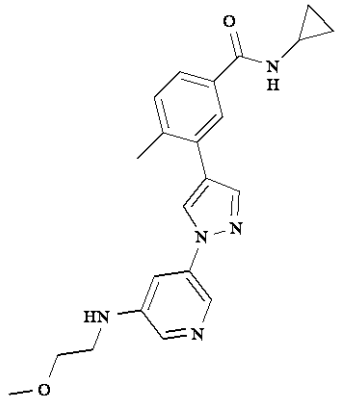
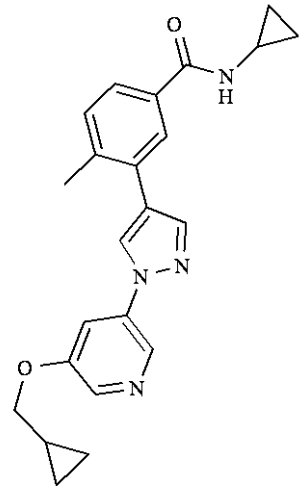
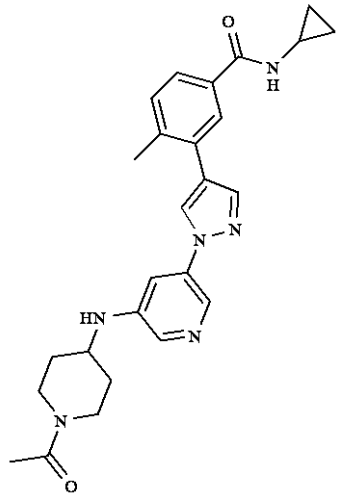
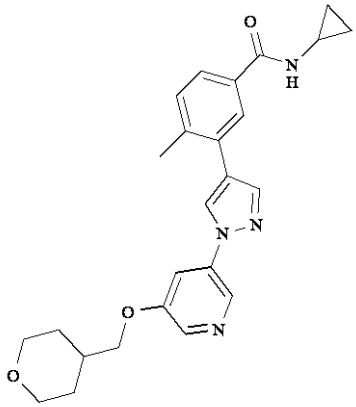
44		125	
45		126	
46		127	

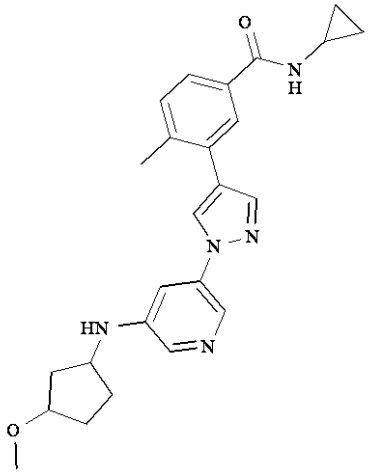
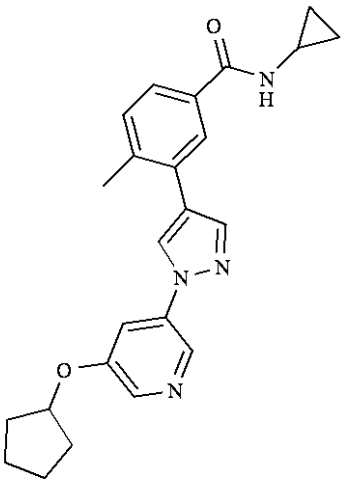
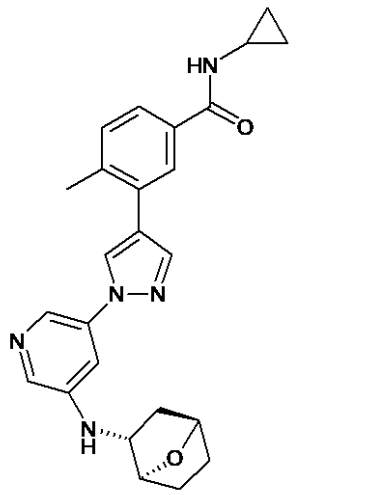
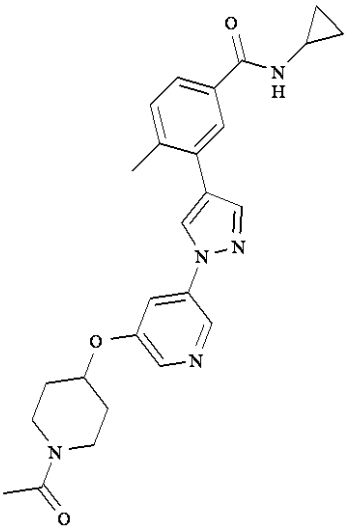
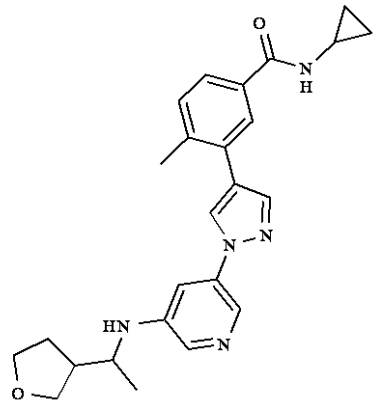
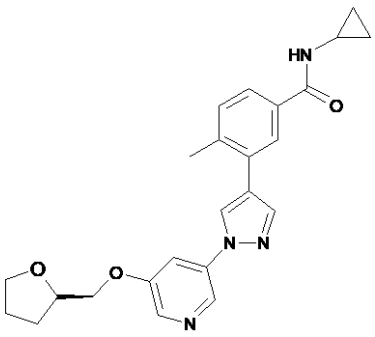
47		128	
48		129	
49		131	

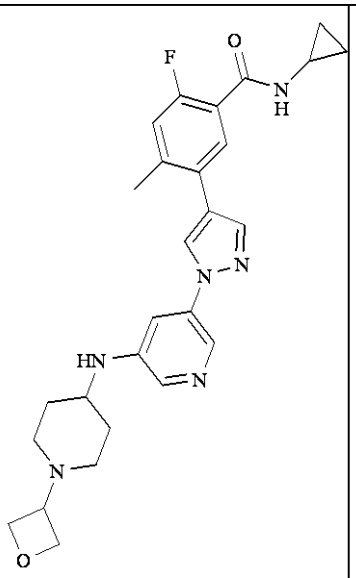
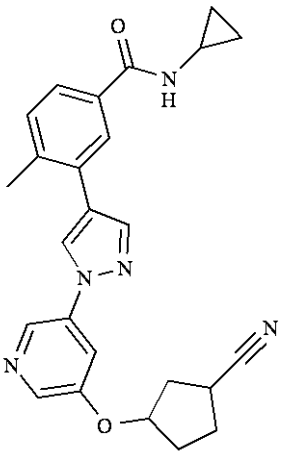
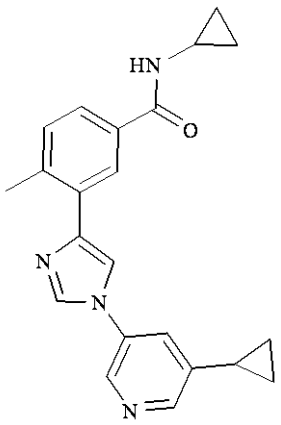
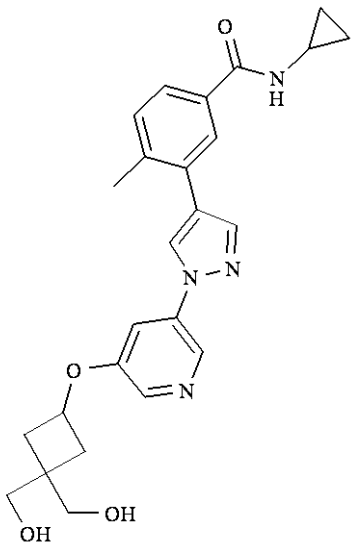
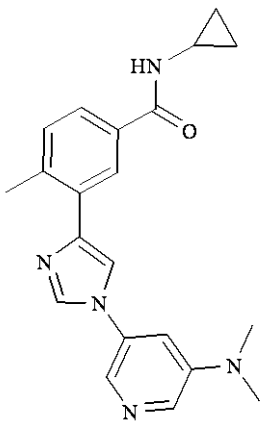
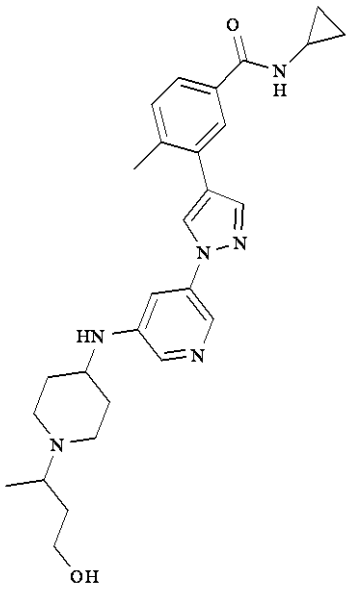
50		135	
51		136	
52		137	

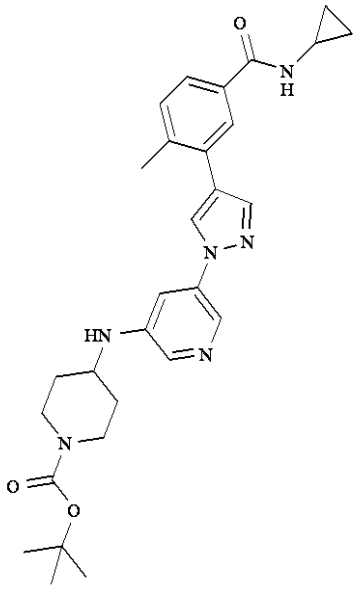
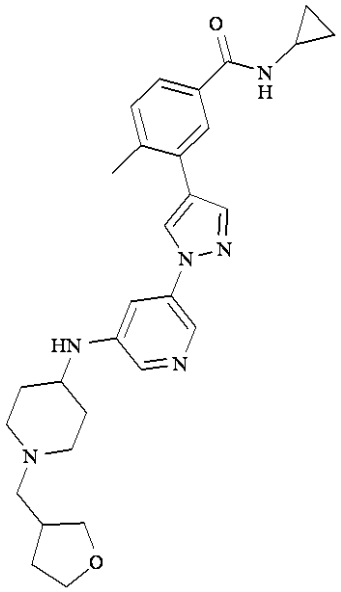
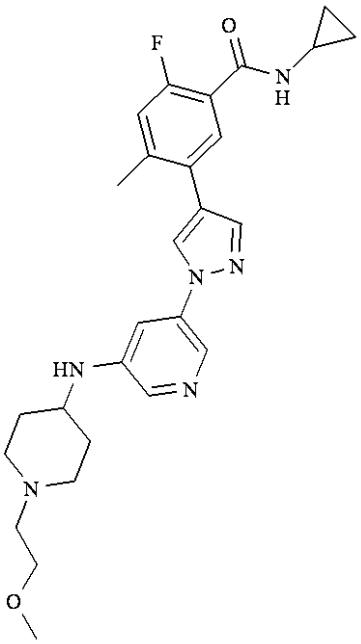
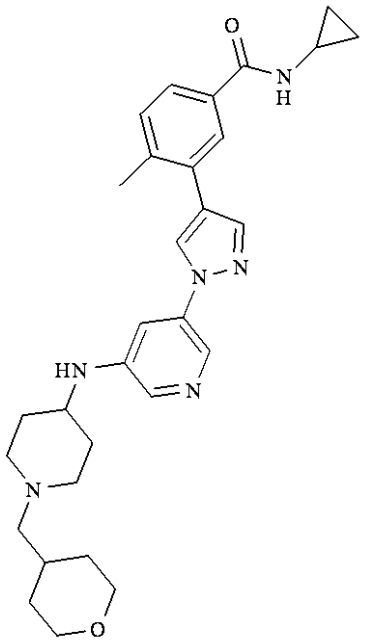
53		138	
54		140	
55		141	

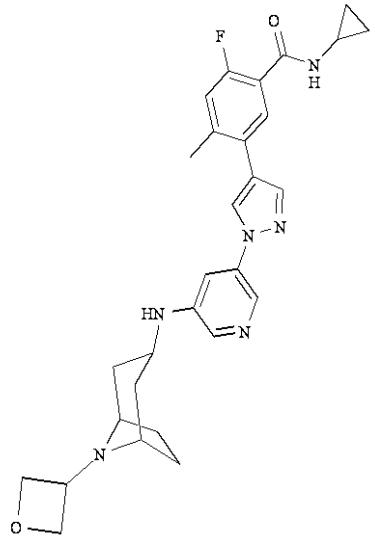
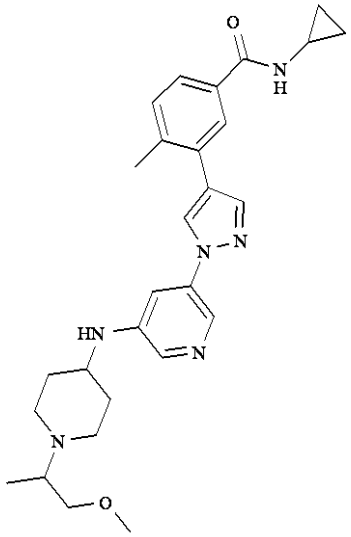
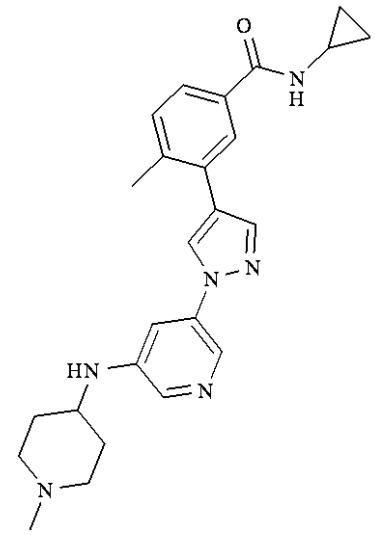
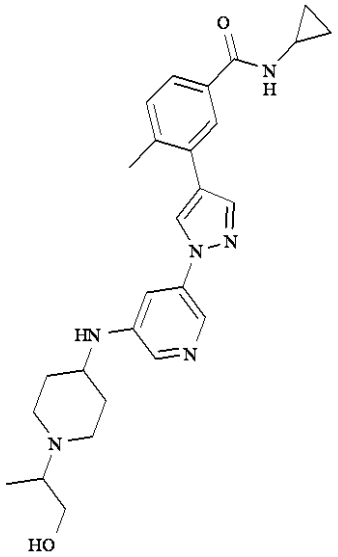
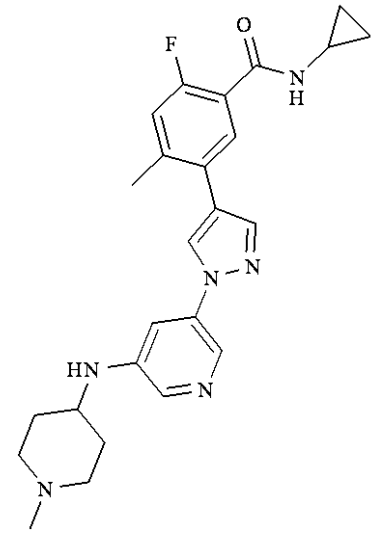
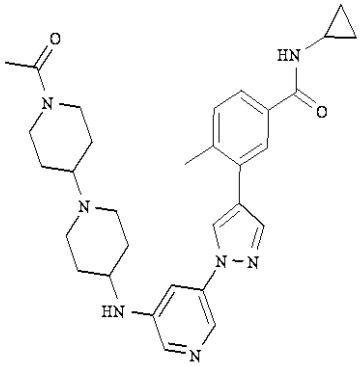
56		142	
57		143	
58		144	

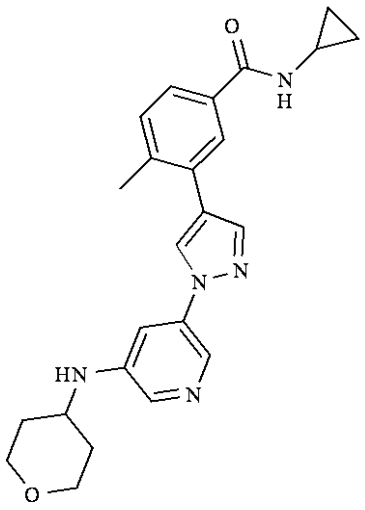
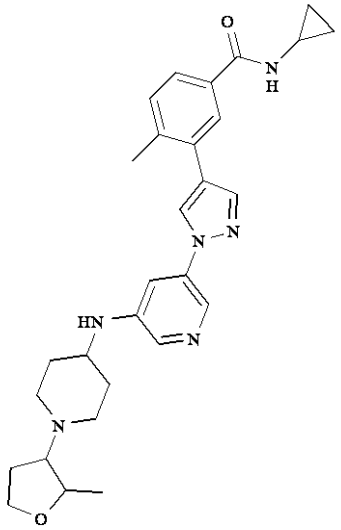
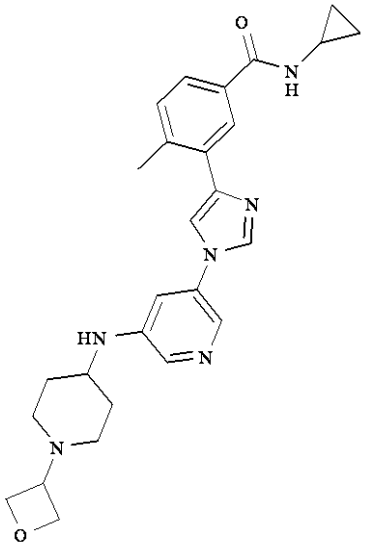
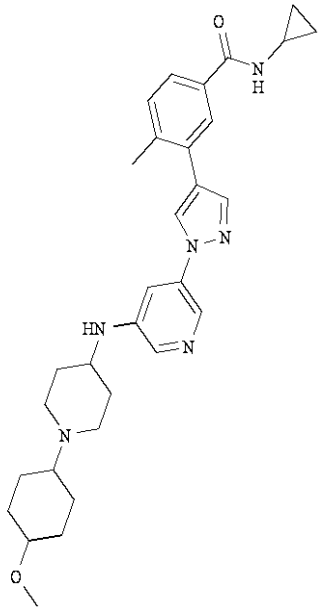
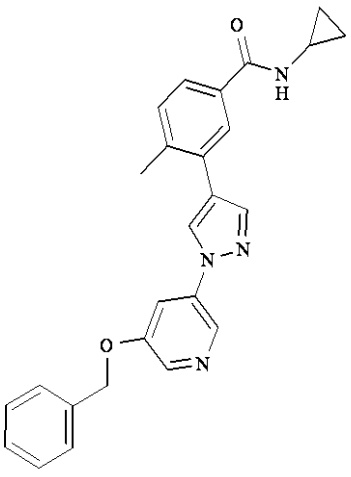
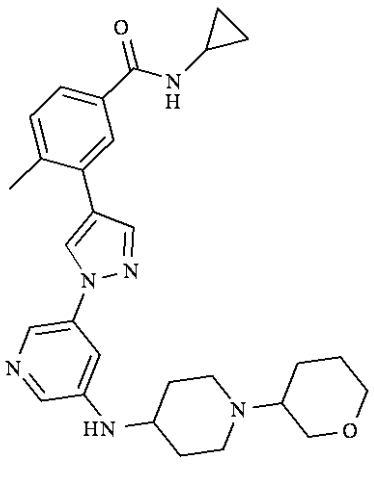
59		145	
60		146	
63		147	

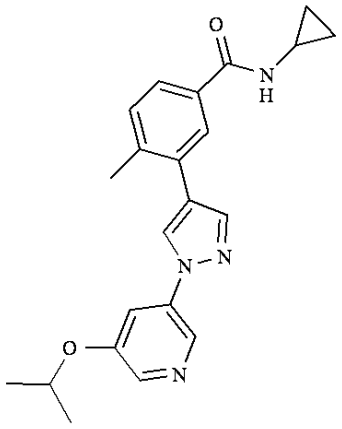
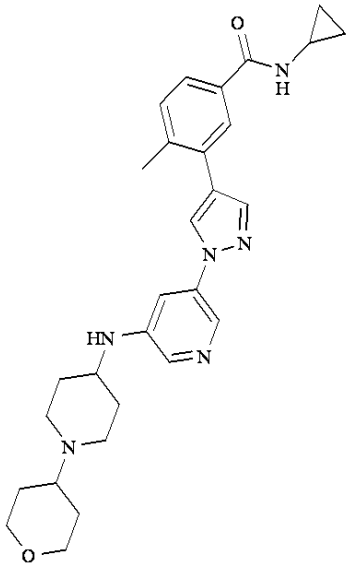
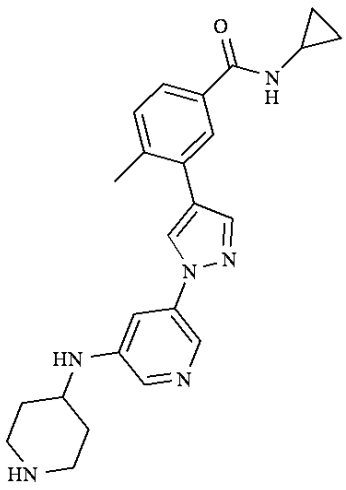
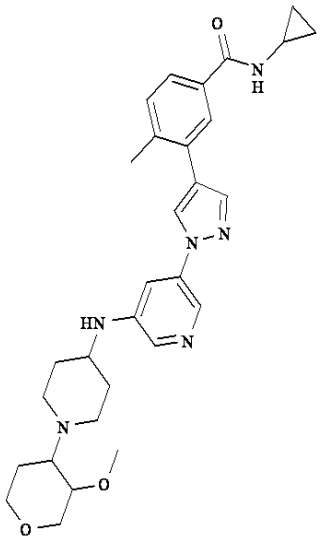
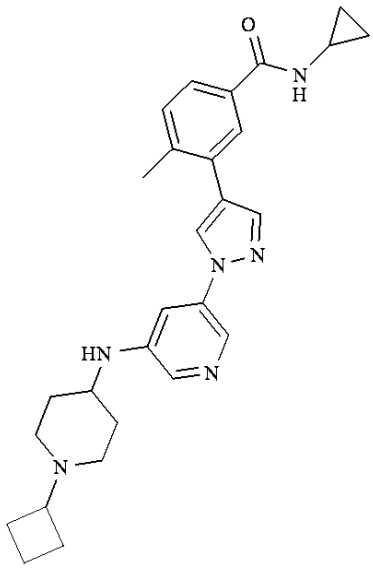
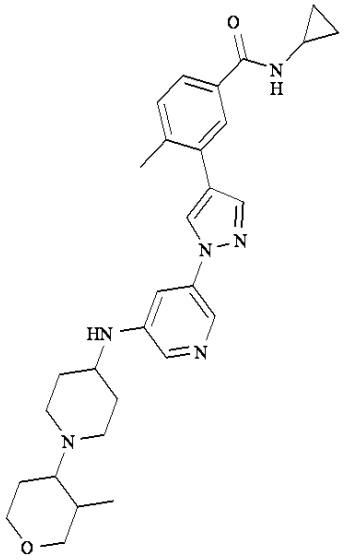
65		148	
66		149	
67		150	

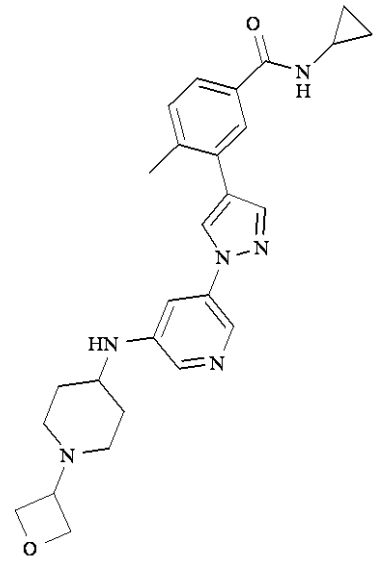
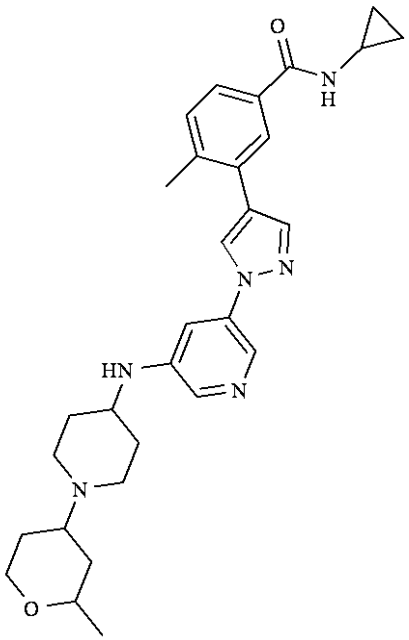
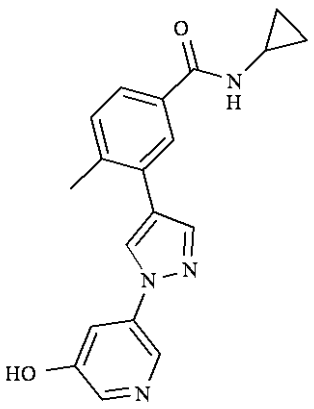
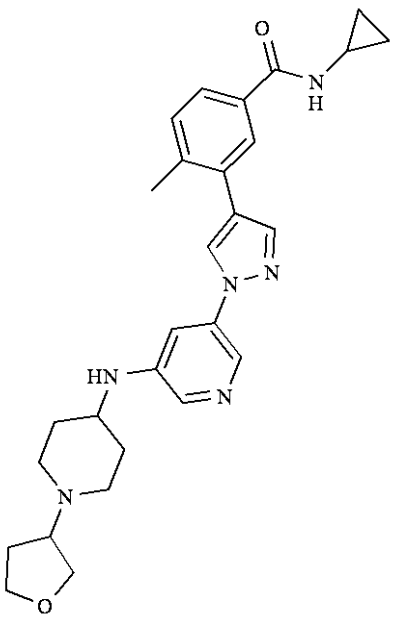
68		151	
71		152	
72		153	

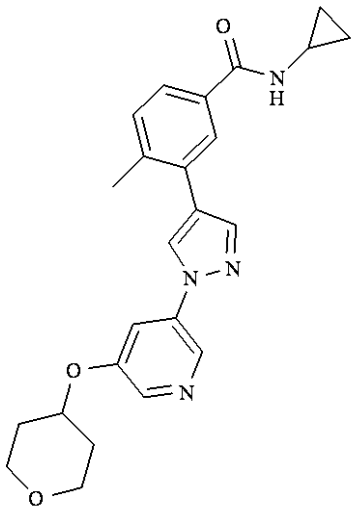
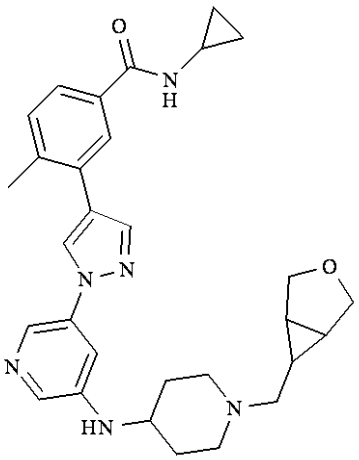
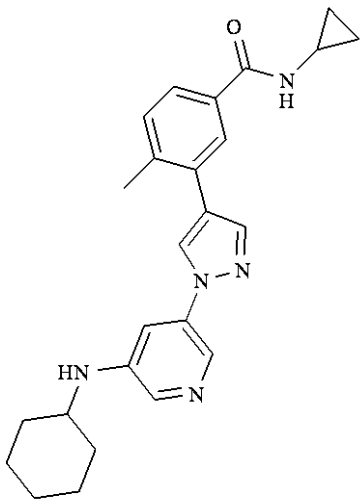
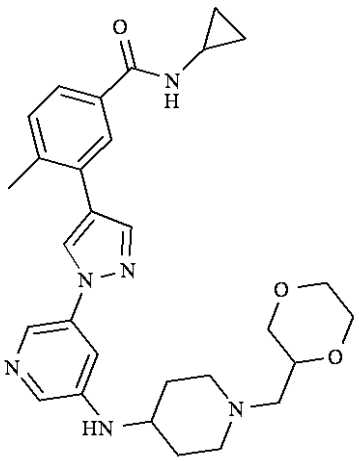
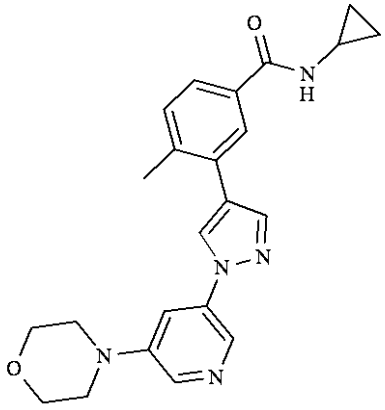
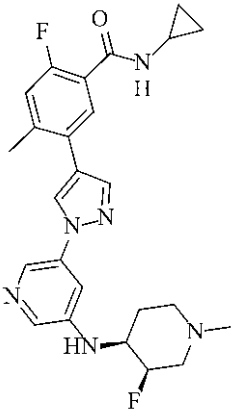
73		154	
74		155	

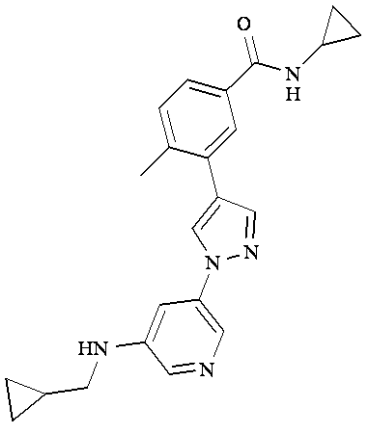
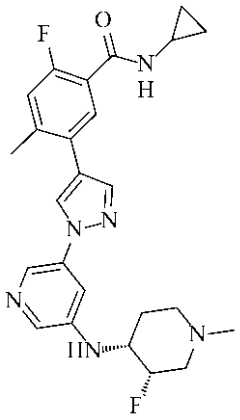
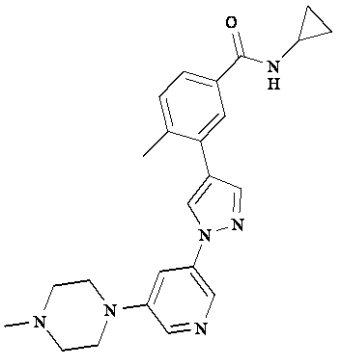
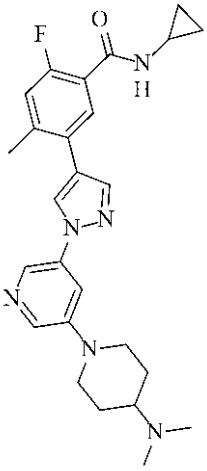
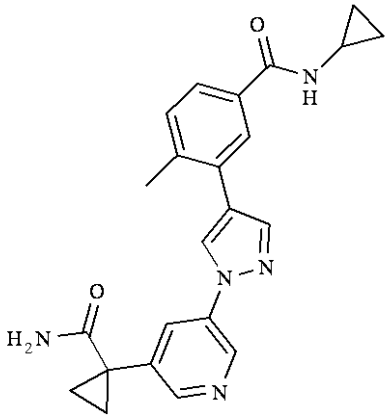
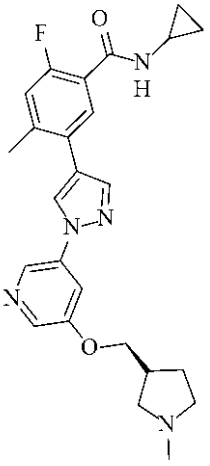
75		156	
76		157	
77		158	

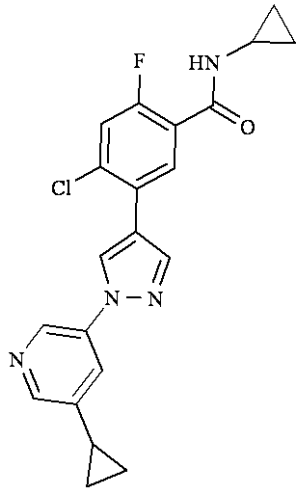
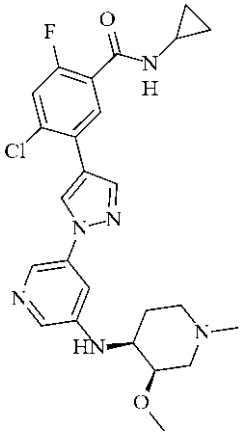
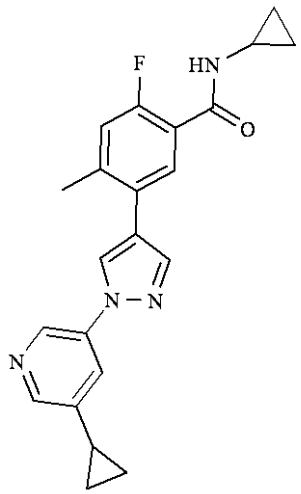
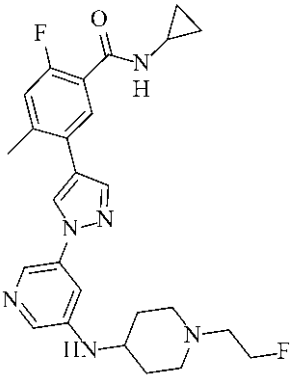
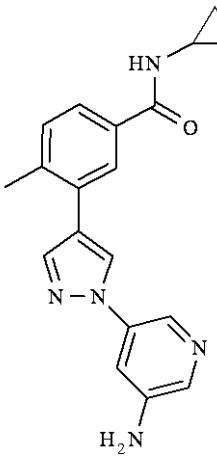
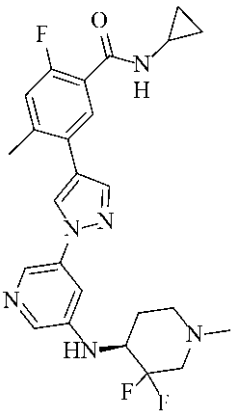
78		159	
79		160	
80		161	

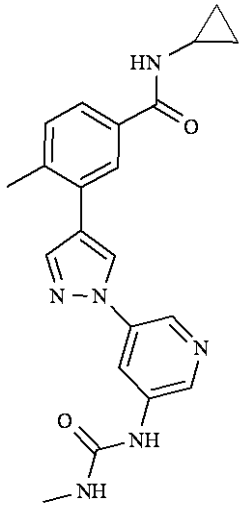
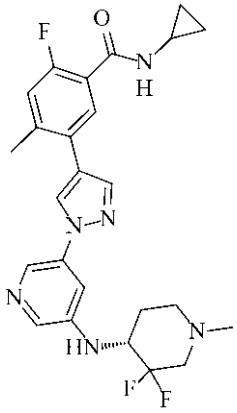
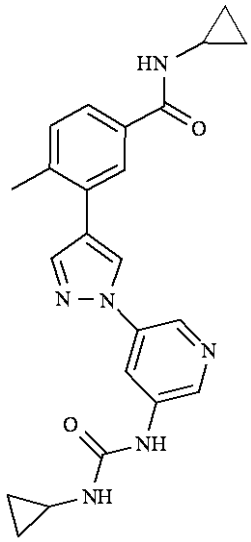
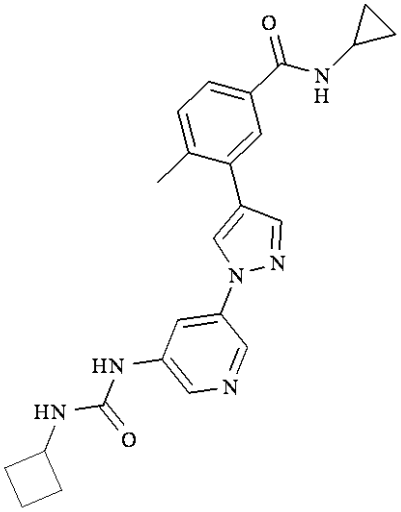
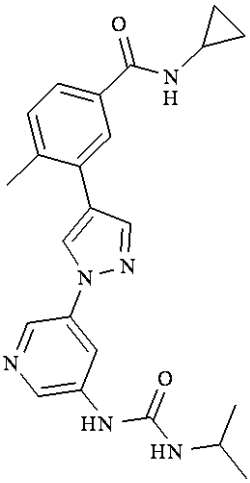
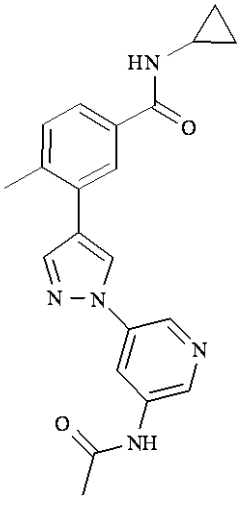
81		162	
92		163	
93		164	

94		165	
95		166	

96		167	
97		168	
98		169	

99		170	
100		171	
101		172	

104		173	
105		174	
106		175	

107		176	
108		109	
110		111	

からなる群から選択される請求項１に記載の化合物。

【請求項１６】

請求項１５に記載の化合物の薬学的に許容される塩。

【請求項１７】

請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、および少なくとも１つの薬

学的に許容される担体を含む医薬組成物。
【請求項１８】
請求項１から１６までのいずれか１項に記載の式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を含む、自己免疫疾患またはアレルギー性疾患治療用医薬組成物。
【請求項１９】
前記自己免疫疾患またはアレルギー性疾患が、関節リウマチ、乾癬、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、強皮症、喘息、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、アレルギー性鼻炎、アレルギー性湿疹、多発性硬化症、若年性関節リウマチ、若年性特発性関節炎、１型糖尿病、炎症性腸疾患、移植片対宿主病、乾癬性関節炎、反応性関節炎、強直性脊椎炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、ブドウ膜炎および非Ｘ線脊椎関節症から選択される、請求項１８に記載の医薬組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、一連の新規なＮ－シクロプロピルベンズアミド化合物、これらの化合物の合成、炎症性疾患の治療におけるこれらの使用、およびこれらの化合物を含む医薬組成物に関する。
【背景技術】
【０００２】
背景情報
ＲＩＰＫ２（ＲＩＣＫ、ＣＡＲＤＩＡＫ、ＣＡＲＤ３、またはＲＩＰ２としても知られる）は、ＮＯＤ１およびＮＯＤ２シグナル伝達経路を介した炎症誘発性シグナル伝達の重要な構成要素である二重特異性セリン／スレオニンおよびチロシンキナーゼである（Inohara et al. 1998; McCarthy et al. 1998; Thome et al. 1998; Tigno-Aranjuez et al. 2010）。ＮＯＤ受容体は、細胞内病原菌に対する監視機構の１つである。細菌細胞壁成分は、ＮＯＤ１細菌リガンド、Ｄ－グルタミル－メソ－ジアミノピメリン酸、およびＮＯＤ２リガンド、ムラミルジペプチドの適切な細胞内ＮＯＤ受容体への結合により、ＮＯＤ１およびＮＯＤ２経路を介してシグナルを開始する（Girardin et al. 2003a; Girardin et al. 2003b; Girardin et al. 2003c; Chamaillard et al. 2003; Inohara et al. 2003）。この結合は、ホモタイプのＣＡＲＤ／ＣＡＲＤドメイン相互作用を介してＮＯＤタンパク質のオリゴマー化を誘導する（Inohara et al. 2000; Ogura et al. 2001）。ＮＯＤ受容体のこの活性化は、ＸＩＡＰ、ｃＩＡＰ１、ｃＩＡＰ２、ＴＲＡＦ２、ＴＲＡＦ５、およびＴＲＡＦ６などのユビキチンＥ３リガーゼの活性化を介したＲＩＰＫ２のＬｙｓ６３結合ポリユビキチン化をもたらし（Krieg et al. 2009; Bertrand et al. 2009; Yang et al. 2007; Hasegawa et al. 2008）、直鎖ユビキチンシステム（ＬＵＢＡＣ）を動員する（Damgaard et al. 2012; Ver Heul et al. 2013）。さらに、ＲＩＰＫ２は、その活性化およびＮＯＤシグナル伝達複合体への会合の一部として、チロシン４７４の自己リン酸化を受ける（Tigno-Aranjuez et al. 2010）。さらに、ＲＩＰＫ２のシグナル伝達複合体への依存的会合により、ＩＫＫα／β／γおよびＴＡＫ１の活性化がもたらされ、これによりＮＦ－κＢおよびＭＡＰＫ経路の活性化がもたらされ、これにより炎症誘発性サイトカインの産生がもたらされる（Yang et al. 2007）。
【０００３】
ＮＯＤ２の変異は複数の疾患に関連付けられてきた。活性化変異は、皮膚、関節、および眼に影響を及ぼす若年発症サルコイドーシス（Kanazawa et al., 2005）およびブラウ症候群（Miceli-Richard et al., 2001）に関連付けられてきた。これらの活性化変異は基礎的なＮＦ－κＢ活性の増加をもたらす（Kanazawa et al., 2005）。ＮＯＤ２　ＬＲＲの機能喪失型変異はクローン病に関連している（Ogura et al. 2001; Hugot et al. 2001; Hampe et al. 2001; Hampe 2002; Lesange 2002）。さらに、ＮＯＤ１の多型はアトピー（Weidinger et al. 2005）および喘息（Hysi et al. 2005）に関連付けられてきた

。細胞およびインビボマウスモデルにおけるさらなる研究は、移植片対宿主病、関節炎、多発性硬化症、および糖尿病性腎症などの様々な疾患におけるＮＯＤ１およびＮＯＤ２シグナル伝達の役割を示唆している（Peaneck et al. 2009; Saha et al. 2009; Vieira et al. 2012; Rosenzweig et al. 2010; Joosten et al. 2008; Shaw et al. 2011; Du et al. 2013）。ＲＩＰ２キナーゼ（ＲＩＰＫ２）の低分子阻害剤は、米国特許出願公開第２０１３／００２３５３２号に開示されているが、効力は限られているように思われる。

【０００４】

強力かつ選択的な低分子阻害剤によるＲＩＰＫ２の薬理学的阻害は、ＮＯＤ１およびＮＯＤ２刺激によって開始される細菌感知経路を介した炎症誘発性シグナル伝達を減弱させる。炎症性シグナル伝達のこの減少は、様々な自己炎症性疾患において治療上の利益を提供する。したがって、医薬目的のためのＲＩＰＫ２の強力な阻害剤が必要とされている。

【発明の概要】

【０００５】

本発明は、受容体共役タンパク質セリン／スレオニンキナーゼ２（ＲＩＰＫ２）を阻害し、このようにして、炎症性、心臓代謝性および心血管性疾患ならびに癌を含む、ＲＩＰＫ２活性を介して媒介されるかまたは持続する様々な疾患および障害を治療するのに有用な、新規な６員ヘテロアリール系フェニルアゾール系化合物を提供する。本発明はまた、これらの化合物を含む医薬組成物、種々の疾患および障害の治療におけるこれらの化合物の使用方法、これらの化合物の製造方法およびこれらの方法に有用な中間体に関する。

本発明の一態様では、本発明の化合物は良好な結合能を有する。

本発明の別の態様では、本発明の化合物は良好な細胞効力（cellular potency）を示す。

更に別の態様では、本発明の化合物は良好な安定性を示す。

別の態様では、本発明の化合物は良好な細胞透過性を示す。

【図面の簡単な説明】

【０００６】

【図１】（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－メチル－ピペリジン－４－イル）－（５－ピラゾール－１－イル－ピリジン－３－イル）－アミン（Ｉ－２９）の^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ、４００ｍＨｚ　Ｂｒｕｋｅｒ）である。

【図２】（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－メチル－ピペリジン－４－イル）－（５－ピラゾール－１－イル－ピリジン－３－イル）－アミン（Ｉ－２９）のＯＲＴＥＰプロットである。

【図３】（３Ｓ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－メチル－ピペリジン－４－イル）－（５－ピラゾール－１－イル－ピリジン－３－イル）－アミン（Ｉ－３０）の^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ、４００ｍＨｚ　Ｂｒｕｋｅｒ）である。

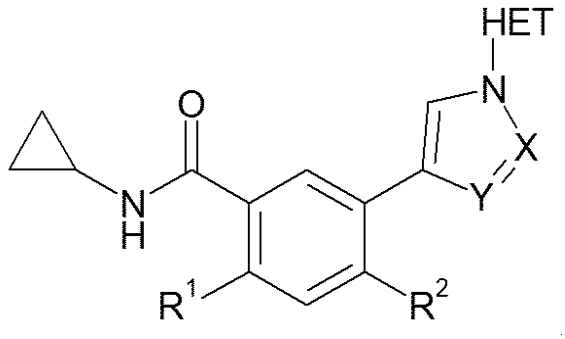
【図４】（３Ｓ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－メチル－ピペリジン－４－イル）－（５－ピラゾール－１－イル－ピリジン－３－イル）－アミン（Ｉ－３０）のＯＲＴＥＰプロットである。

【発明を実施するための形態】

【０００７】

その最も広い実施形態では、本発明は、式Ｉ

【化１】



I

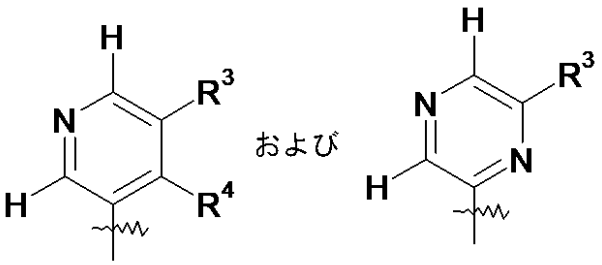
の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

（式中、

ＨＥＴは

【０００８】

【化２】



から選択され

ＸはＮであり、かつＹはＣＨであり；または

ＸはＣＨであり、かつＹはＮであり；

R^1は水素またはＦであり；

R^2はC_{1-3}アルキル、Ｃｌ またはＦであり；

R^3およびR^4は、それぞれ独立して、

（ａ）－Ｈ、

（ｂ）－ＯR^5

（ｃ）－Ｏ－C_{1-6}アルキル－Ｏ－C_{1-3}アルキル

（ｄ）－Ｏ－C_{3-6}シクロアルキル、

（ｅ）－Ｃ（Ｏ）R^5、

（ｆ）１～３個の－ＯＨ、フッ素、オキソで置換されていてもよいヘテロシクリル、C_{3-6}シクロアルキル、－CO_2R^5、－Ｏ－C_{1-6}アルキル、アリール、－Ｎ（R^5）（R^6）、ＣＮまたは－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^5）（R^6）、で置換されていてもよい、C_{1-6}アルキル、

（ｇ）１～３個の－ＯＨ、１～３個のフッ素、C_{1-6}アルキル、－OC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキル－OC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキル－ＯＨ、CF_3、ＣＮ、$-OC_{3-6}$シクロアルキル、－CO_2H、－CO_2R^5、C_{3-6}シクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-6}ヘテロシクリル、Ｎ（R^5）（R^6）、または－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^5）（R^6）、で置換されていてもよい、C_{3-6}シクロアルキル、

（ｈ）－CO_2R^5、

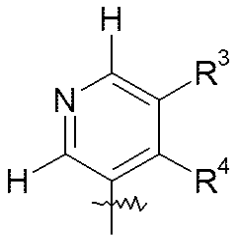
（ｉ）－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^5）（R^6）、

（ｊ）－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（R^5）（R^6）、

（ｋ）－Ｓ（Ｏ）$_n$－R^5

（ｌ）－Ｎ（R^5）（R^6）、ハロゲン、－C_{1-6}アルキル、－Ｏ－C_{1-6}アルキル、および－C_{1-6}アルキル－ハロゲンから選択される１～３個の基で置換されていてもよい、Ｎ、ＳまたはＯを含む４～１０員単環式、二環式またはスピロ環式ヘテロシクリル基、

（ｍ）アリール、
（ｎ）－Ｎ（Ｒ^{5}）（Ｒ^{6}）、
（ｏ）ハロゲン
から選択され；
Ｒ^{5}およびＲ^{6}はそれぞれ独立して－Ｈ、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－ヘテロシクリル、４～６員ヘテロシクリル（式中、複素環は、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ$_{1-6}$アルキル－ハロゲン、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）シクロアルキル、ハロゲン、アシル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、ヘテロシクリル－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、ヘテロシクリル－ＯＨ、ヘテロシクリル－Ｃ（Ｏ）－Ｍｅ、ヘテロシクリル－Ｃ（Ｏ）－Ｏ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$）アルキル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－ヘテロシクリル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－ヘテロシクリル－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－Ｏ－Ｈ、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－シクロアルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、およびＣ$_{3-6}$シクロアルキル－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－ＯＨ、から選択される１～３個の置換基で置換されていてもよく）、アシル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1-3}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1-3}$アルキル－Ｏ－Ｍｅ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1-3}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル；－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$）－ＯＨで一置換または二置換されていてもよい－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル、又は－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$ヘテロシクリル、－Ｃ（Ｏ）－アリール、－Ｃ（Ｏ）－ヘテロアリール、－Ｓ（Ｏ）ｎ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$－アルキル、および－ＯＨ、Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$）－アルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、－ＮＨ－Ｃ$_{1-3}$アルキル、または－Ｎ－（Ｃ$_{1-3}$－アルキル）$_{2}$で置換されていてもよい－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルから選択され；または
Ｒ^{5}およびＲ^{6}は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、メチルで置換されていてもよい５～６員の複素環を形成し；
ｎは０、１、または２である）
【０００９】
第２の実施形態では、本発明は、
ＨＥＴが
【００１０】
【化３】



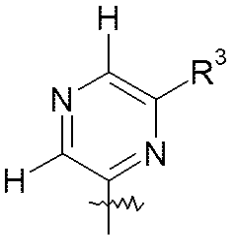
であり；
ＸがＮであり、かつＹがＣＨであり；
Ｒ^{1}が水素またはＦであり；
Ｒ^{2}がＣ$_{1-3}$アルキル、Ｃｌ またはＦであり；
Ｒ^{3}およびＲ^{4}が、それぞれ独立して、
（ａ）－Ｈ、
（ｂ）－ＯＲ^{5}、
（ｃ）－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｏ－Ｃ$_{1-3}$アルキル
（ｄ）－Ｏ－Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、
（ｅ）－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{5},
（ｆ）１～３個の－ＯＨ、フッ素、オキソで置換されていてもよいヘテロシクリル、Ｃ$_{3-}$

$_{6}$シクロアルキル、－ＣＯ$_{2}$Ｒ^{5}、－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、アリール、－Ｎ（Ｒ^{5}）（Ｒ^{6}）、ＣＮまたは－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{5}）（Ｒ^{6}）、で置換されていてもよい、Ｃ$_{1-6}$アルキル、
（ｇ）１～３個の－ＯＨ、１～３個のフッ素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、－ＯＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキル－ＯＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキル－ＯＨ、ＣＦ$_{3}$、ＣＮ、$_{-}$ＯＣ$_{3-6}$シクロアルキル、－ＣＯ$_{2}$Ｈ、－ＣＯ$_{2}$Ｒ^{5}、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ$_{3-6}$ヘテロシクリル、Ｎ（Ｒ^{5}）（Ｒ^{6}）、または－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{5}）（Ｒ^{6}）、で置換されていてもよい、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、
（ｈ）－ＣＯ$_{2}$Ｒ^{5}、
（ｉ）－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{5}）（Ｒ^{6}）、
（ｊ）－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ^{5}）（Ｒ^{6}）、
（ｋ）－Ｓ（Ｏ）$_{n}$－Ｒ^{5}
（ｌ）Ｎ、ＳまたはＯを含む４～１０員単環式、二環式またはスピロ環式ヘテロシクリル基、
（ｍ）アリール、
（ｎ）－Ｎ（Ｒ^{5}）（Ｒ^{6}）、
（ｏ）ハロゲン
から選択され；
Ｒ^{5}およびＲ^{6}がそれぞれ独立して－Ｈ、４～６員ヘテロシクリル（式中、複素環は、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）シクロアルキル、ハロゲン、アシル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、ヘテロシクリル－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、ヘテロシクリル－ＯＨ、ヘテロシクリル－Ｃ（Ｏ）－Ｍｅ、ヘテロシクリル－Ｃ（Ｏ）－Ｏ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$）アルキル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－ヘテロシクリル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－ヘテロシクリル－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－Ｏ－Ｈ、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－シクロアルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、およびＣ$_{3-6}$シクロアルキル－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－ＯＨ、から選択される１～３個の置換基で置換されていてもよく）、アシル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1-3}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1-3}$アルキル－Ｏ－Ｍｅ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1-3}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル；－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$）－ＯＨで一置換または二置換されていてもよい－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル、又は－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$ヘテロシクリル、－Ｃ（Ｏ）－アリール、－Ｃ（Ｏ）－ヘテロアリール、－Ｓ（Ｏ）ｎ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$－アルキル、および－ＯＨ、Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$）－アルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、－ＮＨ－Ｃ$_{1-3}$アルキル、または－Ｎ－（Ｃ$_{1-3}$－アルキル）$_{2}$で置換されていてもよい－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルから選択され；または
Ｒ^{5}およびＲ^{6}が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、メチルで置換されていてもよい５～６員の複素環を形成し；
ｎが１、または２である、上記の最も広い実施形態に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

【００１１】

第３の実施形態では、本発明は、
ＨＥＴが

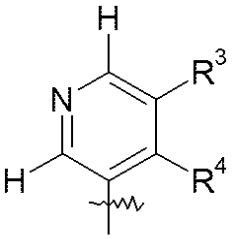
【化４】



であり；
ＸがＮであり、かつＹがＣＨである、上記の最も広い実施形態に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

【００１２】

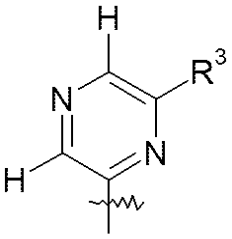
第４の実施形態では、本発明は、
ＨＥＴが
【化５】



であり；
ＸがＣＨであり、かつＹがＮである、上記の最も広い実施形態に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

【００１３】

第５の実施形態では、本発明は、
ＨＥＴが
【化６】

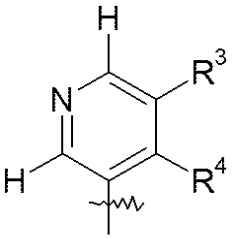


であり；
ＸがＣＨであり、かつＹがＮである、上記の最も広い実施形態に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

【００１４】

第６の実施形態では、本発明は、
ＨＥＴが
【００１５】

【化７】

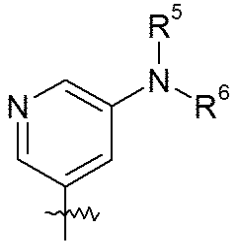


であり；
ＸがＮであり、かつＹがＣＨであり；
R^1が、ＨまたはＦから選択され；
R^2が、メチルおよびＣｌから選択され；
R^3が、
（ａ）－Ｈ、
（ｂ）－ＯR^5、
（ｃ）－Ｏ－C_{1-6}アルキル－Ｏ－C_{1-3}アルキル
（ｄ）－Ｏ－C_{3-6}シクロアルキル、
（ｅ）－Ｃ（Ｏ）R^5、
（ｆ）１～３個の－ＯＨ、フッ素、オキソで置換されていてもよいヘテロシクリル、C_{3-6}シクロアルキル、－CO_2R^5、－Ｏ－C_{1-6}アルキル、アリール、－Ｎ（R^5）（R^6）、ＣＮまたは－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^5）（R^6）、で置換されていてもよい、C_{1-6}アルキル、
（ｇ）１～３個の－ＯＨ、１～３個のフッ素、C_{1-6}アルキル、－OC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキル－OC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキル－ＯＨ、CF_3、ＣＮ、$_-OC_{3-6}$シクロアルキル、－CO_2H、－CO_2R^5、C_{3-6}シクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-6}ヘテロシクリル、Ｎ（R^5）（R^6）、または－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^5）（R^6）、で置換されていてもよい、C_{3-6}シクロアルキル、
（ｈ）－CO_2R^5、
（ｉ）－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^5）（R^6）、
（ｊ）－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（R^5）（R^6）、
（ｋ）－Ｓ（Ｏ）$_n$－R^5
（ｌ）Ｎ、ＳまたはＯを含む４～１０員単環式、二環式またはスピロ環式ヘテロシクリル基、
（ｍ）アリール、
（ｎ）－Ｎ（R^5）（R^6）、
（ｏ）ハロゲン
から選択され；
R^4がＨであり；
R^5およびR^6がそれぞれ独立して－Ｈ、４～６員ヘテロシクリル（式中、複素環は、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）シクロアルキル、ハロゲン、アシル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル－（C_1－C_6）アルキル、ヘテロシクリル－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、ヘテロシクリル－ＯＨ、ヘテロシクリル－Ｃ（Ｏ）－Ｍｅ、ヘテロシクリル－Ｃ（Ｏ）－Ｏ（C_1－C_3）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロシクリル、－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロシクリル－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－Ｏ－Ｈ、－（C_1－C_6）アルキル－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－、C_{3-6}シクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－シクロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル－（C_1－C_6）アルキル、C_{3-6}シクロアルキル－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、およびC_{3-6}シクロアルキル－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－ＯＨ、から選択される１～３個の置換基で置換されていてもよく）、アシル、C_{3-6}シクロアルキル－Ｃ（Ｏ）－C_{1-3}アルキル、－Ｃ（Ｏ）－C_{1-3}アルキル－Ｏ－Ｍｅ、－Ｃ（Ｏ）－C_{1-3}アルキル、－Ｃ（Ｏ）－C_{3-6}シクロアルキル；－（C_1－C_3）－ＯＨで一置換または二置換されていてもよい－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－C_1－C_3アル

キル、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{3}$アルキル、又は－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－$Ｃ_{3}$－$Ｃ_{6}$シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－$Ｃ_{3}$－$Ｃ_{6}$ヘテロシクリル、－Ｃ（Ｏ）－アリール、－Ｃ（Ｏ）－ヘテロアリール、－Ｓ（Ｏ）ｎ－$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{3}$－アルキル、および－ＯＨ、Ｏ－（$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{3}$）－アルキル、$Ｃ_{3-6}$シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、－ＮＨ－$Ｃ_{1-3}$アルキル、または－Ｎ－（$Ｃ_{1-3}$－アルキル）$_{2}$で置換されていてもよい－（$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$）アルキルから選択され；または
$Ｒ^{5}$および$Ｒ^{6}$が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、メチルで置換されていてもよい５～６員の複素環を形成し；
ｎが２である、上記の最も広い実施形態に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

【００１６】

第７の実施形態では、本発明は、
ＨＥＴが
【００１７】
【化８】

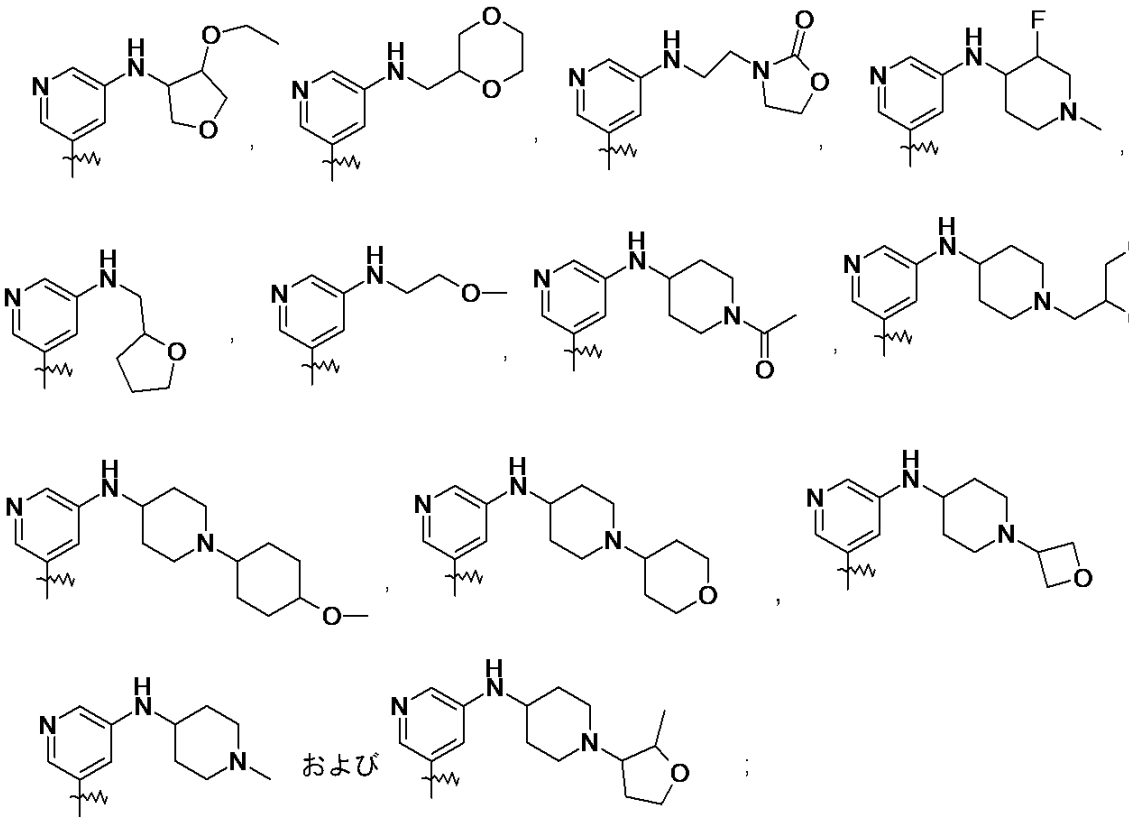


であり；
$Ｒ^{5}$および$Ｒ^{6}$がそれぞれ独立して－Ｈ、４～６員ヘテロシクリル（式中、複素環は、－（$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$）アルキル、－（$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$）シクロアルキル、ハロゲン、アシル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル－（$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$）アルキル、ヘテロシクリル－Ｏ－（$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$）アルキル、ヘテロシクリル－ＯＨ、ヘテロシクリル－Ｃ（Ｏ）－Ｍｅ、ヘテロシクリル－Ｃ（Ｏ）－Ｏ（$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{3}$）アルキル、－（$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$）アルキル－ヘテロシクリル、－（$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$）アルキル－ヘテロシクリル－（$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$）アルキル、－（$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$）アルキル－Ｏ－Ｈ、－（$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$）アルキル－Ｏ－（$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$）アルキル－、$Ｃ_{3-6}$シクロアルキル、－（$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$）アルキル－シクロアルキル、$Ｃ_{3-6}$シクロアルキル－（$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$）アルキル、$Ｃ_{3-6}$シクロアルキル－Ｏ－（$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$）アルキル、および$Ｃ_{3-6}$シクロアルキル－Ｏ－（$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$）アルキル－ＯＨ、から選択される１～３個の置換基で置換されていてもよく）、アシル、$Ｃ_{3-6}$シクロアルキル－Ｃ（Ｏ）－$Ｃ_{1-3}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－$Ｃ_{1-3}$アルキル－Ｏ－Ｍｅ、－Ｃ（Ｏ）－$Ｃ_{1-3}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－$Ｃ_{3-6}$シクロアルキル；－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{3}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{3}$アルキル、－（$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{3}$）－ＯＨで一置換または二置換されていてもよい－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－$Ｃ_{3}$－$Ｃ_{6}$シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－$Ｃ_{3}$－$Ｃ_{6}$ヘテロシクリル、－Ｃ（Ｏ）－アリール、－Ｃ（Ｏ）－ヘテロアリール、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{3}$－アルキル、および－ＯＨ、Ｏ－（$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{3}$）－アルキル、$Ｃ_{3-6}$シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、－ＮＨ－$Ｃ_{1-3}$アルキル、または－Ｎ－（$Ｃ_{1-3}$－アルキル）$_{2}$で置換されていてもよい－（$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$）アルキルから選択され；または
$Ｒ^{5}$および$Ｒ^{6}$が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、メチルで置換されている５～６員の複素環を形成する、上記の第６の実施形態に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

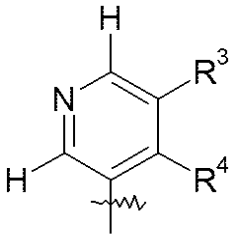
【００１８】

第８の実施形態では、本発明は、
ＨＥＴが、
【００１９】

【化９】



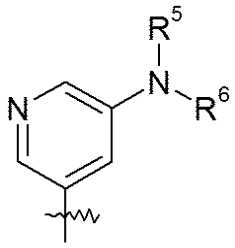
から選択され；
ＸがＮであり、かつＹがＣＨであり；
Ｒ[1]が、ＨまたはＦから選択され、
Ｒ[2]が、メチルおよびＣｌから選択される、上記の第６の実施形態に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。
【００２０】
第９の実施形態では、本発明は、
ＨＥＴが
【００２１】
【化１０】



であり；
ＸがＣＨであり；
ＹがＮであり；
Ｒ[1]が、ＨまたはＦから選択され；
Ｒ[2]が、メチルおよびＣｌから選択され；
Ｒ[3]が、
（ａ）－Ｈ、
（ｂ）－ＯＲ[5]、
（ｃ）－Ｏ－C_{1-6}アルキル－Ｏ－C_{1-3}アルキル
（ｄ）－Ｏ－C_{3-6}シクロアルキル、

（ｅ）－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{5}、
（ｆ）１～３個の－ＯＨ、フッ素、オキソで置換されていてもよいヘテロシクリル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、－ＣＯ$_{2}$Ｒ^{5}、－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、アリール、－Ｎ（Ｒ^{5}）（Ｒ^{6}）、ＣＮまたは－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{5}）（Ｒ^{6}）、で置換されていてもよい、Ｃ$_{1-6}$アルキル、
（ｇ）１～３個の－ＯＨ、１～３個のフッ素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、－ＯＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキル－ＯＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキル－ＯＨ、ＣＦ$_{3}$、ＣＮ、$_{-}$ＯＣ$_{3-6}$シクロアルキル、－ＣＯ$_{2}$Ｈ、－ＣＯ$_{2}$Ｒ^{5}、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ$_{3-6}$ヘテロシクリル、Ｎ（Ｒ^{5}）（Ｒ^{6}）、または－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{5}）（Ｒ^{6}）、で置換されていてもよい、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、
（ｈ）－ＣＯ$_{2}$Ｒ^{5}、
（ｉ）－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{5}）（Ｒ^{6}）、
（ｊ）－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ^{5}）（Ｒ^{6}）、
（ｋ）－Ｓ（Ｏ）$_{n}$－Ｒ^{5}
（ｌ）Ｎ、ＳまたはＯを含む４～１０員単環式、二環式またはスピロ環式ヘテロシクリル基、
（ｍ）アリール、
（ｎ）－Ｎ（Ｒ^{5}）（Ｒ^{6}）、
（ｏ）ハロゲン
から選択され；
Ｒ^{4}がＨであり；
Ｒ^{5}およびＲ^{6}がそれぞれ独立して－Ｈ、４～６員ヘテロシクリル（式中、複素環は、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）シクロアルキル、ハロゲン、アシル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、ヘテロシクリル－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、ヘテロシクリル－ＯＨ、ヘテロシクリル－Ｃ（Ｏ）－Ｍｅ、ヘテロシクリル－Ｃ（Ｏ）－Ｏ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$）アルキル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－ヘテロシクリル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－ヘテロシクリル－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－Ｏ－Ｈ、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－シクロアルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、およびＣ$_{3-6}$シクロアルキル－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－ＯＨ、から選択される１～３個の置換基で置換されていてもよく）、アシル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1-3}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1-3}$アルキル－Ｏ－Ｍｅ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1-3}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル；－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$）－ＯＨで一置換または二置換されていてもよい－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル、又は－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$ヘテロシクリル、－Ｃ（Ｏ）－アリール、－Ｃ（Ｏ）－ヘテロアリール、－Ｓ（Ｏ）ｎ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$－アルキル、および－ＯＨ、Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$）－アルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、－ＮＨ－Ｃ$_{1-3}$アルキル、または－Ｎ－（Ｃ$_{1-3}$－アルキル）$_{2}$で置換されていてもよい－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルから選択され；または
Ｒ^{5}およびＲ^{6}が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、メチルで置換されていてもよい５～６員の複素環を形成し；
ｎが２である、上記の最も広い実施形態に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。
【００２２】
第１０の実施形態では、本発明は、
ＨＥＴが
【００２３】

【化１１】



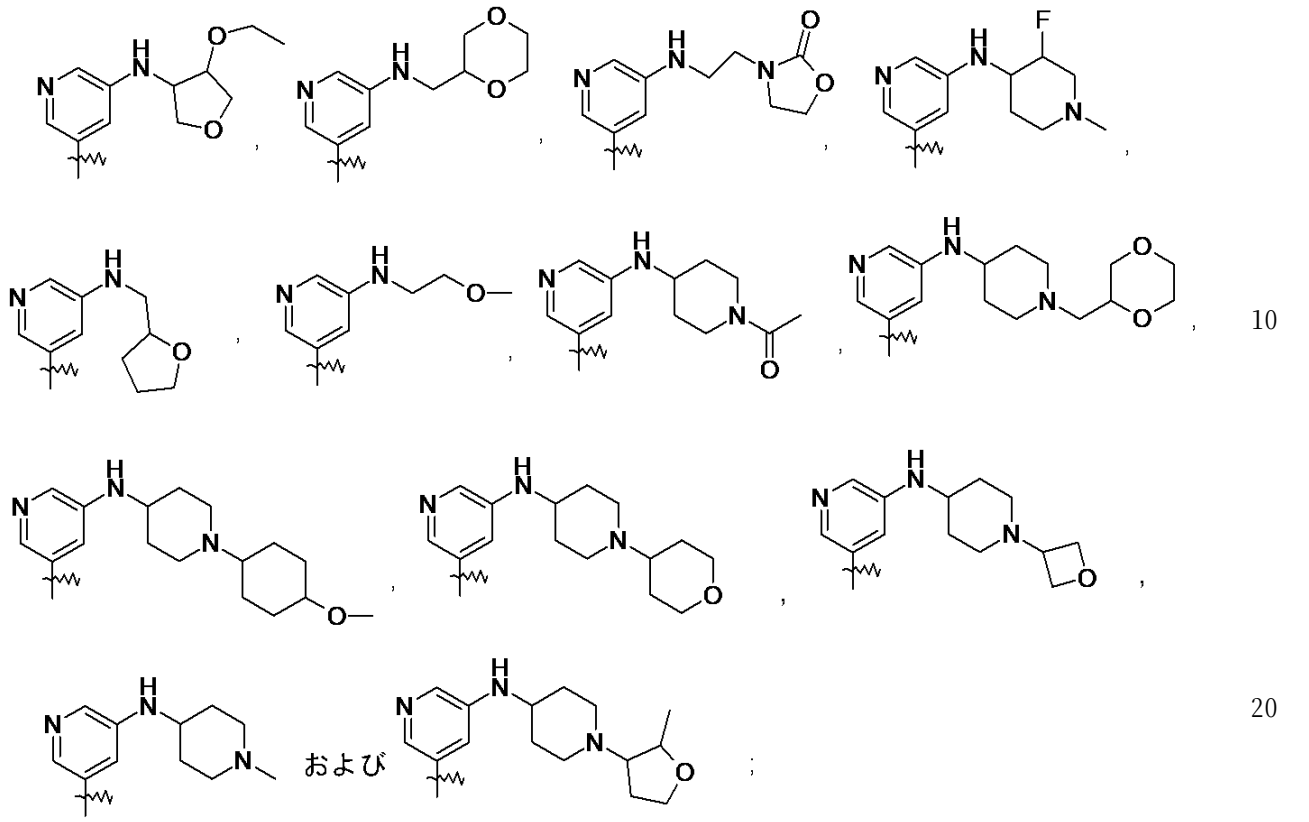
であり；
R^5およびR^6がそれぞれ独立して－Ｈ、４～６員ヘテロシクリル（式中、複素環は、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）シクロアルキル、ハロゲン、アシル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル－（C_1－C_6）アルキル、ヘテロシクリル－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、ヘテロシクリル－ＯＨ、ヘテロシクリル－Ｃ（Ｏ）－Ｍｅ、ヘテロシクリル－Ｃ（Ｏ）－Ｏ（C_1－C_3）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロシクリル、－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロシクリル－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－Ｏ－Ｈ、－（C_1－C_6）アルキル－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－、C_{3-6}シクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－シクロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル－（C_1－C_6）アルキル、C_{3-6}シクロアルキル－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、およびC_{3-6}シクロアルキル－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－ＯＨ、から選択される１～３個の置換基で置換されていてもよく）、アシル、C_{3-6}シクロアルキル－Ｃ（Ｏ）－C_{1-3}アルキル、－Ｃ（Ｏ）－C_{1-3}アルキル－Ｏ－Ｍｅ、－Ｃ（Ｏ）－C_{1-3}アルキル、－Ｃ（Ｏ）－C_{3-6}シクロアルキル；－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－C_1－C_3アルキル、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－C_1－C_3アルキル、－（C_1－C_3）－ＯＨで一置換または二置換されていてもよい－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－C_3－C_6シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－C_3－C_6ヘテロシクリル、－Ｃ（Ｏ）－アリール、－Ｃ（Ｏ）－ヘテロアリール、－Ｓ（Ｏ）$_2$－C_1－C_3－アルキル、および－ＯＨ、Ｏ－（C_1－C_3）－アルキル、C_{3-6}シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、－ＮＨ－C_{1-3}アルキル、または－Ｎ－（C_{1-3}－アルキル）$_2$で置換されていてもよい－（C_1－C_6）アルキルから選択され；または
R^5およびR^6が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、メチルで置換されていてもよい５～６員の複素環を形成する、上記の第９の実施形態に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

【００２４】

実施形態１１では、本発明は、
ＨＥＴが、

【００２５】

【化１２】



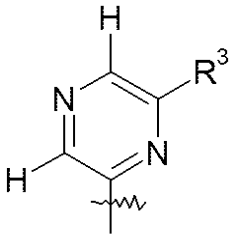
から選択され；
ＸがＮであり、かつＹがＣＨであり；
R^1がＦであり；
R^2がメチルである、上記の最も広い実施形態に従う式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

【００２６】

実施形態１２では、本発明は、
ＨＥＴが

【００２７】

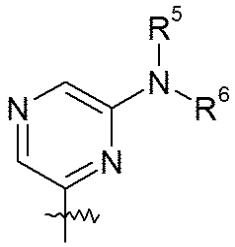
【化１３】



であり；
ＸがＮであり；
ＹがＣＨであり；
R^1が、ＨまたはＦから選択され；
R^2が、メチルおよびＣｌから選択され；
R^3が、
（ａ）－Ｈ、
（ｂ）－ＯR^5、
（ｃ）－Ｏ－C_{1-6}アルキル－Ｏ－C_{1-3}アルキル
（ｄ）－Ｏ－C_{3-6}シクロアルキル、

（ｅ）－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{5}、
（ｆ）１～３個の－ＯＨ、フッ素、オキソで置換されていてもよいヘテロシクリル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、－ＣＯ$_{2}$Ｒ^{5}、－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、アリール、－Ｎ（Ｒ^{5}）（Ｒ^{6}）、ＣＮまたは－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{5}）（Ｒ^{6}）、で置換されていてもよい、Ｃ$_{1-6}$アルキル、
（ｇ）１～３個の－ＯＨ、１～３個のフッ素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、－ＯＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキル－ＯＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキル－ＯＨ、ＣＦ$_{3}$、ＣＮ、$_{-}$ＯＣ$_{3-6}$シクロアルキル、－ＣＯ$_{2}$Ｈ、－ＣＯ$_{2}$Ｒ^{5}、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ$_{3-6}$ヘテロシクリル、Ｎ（Ｒ^{5}）（Ｒ^{6}）、または－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{5}）（Ｒ^{6}）、で置換されていてもよい、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、
（ｈ）－ＣＯ$_{2}$Ｒ^{5}、
（ｉ）－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{5}）（Ｒ^{6}）、
（ｊ）－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ^{5}）（Ｒ^{6}）、
（ｋ）－Ｓ（Ｏ）$_{n}$－Ｒ^{5}
（ｌ）Ｎ、ＳまたはＯを含む４～１０員単環式、二環式またはスピロ環式ヘテロシクリル基、
（ｍ）アリール、
（ｎ）－Ｎ（Ｒ^{5}）（Ｒ^{6}）、
（ｏ）ハロゲン
から選択され；
Ｒ^{5}およびＲ^{6}がそれぞれ独立して－Ｈ、４～６員ヘテロシクリル（式中、複素環は、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）シクロアルキル、ハロゲン、アシル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、ヘテロシクリル－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、ヘテロシクリル－ＯＨ、ヘテロシクリル－Ｃ（Ｏ）－Ｍｅ、ヘテロシクリル－Ｃ（Ｏ）－Ｏ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$）アルキル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－ヘテロシクリル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－ヘテロシクリル－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－Ｏ－Ｈ、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－シクロアルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、およびＣ$_{3-6}$シクロアルキル－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－ＯＨ、から選択される１～３個の置換基で置換されていてもよく）、アシル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1-3}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1-3}$アルキル－Ｏ－Ｍｅ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1-3}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル；－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$）－ＯＨで一置換または二置換されていてもよい－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル、又は－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$ヘテロシクリル、－Ｃ（Ｏ）－アリール、－Ｃ（Ｏ）－ヘテロアリール、－Ｓ（Ｏ）ｎ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$－アルキル、および－ＯＨ、Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$）－アルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、－ＮＨ－Ｃ$_{1-3}$アルキル、または－Ｎ－（Ｃ$_{1-3}$－アルキル）$_{2}$で置換されていてもよい－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルから選択され；または
Ｒ^{5}およびＲ^{6}が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、メチルで置換されていてもよい５～６員の複素環を形成し；
ｎが２である、上記の最も広い実施形態に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。
【００２８】
第１３の実施形態では、本発明は、
ＨＥＴが
【００２９】

【化１４】



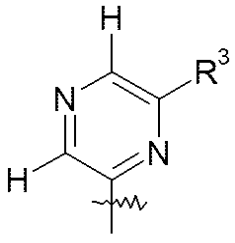
であり；
R^5およびR^6がそれぞれ独立して－Ｈ、４～６員ヘテロシクリル（式中、複素環は、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）シクロアルキル、ハロゲン、アシル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル－（C_1－C_6）アルキル、ヘテロシクリル－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、ヘテロシクリル－ＯＨ、ヘテロシクリル－Ｃ（Ｏ）－Ｍｅ、ヘテロシクリル－Ｃ（Ｏ）－Ｏ（C_1－C_3）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロシクリル、－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロシクリル－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－Ｏ－Ｈ、－（C_1－C_6）アルキル－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－、C_{3-6}シクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－シクロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル－（C_1－C_6）アルキル、C_{3-6}シクロアルキル－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、およびC_{3-6}シクロアルキル－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－ＯＨ、から選択される１～３個の置換基で置換されていてもよく）、アシル、C_{3-6}シクロアルキル－Ｃ（Ｏ）－C_{1-3}アルキル、－Ｃ（Ｏ）－C_{1-3}アルキル－Ｏ－Ｍｅ、－Ｃ（Ｏ）－C_{1-3}アルキル、－Ｃ（Ｏ）－C_{3-6}シクロアルキル；－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－C_1－C_3アルキル、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－C_1－C_3アルキル、－（C_1－C_3）－ＯＨで一置換または二置換されていてもよい－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－C_3－C_6シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－C_3－C_6ヘテロシクリル、－Ｃ（Ｏ）－アリール、－Ｃ（Ｏ）－ヘテロアリール、－Ｓ（Ｏ）$_2$－C_1－C_3－アルキル、および－ＯＨ、Ｏ－（C_1－C_3）－アルキル、C_{3-6}シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、－ＮＨ－C_{1-3}アルキル、または－Ｎ－（C_{1-3}－アルキル）$_2$で置換されていてもよい－（C_1－C_6）アルキルから選択され；または
R^5およびR^6が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、メチルで置換されていてもよい５～６員の複素環を形成する、上記の実施形態１２に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

【００３０】

実施形態１４では、本発明は、
ＨＥＴが

【００３１】

【化１５】

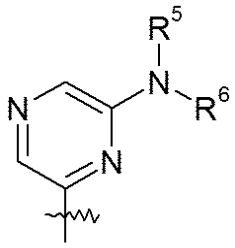


であり；
ＸがＣＨであり；
ＹがＮであり；
R^1が、ＨまたはＦから選択され；
R^2が、メチルおよびＣｌから選択され；
R^3が、

【００３２】

（ａ）－Ｈ、
（ｂ）－ＯＲ^{5}、
（ｃ）－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｏ－Ｃ$_{1-3}$アルキル
（ｄ）－Ｏ－Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、
（ｅ）－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{5}、
（ｆ）１～３個の－ＯＨ、フッ素、オキソで置換されていてもよいヘテロシクリル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、－ＣＯ$_{2}$Ｒ^{5}、－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、アリール、－Ｎ（Ｒ^{5}）（Ｒ^{6}）、ＣＮまたは－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{5}）（Ｒ^{6}）、で置換されていてもよい、Ｃ$_{1-6}$アルキル、
（ｇ）１～３個の－ＯＨ、１～３個のフッ素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、－ＯＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキル－ＯＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキル－ＯＨ、ＣＦ$_{3}$、ＣＮ、$_{-}$ＯＣ$_{3-6}$シクロアルキル、－ＣＯ$_{2}$Ｈ、－ＣＯ$_{2}$Ｒ^{5}、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ$_{3-6}$ヘテロシクリル、Ｎ（Ｒ^{5}）（Ｒ^{6}）、または－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{5}）（Ｒ^{6}）、で置換されていてもよい、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、
（ｈ）－ＣＯ$_{2}$Ｒ^{5}、
（ｉ）－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{5}）（Ｒ^{6}）、
（ｊ）－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ^{5}）（Ｒ^{6}）、
（ｋ）－Ｓ（Ｏ）$_{n}$－Ｒ^{5}
（ｌ）Ｎ、ＳまたはＯを含む４～１０員単環式、二環式またはスピロ環式ヘテロシクリル基、
（ｍ）アリール、
（ｎ）－Ｎ（Ｒ^{5}）（Ｒ^{6}）、
（ｏ）ハロゲン
から選択され；
Ｒ^{5}およびＲ^{6}がそれぞれ独立して－Ｈ、４～６員ヘテロシクリル（式中、複素環は、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）シクロアルキル、ハロゲン、アシル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、ヘテロシクリル－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、ヘテロシクリル－ＯＨ、ヘテロシクリル－Ｃ（Ｏ）－Ｍｅ、ヘテロシクリル－Ｃ（Ｏ）－Ｏ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$）アルキル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－ヘテロシクリル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－ヘテロシクリル－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－Ｏ－Ｈ、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－シクロアルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、およびＣ$_{3-6}$シクロアルキル－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－ＯＨ、から選択される１～３個の置換基で置換されていてもよく）、アシル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1-3}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1-3}$アルキル－Ｏ－Ｍｅ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1-3}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル；－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$）－ＯＨで一置換または二置換されていてもよい－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル、又は－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$ヘテロシクリル、－Ｃ（Ｏ）－アリール、－Ｃ（Ｏ）－ヘテロアリール、－Ｓ（Ｏ）ｎ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$－アルキル、および－ＯＨ、Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$）－アルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、－ＮＨ－Ｃ$_{1-3}$アルキル、または－Ｎ－（Ｃ$_{1-3}$－アルキル）$_{2}$で置換されていてもよい－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルから選択され；または
Ｒ^{5}およびＲ^{6}が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、メチルで置換されていてもよい５～６員の複素環を形成し；
ｎが２である、上記の最も広い実施形態に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。
【００３３】
第１５の実施形態では、本発明は、
ＨＥＴが
【００３４】

【化１６】



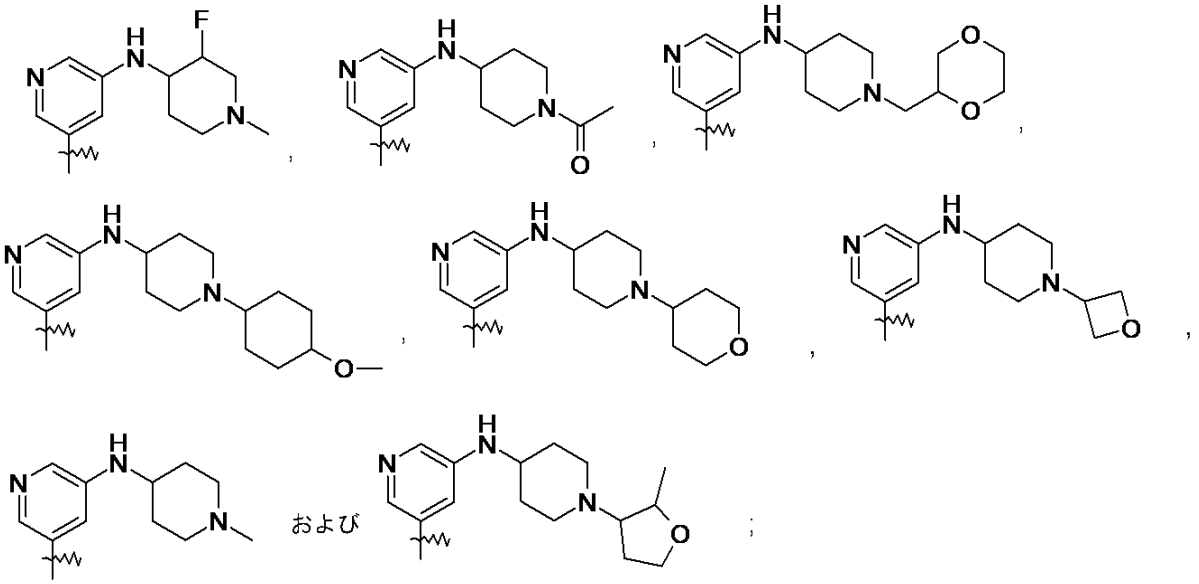
であり；
R^5およびR^6がそれぞれ独立して－Ｈ、４～６員ヘテロシクリル（式中、複素環は、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）シクロアルキル、ハロゲン、アシル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル－（C_1－C_6）アルキル、ヘテロシクリル－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、ヘテロシクリル－ＯＨ、ヘテロシクリル－Ｃ（Ｏ）－Ｍｅ、ヘテロシクリル－Ｃ（Ｏ）－Ｏ（C_1－C_3）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロシクリル、－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロシクリル－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－Ｏ－Ｈ、－（C_1－C_6）アルキル－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－、C_{3-6}シクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－シクロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル－（C_1－C_6）アルキル、C_{3-6}シクロアルキル－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、およびC_{3-6}シクロアルキル－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－ＯＨ、から選択される１～３個の置換基で置換されていてもよく）、アシル、C_{3-6}シクロアルキル－Ｃ（Ｏ）－C_{1-3}アルキル、－Ｃ（Ｏ）－C_{1-3}アルキル－Ｏ－Ｍｅ、－Ｃ（Ｏ）－C_{1-3}アルキル、－Ｃ（Ｏ）－C_{3-6}シクロアルキル；－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－C_1－C_3アルキル、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－C_1－C_3アルキル、－（C_1－C_3）－ＯＨで一置換または二置換されていてもよい－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－C_3－C_6シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－C_3－C_6ヘテロシクリル、－Ｃ（Ｏ）－アリール、－Ｃ（Ｏ）－ヘテロアリール、－Ｓ（Ｏ）$_2$－C_1－C_3－アルキル、および－ＯＨ、Ｏ－（C_1－C_3）－アルキル、C_{3-6}シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、－ＮＨ－C_{1-3}アルキル、または－Ｎ－（C_{1-3}－アルキル）$_2$で置換されていてもよい－（C_1－C_6）アルキルから選択され；または
R^5およびR^6が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、メチルで置換されていてもよい５～６員の複素環を形成する、上記の実施形態１４に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

【００３５】

実施形態１６では、本発明は、
ＨＥＴが、

【００３６】

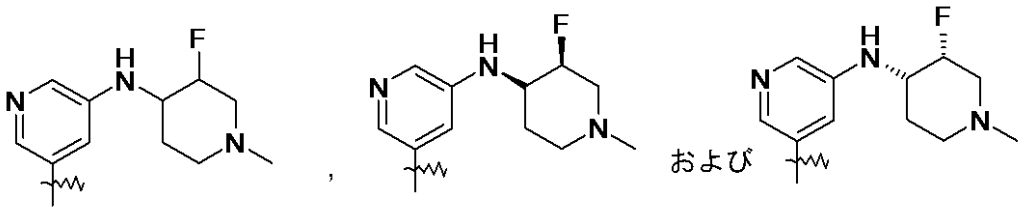
【化１７】



から選択され；
ＸがＮであり、かつＹがＣＨであり；
R^1がＦであり；
R^2がメチルである、第１１の実施形態に従う式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

【００３７】

第１７の実施形態では、本発明は、
ＨＥＴが
【００３８】
【化１８】

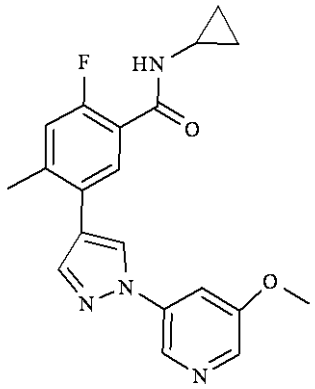
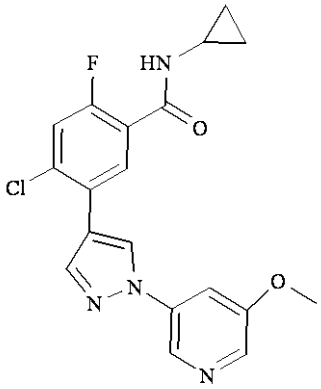
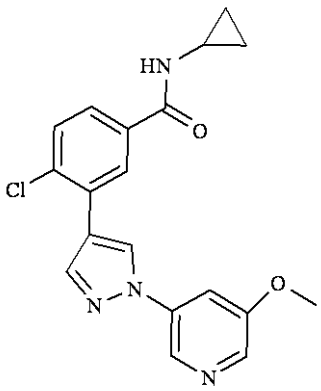
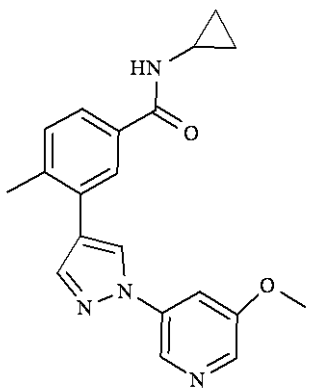


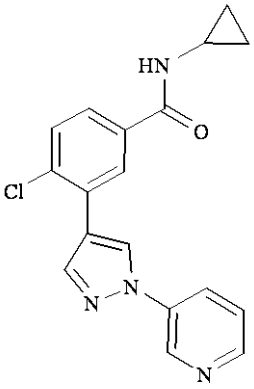
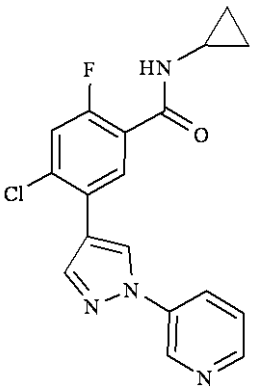
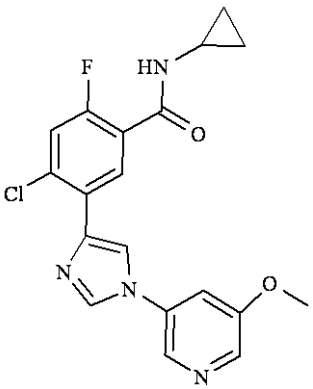
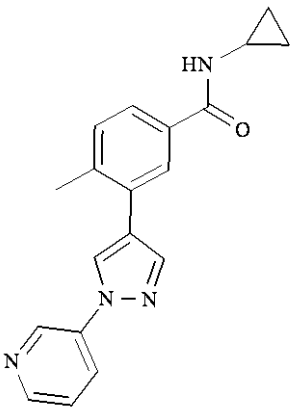
である、第１６の実施形態に従う式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

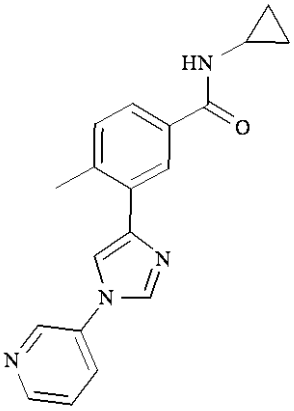
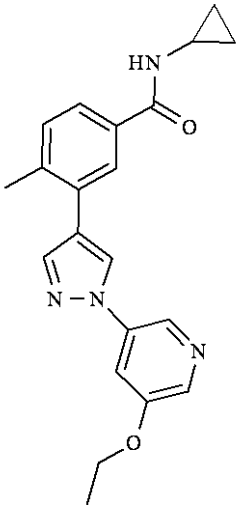
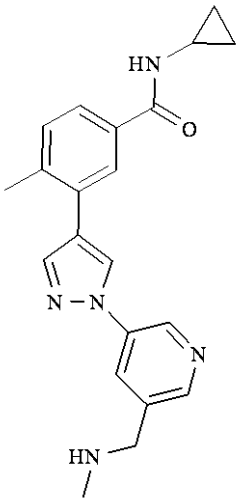
【００３９】

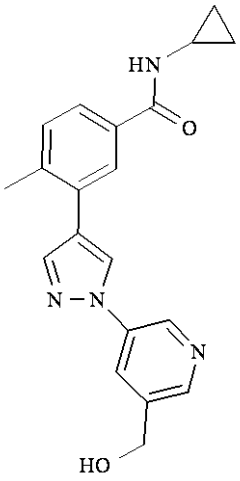
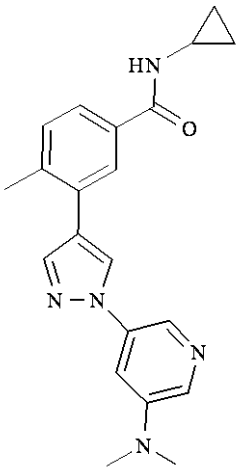
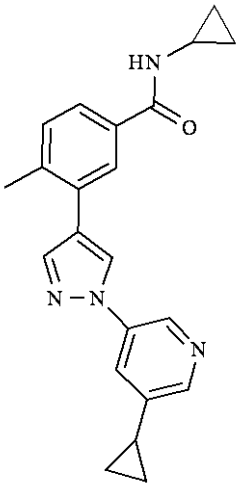
【表１】

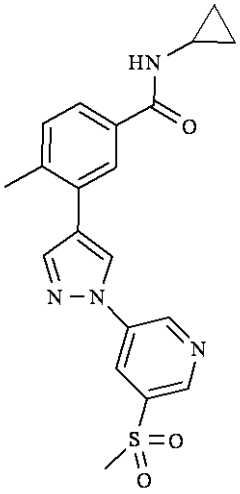
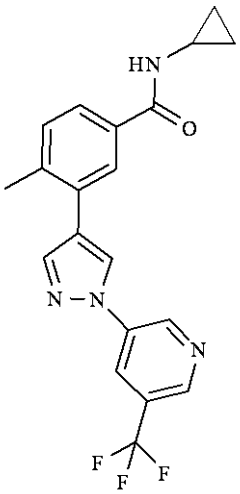
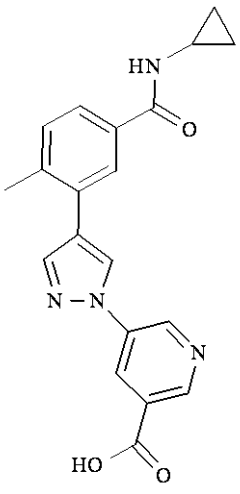
表1:以下は、一般的な合成スキーム、例、および当該技術分野において公知の方法によって製造することができる本発明の代表的な化合物である。

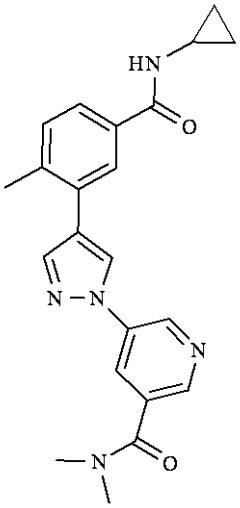
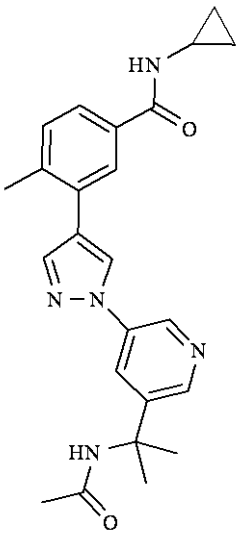
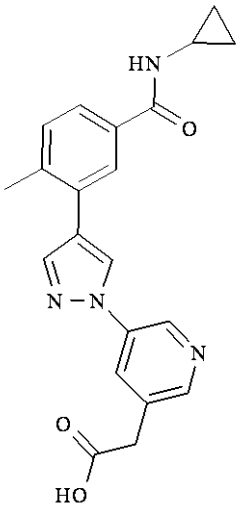
例	構造式	構造式名
25		N-シクロプロピル-2-フルオロ-5-[1-(5-メトキシピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4-メチルベンズアミド
26		4-クロロ-N-シクロプロピル-2-フルオロ-5-[1-(5-メトキシピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズアミド
27		4-クロロ-N-シクロプロピル-3-[1-(5-メトキシピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズアミド
28		N-シクロプロピル-3-[1-(5-メトキシピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4-メチルベンズアミド

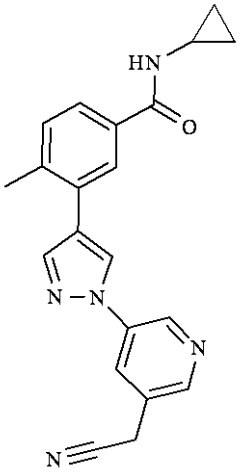
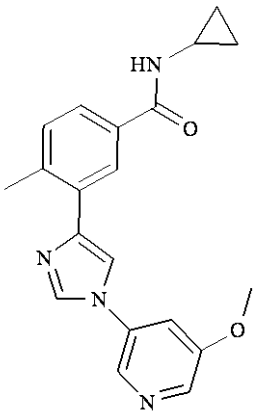
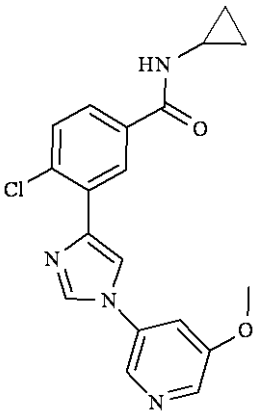
31		4-クロロ-N-シクロプロピル-3-[1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズアミド
32		4-クロロ-N-シクロプロピル-2-フルオロ-5-[1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズアミド
33		4-クロロ-N-シクロプロピル-2-フルオロ-5-[1-(5-メトキシピリジン-3-イル)-1H-イミダゾール-4-イル]ベンズアミド
34		N-シクロプロピル-4-メチル-3-[1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズアミド

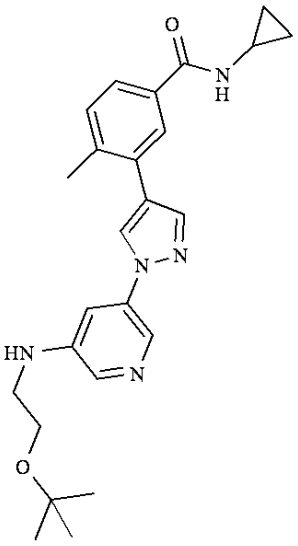
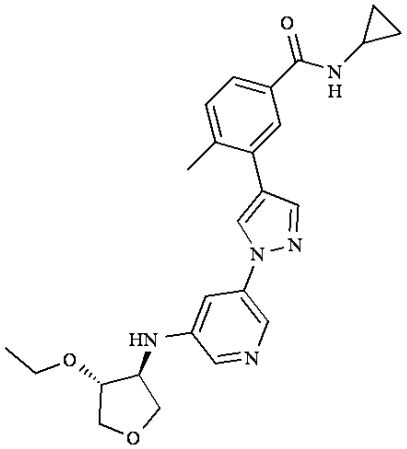
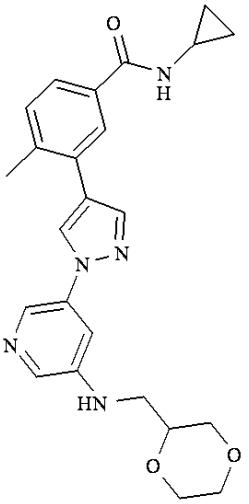
35		N-シクロプロピル-4-メチル-3-[1-(ピリジン-3-イル)-1H-イミダゾール-4-イル]ベンズアミド
36		N-シクロプロピル-3-[1-(5-エトキシピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4-メチルベンズアミド
39		N-シクロプロピル-4-メチル-3-(1-{5-[(メチルアミノ)メチル]ピリジン-3-イル}-1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド

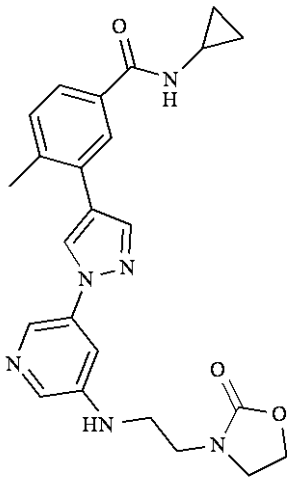
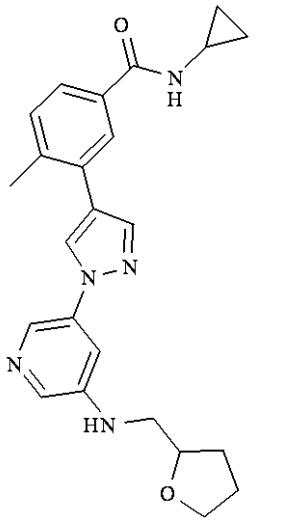
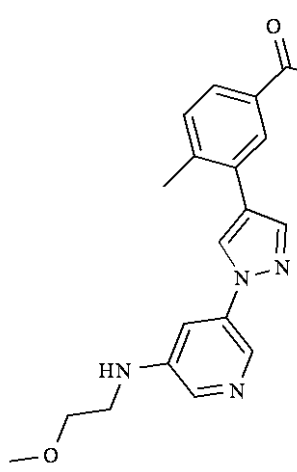
43		N-シクロプロピル-3-{1-[5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}-4-メチルベンズアミド
44		N-シクロプロピル-3-{1-[5-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}-4-メチルベンズアミド
45		N-シクロプロピル-3-[1-(5-シクロプロピルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4-メチルベンズアミド

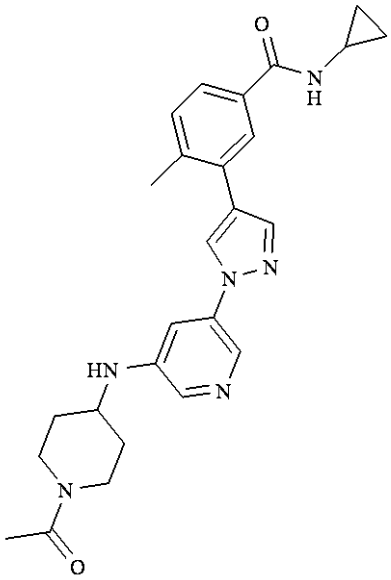
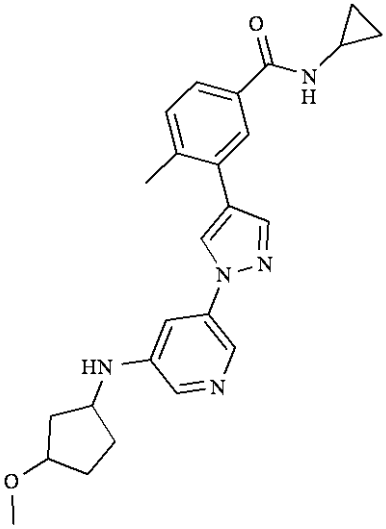
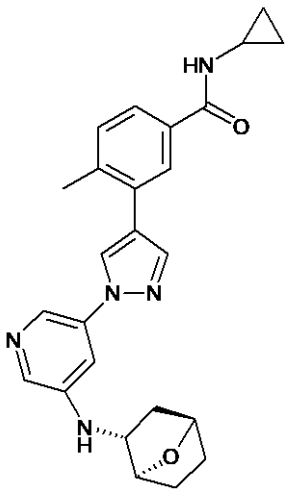
46		N-シクロプロピル-3-[1-(5-メタンスルホニルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4-メチルベンズアミド
47		N-シクロプロピル-4-メチル-3-{1-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}ベンズアミド
48		5-{4-[5-(シクロプロピルカルバモイル)-2-メチルフェニル]-1H-ピラゾール-1-イル}ピリジン-3-カルボン酸

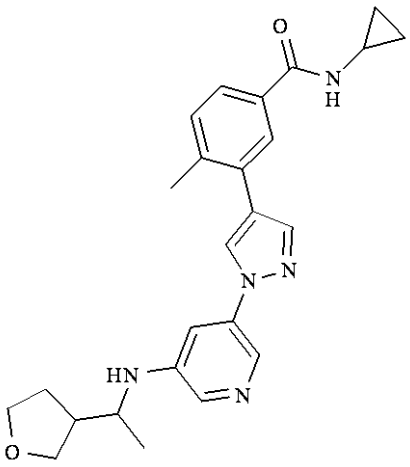
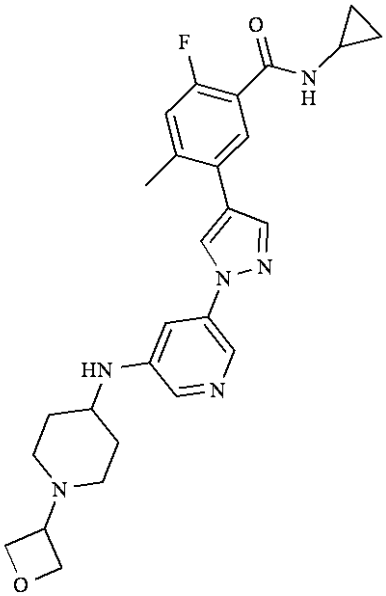
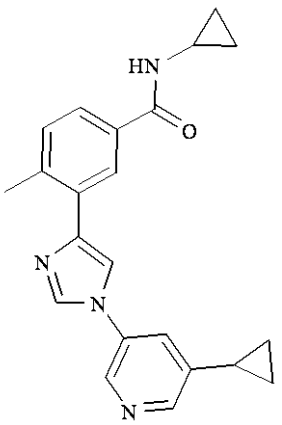
49		5-{4-[5-(シクロプロピルカルバモイル)-2-メチルフェニル]-1H-ピラゾール-1-イル}-N,N-ジメチルピリジン-3-カルボキサミド
50		N-シクロプロピル-3-{1-[5-(2-アセトアミドプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}-4-メチルベンズアミド
51		2-(5-{4-[5-(シクロプロピルカルバモイル)-2-メチルフェニル]-1H-ピラゾール-1-イル}ピリジン-3-イル)酢酸

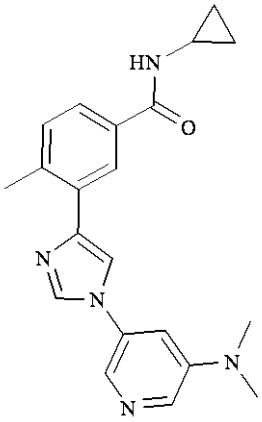
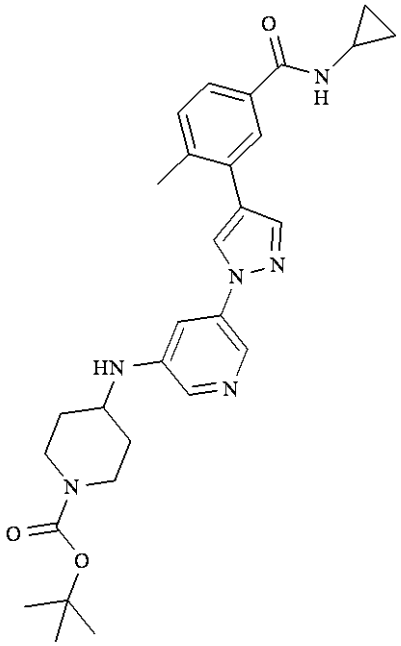
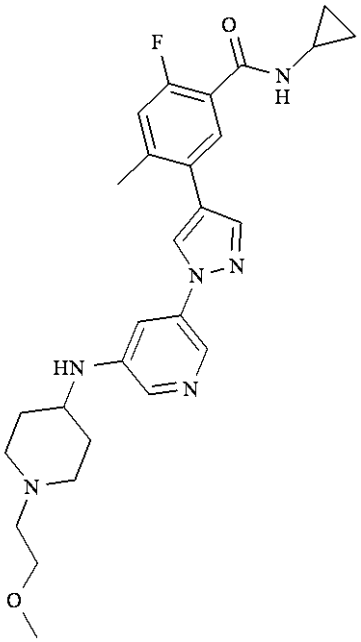
52		3-{1-[5-(シアノメチル)ピリジン-3-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド
53		N-シクロプロピル-3-[1-(5-メトキシピリジン-3-イル)-1H-イミダゾール-4-イル]-4-メチルベンズアミド
54		4-クロロ-N-シクロプロピル-3-[1-(5-メトキシピリジン-3-イル)-1H-イミダゾール-4-イル]ベンズアミド

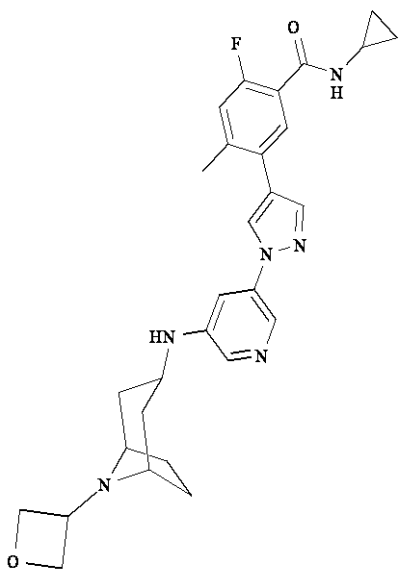
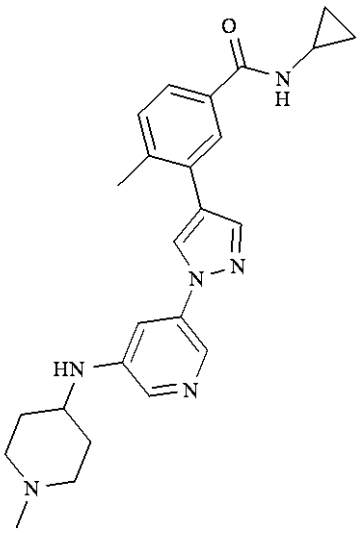
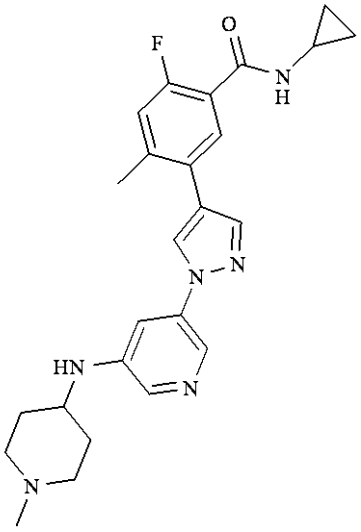
55		3-[1-(5-{[2-(tert-ブトキシ)エチル]アミノ}ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド
56		N-シクロプロピル-3-[1-(5-{[(3S,4R)-4-エトキシオキソラン-3-イル]アミノ}ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4-メチルベンズアミド
57		N-シクロプロピル-3-(1-{5-[(1,4-ジオキサン-2-イルメチル)アミノ]ピリジン-3-イル}-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メチルベンズアミド

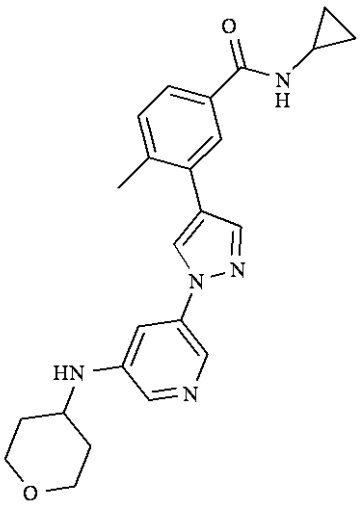
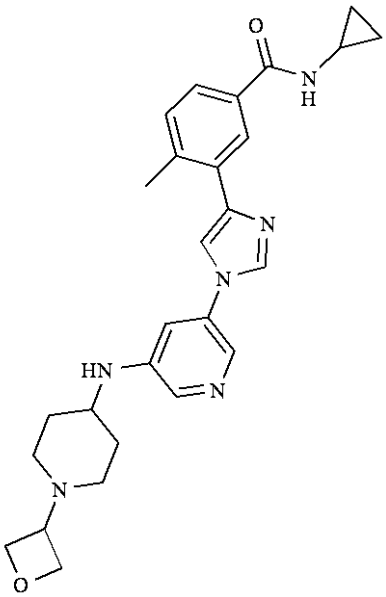
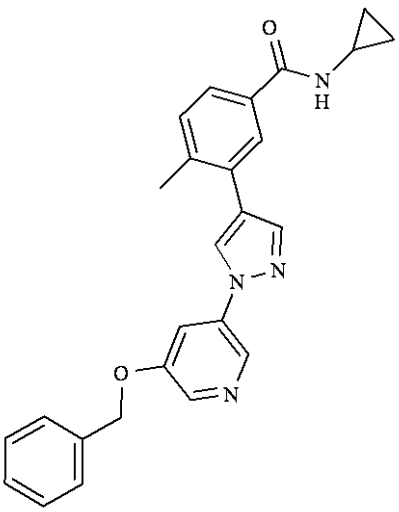
58		N-シクロプロピル-4-メチル-3-[1-(5-{[2-(2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)エチル]アミノ}ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズアミド
59		N-シクロプロピル-4-メチル-3-(1-{5-[(オキソラン-2-イルメチル)アミノ]ピリジン-3-イル}-1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド
60		N-シクロプロピル-3-(1-{5-[(2-メトキシエチル)アミノ]ピリジン-3-イル}-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メチルベンズアミド

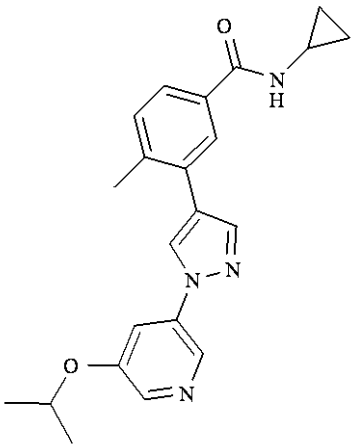
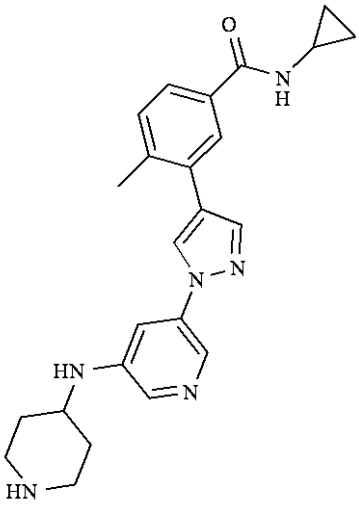
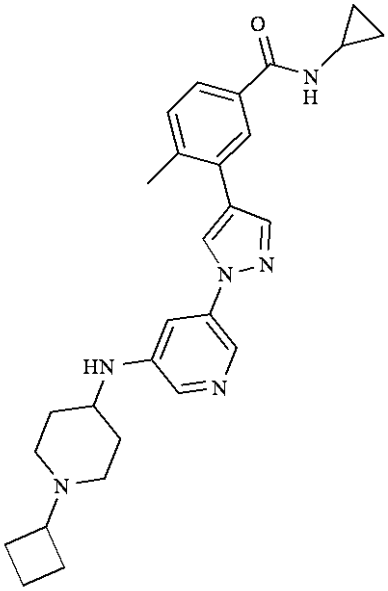
63		3-(1-{5-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)アミノ]ピリジン-3-イル}-1H-ピラゾール-4-イル)-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド
65		N-シクロプロピル-3-(1-{5-[(3-メトキシシクロペンチル)アミノ]ピリジン-3-イル}-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メチルベンズアミド
66		N-シクロプロピル-4-メチル-3-[1-(5-{[(1S,2R,4R)-7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]アミノ}ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズアミド

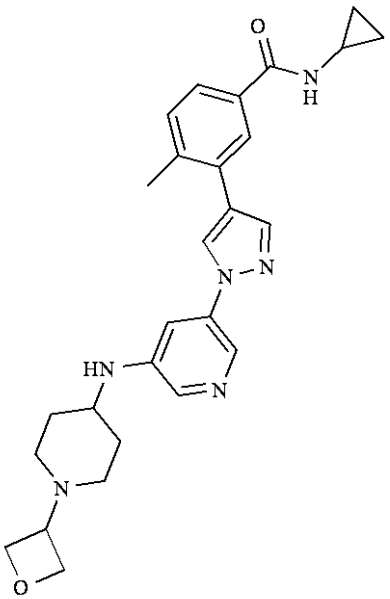
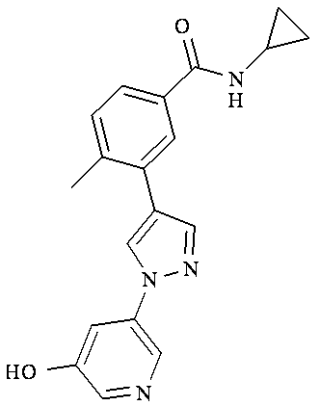
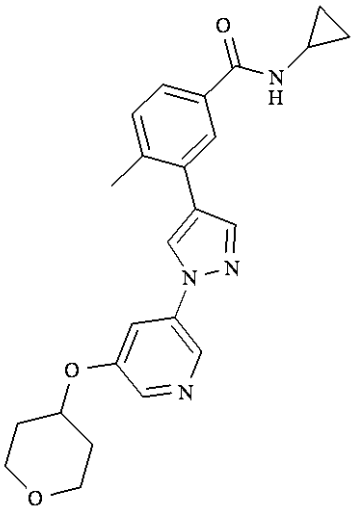
67		N-シクロプロピル-4-メチル-3-[1-(5-{[1-(オキソラン-3-イル)エチル]アミノ}ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズアミド
68		N-シクロプロピル-2-フルオロ-4-メチル-5-[1-(5-{[1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル]アミノ}ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズアミド
71		N-シクロプロピル-3-[1-(5-シクロプロピルピリジン-3-イル)-1H-イミダゾール-4-イル]-4-メチルベンズアミド

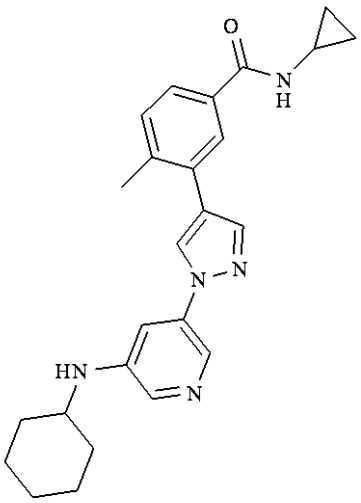
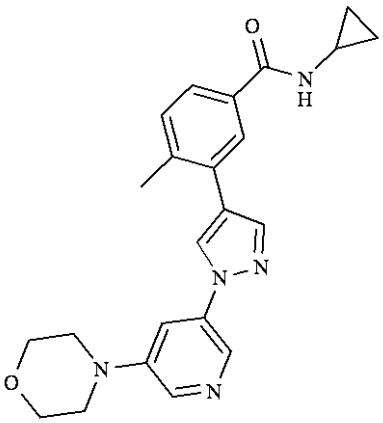
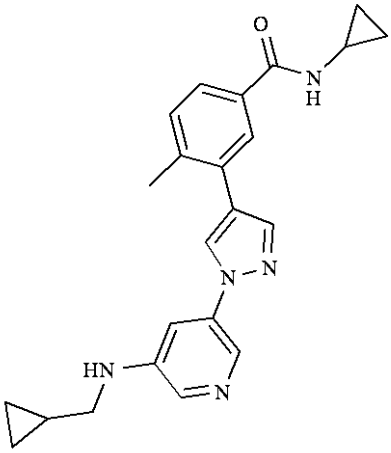
72		N-シクロプロピル-3-{1-[5-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-4-メチルベンズアミド
73		tert-ブチル4-[(5-{4-[5-(シクロプロピルカルバモイル)-2-メチルフェニル]-1H-ピラゾール-1-イル}ピリジン-3-イル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート
74		N-シクロプロピル-2-フルオロ-5-[1-(5-{[1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-イル]アミノ}ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4-メチルベンズアミド

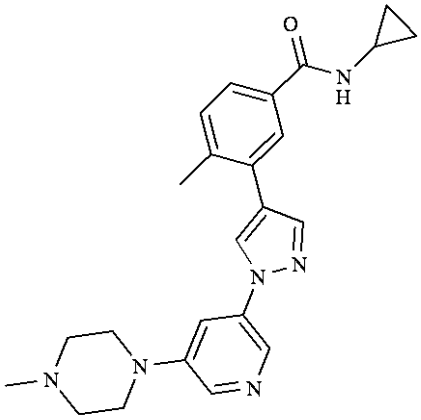
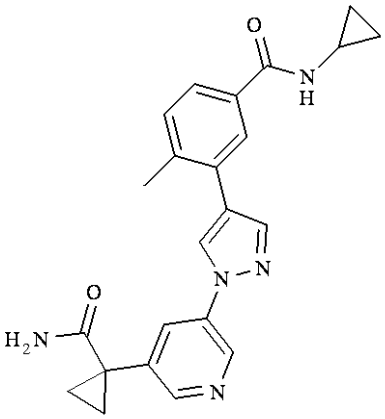
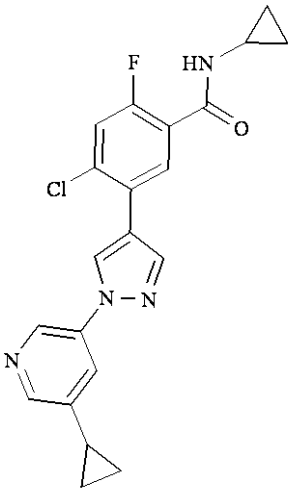
75		N-シクロプロピル-2-フルオロ-4-メチル-5-[1-(5-{[8-(オキセタン-3-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]アミノ}ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズアミド
76		N-シクロプロピル-4-メチル-3-(1-{5-[(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]ピリジン-3-イル}-1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド
77		N-シクロプロピル-2-フルオロ-4-メチル-5-(1-{5-[(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]ピリジン-3-イル}-1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド

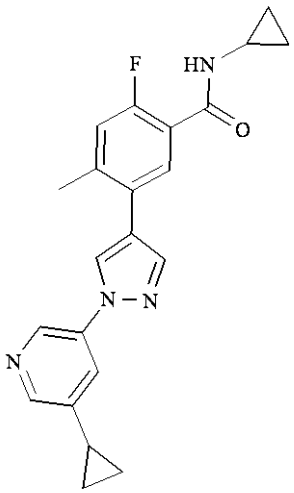
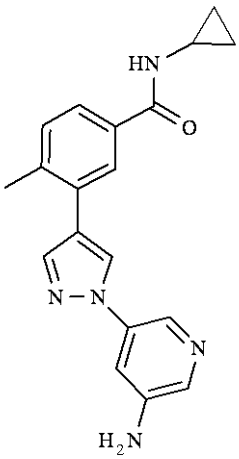
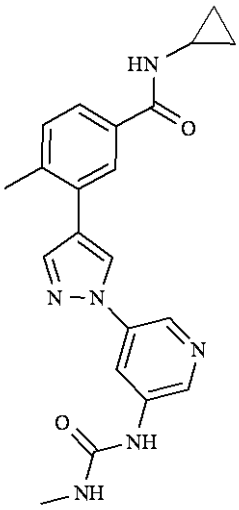
78		N-シクロプロピル-4-メチル-3-(1-{5-[(オキサン-4-イル)アミノ]ピリジン-3-イル}-1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド
79		N-シクロプロピル-4-メチル-3-[1-(5-{[1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル]アミノ}ピリジン-3-イル)-1H-イミダゾール-4-イル]ベンズアミド
80		3-{1-[5-(ベンジルオキシ)ピリジン-3-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド

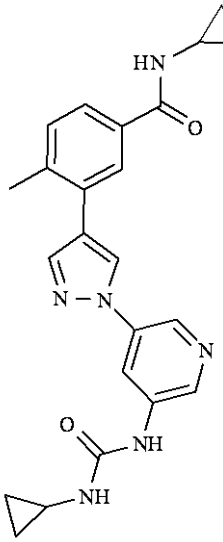
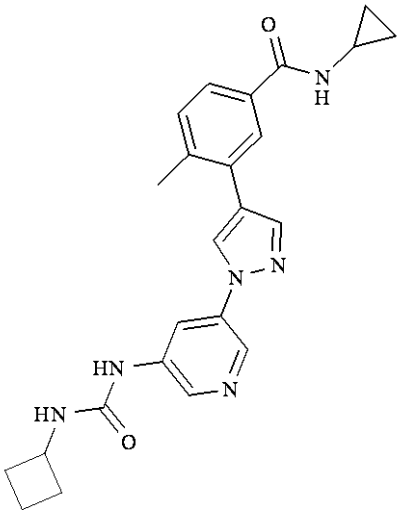
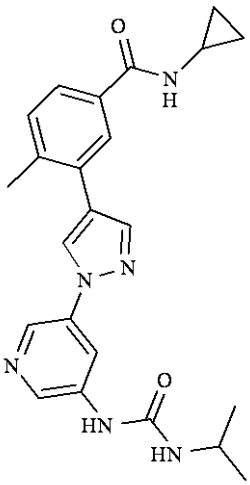
81		N-シクロプロピル-4-メチル-3-{1-[5-(プロパン-2-イルオキシ)ピリジン-3-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}ベンズアミド
92		N-シクロプロピル-4-メチル-3-(1-{5-[(ピペリジン-4-イル)アミノ]ピリジン-3-イル}-1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド
93		3-(1-{5-[(1-シクロブチルピペリジン-4-イル)アミノ]ピリジン-3-イル}-1H-ピラゾール-4-イル)-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド

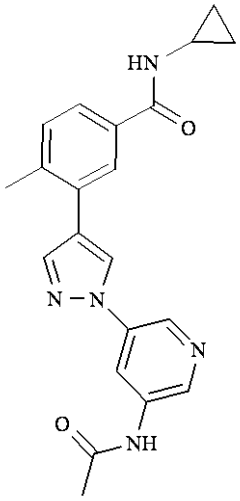
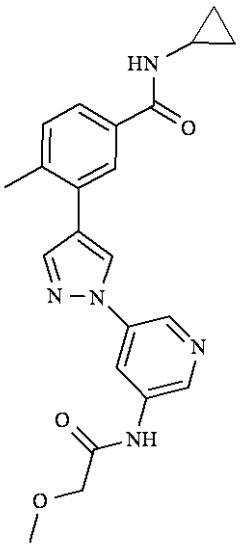
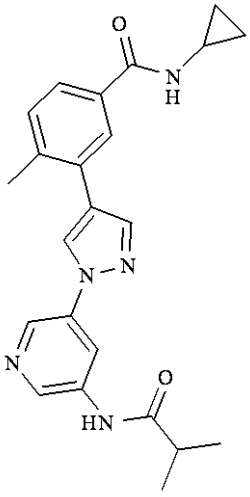
94		N-シクロプロピル-4-メチル-3-[1-(5-{[1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル]アミノ}ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズアミド
95		N-シクロプロピル-3-[1-(5-ヒドロキシピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4-メチルベンズアミド
96		N-シクロプロピル-4-メチル-3-{1-[5-(オキサン-4-イルオキシ)ピリジン-3-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}ベンズアミド

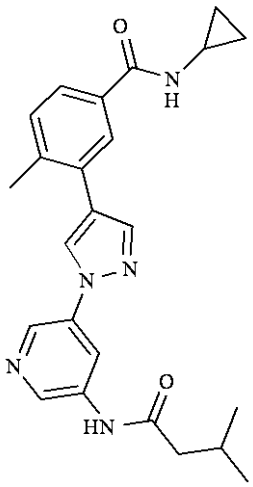
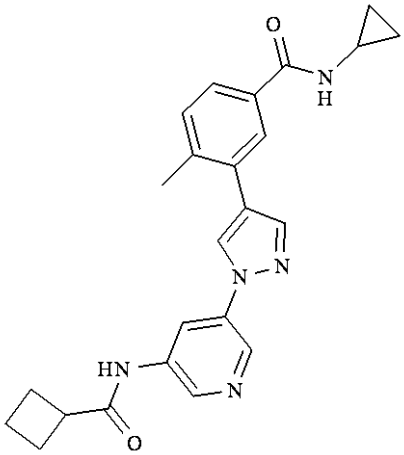
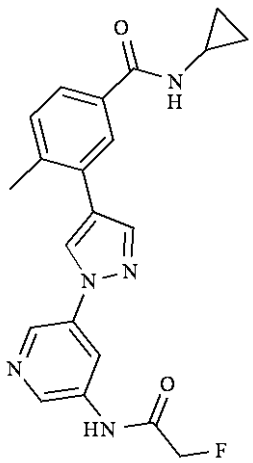
97		3-{1-[5-(シクロヘキシルアミノ)ピリジン-3-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド
98		N-シクロプロピル-4-メチル-3-{1-[5-(モルホリン-4-イル)ピリジン-3-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}ベンズアミド
99		N-シクロプロピル-3-(1-{5-[(シクロプロピルメチル)アミノ]ピリジン-3-イル}-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メチルベンズアミド

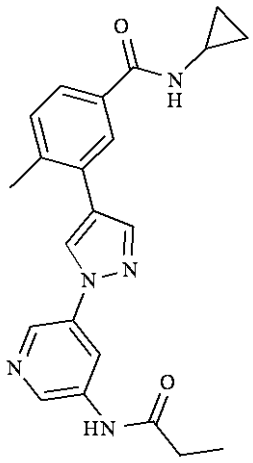
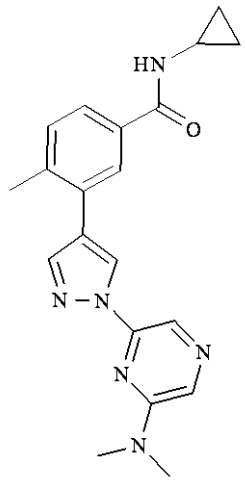
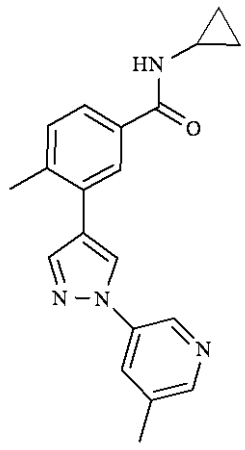
100		N-シクロプロピル-4-メチル-3-{1-[5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}ベンズアミド
101		3-{1-[5-(1-カルバモイルシクロプロピル)ピリジン-3-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド
104		4-クロロ-N-シクロプロピル-5-[1-(5-シクロプロピルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-2-フルオロベンズアミド

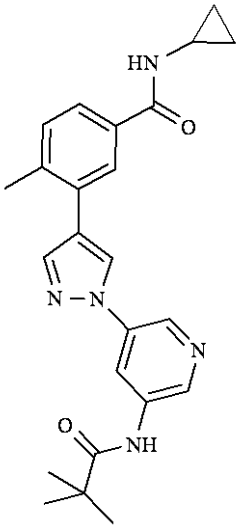
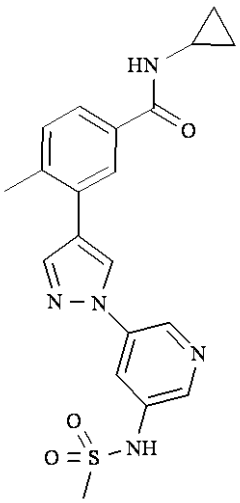
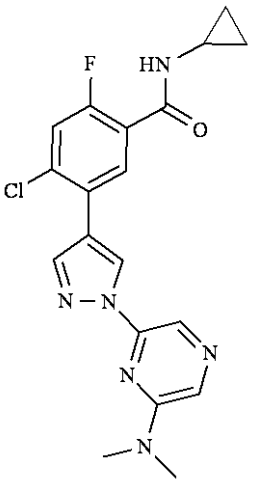
105		N-シクロプロピル-5-[1-(5-シクロプロピルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-2-フルオロ-4-メチルベンズアミド
106		3-[1-(5-アミノピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド
107		N-シクロプロピル-4-メチル-3-(1-{5-[(メチルカルバモイル)アミノ]ピリジン-3-イル}-1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド

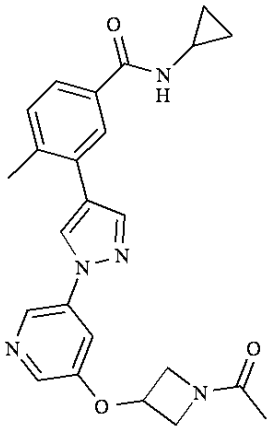
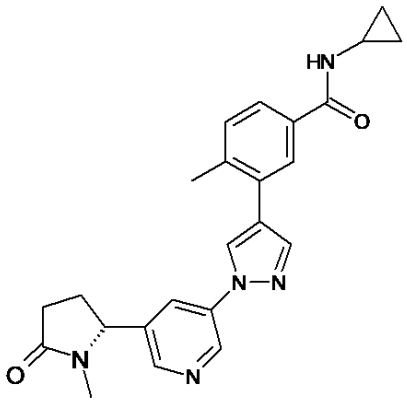
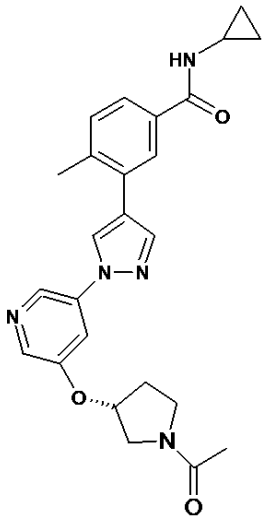
108		N-シクロプロピル-3-(1-{5-[(シクロプロピルカルバモイル)アミノ]ピリジン-3-イル}-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メチルベンズアミド
109		3-(1-{5-[(シクロブチルカルバモイル)アミノ]ピリジン-3-イル}-1H-ピラゾール-4-イル)-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド
110		N-シクロプロピル-4-メチル-3-[1-(5-{[(プロパン-2-イル)カルバモイル]アミノ}ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズアミド

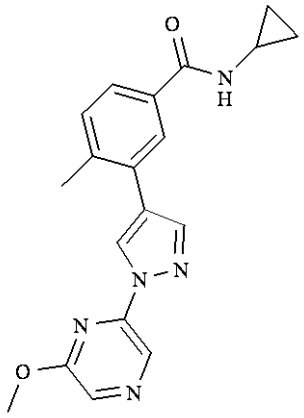
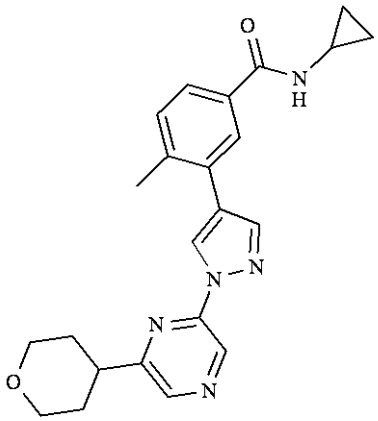
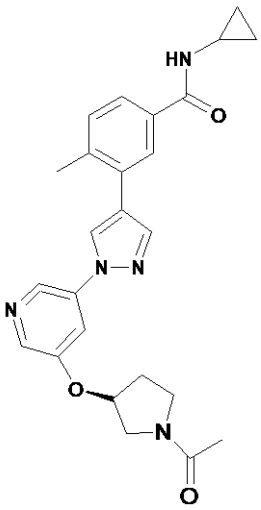
111		N-シクロプロピル-3-[1-(5-アセトアミドピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4-メチルベンズアミド
112		N-シクロプロピル-3-{1-[5-(2-メトキシアセトアミド)ピリジン-3-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}-4-メチルベンズアミド
113		N-シクロプロピル-4-メチル-3-{1-[5-(2-メチルプロパンアミド)ピリジン-3-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}ベンズアミド

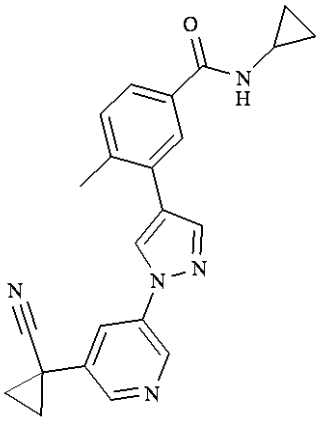
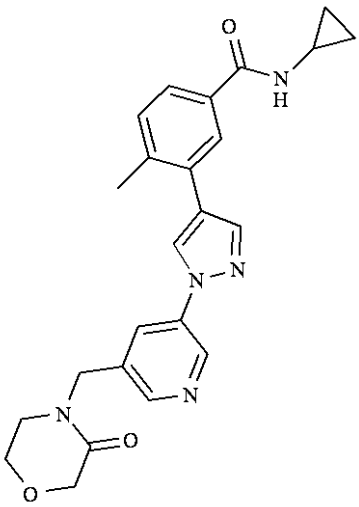
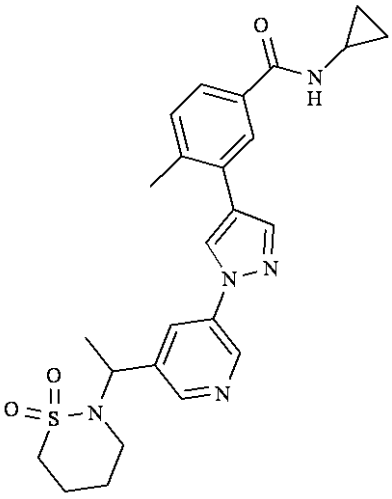
114		N-シクロプロピル-4-メチル-3-{1-[5-(3-メチルブタンアミド)ピリジン-3-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}ベンズアミド
115		3-[1-(5-シクロブタネアミドピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド
116		N-シクロプロピル-3-{1-[5-(2-フルオロアセトアミド)ピリジン-3-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}-4-メチルベンズアミド

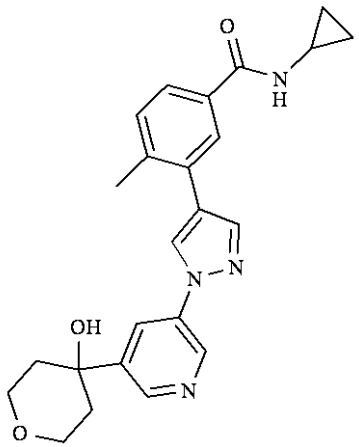
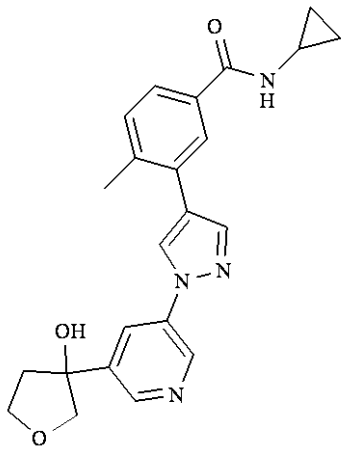
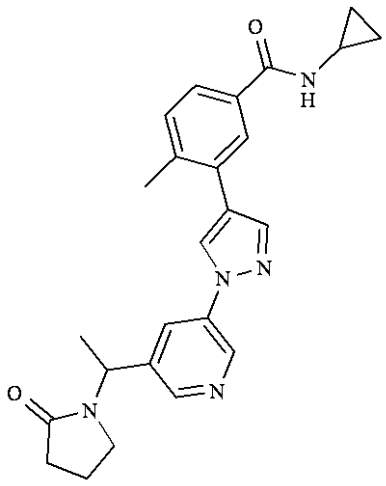
117		N-シクロプロピル-4-メチル-3-[1-(5-プロパンアミドピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズアミド
118		N-シクロプロピル-3-{1-[6-(ジメチルアミノ)ピラジン-2-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}-4-メチルベンズアミド
119		N-シクロプロピル-4-メチル-3-[1-(5-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズアミド

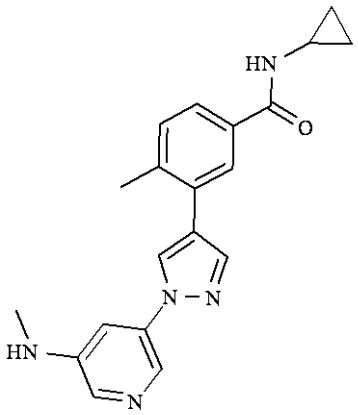
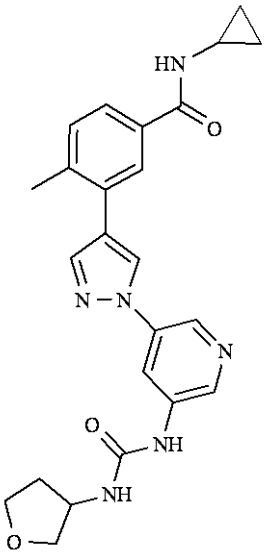
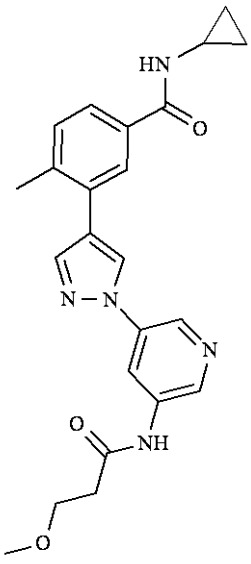
121		N-シクロプロピル-3-{1-[5-(2,2-ジメチルプロパンアミド)ピリジン-3-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}-4-メチルベンズアミド
122		N-シクロプロピル-3-[1-(5-メタンスルホンアミドピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4-メチルベンズアミド
123		4-クロロ-N-シクロプロピル-5-{1-[6-(ジメチルアミノ)ピラジン-2-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}-2-フルオロベンズアミド

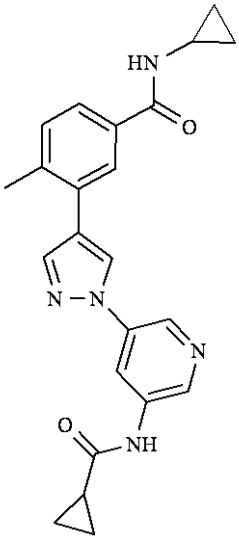
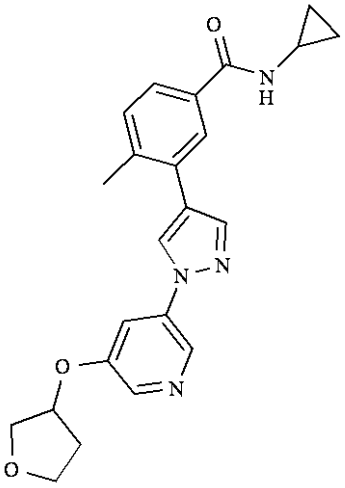
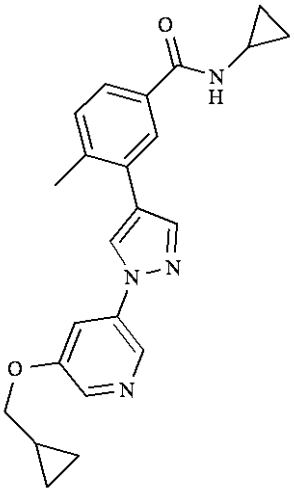
124		3-(1-{5-[(1-アセチルアゼチジン-3-イル)オキシ]ピリジン-3-イル}-1H-ピラゾール-4-イル)-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド
125		N-シクロプロピル-4-メチル-3-(1-{5-[(2R)-1-メチル-5-オキソピロリジン-2-イル]ピリジン-3-イル}-1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド
126		3-[1-(5-{[(3R)-1-アセチルピロリジン-3-イル]オキシ}ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド

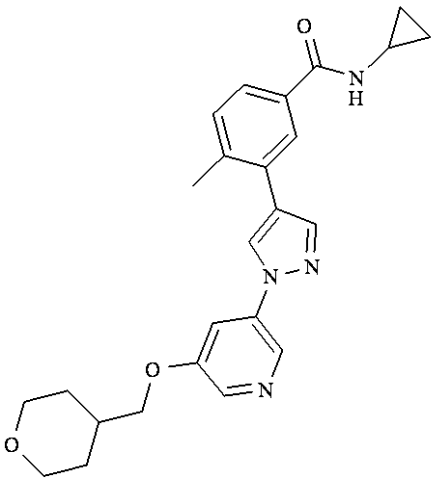
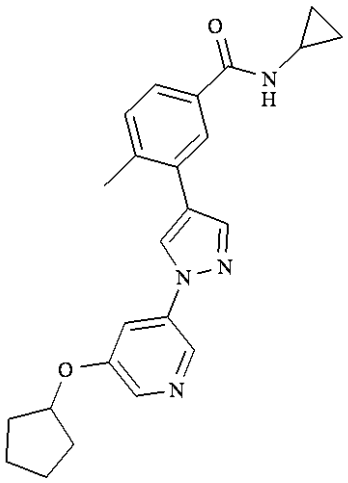
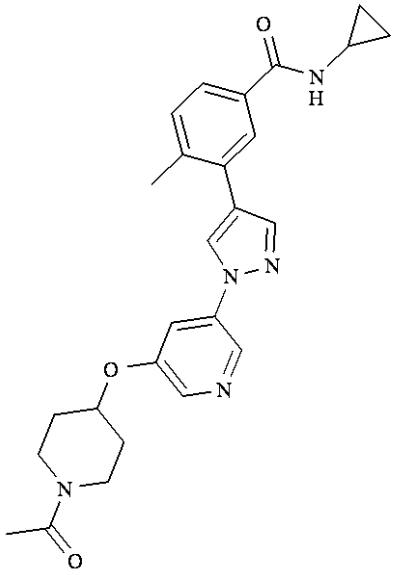
127		N-シクロプロピル-3-[1-(6-メトキシピラジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4-メチルベンズアミド
128		N-シクロプロピル-4-メチル-3-{1-[6-(オキサン-4-イル)ピラジン-2-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}ベンズアミド
129		3-[1-(5-{[(3S)-1-アセチルピロリジン-3-イル]オキシ}ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド

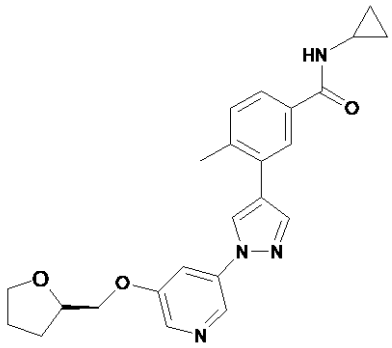
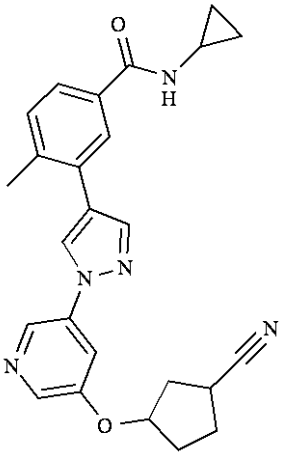
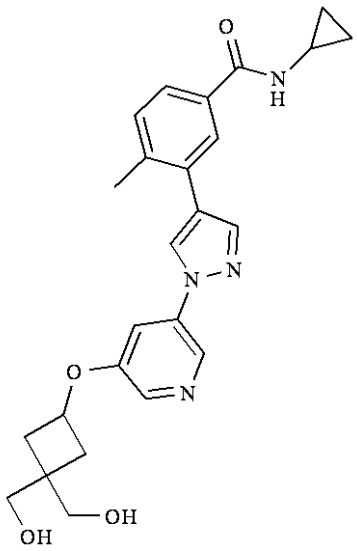
131		3-{1-[5-(1-シアノシクロプロピル)ピリジン-3-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド
135		N-シクロプロピル-4-メチル-3-(1-{5-[(3-オキソモルホリン-4-イル)メチル]ピリジン-3-イル}-1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド
136		N-シクロプロピル-3-(1-{5-[1-(1,1-ジオキソ-1λ⁶,2-チアジナン-2-イル)エチル]ピリジン-3-イル}-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メチルベンズアミド

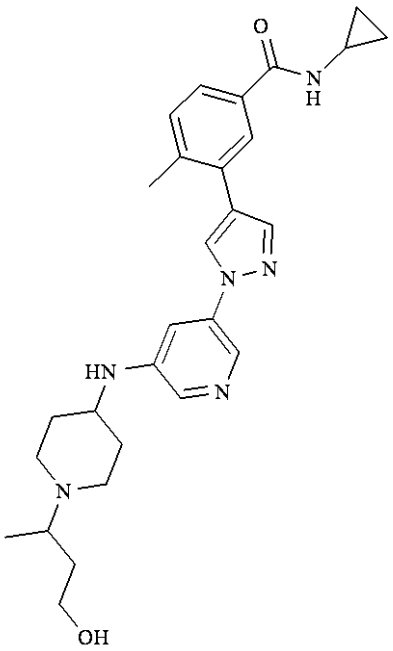
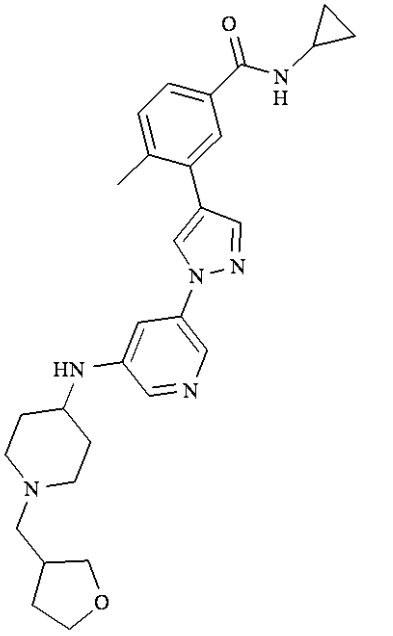
137		N-シクロプロピル-3-{1-[5-(4-ヒドロキシオキサン-4-イル)ピリジン-3-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}-4-メチルベンズアミド
138		N-シクロプロピル-3-{1-[5-(3-ヒドロキシオキソラン-3-イル)ピリジン-3-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}-4-メチルベンズアミド
140		N-シクロプロピル-4-メチル-3-(1-{5-[1-(2-オキソピロリジン-1-イル)エチル]ピリジン-3-イル}-1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド

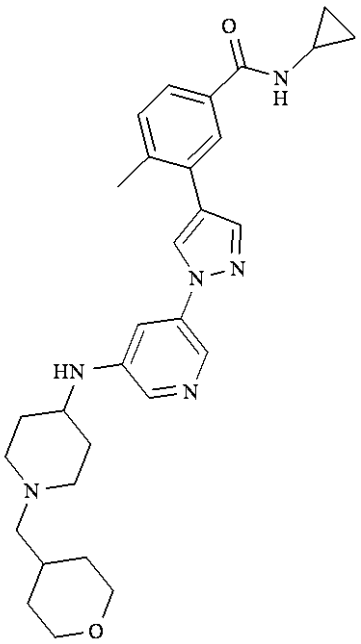
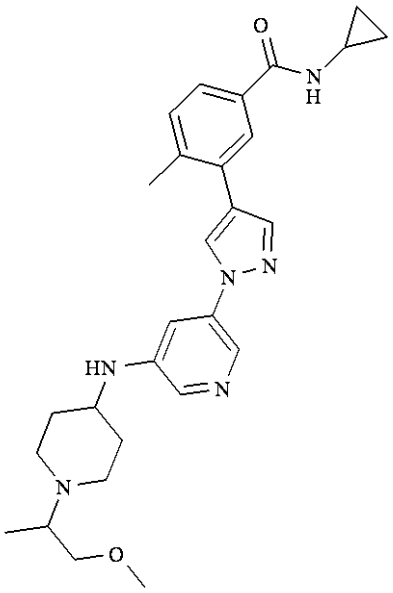
141		N-シクロプロピル-4-メチル-3-{1-[5-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}ベンズアミド
142		N-シクロプロピル-4-メチル-3-[1-(5-{[(オキソラン-3-イル)カルバモイル]アミノ}ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズアミド
143		N-シクロプロピル-3-{1-[5-(3-メトキシプロパンアミド)ピリジン-3-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}-4-メチルベンズアミド

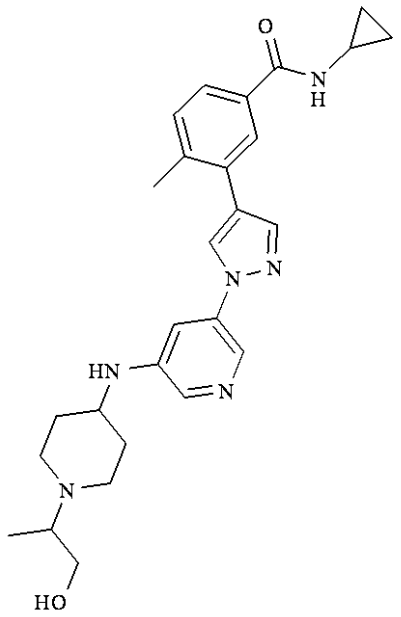
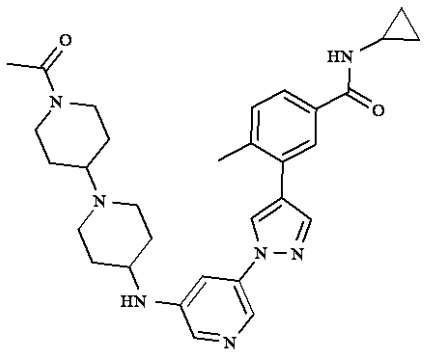
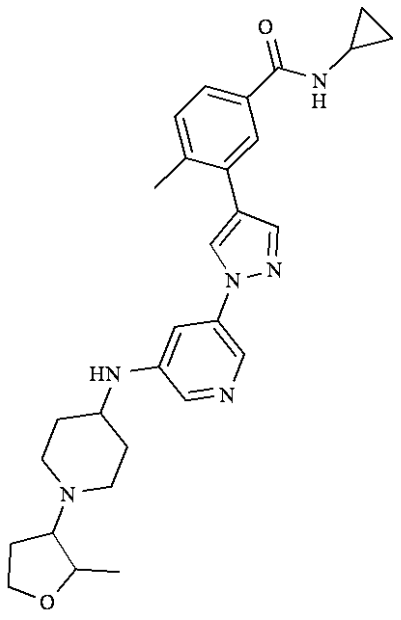
144		3-[1-(5-シクロプロパネアミドピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド
145		N-シクロプロピル-4-メチル-3-{1-[5-(オキソラン-3-イルオキシ)ピリジン-3-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}ベンズアミド
146		N-シクロプロピル-3-{1-[5-(シクロプロピルメトキシ)ピリジン-3-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}-4-メチルベンズアミド

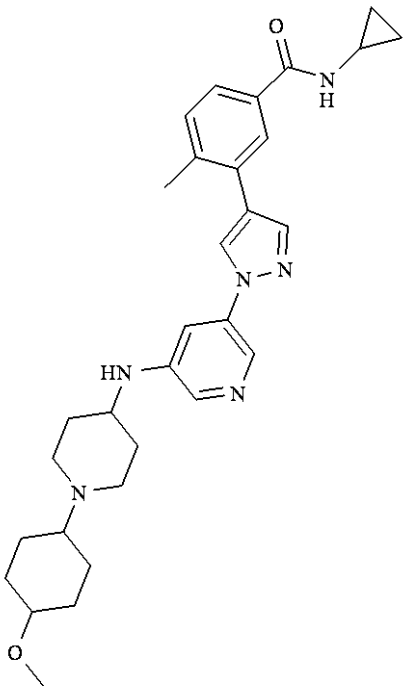
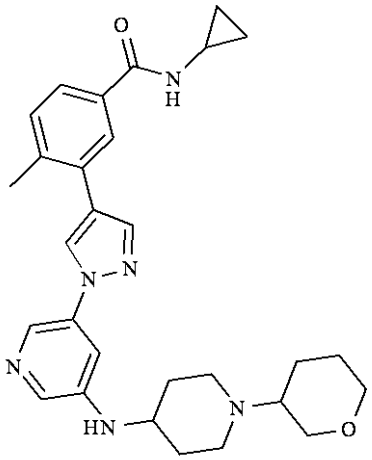
147		N-シクロプロピル-4-メチル-3-{1-[5-(オキサン-4-イルメトキシ)ピリジン-3-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}ベンズアミド
148		3-{1-[5-(シクロペンチルオキシ)ピリジン-3-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド
149		3-(1-{5-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)オキシ]ピリジン-3-イル}-1H-ピラゾール-4-イル)-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド

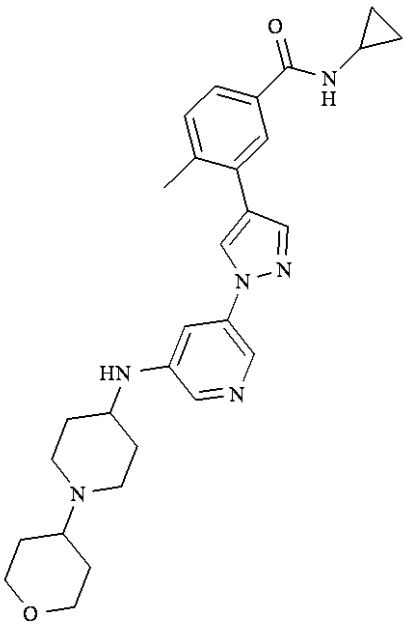
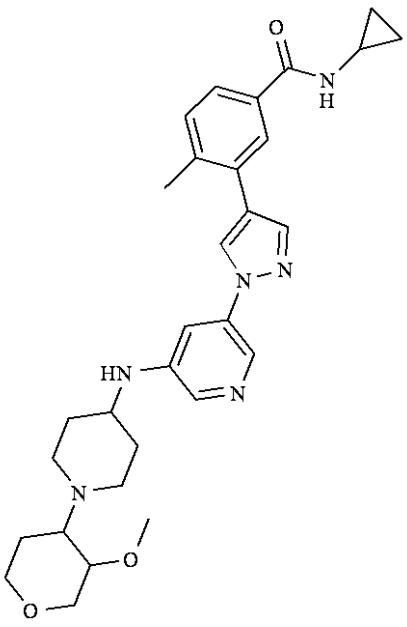
150		N-シクロプロピル-4-メチル-3-(1-{5-[(2R)-オキソラン-2-イルメトキシ]ピリジン-3-イル}-1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド
151		3-(1-{5-[(3-シアノシクロペンチル)オキシ]ピリジン-3-イル}-1H-ピラゾール-4-イル)-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド
152		3-(1-{5-[3,3-ビス(ヒドロキシメチル)シクロブトキシ]ピリジン-3-イル}-1H-ピラゾール-4-イル)-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド

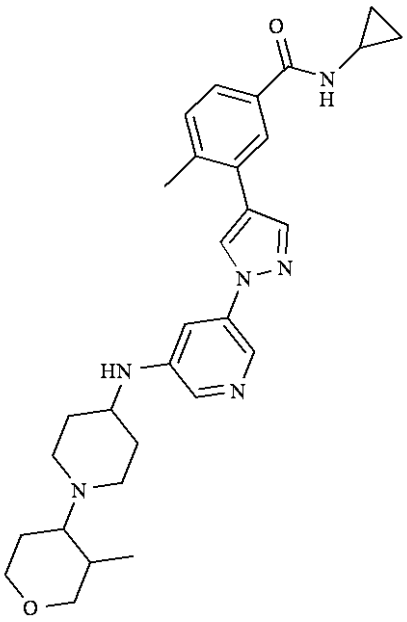
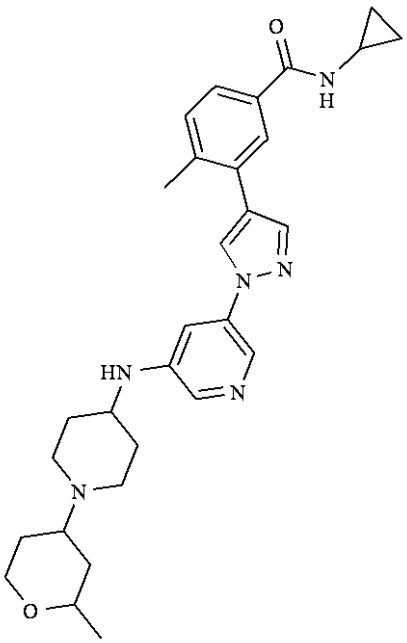
153		N-シクロプロピル-3-[1-(5-{[1-(4-ヒドロキシブタン-2-イル)ピペリジン-4-イル]アミノ}ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4-メチルベンズアミド
154		N-シクロプロピル-4-メチル-3-[1-(5-{[1-(オキソラン-3-イルメチル)ピペリジン-4-イル]アミノ}ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズアミド

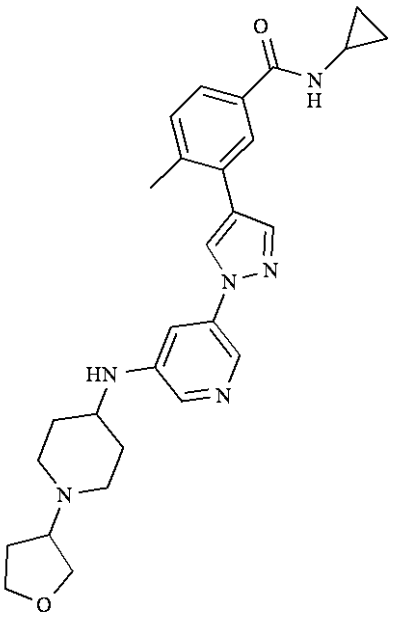
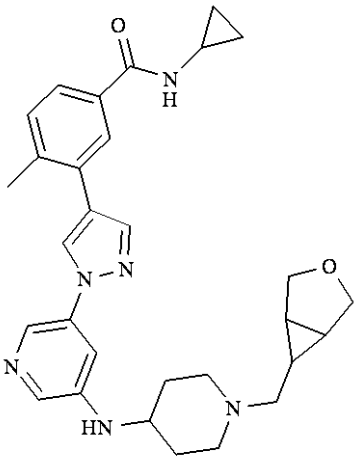
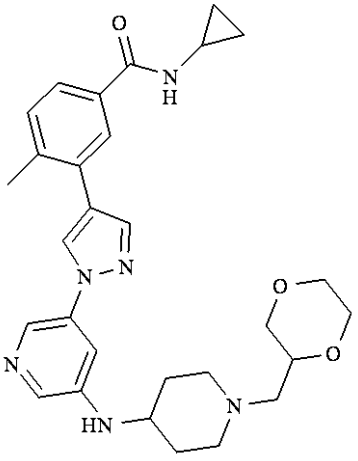
155		N-シクロプロピル-4-メチル-3-[1-(5-{[1-(オキサン-4-イルメチル)ピペリジン-4-イル]アミノ}ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズアミド
156		N-シクロプロピル-3-[1-(5-{[1-(1-メトキシプロパン-2-イル)ピペリジン-4-イル]アミノ}ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4-メチルベンズアミド

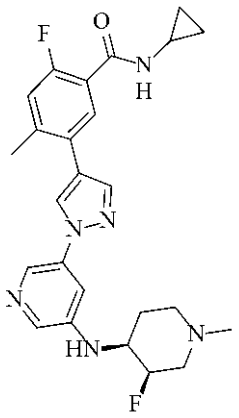
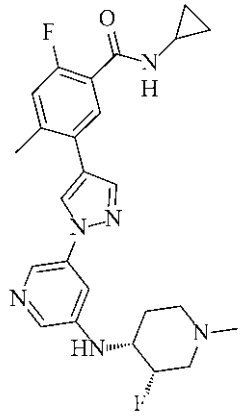
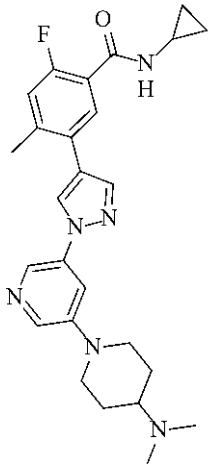
157		N-シクロプロピル-3-[1-(5-{[1-(1-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-4-イル]アミノ}ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4-メチルベンズアミド
158		3-[1-(5-{[1-(1-アセチルピペリジン-4-イル)ピペリジン-4-イル]アミノ}ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド
159		N-シクロプロピル-4-メチル-3-[1-(5-{[1-(2-メチルオキソラン-3-イル)ピペリジン-4-イル]アミノ}ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズアミド

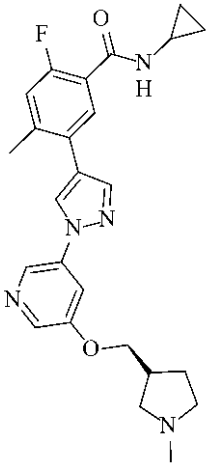
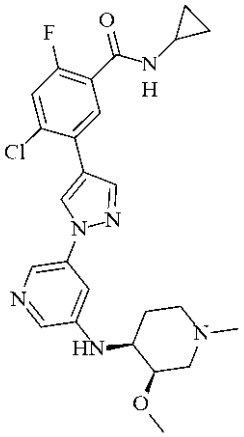
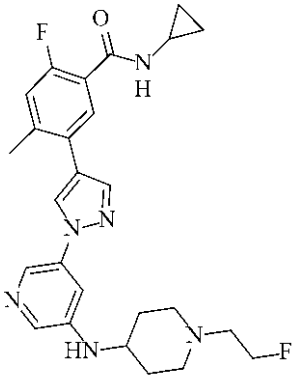
160		N-シクロプロピル-3-[1-(5-{[1-(4-メトキシシクロヘキシル)ピペリジン-4-イル]アミノ}ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4-メチルベンズアミド
161		N-シクロプロピル-4-メチル-3-[1-(5-{[1-(オキサン-3-イル)ピペリジン-4-イル]アミノ}ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズアミド

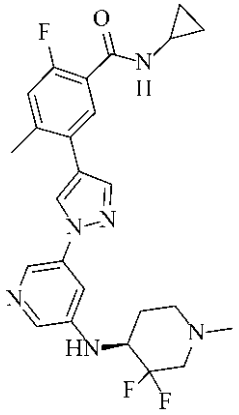
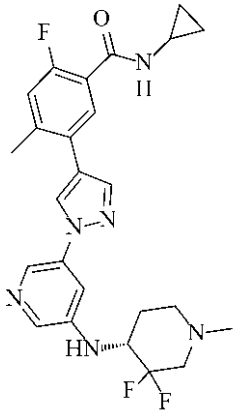
162		N-シクロプロピル-4-メチル-3-[1-(5-{[1-(オキサン-4-イル)ピペリジン-4-イル]アミノ}ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズアミド
163		N-シクロプロピル-3-[1-(5-{[1-(3-メトキシオキサン-4-イル)ピペリジン-4-イル]アミノ}ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4-メチルベンズアミド

164		N-シクロプロピル-4-メチル-3-[1-(5-{[1-(3-メチルオキサン-4-イル)ピペリジン-4-イル]アミノ}ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズアミド
165		N-シクロプロピル-4-メチル-3-[1-(5-{[1-(2-メチルオキサン-4-イル)ピペリジン-4-イル]アミノ}ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズアミド

166		N-シクロプロピル-4-メチル-3-[1-(5-{[1-(オキソラン-3-イル)ピペリジン-4-イル]アミノ}ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズアミド
167		N-シクロプロピル-4-メチル-3-(1-{5-[(1-{3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イルメチル}ピペリジン-4-イル)アミノ]ピリジン-3-イル}-1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド
168		N-シクロプロピル-3-[1-(5-{[1-(1,4-ジオキサン-2-イルメチル)ピペリジン-4-イル]アミノ}ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4-メチルベンズアミド

169		N-シクロプロピル-2-フルオロ-5-[1(5-{(3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル]アミノ}ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4-メチルベンズアミド
170		N-シクロプロピル-2-フルオロ-5-[1(5-{(3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル]アミノ}ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4-メチルベンズアミド
171		N-シクロプロピル-5-[1-(4-ジメチルアミノ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,3''']ビピリジニル-5'''-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-2-フルオロ-4-メチル-ベンズアミド

172		N-シクロプロピル-2-フルオロ-4-メチル-5-{1-[5-((S)-1-メチル-ピロリジン-3-イルメトキシ)-ピリジン-3-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}-ベンズアミド
173		4-クロロ-N-シクロプロピル-2-フルオロ-5-{1-[5-((3R,4S)-3-メトキシ-1-メチル-ピペリジン-4-イルアミノ)-ピリジン-3-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}-ベンズアミド
174		N-シクロプロピル-2-フルオロ-5-(1-{5-[1-(2-フルオロ-エチル)-ピペリジン-4-イルアミノ]-ピリジン-3-イル}-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メチル-ベンズアミド

175		N-シクロプロピル-5-{1-[5-((S)-3,3-ジフルオロ-1-メチル-ピペリジン-4-イルアミノ)-ピリジン-3-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}-2-フルオロ-4-メチル-ベンズアミド
176		N-シクロプロピル-5-{1-[5-((R)-3,3-ジフルオロ-1-メチル-ピペリジン-4-イルアミノ)-ピリジン-3-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}-2-フルオロ-4-メチル-ベンズアミド

またはその薬学的に許容される塩である。

一実施形態では、本発明は、上記の表１に示したいずれかの化合物およびその薬学的に許容される塩に関する。

本出願において上記に開示された全ての化合物について、命名法が構造と矛盾する場合、化合物は構造によって定義されることを理解すべきである。不斉中心を有する化合物については、構造は絶対立体化学を示す。

本発明はまた、活性物質として１つもしくは複数の本発明の化合物またはその薬学的に許容される誘導体を含有し、従来の賦形剤および／または担体と組み合わせてもよい医薬製剤に関する。

【００４０】

本発明の化合物は、それらの同位体標識形態も含む。同位体標識形態の本発明の組合せの活性剤は、前記活性剤の１つまたは複数の原子が、通常天然に見られる前記原子の原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子（ａｔｏｍ）または原子（ａｔｏｍｓ）によって置換されているという事実以外は、前記活性剤と同一である。商業的に容易に入手可能であり、十分に確立された手順に従って本発明の組合せの活性剤に組み込むことができる同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素および塩素の同位体、例えば、^{2}Ｈ、^{3}Ｈ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{15}Ｎ、^{18}Ｏ、^{17}Ｏ、^{31}Ｐ、^{32}Ｐ、^{35}Ｓ、^{18}Ｆ、および^{36}Ｃｌ、が含まれる。１種または複数の上記の同位体および／または他の原子の他の同位体を含有する本発明の組合せの活性剤、そのプロドラッグ、またはいずれかの薬学的に許容される塩は、本発明の範囲内であるであることが企図される。

【００４１】

本発明は、ラセミ体およびラセミ混合物、単一のエナンチオマー、ジアステレオマー混合物および個々のジアステレオマーとして生じ得る、１個または複数の不斉炭素原子を含有する上記の任意の化合物の使用を含む。異性体はエナンチオマーおよびジアステレオマ

ーとして定義されるものとする。これらの化合物の全てのそのような異性体は、本発明に明示的に含まれる。各不斉炭素は、Ｒ配置もしくはＳ配置、または配置の組合せであり得る。

本発明の化合物のいくつかは、２つ以上の互変異性型で存在し得る。本発明は、全てのそのような互変異性体を使用する方法を含む。

【００４２】

本明細書中で使用する全ての用語は、他に記載がない限り、当技術分野において公知である通り、それらの通常の意味で理解されるべきである。例えば、「C_{1-6}アルコキシ」は、末端酸素を有するC_{1-6}アルキル、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシである。すべてのアルキル、アルケニル、およびアルキニル基は、構造的に可能な場合、特に明記しない限り、分岐鎖または非分岐鎖であると理解されるべきである。他のより具体的な定義を以下に示す。

【００４３】

「アルキル」という用語は、分岐鎖および非分岐鎖アルキル基の両方を指す。「ａｌｋ」または「アルキル」接頭辞を使用する任意の組合せ用語は、「アルキル」の上記定義による類似体を指すと理解すべきである。例えば、「アルコキシ」、「アルキルチオ」などの用語は、酸素または硫黄原子を介して第２の基に結合しているアルキル基を指す。「アルカノイル」とは、カルボニル基（Ｃ＝Ｏ）に結合したアルキル基を指す。

Ｎが置換されていない場合、それはＮＨであることを理解されたい。本発明で使用する場合、「窒素」および「硫黄」は、任意の酸化形態の窒素および硫黄、ならびに四級化形態の任意の塩基性窒素を含む。例えば、－Ｓ－C_{1-6}アルキル基については、特に明記しない限り、－Ｓ（Ｏ）－C_{1-6}アルキルおよび－Ｓ（Ｏ）$_2$－C_{1-6}アルキルを含むと理解するべきである。

【００４４】

「C_{3-10}炭素環」または「C_{3-10}シクロアルキル」という用語は、非芳香族３～１０員（しかし、好ましくは、３～６員）単環式炭素環／シクロアルキル基または非芳香族６～１０員縮合二環式、架橋二環式またはスピロ環式炭素環式基を指す。C_{3-10}炭素環／シクロアルキル環は飽和でも部分的に不飽和でもよく、炭素環／シクロアルキル環は環の任意の原子で結合することができ、それにより安定な構造が生じる。３～１０員単環式炭素環／シクロアルキル環の非限定的な例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプタニル、シクロヘプテニル、およびシクロヘキサノンが挙げられる。６～１０員縮合二環式炭素環／シクロアルキル基の非限定的な例としては、ビシクロ［３．３．０］オクタン、ビシクロ［４．３．０］ノナン、およびビシクロ［４．４．０］デカニル（デカヒドロナフタレニル）が挙げられる。６～１０員架橋二環式炭素環式基の非限定的な例としては、ビシクロ［２．２．２］ヘプタニル、ビシクロ［２．２．２］オクタニル、およびビシクロ［３．２．１］オクタニルが挙げられる。６～１０員スピロ環式炭素環式基の非限定的な例としては、スピロ［３，３］ヘプタニル、スピロ［３，４］オクタニルおよびスピロ［４，４］ヘプタニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【００４５】

「アリール」という用語は、６～１０個の炭素環原子を含む芳香族炭化水素環を指す。アリールという用語は、単環式環および二環式環を含み、少なくとも１つの環は芳香族である。C_{6-10}アリールの非限定的な例としては、フェニル、インダニル、インデニル、ベンゾシクロブタニル、ジヒドロナフチル、テトラヒドロナフチル、ナフチル、ベンゾシクロヘプタニルおよびベンゾシクロヘプテニルが挙げられる。

【００４６】

「複素環」という用語は、安定な非芳香族４～８員単環式複素環式基または安定な非芳香族６～１１員縮合二環式、架橋二環式もしくはスピロ環式複素環式基を指す。５～１１員複素環は、炭素原子と、窒素、酸素および硫黄から選択される１個または複数、好ましくは１～４個のヘテロ原子とからなる。複素環は飽和でも部分的に不飽和でもよい。非芳

香族４～８員単環式複素環式基の非限定的な例としては、テトラヒドロフラニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキサニル、チオモルホリニル、１，１－ジオキソ－１λ^{6}－チオモルホリニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、およびアゼピニルが挙げられる。非芳香族６～１１員縮合二環式基の非限定的な例としては、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロベンゾフラニル、およびオクタヒドロベンゾチオフェニルが挙げられる。非芳香族６～１１員架橋二環式基の非限定的な例としては、２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサニル、および３－アザビシクロ［３．２．１］オクタニルが挙げられる。非芳香族６～１１員スピロ環式複素環式基の非限定的な例としては７－アザ－スピロ［３，３］ヘプタニル、７－スピロ［３，４］オクタニル、および７－アザ－スピロ［３，４］オクタニルが挙げられる。

【００４７】

「ヘテロアリール」という用語は、芳香族５～６員単環式ヘテロアリールまたは芳香族７～１１員ヘテロアリール二環式環を指し、少なくとも１つの環は芳香族であり、ヘテロアリール環は、Ｎ、ＯおよびＳなどの１～４個のヘテロ原子を含む。５～６員単環式ヘテロアリール環の非限定的な例としては、フラニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、ピロリル、イミダゾリル、テトラゾリル、トリアゾリル、チエニル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、およびプリニルが挙げられる。７～１１員ヘテロアリール二環式ヘテロアリール環の非限定的な例としては、ベンズイミダゾリル、キノリニル、ジヒドロ－２Ｈ－キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、インダゾリル、チエノ［２，３－ｄ］ピリミジニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、ベンゾピラニル、ベンゾジオキソリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ジヒドロインドリル、アザインドリル、ベンゾチアゾリル、ベンズピロリル、ベンズピラゾリル、ピリドピラゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾジオキサニル、ジヒドロベンゾ［１，４］ジオキサニルおよびベンゾ［１，３］ジオキソリルが挙げられる。

本明細書で使用する「ヘテロ原子」という用語は、Ｏ、Ｎ、およびＳなどの炭素以外の原子を意味すると理解するべきである。

【００４８】

本明細書で使用する「ハロゲン」という用語は、臭素、塩素、フッ素またはヨウ素を意味すると理解するべきである。「ハロゲン化された」、「部分的または完全にハロゲン化された」；部分的または完全にフッ素化された；「１個または複数のハロゲン原子で置換されている」という定義には、例えば、１個または複数の炭素原子上のモノ、ジまたはトリハロ誘導体が含まれる。アルキルについては、非限定的な例は－ＣＨ$_{2}$ＣＨＦ$_{2}$、－ＣＦ$_{3}$などであろう。

本明細書に記載の各アルキル、アリール、シクロアルキル／炭素環、複素環もしくはヘテロアリール、またはそれらの類似体は、部分的または完全にハロゲン化されていてもよいと理解するべきである。

本発明の化合物は、当業者が理解するように、「化学的に安定」であることが企図されるものだけである。例えば、「ダングリング原子価」または「カルバニオン」を有するであろう化合物は、本明細書に開示される本発明の方法によって企図される化合物ではない。

【００４９】

本発明は、式（Ｉ）の化合物の薬学的に許容される誘導体を含む。「薬学的に許容される誘導体」とは、患者への投与時に本発明に有用な化合物を（直接的または間接的に）提供することができる任意の薬学的に許容される塩もしくはエステル、または任意の他の化合物、またはその薬理学的に活性な代謝産物もしくは薬理学的に活性な残余物を指す。薬理学的に活性な代謝産物とは、酵素的または化学的に代謝され得る本発明の任意の化合物を意味すると理解するべきである。これには、例えば、本発明のヒドロキシル化または酸化誘導体化合物が含まれる。

【００５０】
薬学的に許容される塩は、薬学的に許容される無機および有機の酸ならびに塩基から誘導されるものを含む。適切な酸の例としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、過塩素酸、フマル酸、マレイン酸、リン酸、グリコール酸、乳酸、サリチル酸、コハク酸、トルエン－ｐ－硫酸、酒石酸、酢酸、クエン酸、メタンスルホン酸、ギ酸、安息香酸、マロン酸、ナフタレン－２－硫酸およびベンゼンスルホン酸が挙げられる。シュウ酸などの他の酸は、それ自体は薬学的に許容されないが、化合物およびそれらの薬学的に許容される酸付加塩を得る際の中間体として有用な塩の調製に使用することができる。適切な塩基から誘導される塩としては、アルカリ金属塩（例えばナトリウム塩）、アルカリ土類金属塩（例えばマグネシウム塩）、アンモニウム塩およびＮ－（Ｃ１－Ｃ４アルキル）$_4^+$塩が挙げられる。

【００５１】
さらに、本発明の範囲内には、本発明の化合物のプロドラッグの使用がある。プロドラッグは、単純な化学的変換の際に本発明の化合物を生成するように修飾されている化合物を含む。単純な化学的変換としては、加水分解、酸化および還元が挙げられる。具体的には、プロドラッグが患者に投与されると、プロドラッグは上記に開示された化合物に変換され、それによって所望の薬理学的効果を付与することができる。

式Ｉの化合物は、以下に記載する、一般的な合成方法を使用して製造することができ、それもまた本発明の一部を構成する。

【実施例】

【００５２】
合成例

【表２】

略語のリスト

Ac	アセチル
ACN	アセトニトリル
aq.	水溶液
Boc	tert-ブチルオキシカルボニル
Boc_2O	ジ-tert-ブチルジカーボネート
Bu	ブチル
dba	ジベンジリデンアセトン
Davephos	2-ジメチルアミノ-2'-ジシクロヘキシルアミノホスフィノビフェニル
DBA	ジベンジリデンアセトン
DCM	ジクロロメタン
DIPEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン
DMAP	4-N,N-ジメチルアミノピリジン
DMA	ジメチルアセトアミド
DME	1,2-ジメトキシエタン
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
dppf	1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン
EDC	1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩
equiv.	当量
ESI	エレクトロスプレーイオン化
Et	エチル
Et_2O	ジエチルエーテル
EtOAc	酢酸エチル
EtOH	エタノール
h	時間
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ェート
hept	ヘプタン
HOBt	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
conc.	高濃度
LiHMDS	リチウムビス(トリメチルシリル)アミド
mCPBA	3-クロロペルオキシ安息香酸
Me	メチル

MeOH	メタノール
min	分
MS	質量分析
MTBE	メチル第3級ブチルエーテル
NBS	N-ブロモスクシンイミド
NIS	N-ヨードスクシンイミド
NMP	N-メチルピロリドン
Rt	保持時間(HPLC)
rt	周囲温度
TBAF	テトラブチルアンモニウムフルオライド
TBDMS	tert-ブチルジメチルシリル
TBME	tert-ブチルメチルエーテル
TBTU	O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチル-ウロニウムテトラフルオロボレート
tBu	第3級-ブチル
TEA	トリエチルアミン
temp.	温度
tert	第3級
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
TLC	薄層クロマトグラフィー
TsOH	p-トルエンスルホン酸

【００５３】

一般的な合成方法および中間体の合成

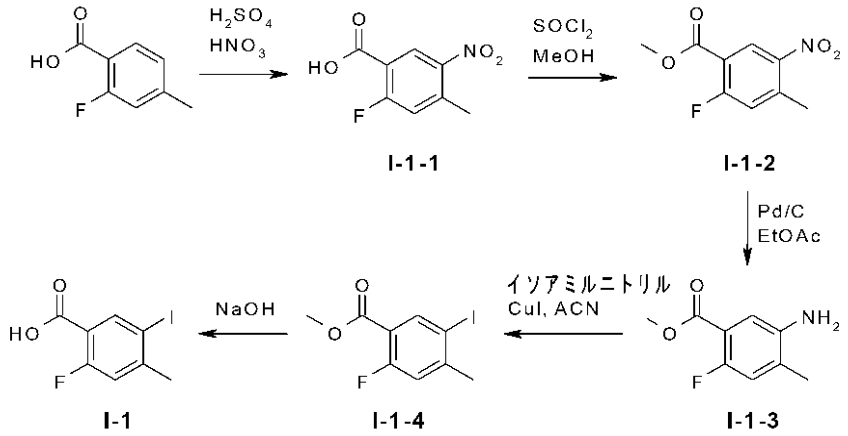
本発明の化合物は、以下に示す方法および例、ならびに当業者に知られている方法によって調製することができる。以下のそれぞれの例において、ＨＥＴ基、Ｘ基、Ｙ基、R^1基およびR^2基は、特記しない限り、一般式Ｉについて上で定義した通りである。最適な反応条件および反応時間は、使用される特定の反応物に応じて変化し得る。特に明記しない限り，溶媒、温度、圧力、および他の反応条件は、当業者が容易に選択し得る。特定の手順を以下に提供する。以下の合成に使用する中間体は、市販されているか、または当業者に知られている方法によって容易に調製されるかのいずれかである。反応の進行は、薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）または高圧液体クロマトグラフィー質量分析（ＨＰＬＣ－ＭＳ）などの、従来の方法によって監視することができる。中間体および生成物は、カラムクロマトグラフィー、ＨＰＬＣ、分取ＴＬＣまたは分取ＨＰＬＣを含む、当該技術分野において公知の方法によって精製することができる。

【００５４】

中間体

２－フルオロ－５－ヨード－４－メチル－安息香酸（Ｉ－１）の合成

【化１９】



【００５５】

濃H_2SO_4（２６０ｍＬ）中の２－フルオロ－４－メチル安息香酸（２６ｇ、１６８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、新たに調製したニトロ化混合物［濃H_2SO_4（１０．７ｍＬ）＋７０％HNO_3（１１．９ｍＬ）］を、０℃で４５分かけて滴加する。得られた溶液を０℃で３時間撹拌する。反応混合物を氷水でクエンチする。得られた不均質溶液を、酢酸エチルで抽出する。合わせた有機層を、水、ブラインで洗浄し、無水$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、３０ｇの粗２－フルオロ－４－メチル－５－ニトロ－安息香酸（Ｉ－１－１）を得る。

【００５６】

メタノール（３００ｍＬ）中のＩ－１－１（３０ｇ、１５０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、塩化チオニル（２２．５ｍＬ、３０１ｍｍｏｌ）を１０℃で滴下する。得られた溶液を温めて還流させる。１２時間後、溶媒（溶液）を減圧下で濃縮し、粗残渣を酢酸エチルと水とに分配する。有機層を分離し、飽和$NaHCO_3$溶液、水、ブラインで洗浄し、無水$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、３０ｇのメチル２－フルオロ－４－メチル－５－ニトロ－ベンゾエート（Ｉ－１－２）を得る。

メタノール（６００ｍＬ）中のメチルＩ－１－２（３０ｇ、１４１ｍｍｏｌ）の溶液を、２リットルのＰａｒｒ圧力容器に充填した。次いで、１０％パラジウム炭素（３ｇ、２８ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下で加える。Ｐａｒｒ容器を水素雰囲気（４５ｐｓｉ）下に置く。１２時間後、反応塊をセライトに通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、２６ｇのメチル５－アミノ－２－フルオロ－４－メチル－ベンゾエート（Ｉ－１－３）を得る。

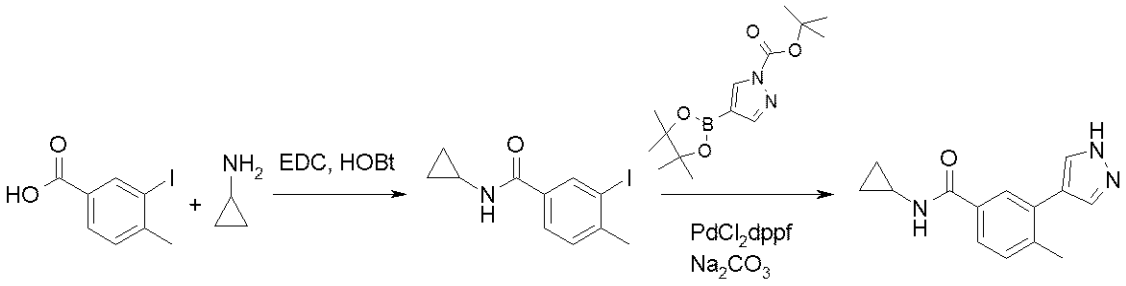
【００５７】

アセトニトリル（５４０ｍＬ）中のＩ－１－３（２６ｇ、１４２ｍｍｏｌ）の－５℃での撹拌溶液に、亜硝酸イソアミル（２１．７ｇ、１８４ｍｍｏｌ）を滴加する。５分後、ヨウ化銅（Ｉ）（５６ｇ、３６９ｍｍｏｌ）を反応混合物に少しずつ加え、得られた混合物を６５℃まで２時間ゆっくり加熱する。溶液をセライトに通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮する。フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘキサン中５％酢酸エチルの溶離液）により、２０ｇのメチル２－フルオロ－５－ヨード－４－メチル－ベンゾエート（Ｉ－１－４）を得る。

【００５８】

ＴＨＦ：ＭｅＯＨ：H_2O（１：１：１、３００ｍＬ）中のＩ－１－４（２０ｇ、６８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温で固体ＮａＯＨ（４ｇ、１０２ｍｍｏｌ）を加える。得られた溶液を室温で３時間撹拌する。溶媒を減圧下で濃縮し、残渣を水（５００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×１５０ｍＬ）で洗浄する。水層のｐＨを１０％ＨＣｌ水溶液の添加によってｐＨ２に調整し、次いでＤＣＭ（３×１５０ｍＬ）で抽出する。合わせた有機層を、水（２ｘ１００ｍＬ）、ブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、２－フルオロ－５－ヨード－４－メチル安息香酸（

Ｉ－１）を得る。
例１に記載の手順に従って、以下の中間体を合成する。
４－クロロ－２－フルオロ－５－ヨード－安息香酸（Ｉ－２）
４－クロロ－２－フルオロ－５－ブロモ－安息香酸（Ｉ－３）
【００５９】
Ｎ－シクロプロピル－４－メチル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンズアミド（Ｉ－４）の合成
【化２０】

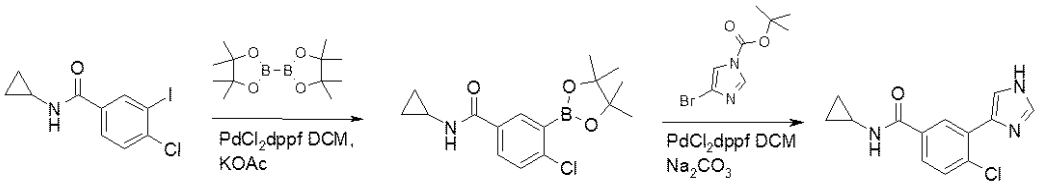


I-4-1a　　I-4

室温でＤＭＦ（４００ｍＬ）中の３－ヨード－４－メチル－安息香酸（４２ｇ、１６０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＥＤＣ　ＨＣｌ（９２ｇ、４８１ｍｍｏｌ）を加え、続いてＨＯＢｔ（３２ｇ、２４０ｍｍｏｌ）を加える。反応混合物を３０分間撹拌し、続いてシクロプロピルアミン（１３．３ｍＬ、１９２ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１４０ｍＬ、８０２ｍｍｏｌ）を加える。１６時間後、反応を水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出する。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水$MgSO_4$上で乾燥させ、減圧下で蒸発させる。粗材料をヘキサン中の２０％ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）で洗浄して、４５ｇのＮ－シクロプロピル－３－ヨード－４－メチルベンズアミド（Ｉ－４－１ａ）を得る。
【００６０】
中間体Ｉ－４－１ａのために記載した一般手順に従って、以下の中間体を合成する。
５－ブロモ－Ｎ－シクロプロピル－２－フルオロ－４－メチル－ベンズアミド（Ｉ－４－１ｂ）
４－クロロ－Ｎ－シクロプロピル－３－ヨード－ベンズアミド（Ｉ－４－１ｃ）
４－クロロ－Ｎ－シクロプロピル－２－フルオロベンズアミド（Ｉ－４－１ｄ）１，４－ジオキサン（５００ｍＬ）中のＩ－４－１ａ（２０ｇ、６６．４ｍｍｏｌ）の溶液に、周囲温度でｔｅｒｔ－ブチル４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピラゾール－１－カルボキシレート（２３．４ｇ、７９．７ｍｍｏｌ）を加え、続いてNa_2CO_3（２１．１ｇ、１９９ｍｍｏｌ）および水（１５０ｍＬ）を加える。反応混合物を脱気し、窒素を２回再充填する。$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）（５．４ｇ、６．６ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を１１０℃で４時間加熱する。反応混合物を冷却し、減圧下で蒸発させる。粗残渣を、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ中３％ＭｅＯＨの溶離液）により精製して、１５．２ｇのＮ－シクロプロピル－４－メチル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンズアミド（Ｉ－４）を得る。
【００６１】
Ｉ－４に記載の一般手順に従って、以下の中間体を合成する。
Ｎ－シクロプロピル－２－フルオロ－４－メチル－５－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンズアミド（Ｉ－５）
４－クロロ－Ｎ－シクロプロピル－２－フルオロ－５－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンズアミド（Ｉ－６）
４－クロロ－Ｎ－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンズアミド（Ｉ－７）
【００６２】

４－クロロ－Ｎ－シクロプロピル－３－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ベンズアミド（Ｉ－８）の合成

【化２１】



【００６３】

トルエン（１５０ｍＬ）中の化合物Ｉ－４－１ｃ（５ｇ、１５．５ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラト）ジボロン（１１．８ｇ、４６．７ｍｍｏｌ）およびＫＯＡｃ（５ｇ、４６．７ｍｍｏｌ）の脱気撹拌溶液に、窒素雰囲気下で$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）・CH_2Cl_2付加物（０．６ｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を加える。得られた混合物を窒素雰囲気下で再度脱気し、次いで２４時間９５℃まで加熱する。反応塊を周囲温度に冷却し、触媒を濾過する場合はセライトに通して濾過する。濾液を減圧下で濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘキサン中１０％酢酸エチル）で精製して、４．６ｇの４－クロロ－Ｎ－シクロプロピル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンズアミド（Ｉ－８－１）を得る。

【００６４】

１，４－ジオキサン（６３ｍＬ）と水（３０ｍＬ）との混合物中のｔｅｒｔ－ブチル４－ブロモイミダゾール－１－カルボキシレート（２．５ｇ、１０．２ｍｍｏｌ）およびＩ－８－１（４．９ｇ、１５．２ｍｍｏｌ）の脱気撹拌溶液に、Na_2CO_3（３．２ｇ、３０．４ｍｍｏｌ）を加え、続いて$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）・CH_2Cl_2（０．８２ｇ、１．１ｍｍｏｌ）を加える。反応混合物を脱気し、得られた溶液を１００℃で１６時間撹拌する。反応混合物を室温まで冷却し、濾過し、減圧下で濃縮させる。粗残渣を、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中５０％～１００％酢酸エチルの溶離液）により精製して、１．１ｇの４－クロロ－Ｎ－シクロプロピル－３－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ベンズアミド（Ｉ－８）を得る。

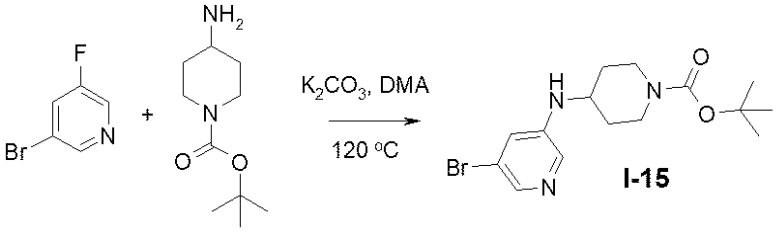
Ｉ－８に従って、以下の中間体を合成する。

４－クロロ－Ｎ－シクロプロピル－３－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ベンズアミド（Ｉ－９）

【００６５】

ｔｅｒｔ－ブチル４－［（５－ブロモ－３－ピリジル）アミノ］ピペリジン－１－カルボキシレート（Ｉ－１５）の合成

【化２２】



【００６６】

３つの別々の２０ｍＬマイクロ波用耐圧チューブに、等量の３－ブロモ－５－フルオロ－ピリジン（耐圧チューブ当たり２．０ｇ、１１．４ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル４－アミノピペリジン－１－カルボキシレート（耐圧チューブ当たり３．４１ｇ、１７．１ｍｍｏｌ）、ＤＭＡ（耐圧チューブ当たり２．８ｍＬ）およびK_2CO_3（耐圧チューブ当たり１．５７ｇ、１１．４ｍｍｏｌ）を加える。耐圧チューブをＡｒでフラッシングし、密

閉し、１２０℃まで加熱する。９６時間後、反応混合物を合わせ、ＥｔＯＡｃと水に分配する。層を分離し、水層をＥｔＯＡｃで抽出する（２×）。合わせた有機層を、水およびブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、濃縮させる。フラッシュクロマトグラフィー（１２０ｇのシリカ、ＤＣＭ中０～１０％ＭｅＯＨ）により、３．６１ｇのｔｅｒｔ－ブチル４－［（５－ブロモ－３－ピリジル）アミノ］ピペリジン－１－カルボキシレート（Ｉ－１５）を得る。

【００６７】

以下の中間体は、市販のアミンまたは前述の文献に記載されたアミンのいずれかを使用して、Ｉ－１５に従って合成する。

５－ブロモ－Ｎ－［１－（２－メトキシエチル）－４－ピペリジル］ピリジン－３－アミン（Ｉ－１６）

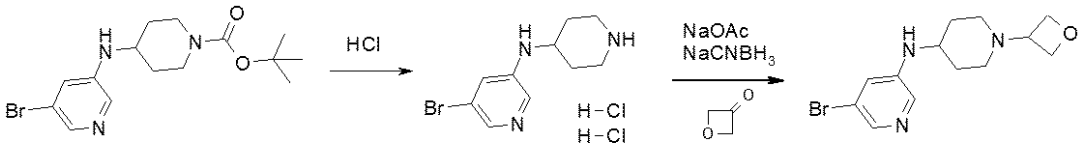
エキソ－Ｎ－（５－ブロモ－３－ピリジル）－８－（オキセタン－３－イル）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－アミン（Ｉ－１７）

５－ブロモ－Ｎ－テトラヒドロピラン－４－イル－ピリジン－３アミン（Ｉ－１８）

【００６８】

５ブロモ－Ｎ－［１－（オキセタン－３－イル）－４－ピペリジル］ピリジン－３－アミン（Ｉ－１９）の合成

【化２３】



I-15　　I-19-1　　I-19

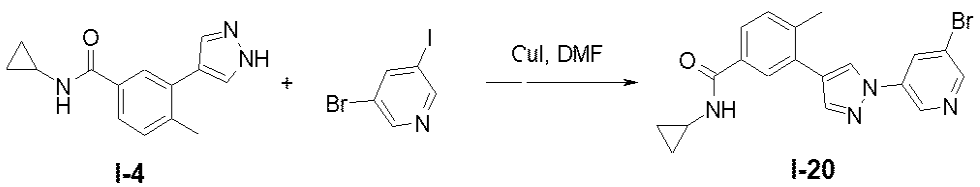
ＤＣＭ（４０ｍＬ）中のＩ－１５（２．８ｇ、７．９ｍｍｏｌ）の溶液に、ジオキサン（３０ｍＬ、１２０ｍｍｏｌ）中の４ＭのＨＣｌを滴加する。５時間後、反応溶液を、残渣は残したままにしてデカントする。ＤＣＭを残渣に加え、３０分間撹拌する。溶液をデカントし、残渣を減圧下で乾燥させて、２．９５ｇの５－ブロモ－Ｎ－（４－ピペリジル）ピリジン－３－アミン二塩酸塩（Ｉ－１９－１）を得て、これを、さらに精製せずに使用する。

ＭｅＯＨ（１８ｍＬ）中のＩ－１９－１（０．９０ｇ、２．７ｍｍｏｌ）の混合物に、オキセタン－３－オン（１．３４ｍＬ、２０．５ｍｍｏｌ）および酢酸ナトリウム（０．９５３ｇ、１１．６ｍｍｏｌ）を加える。反応物を９０分間撹拌し、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム（１．２９ｇ、２０．５ｍｍｏｌ）を加える。この溶液を、室温で４．５時間撹拌する。反応物を減圧下で濃縮し、次いでＭｅＯＨに再溶解する。逆相ＨＰＬＣ（移動相：塩基修飾剤として炭酸アンモニウムを含むＡＣＮ、H_2O）による精製によって、凍結乾燥後、０．３５ｇの５－ブロモ－Ｎ－［１－（オキセタン－３－イル）－４－ピペリジル］ピリジン－３－アミン（Ｉ－１９）を得る。

【００６９】

３－［１－（５－ブロモ－３－ピリジル）ピラゾール－４－イル］－Ｎ－シクロプロピル－４－メチル－ベンズアミド（Ｉ－２０）の合成

【化２４】



I-4　　I-20

【００７０】

ピラゾールＩ－４（５．０ｇ、２０．７ｍｍｏｌ）、３－ブロモ－５－ヨード－ピリジ

ン（６．４７ｇ、２２．８ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（１．５８ｇ、８．３ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（９．０ｇ、４１．１ｍｍｏｌ）およびｔｒａｎｓ－１，２－ビス（メチルアミノ）シクロヘキサン（２．６２ｍＬ、１６．６ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（５０ｍＬ）中で合わせ、室温で撹拌する。２０時間後、反応物をＥｔＯＡｃと水に分配し、激しく撹拌してから放置する。層を分離し、抽出プロセスを繰り返す（２×）。合わせた有機抽出物を、水（２×）、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、濃縮する。フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中ＭｅＯＨ；０～１０％）により、４．６５ｇの３－［１－（５－ブロモ－３－ピリジル）ピラゾール－４－イル］－Ｎ－シクロプロピル－４－メチル－ベンズアミド（Ｉ－２０）を得る。

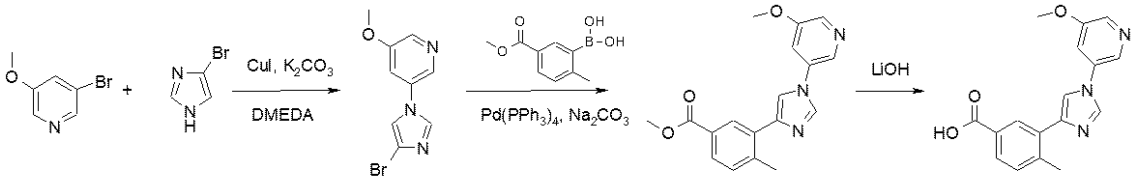
以下の化合物は、Ｉ－５を用いてＩ－２０と類似の方法で製造する。

５－［１－（５－ブロモ－ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－Ｎ－シクロプロピル－２－フルオロ－４－メチル－ベンズアミド（Ｉ－２０ｂ）

【００７１】

３－［１－（５－メトキシ－３－ピリジル）イミダゾール－４－イル］－４－メチル－安息香酸（Ｉ－２２）の合成

【化２５】



【００７２】

０℃でＤＭＦ５０ｍＬ中の３－ブロモ－５－メトキシ－ピリジン（５．００ｇ、２７ｍｍｏｌ）および４－ブロモ－１Ｈ－イミダゾール（３．９１ｇ、２７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、炭酸カリウム（７．３５ｇ、５３ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（０．５０６ｇ、２．６６ｍｍｏｌ）、およびＮ，Ｎ’－ジメチルエチレンジアミン（０．１４５ｍＬ、１．３３ｍｍｏｌ）を加える。反応液を０℃で３０分間撹拌し、次いで１５０℃まで１４時間加熱する。反応液を氷水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出する（２ｘ１５０ｍＬ）。合わせた有機層を、水（３×）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して５ｇの粗３－（４－ブロモイミダゾール－１－イル）－５－メトキシ－ピリジン（Ｉ－２２－１）を得る。

以下の中間体は、中間体Ｉ－２２－１と類似の方法で製造する。

３－（４－ブロモピラゾール－１－イル）－５－メトキシ－ピリジン（Ｉ－２３ａ）

３－（４ブロモピラゾール－１－イル）－５－シクロプロピル－ピリジン（Ｉ－２３ｂ）

【００７３】

中間体Ｉ－２２－１（０．２０ｇ、０．７９ｍｍｏｌ）、（５－メトキシカルボニル－２－メチル－フェニル）ボロン酸（０．１５３ｇ、０．７８７ｍｍｏｌ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（４５．５ｍｇ、０．０３９ｍｍｏｌ）、および炭酸ナトリウム（０．２５０ｇ、２．３６ｍｍｏｌ）を、２ｍＬの１，４－ジオキサンと合わせ、１ｍＬの水をマイクロ波バイアル中で合わせ、それを密閉してアルゴンでパージする。反応物をマイクロ波反応器中１３０℃で３０分間加熱する。反応物を減圧下で濃縮し、残渣をＥｔＯＡｃおよび水で希釈して、溶液から固体を沈殿させる。形成された固体を濾過により集め、乾燥させて、０．１００ｇのメチル３－［１－（５－メトキシ－３－ピリジル）イミダゾール－４－イル］－４－メチル－ベンゾエート（Ｉ－２２－２）を得る。

【００７４】

４ｍＬのＴＨＦ中のＩ－２２－２（０．１０ｇ、０．３１ｍｍｏｌ）の溶液に、２ｍＬの水および水酸化リチウム一水和物（０．０２５ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）を加える。反応混合物を、室温で、一晩撹拌し、次いで減圧下で濃縮する。追加の水を加え、白色の固体が沈殿するまで、溶液を４Ｍ　ＨＣｌで酸性化する。形成された固体を減圧濾過により

収集し、０．０７０ｇの３－［１－（５－メトキシ－３－ピリジル）イミダゾール－４－イル］－４－メチル－安息香酸（Ｉ－２２）を得る。

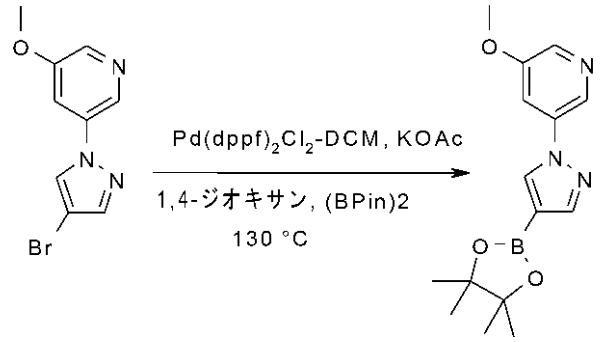
以下の中間体をＩ－２２に従って製造する。

４－クロロ－３－［１－（５－メトキシ－３－ピリジル）イミダゾール－４－イル］安息香酸（Ｉ－２２ｂ）

【００７５】

３－メトキシ－５－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－［１，３，２］ジオキサボロラン－２－イル）－ピラゾール－１－イル］－ピリジン（Ｉ－２４ａ）の合成

【化２６】



I-23a　　I-24a

【００７６】

臭化物Ｉ－２３ａ（１．０ｇ、３．９ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラト）ジボロン（２．０ｇ、７．８ｍｍｏｌ）およびＫＯＡｃ（１．１６ｇ、１１．８ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）中で合わせる。Ｐｄ触媒を加え、混合物に５分間Ａｒをスパージする。反応容器を密閉し、１２０℃で５時間加熱し、次いで室温まで冷却する。混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、セライトに通して濾過する。セライトをＥｔＯＡｃで洗浄し、濾液を減圧下で濃縮する。粗生成物をシリカカラムクロマトグラフィー（１％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）により精製して、３７８ｍｇの３－メトキシ－５－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－［１，３，２］ジオキサボロラン－２－イル）－ピラゾール－１－イル］－ピリジン（Ｉ－２４ａ）を得る。

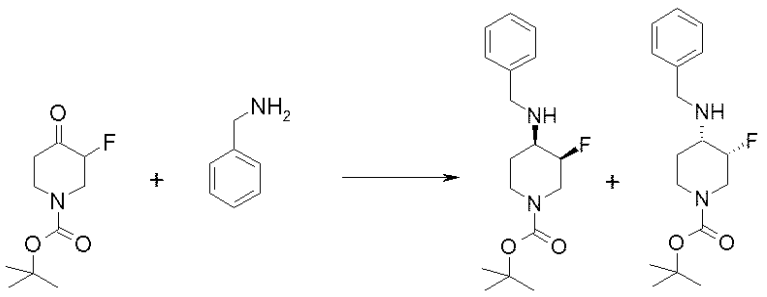
以下の中間体をＩ－２４ａに従って製造する。

３－シクロプロピル－５－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－［１，３，２］ジオキサボロラン－２－イル）－ピラゾール－１－イル］－ピリジン（Ｉ－２４ｂ）

【００７７】

ｔｅｒｔ－ブチル－（３Ｓ，４Ｒ）－４－（ベンジルアミノ）－３－フルオロピペリジン－１－カルボキシレートおよびｔｅｒｔ－ブチル－（３Ｒ，４Ｓ）－４－（ベンジルアミノ）－３－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート（Ｉ－２５およびＩ－２６）の合成

【化２７】



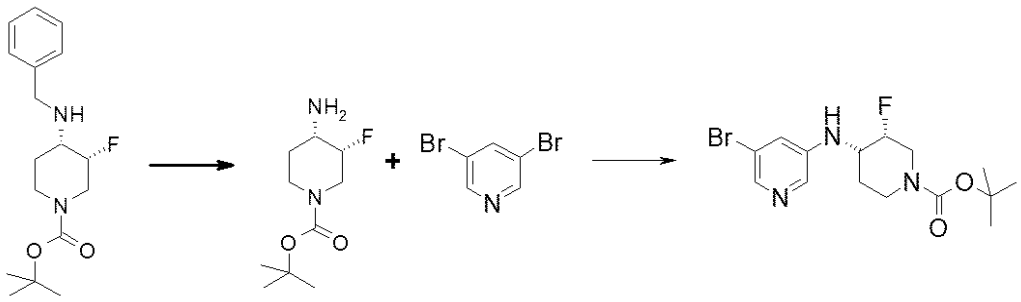
I-25　　I-26

ｔｅｒｔ－ブチル－３－フルオロ－４－オキソピペリジン－１－カルボキシレート（３．６ｇ、１６．８ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（５０ｍＬ）に溶解し、N_2下で０℃まで冷却した。Ｎ－ベンジルアミン（１．９ｍＬ、１７．４ｍｍｏｌ）を加え、続いてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（５．３ｇ、２５．３ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温まで温め、２時間撹拌した。混合物に、K_2CO_3の２０％水溶液（３０ｍＬ）を加え、１０分間撹拌した。有機層を分離し、水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中０～１００％のＥｔＯＡｃ）によって精製した。得られたラセミ混合物を、キラルＨＰＬＣ（超臨界ＣＯ２中４％ＭｅＯＨ（４ｍＭ　ＮＨ３）を含むＥＳ　ＣｈｒｏｍｅｇａキラルＣＣＡ　３×２５ｃｍカラムで、１３０ｇ／分で、カラムは４０℃で、ＡＢＰＲは１４０バールで、７分間）により分離して、Ｉ－２５（１．４ｇ、４．５ｍｍｏｌ）およびＩ－２６（１．４ｇ、４．５ｍｍｏｌ）を得る。

【００７８】

ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，４Ｓ）－４－［（５－ブロモピリジン－３－イル）アミノ］－３－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート（Ｉ－２７）の合成

【化２８】



I-26　　I-26-2　　I-27

Ｉ－２６（２．１ｇ、６．８ｍｍｏｌ）をＥｔＯＨ（２５ｍＬ）に溶解し、これにギ酸アンモニウム（１．７ｇ、２７．２ｍｍｏｌ）および水（３．０ｍＬ）を加え、混合物を１０分間撹拌した。これに、１０％Ｐｄ／Ｃ（１．０ｇ）を加え、反応物を１００℃で１時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、セライトに通して濾過し、ＭｅＯＨで洗浄した。得られた溶液を濃縮して、Ｉ－２６－２ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，４Ｓ）－４－アミノ－３－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート（１．２ｇ、５．７ｍｍｏｌ）を得て、これをさらに精製せずに用いた。

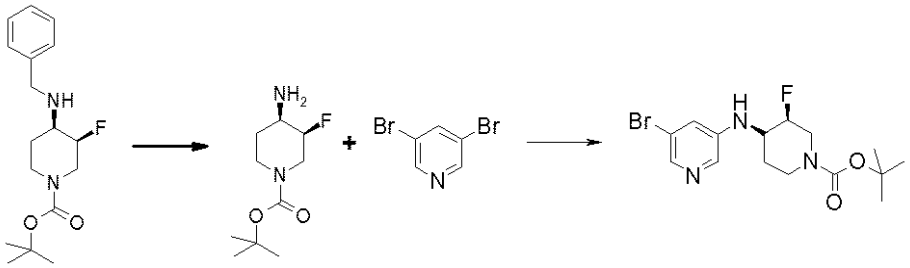
【００７９】

マイクロ波反応容器に、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，４Ｓ）－４－アミノ－３－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート（０．５ｇ、２．３ｍｍｏｌ）、３，５－ジブロモピリジン（０．８１ｇ、３．４ｍｍｏｌ）、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（０．５３ｇ、５．５ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dpa)_3$（０．１ｇ、０．１１ｍｍｏｌ）およびＢＩＮＡＰ（０．２ｇ、０．３３ｍｍｏｌ）を加え、フラスコを５分間N_2でパージした。予備脱気したトルエン（１０ｍＬ）を加え、反応バイアルを密閉した。得られた赤色スラリーを加熱ブロック中で１２０℃で６時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、セライトに通して濾過し、濃縮した。得られた粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％のＥｔＯＡｃ）で精製して、Ｉ－２７ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，４Ｓ）－４－［（５－ブロモピリジン－３－イル）アミノ］－３－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート（０．３９ｇ、１．０ｍｍｏｌ）を得た。

【００８０】

ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－ブロモピリジン－３－イル）アミノ］－３－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート（Ｉ－２８）の合成

【化２９】



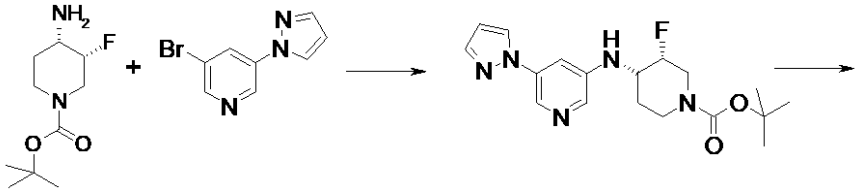
I-25 I-25-2 I-28

Ｉ－２８は、Ｉ－２５から出発してＩ－２７と類似の方法で製造した。

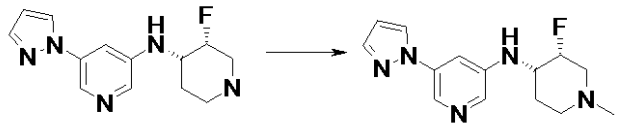
【００８１】

（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－メチル－ピペリジン－４－イル）－（５－ピラゾール－１－イル－ピリジン－３－イル）－アミン（Ｉ－２９）の合成

【化３０】



I-26-2



I-29

【００８２】

３－ブロモ－５－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピリジン（０．５０ｇ、２．２ｍｍｏｌ）を、Ｉ－２６－２（０．５４ｇ、２．５ｍｍｏｌ）、ナトリウムフェノキシド（０．２７ｇ、２．３ｍｍｏｌ）、５－［ジ（１－アダマンチル）ホスフィノ］１’，３’，５’－トリフェニル－１’Ｈ［１，４’］ビピラゾール（０．０３０ｇ、０．０２２ｍｍｏｌ）およびアリルパラジウム（ＩＩ）クロリドダイマー（０．００８ｇ、０．０２２ｍｍｏｌ）ならびにジオキサン（２．５ｍＬ）と共に、マイクロ波バイアルに入れる。混合物をキャップして、１１０℃で２時間加熱する。混合物をセライトに通して濾過し、濾液を濃縮して、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％のＥｔＯＡｃ）で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－４－｛［５－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－ピリジン－３－イル］アミノ｝ピペリジン－カルボキシレート（０．６７ｇ、１．８５ｍｍｏｌ、＞９８％　ｅｅ）を得た。

ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－４－｛［５－（１Ｈ－ピラゾール－１－イルｌ）－ピリジン－３－イル］アミノ｝ピペリジン－カルボキシレート（０．１５ｇ、０．４１ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（１０ｍＬ）に溶解し、これにジオキサン中４ＮのＨＣｌ（１．０ｍＬ、４．０ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温で３時間撹拌する。混合物を濃縮して、Ｎ－［（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル］－５－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピリジン－３－アミン塩酸塩（０．１４ｇ、０．４２ｍｍｏｌ）を得た。

【００８３】

Ｎ－［（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル］－５－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピリジン－３－アミン塩酸塩（０．１８ｇ、０．５５ｍｍｏｌ）を、Ｍｅ

ＯＨ（６．０ｍＬ）に溶解し、これにホルムアルデヒド（水中３７質量％、０．３１ｍＬ、４．２ｍｍｏｌ）および酢酸ナトリウム（０．２３ｇ、２．７ｍｍｏｌ）を加える。反応物を室温で９０分間撹拌する。シアノ水素化ホウ素ナトリウム（０．２６ｇ、４．３ｍｍｏｌ）を加える。混合物を室温で２時間撹拌する。混合物を濃縮し、水を加える。得られた粗生成物をＤＭＦに溶解し、分取ＨＰＬＣにより直接精製してＩ－２９（０．３５ｇ、０．１３ｍｍｏｌ）を得た。

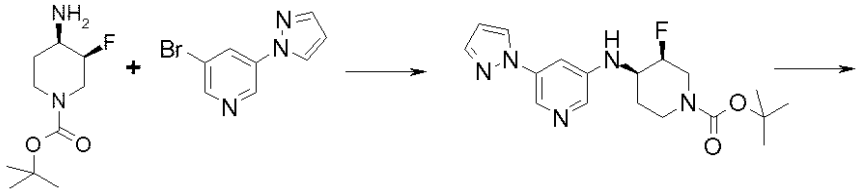
【００８４】

Ｉ－２９を、ゆっくり蒸発させながらメタノールから再結晶させた。Ｉ－２９の適切な単結晶を選択し、Ｂｒｕｋｅｒ　ＡＰＥＸ－ＩＩ　ＣＣＤ回折計に置いた。データ収集中、結晶を１００．０２Ｋに保った。Ｏｌｅｘ２を使用して、チャージフリッピング法を使用するｏｌｅｘ２．ｓｏｌｖｅ構造解析プログラムにより構造を解析し、記載のように、ガウス－ニュートン最小化を使用して絶対立体化学の帰属を確認するｏｌｅｘ２精密化パッケージにより精密化した。

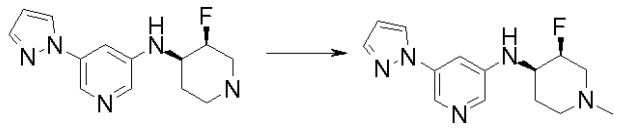
【００８５】

（３Ｓ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－メチル－ピペリジン－４－イル）－（５－ピラゾール－１－イル－ピリジン－３－イル）－アミン（Ｉ－３０）の合成

【化３１】



I-25-2



I-30

Ｉ－３０は、Ｉ－２５－２から出発してＩ－２９と類似の方法で製造した。

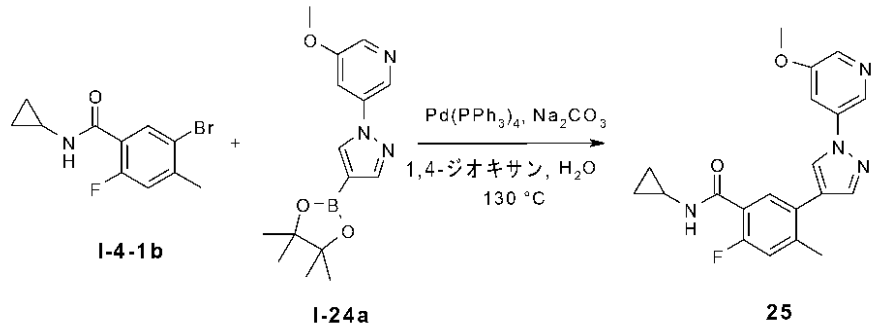
Ｉ－３０を、ゆっくり蒸発させながらメタノールから再結晶させた。Ｉ－３０の適切な単結晶を選択し、Ｂｒｕｋｅｒ　ＡＰＥＸ－ＩＩ　ＣＣＤ回折計に置いた。データ収集中、結晶を１００．０２Ｋに保った。Ｏｌｅｘ２を使用して、チャージフリッピング法を使用するｏｌｅｘ２．ｓｏｌｖｅ構造解析プログラムにより構造を解析し、記載のように、ガウス－ニュートン最小化を使用して絶対立体化学の帰属を確認するｏｌｅｘ２精密化パッケージにより精密化した。

【００８６】

最終化合物

Ｎ－シクロプロピル－２－フルオロ－５－［１－（５－メトキシ－ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－４－メチル－ベンズアミド（２５）

【化３２】



【００８７】

臭化物Ｉ－４－１ｂ（０．１００ｇ、０．３６７ｍｍｏｌ）、Ｉ－２４ａ（１１１ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）、テトラキス－（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（２１．２ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ）、および炭酸ナトリウム（１１７ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）を、マイクロ波バイアル中に密閉し、アルゴンでパージする。これに、２ｍＬの１，４－ジオキサンおよび１ｍＬの水を加える。バイアルをマイクロ波で１３０℃で３０分間加熱する。溶液を濃縮し、残渣をＥｔＯＡｃで希釈する。有機層を、水（２ｘ）、ブラインで洗浄し、次いで減圧下で$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、濃縮する。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中２０～１００％のＥｔＯＡｃ）で精製して、０．１０４ｇの表題化合物（２５）を得る。

【００８８】

２５の手順に従って、以下の化合物を合成する。

４－クロロ－Ｎ－シクロプロピル－２－フルオロ－５－［１－（５－メトキシ－ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－ベンズアミド（２６）

４－クロロ－Ｎ－シクロプロピル－３－［１－（５－メトキシ－ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－ベンズアミド（２７）

Ｎ－シクロプロピル－３－［１－（５－メトキシ－ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－４－メチル－ベンズアミド（２８）

４－クロロ－Ｎ－シクロプロピル－３－（１－ピリジン－３－イル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－ベンズアミド（３１）

４－クロロ－Ｎ－シクロプロピル－２－フルオロ－５－（１－ピリジン－３－イル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－ベンズアミド（３２）

４－クロロ－Ｎ－シクロプロピル－２－フルオロ－５－［１－（５－メトキシ－ピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル］－ベンズアミド（３３）

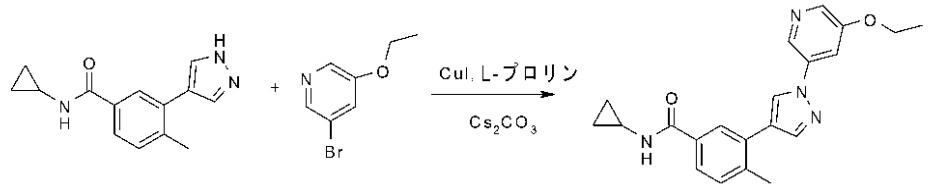
Ｎ－シクロプロピル－４－メチル－３－（１－ピリジン－３－イル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－ベンズアミド（３４）

Ｎ－シクロプロピル－４－メチル－３－（１－ピリジン－３－イル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－ベンズアミド（３５）

【００８９】

Ｎ－シクロプロピル－３－［１－（５－エトキシ－ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－４－メチル－ベンズアミド（３６）

【化３３】



I-4　　36

ピラゾールＩ－４（０．１００ｇ、０．４１４ｍｍｏｌ）、３－ブロモ－５－エトキシ－ピリジン（０．０９２ｇ、０．４６ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（０．００７９ｇ、０．０４１ｍｍｏｌ）、Ｌ－プロリン（０．００９５ｇ、０．０８３ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（０．２０３ｇ、０．６２２ｍｍｏｌ）を、マイクロ波バイアル中で合わせ、１ｍＬのＤＭＦを加える。反応容器を密閉し、アルゴンでパージする。反応物をマイクロ波反応器中１５０℃で３０分間加熱する。混合物を濾過し、粗材料を逆相ＨＰＬＣ（０．１％（NH_4）$_2CO_3$を含むＡＣＮ／H_2O）によって精製して、０．０３７ｇの表題化合物（３６）を得る。

【００９０】

例３６の手順に従って、以下の化合物を合成する。

Ｎ－シクロプロピル－４－メチル－３－［１－（５－メチルアミノメチル－ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－ベンズアミド（３９）

Ｎ－シクロプロピル－３－［１－（５－ヒドロキシメチル－ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－４－メチル－ベンズアミド（４３）

Ｎ－シクロプロピル－３－［１－（５－ジメチルアミノ－ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－４－メチル－ベンズアミド（４４）

Ｎ－シクロプロピル－３－［１－（５－シクロプロピル－ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－４－メチル－ベンズアミド（４５）

Ｎ－シクロプロピル－３－［１－（５－メタンスルホニル－ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－４－メチル－ベンズアミド（４６）

Ｎ－シクロプロピル－４－メチル－３－［１－（５－トリフルオロメチル－ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－ベンズアミド（４７）

５－［４－（５－シクロプロピルカルバモイル－２－メチル－フェニル）－ピラゾール－１－イル］－ニコチン酸（４８）

５－［４－（５－シクロプロピルカルバモイル－２－メチル－フェニル）－ピラゾール－１－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－ニコチンアミド（４９）

３－｛１－［５－（１－アセチルアミノ－１－メチル－エチル）－ピリジン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－Ｎ－シクロプロピル－４－メチル－ベンズアミド（５０）

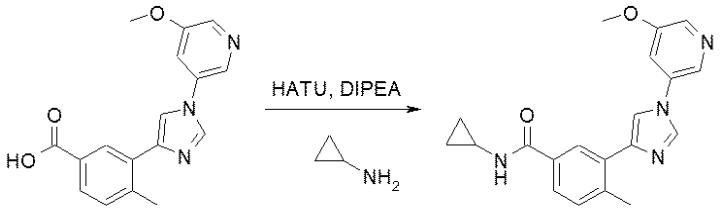
｛５－［４－（５－シクロプロピルカルバモイル－２－メチル－フェニル）－ピラゾール－１－イル］－ピリジン－３－イル｝－酢酸（５１）

３－［１－（５－シアノメチル－ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－Ｎ－シクロプロピル－４－メチル－ベンズアミド（５２）

【００９１】

Ｎ－シクロプロピル－３－［１－（５－メトキシ－ピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル］－４－メチル－ベンズアミド（５３）

【化３４】



I-22　　53

中間体Ｉ－２２（０．０７０ｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、シクロプロピルアミン（０．１２５ｍＬ、１．８１ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（０．９４７ｇ、０．２５０ｍｍｏｌ）、およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０７９ｍＬ、０．４５３ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（８ｍＬ）中で合わせ、室温で一晩撹拌する。反応物を、分取逆相ＨＰＬＣ（５～１００％のＡＣＮ／H_2O）により精製して、０．０３９ｇの表題化合物（５３）を得る。

【００９２】

例５３の手順に従って、以下の化合物を合成する。

４－クロロ－Ｎ－シクロプロピル－３－［１－（５－メトキシ－ピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル］－ベンズアミド（５４）

【００９３】

３－｛１－［５－（２－ｔｅｒｔ－ブトキシ－エチルアミノ）－ピリジン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－Ｎ－シクロプロピル－４－メチル－ベンズアミド（５５）

【化３５】



I-20　　55

【００９４】

２－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－３，６－ジメトキシ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル（０．００７０ｇ（０．０１３ｍｍｏｌ）およびブレットホスパラダサイクル（０．０１０４ｇ、０．０１３ｍｍｏｌ）の混合物に、１ｍＬのＴＨＦ中のＩ－２０（０．０５０ｇ、０．１３ｍｍｏｌ）の溶液を加える。バイアルを密閉し、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド（０．３１５ｍＬ（０．３１５ｍｍｏｌ））を加える。容器をアルゴンでフラッシングし、８０℃まで一晩加熱する。この混合物に水を加え、溶液をＥｔＯＡｃで２回抽出する。合わせた有機抽出物をＢｉｏｔａｇｅ　Ｓｉ－チオールカートリッジに通して重力溶出し、カートリッジをさらに１ｍＬのＥｔＯＡｃでフラッシングする。収集試料を減圧下で濃縮し、逆相ＨＰＬＣにより精製して、０．００５ｇの表題化合物（５５）を得る。

【００９５】

以下の中間体は、市販のアミンまたは前述の文献に記載されたアミンを使用して、例５５に従って合成する。

Ｎ－シクロプロピル－３－｛１－［５－（（３Ｓ，４Ｒ）－４－エトキシ－テトラヒドロ－フラン－３－イルアミノ）－ピリジン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－４－メチル－ベンズアミド（５６）

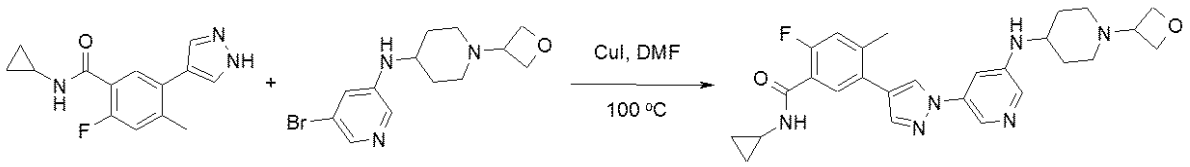
Ｎ－シクロプロピル－３－（１－｛５－［（［１，４］ジオキサン－２－イルメチル）－アミノ］－ピリジン－３－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－メチル－ベンズ

アミド（５７）
Ｎ－シクロプロピル－４－メチル－３－（１－｛５－［２－（２－オキソ－オキサゾリジン－３－イル）－エチルアミノ］－ピリジン－３－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－ベンズアミド（５８）
Ｎ－シクロプロピル－４－メチル－３－（１－｛５－［（テトラヒドロ－フラン－２－イルメチル）－アミノ］－ピリジン－３－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－ベンズアミド（５９）
Ｎ－シクロプロピル－３－｛１－［５－（２－メトキシ－エチルアミノ）－ピリジン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－４－メチル－ベンズアミド（６０）
３－｛１－［５－（１－アセチル－ピペリジン－４－イルアミノ）－ピリジン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－Ｎ－シクロプロピル－４－メチル－ベンズアミド（６３）
Ｎ－シクロプロピル－３－｛１－［５－（３－メトキシ－シクロペンチルアミノ）－ピリジン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－４－メチル－ベンズアミド（６５）
Ｎ－シクロプロピル－４－メチル－３－（１－｛５－［（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－（７－オキサ－ビシクロ［２．２．１］ヘプタ－２－イル）アミノ］－ピリジン－３－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－ベンズアミド（６６）
Ｎ－シクロプロピル－４－メチル－３－（１－｛５－［１－（テトラヒドロ－フラン－３－イル）－エチルアミノ］－ピリジン－３－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－ベンズアミド（６７）

【００９６】

Ｎ－シクロプロピル－２－フルオロ－４－メチル－５－｛１－［５－（１－オキセタン－３－イル－ピペリジン－４－イル－アミノ）－ピリジン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－ベンズアミド（６８）の合成

【化３６】



I-5　　I-19　　68

ピラゾールＩ－５（０．１７５ｇ；０．６８０ｍｍｏｌ）、臭化物Ｉ－１９（０．２２１ｇ、０．７１０ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（０．０５１ｇ、０．２７ｍｍｏｌ）、リン酸カリウム（０．２８７ｇ、１．３５ｍｍｏｌ）およびｔｒａｎｓ－１，２－ビス（メチルアミノ）シクロヘキサン（０．０８５ｍＬ、０．５４ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（１．７５ｍＬ）中で合わせ、１００℃まで加熱する。１８時間後、反応物を減圧下で濃縮し、ＥｔＯＡｃとH_2Oに分配する。層を分離し、水層をＥｔＯＡｃで抽出する。合わせたＥｔＯＡｃ層を、ブラインで洗浄し、減圧下にて$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、濃縮する。粗残渣を、逆相ＨＰＬＣ（移動相：塩基修飾剤として炭酸アンモニウムを含むＡＣＮ、H_2O）により精製して、凍結乾燥後、０．２５５ｇの表題化合物（６８）を得る。

【００９７】

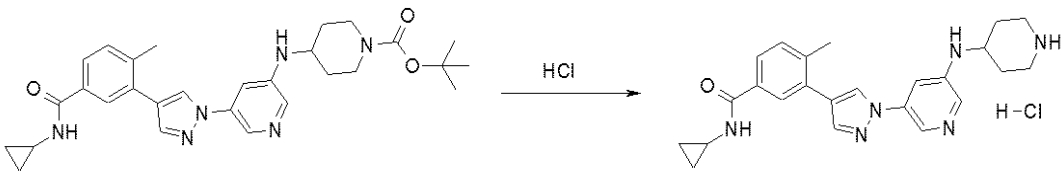
以下の化合物は、市販の臭化ヘテロアリールおよび／または本明細書に記載の中間体を使用して、例６８に従って合成する。
Ｎ－シクロプロピル－３－［１－（５－シクロプロピル－ピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル］－４－メチル－ベンズアミド（７１）
Ｎ－シクロプロピル－３－［１－（５－ジメチルアミノ－ピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル］－４－メチル－ベンズアミド（７２）
４－｛５－［４－（５－シクロプロピルカルバモイル－２－メチル－フェニル）－ピラゾール－１－イル］－ピリジン－３－イルアミノ｝－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（７３）

Ｎ－シクロプロピル－２－フルオロ－５－（１－｛５－［１－（２－メトキシ－エチル）－ピペリジン－４－イルアミノ］－ピリジン－３－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－メチル－ベンズアミド（７４）
Ｎ－シクロプロピル－２－フルオロ－４－メチル－５－｛１－［５－（８－オキセタン－３－イル－８－アザ－ビシクロ［３．２．１］オクター３－イルアミノ）－ピリジン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－ベンズアミド（７５）
Ｎ－シクロプロピル－４－メチル－３－｛１－［５－（１－メチル－ピペリジン－４－イルアミノ）－ピリジン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－ベンズアミド（７６）
Ｎ－シクロプロピル－２－フルオロ－４－メチル－５－｛１－［５－（１－メチル－ピペリジン－４－イルアミノ）－ピリジン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－ベンズアミド（７７）
Ｎ－シクロプロピル－４－メチル－３－｛１－［５－（テトラヒドロ－ピラン－４－イルアミノ）－ピリジン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－ベンズアミド（７８）
Ｎ－シクロプロピル－４－メチル－３－｛１－［５－（１－オキセタン－３－イル－ピペリジン－４－イルアミノ）－ピリジン－３－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４－イル｝－ベンズアミド（７９）
３－［１－（５－ベンジルオキシ－ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－Ｎ－シクロプロピル－４－メチル－ベンズアミド（８０）
Ｎ－シクロプロピル－３－［１－（５－イソプロポキシ－ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－４－メチル－ベンズアミド（８１）

【００９８】

Ｎ－シクロプロピル－４－メチル－３－｛１－［５－（ピペリジン－４－イル－アミノ）－ピリジン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－ベンズアミド塩酸塩（９２）

【化３７】



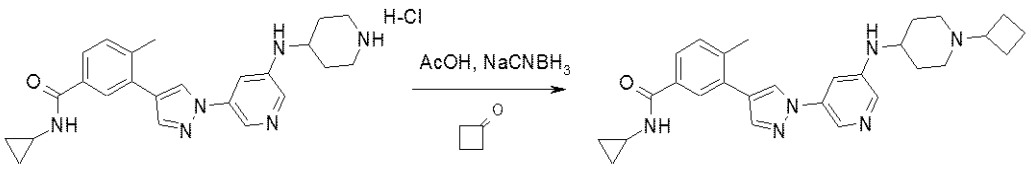
73 92

ジオキサン中のカルバメート７３（０．３０ｇ、０．５８ｍｍｏｌ）溶液に、ジオキサン中のＨＣｌ溶液（４Ｍ、０．６ｍＬ、２．４ｍｍｏｌ）を滴加する。４時間後、不均一反応溶液を濾過し、収集した固体をＤＣＭで洗浄し（２×）、乾燥させて、０．２３ｇの表題化合物（９２）を得る。

【００９９】

３－｛１－［５－（１－シクロブチル－ピペリジン－４－イル－アミノ）－ピリジン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－Ｎ－シクロプロピル－４－メチル－ベンズアミド（９３）

【化３８】



92 93

ＭｅＯＨ（１ｍＬ）中の９２（０．０４５ｇ、０．１１ｍｍｏｌ）の溶液に、氷酢酸（０．１３ｍＬ）を加え、続いてシクロブタノン（０．０６１ｍＬ、０．８１ｍｍｏｌ）お

よびシアノ水素化ホウ素ナトリウム（０．０５１ｇ、０．８１ｍｍｏｌ）を加える。この溶液を、室温で５時間撹拌する。粗溶液を減圧下で濃縮し、最少量のＭｅＯＨに再溶解し、逆相ＨＰＬＣ（塩基修飾剤として炭酸アンモニウムを含むＡＣＮ、H_2O）により精製して、凍結乾燥後、０．０２５ｇの表題化合物（９３）を得る。

【０１００】

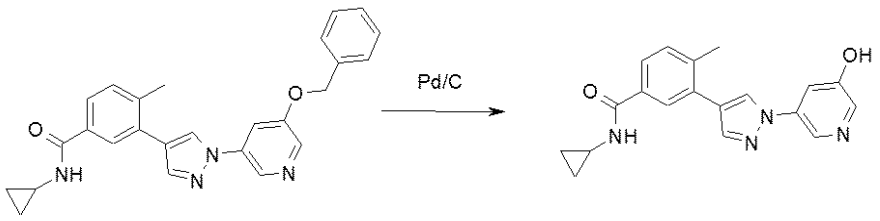
以下の化合物は、市販のケトンおよび／または本明細書に記載の中間体を使用して、例９３に従って合成する。

Ｎ－シクロプロピル－４－メチル－３－｛１－［５－（１－オキセタン－３－イル－ピペリジン－４－イルアミノ）－ピリジン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－ベンズアミド（９４）

【０１０１】

Ｎ－シクロプロピル－３－［１－（５－ヒドロキシ－ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－４－メチル－ベンズアミド（９５）

【化３９】



80 **95**

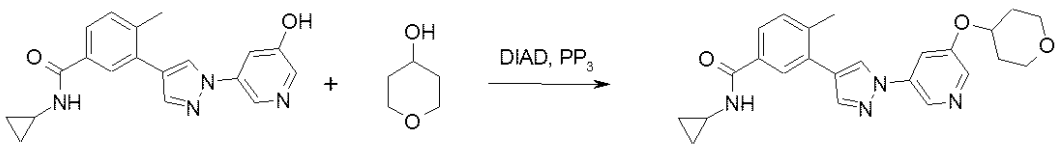
【０１０２】

ピラゾール８０（０．２０ｇ、０．４７ｍｍｏｌ）を、１０ｍＬの２：１　ＭｅＯＨ：ＥｔＯＡｃ溶液に加える。不均質溶液を温めて固体を溶解させる。反応物を室温まで冷却し、Ａｒでフラッシングする。次いで、１０％Ｐｄ／Ｃ（０．０３０ｇ）を加え、反応容器を排気し、H_2でフラッシングする（３×）。２時間後、反応物をＡｒでフラッシングする。溶液を温めて全ての白色沈殿物を溶解させ、次いで、さらにＰｄ／Ｃ（３０ｍｇ）を加える。反応容器を排気し、H_2でフラッシングする（３×）。さらに２２時間後、反応物をＡｒでフラッシングする。溶液を温め、熱濾過（hot filtered）し、濃縮して０．１５５ｇの固体を得る。固体を高温ＭｅＯＨに再溶解し、室温まで冷却し、濾過し（ＰＴＦＥフィルター０．４５□Ｍ）、濃縮して、０．１４７ｇの表題化合物（９５）を得る。

【０１０３】

Ｎ－シクロプロピル－４－メチル－３－｛１－［５－（テトラヒドロ－ピラン－４－イルオキシ）－ピリジン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－ベンズアミド（９６）

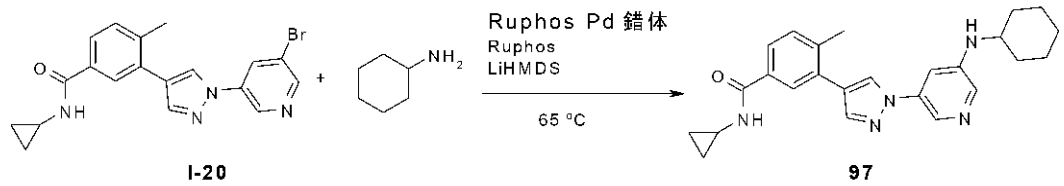
【化４０】



95 **96**

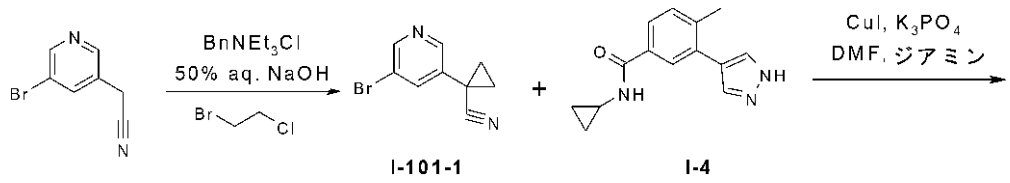
フェノール９５（０．０８０ｇ、０．２４ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（１ｍＬ）に溶解し、テトラヒドロピラン－４－オールを加え、続いてPPh_3（０．１４ｇ、０．５３ｍｍｏｌ）およびジ－イソプロピル－アゾジカルボキシレート（０．１０ｍＬ、０．５３ｍｍｏｌ）を加える。この溶液を、室温で撹拌する。１８時間後、さらにトリフェニルホスフィン（０．３１ｇ、０．１２ｍｍｏｌ）およびジ－イソプロピル－アゾジカルボキシレート（０．０２０ｍＬ、０．１２ｍｍｏｌ）を加える。さらに１８時間後、反応物を３滴の水で希釈し、濾過し、減圧下で濃縮し、逆相分取ＨＰＬＣ（ギ酸修飾剤を含むＡＣＮ、H_2O）により精製して、０．０２２ｇの表題化合物（９６）を得る。

【０１０４】
３－［１－（５－シクロヘキシルアミノ－ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－Ｎ－シクロプロピル－４－メチル－ベンズアミド（９７）
【化４１】

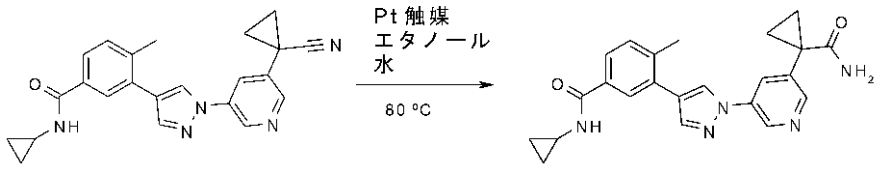


I-20　　97

臭化物Ｉ－２０（０．０５０ｇ；０．１３ｍｍｏｌ）、Ｒｕｐｈｏｓ　Ｐｄ錯体（０．０１０ｇ；０．０１ｍｍｏｌ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジ－ｉ－プロポキシ－１，１’－ビフェニル（０．００６ｇ；０．０１ｍｍｏｌ）、およびシクロヘキシルアミン（０．０３ｍｌ；０．２５ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（１．０ｍｌ）中で合わせる。反応物に、ＴＨＦ中１ＭのＬｉＨＭＤＳ（０．３０ｍｌ；０．３０ｍｍｏｌ）を加える。得られた混合物を６５℃で１６時間撹拌する。反応物を減圧下で濃縮し、残渣を最少量のメタノールに再溶解する。混合物を、逆相ＭＰＬＣ（移動相：酸変性剤としてＴＦＡを含むＡＣＮ、H_2O）によって精製して、０．０１２ｇの表題化合物（９７）を得る。
【０１０５】
以下の化合物は、市販のアミンを使用して、例９７に従って合成する。
Ｎ－シクロプロピル－４－メチル－３－［１－（５－モルホリン－４－イル－ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－ベンズアミド（９８）
Ｎ－シクロプロピル－３－｛１－［５－（シクロプロピルメチル－アミノ）－ピリジン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－４－メチル－ベンズアミド（９９）
Ｎ－シクロプロピル－４－メチル－３－｛１－［５－（４－メチル－ピペラジン－１－イル）－ピリジン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－ベンズアミド（１００）
【０１０６】
３－｛１－［５－（１－カルバモイル－シクロプロピル）－ピリジン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－Ｎ－シクロプロピル－４－メチル－ベンズアミド（１０１）
【化４２】



I-101-1　　I-4



I-101-2　　101

５０％ＮａＯＨ（２０ｍｌ）中の（５－ブロモ－ピリジン－３－イル）－アセトニトリル（１．０ｇ、５．１ｍｍｏｌ）の懸濁液に、１－ブロモ－２－クロロ－エタン（７６４ｍｇ、５．３３ｍｍｏｌ）および塩化ベンジルトリエチルアンモニウム（１５ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を加える。得られた混合物を６０℃まで２時間加熱する。室温まで冷却し

た後、ＥｔＯＡｃを加えて抽出する。有機層を合わせてブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮する。生成物をカラムで精製して６２６ｍｇの１－（５－ブロモ－ピリジン－３－イル）－シクロプロパンカルボニトリル（Ｉ－１０１－１）を得る。

【０１０７】

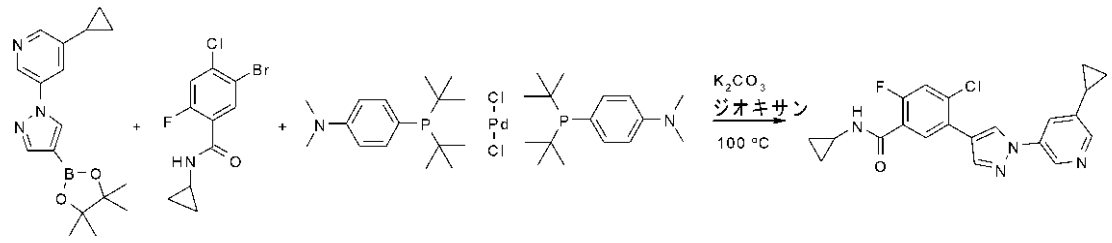
例１０１に従って中間体Ｉ－１０１－２を製造した。

ニトリルＩ－１０１－２（０．０７５ｇ、０．２０ｍｍｏｌ）およびヒドリド（ジメチル亜ホスフィン酸ｋＰ）［水素ビス（ジメチルホスフィニト－ｋＰ］白金（ＩＩ）｛（Ｈｙｄｒｉｄｏ（ｄｉｍｅｔｈｙｌｐｈｏｓｐｈｉｎｏｕｓ　ａｃｉｄ－ｋＰ）［ｈｙｄｒｏｇｅｎ　ｂｉｓ（ｄｉｍｅｔｈｙｌｐｈｏｓｐｈｎｉｔｏ－ｋＰ］ｐｌａｔｉｎｕｍ（ＩＩ））｝（０．０１０ｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を、水（０．５ｍｌ、１．２５ｍｍｏｌ）およびエタノール（１ｍｌ、１．２５ｍｍｏｌ）の混合物中で合わせる。反応混合物を８０℃で１６時間撹拌する。混合物を、逆相ＨＰＬＣ（移動相：酸変性剤としてＴＦＡを含むＡＣＮ、H_2O）によって精製して、０．３５ｇの表題化合物（１０１）を得る。

【０１０８】

４－クロロ－Ｎ－シクロプロピル－５－［１－（５－シクロプロピル－ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－フルオロ－ベンズアミド（１０４）

【化４３】



I-24b　　I-4-1e　　104

耐圧チューブに、Ｉ－２４ｂ（０．１００ｇ、０．３２１ｍｍｏｌ）、臭化物Ｉ－４－１ｅ（０．１０３ｇ；０．３５３ｍｍｏｌ）、ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（４－ジメチルアミノフェニル）ホスフィン）ジクロロパラジウム（ＩＩ）（０．００７ｇ、０．０１ｍｍｏｌ）、およびK_2CO_3（０．０８９ｇ、０．６４ｍｍｏｌ）を充填する。ジオキサン（２ｍＬ）および水（０．２ｍＬ）を加え、混合物に１５分間アルゴンをスパージする。チューブをキャップして、１００℃で加熱する。２０時間後、混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル（１０ｍＬ）で希釈し、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄する。相を分離し、有機層を$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、濃縮する。残渣を、逆相ＨＰＬＣ（移動相：酸変性剤としてＴＦＡを含むＡＣＮ、H_2O）によって精製する。全ての所望の画分を合わせて凍結乾燥させる。残渣をＭｅＯＨに溶解し、ＰＬ－HCO_3　ＭＰ樹脂に通し、減圧下で濃縮して、０．０３１ｇの表題化合物（１０４）を得る。

【０１０９】

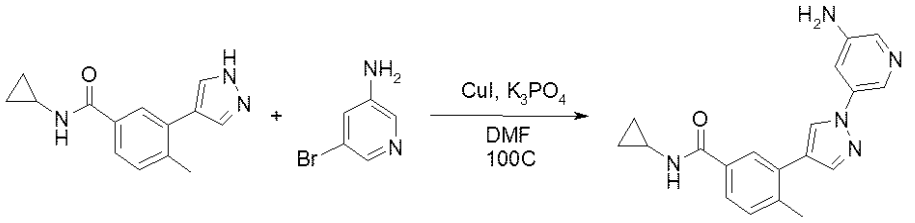
以下の化合物は、市販のボロン酸エステルおよび本明細書に記載の中間体を使用して、例１０４に従って合成する。

Ｎ－シクロプロピル－５－［１－（５－シクロプロピル－ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－フルオロ－４－メチル－ベンズアミド（１０５）

【０１１０】

３－［１－（５－アミノ－ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－Ｎ－シクロプロピル－４－メチル－ベンズアミド（１０６）

【化４４】



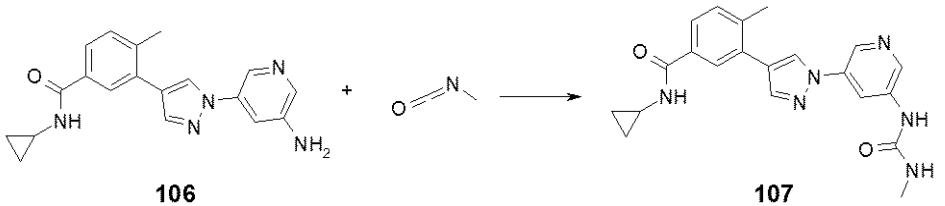
I-4　　106

ピラゾールＩ－４（１．１ｇ、４．５ｍｍｏｌ）、５－ブロモ－ピリジン－３－イル－アミン（１．０ｇ、４．５ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（０．０２６ｇ、０．１４ｍｍｏｌ）およびリン酸カリウム（１．９ｇ、９．１ｍｍｏｌ）を、ジオキサン（２０ｍＬ）およびＤＭＳＯ（６ｍＬ）の脱気混合物中で合わせる。エチレンジアミン（９．１μＬ、０．１４ｍｍｏｌ）を加え、懸濁液を１２０℃で加熱する。１６時間加熱した後、反応物をＥｔＯＡｃと水に分配する。相を分離し、有機層を減圧下にて乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、濃縮する。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、０．３５７ｇの表題化合物（１０６）を得る。

【０１１１】

Ｎ－シクロプロピル－４－メチル－３－｛１－［５－（３－メチル－ウレイド）－ピリジン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－ベンズアミド（１０７）

【化４５】



106　　107

アミノピリジン１０６（０．０５０ｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を、ＤＭＡ（１ｍＬ）に溶解する。溶液にメチルイソシアネート（０．０１０ｇ、０．１８ｍｍｏｌ）およびジイソプロピルエチルアミン（４０．５μＬ、０．２３ｍｍｏｌ）を加える。反応液を６０℃で一晩振盪させる。

混合物を、逆相ＨＰＬＣ（移動相：塩基修飾剤として炭酸アンモニウムを含むＡＣＮ、H_2O）により精製して、０．０３３ｇの表題化合物（１０７）を得る。

【０１１２】

以下の化合物は、市販のイソシアネートおよび／または本明細書に記載の中間体を使用して、例１０７に従って合成する。

Ｎ－シクロプロピル－３－｛１－［５－（３－シクロプロピル－ウレイド）－ピリジン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－４－メチル－ベンズアミド（１０８）

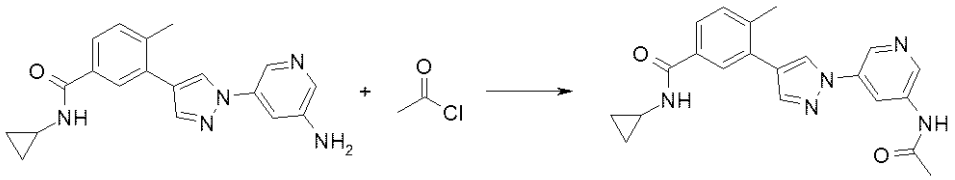
３－｛１－［５－（３－シクロブチル－ウレイド）－ピリジン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－Ｎ－シクロプロピル－４－メチル－ベンズアミド（１０９）

Ｎ－シクロプロピル－３－｛１－［５－（３－イソプロピル－ウレイド）－ピリジン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－４－メチル－ベンズアミド（１１０）

【０１１３】

３－［１－（５－アセチルアミノ－ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－Ｎ－シクロプロピル－４－メチル－ベンズアミド（１１１）の合成

【化４６】



106 111

アミノピリジン１０６（０．０５０ｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を、ＤＭＡ（１ｍＬ）に溶解する。溶液に、塩化アセチル（０．０１４ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）およびジイソプロピルエチルアミン（４０．５μＬ、０．２３ｍｍｏｌ）を加える。反応物を室温で一晩振盪して、次いで逆相ＨＰＬＣ（移動相：塩基修飾剤として炭酸アンモニウムを含むＡＣＮ、H_2O）により精製して、０．０４６ｇの表題化合物（１１１）を得る。

【０１１４】

以下の化合物は、市販の酸塩化物および／または本明細書に記載の中間体を使用して、例１１１に従って合成する。

Ｎ－シクロプロピル－３－｛１－［５－（２－メトキシ－アセチルアミノ）－ピリジン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－４－メチル－ベンズアミド（１１２）

Ｎ－シクロプロピル－３－［１－（５－イソブチリルアミノ－ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－４－メチル－ベンズアミド（１１３）

Ｎ－シクロプロピル－４－メチル－３－｛１－［５－（３－メチル－ブチリルアミノ）－ピリジン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－ベンズアミド（１１４）

３－｛１－［５－（シクロブタンカルボニル－アミノ）－ピリジン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－Ｎ－シクロプロピル－４－メチル－ベンズアミド（１１５）

Ｎ－シクロプロピル－３－｛１－［５－（２－フルオロ－アセチルアミノ）－ピリジン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－４－メチル－ベンズアミド（１１６）

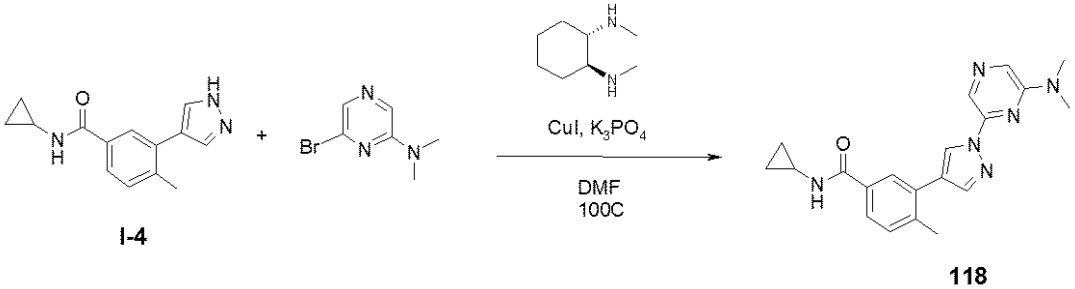
Ｎ－シクロプロピル－４－メチル－３－［１－（５－プロピオニルアミノ－ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－ベンズアミド（１１７）

【０１１５】

Ｎ－シクロプロピル－３－［１－（６－ジメチルアミノ－ピラジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－４－メチル－ベンズアミド（１１８）

【０１１６】

【化４７】



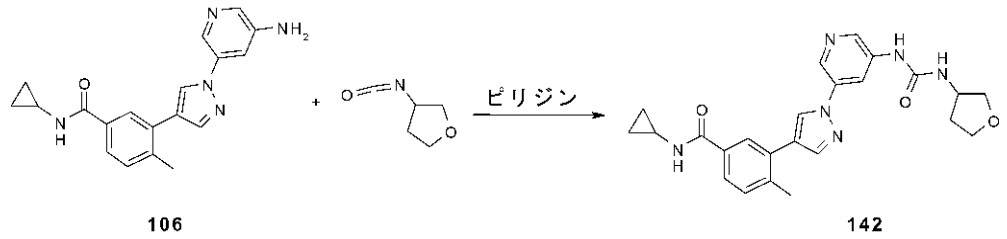
I-4 118

ピラゾールＩ－４（０．０７５ｇ、０．３１ｍｍｏｌ）、（６－ブロモ－ピラジン－２－イル）－ジメチルアミン（０．０９４ｇ、０．４７ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（０．０２４ｇ、０．１２ｍｍｏｌ）、およびリン酸カリウム（０．０１３ｇ、０．６２ｍｍｏｌ）を、脱気ＤＭＦ（１．５ｍＬ）中で合わせる。ｔｒａｎｓ－１，２－ビス（メチルアミノ）シクロヘキサン（０．０３９ｍＬ、０．２５ｍｍｏｌ）を加え、懸濁液を１００℃で加熱する。１８時間後、水（０．１５ｍＬ）を加え、続いてＤＭＦ中１０％水の混合物３ｍＬを加える。反応物を濾過し、減圧下で濃縮する。得られた残渣を、逆相ＨＰＬＣ（移動相：塩基修飾剤として炭酸アンモニウムを含むＡＣＮ、H_2O）により精製して、溶離液を蒸発させた後、０．０３８ｇの表題化合物（１１８）を得る。

【０１１７】

以下の化合物は、商業的供給源からの臭化アリールを使用して例１１８に従って合成するか、または米国特許出願公開第２０１４０３２３４６８号／ＷＯ２０１４１７９１８６に記載されるように合成する。
Ｎ－シクロプロピル－４－メチル－３－［１－（５－メチル－ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－ベンズアミド（１１９）
Ｎ－シクロプロピル－３－｛１－［５－（２，２－ジメチル－プロピオニルアミノ）－ピリジン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－４－メチル－ベンズアミド（１２１）
Ｎ－シクロプロピル－３－［１－（５－メタンスルホニルアミノ－ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－４－メチル－ベンズアミド（１２２）
４－クロロ－Ｎ－シクロプロピル－５－［１－（６－ジメチルアミノ－ピラジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－フルオロ－ベンズアミド（１２３）
３－｛１－［５－（１－アセチル－アゼチジン－３－イルオキシ）－ピリジン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－Ｎ－シクロプロピル－４－メチル－ベンズアミド（１２４）
Ｎ－シクロプロピル－４－メチル－３－｛１－［５－（（Ｒ）－１－メチル－５－オキソ－ピロリジン－２－イル）－ピリジン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－ベンズアミド（１２５）
３－｛１－［５－（（Ｒ）－１－アセチル－ピロリジン－３－イルオキシ）－ピリジン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－Ｎ－シクロプロピル－４－メチル－ベンズアミド（１２６）
Ｎ－シクロプロピル－３－［１－（６－メトキシ－ピラジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－４－メチル－ベンズアミド（１２７）
Ｎ－シクロプロピル－４－メチル－３－｛１－［６－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－ベンズアミド（１２８）
３－｛１－［５－（（Ｓ）－１－アセチル－ピロリジン－３－イルオキシ）－ピリジン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－Ｎ－シクロプロピル－４－メチル－ベンズアミド（１２９）
３－｛１－［５－（１－シアノ－シクロプロピル）－ピリジン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－Ｎ－シクロプロピル－４－メチル－ベンズアミド（１３１）
Ｎ－シクロプロピル－４－メチル－３－｛１－［５－（３－オキソ－モルホリン－４－イルメチル）－ピリジン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－ベンズアミド（１３５）
Ｎ－シクロプロピル－３－（１－｛５－［１－（１，１－ジオキソ－１ラムダ６－［１，２］チアジナン－２－イル）－エチル］－ピリジン－３－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－メチル－ベンズアミド（１３６）
Ｎ－シクロプロピル－３－｛１－［５－（４－ヒドロキシ－テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－ピリジン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－４－メチル－ベンズアミド（１３７）
Ｎ－シクロプロピル－３－｛１－［５－（３－ヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－３－イル）－ピリジン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－４－メチル－ベンズアミド（１３８）
Ｎ－シクロプロピル－４－メチル－３－（１－｛５－［１－（２－オキソ－ピロリジン－１－イル）－エチル］－ピリジン－３－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－ベンズアミド（１４０）
Ｎ－シクロプロピル－４－メチル－３－［１－（５－メチルアミノ－ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－ベンズアミド（１４１）
【０１１８】
Ｎ－シクロプロピル－４－メチル－３－（１－｛５－［３－（テトラヒドロ－フラン－３－イル）－ウレイド］－ピリジン－３－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－ベン

ズアミド（１４２）
【化４８】



106 142

アミノピリジン１０６（０．０５０ｇ、０．１５ｍｍｏｌ）に、ジクロロメタン（１ｍＬ）、ピリジン（１８μＬ、０．２３ｍｍｏｌ）、次いで３－イソシアナト－テトラヒドロフラン（０．０２０ｇ、０．１８ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温で９６時間振盪する。追加量のピリジン（１８μＬ、０．２３ｍｍｏｌ）および３－イソシアナト－テトラヒドロフラン（０．０２０ｇ、０．１８ｍｍｏｌ）を加え、振盪を１６時間続ける。水（０．２ｍＬ）を加え、反応物を減圧下で濃縮する。残渣をＤＭＳＯ中の１０％水の混合物２ｍＬに溶解し、逆相ＨＰＬＣ（移動相：塩基修飾剤として炭酸アンモニウムを含むＡＣＮ、H_2O）により精製して、溶離液を蒸発させた後、０．０１３ｇの表題化合物（１４２）を得る。

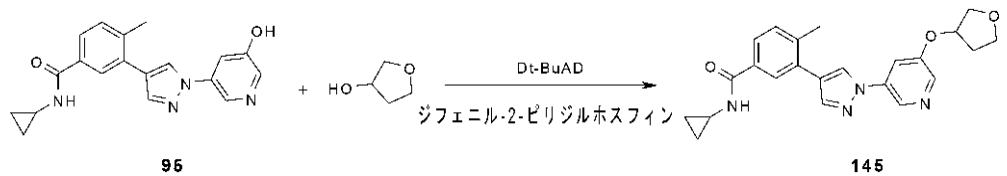
【０１１９】

以下の化合物は、市販の酸塩化物を使用して例１４２に従って合成する。
Ｎ－シクロプロピル－３－｛１－［５－（３－メトキシ－プロピオニルアミノ）－ピリジン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－４－メチル－ベンズアミド（１４３）
３－｛１－［５－（シクロプロパンカルボニル－アミノ）－ピリジン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－Ｎ－シクロプロピル－４－メチル－ベンズアミド（１４４）

【０１２０】

例３０：Ｎ－シクロプロピル－４－メチル－３－｛１－［５－（テトラヒドロ－フラン－３－イルオキシ）－ピリジン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－ベンズアミド（１４５）

【０１２１】
【化４９】



95 145

テトラヒドロフラン－３－オール（１８μＬ、０．２２ｍｍｏｌ）に、ＤＭＦ（０．４ｍＬ）中のフェノール９５（０．０５０ｇ、０．１５ｍｍｏｌ）の溶液を加え、続いてＤＭＦ（０．４ｍＬ）中のジフェニル－２－ピリジルホスフィン（０．０９４ｇ、０．３６ｍｍｏｌ）の溶液およびＤＭＦ（０．４ｍＬ）中のジ－ｔｅｒｔ－ブチルアゾジカルボキシレート（０．０８３ｇ、０．３６ｍｍｏｌ）の溶液を加える。混合物を室温で１６時間振盪し、次いで追加量のテトラヒドロフラン－３－オール（１８μＬ、０．２２ｍｍｏｌ）を加え、続いて追加のジフェニル－２－ピリジルホスフィン（０．０９４ｇ、０．３６ｍｍｏｌ）およびジ－ｔｅｒｔ－ブチルアゾジカルボキシレート（０．０８３ｇ、０．３６ｍｍｏｌ）を加える。反応物を１６時間振盪し、次いでＳｉＴＨＩＯＬカートリッジ（５００ｍｇの吸着剤を含有する３ｍＬのカートリッジ）に通して濾過する。カートリッジをジオキサン（２×２ｍＬ）により溶出し、合わせた溶出液を減圧下で濃縮する。残渣をＭｅＯＨ（５ｍＬ）に溶解し、逆相ＨＰＬＣ（移動相：塩基修飾剤として炭酸アンモニウムを含むＡＣＮ、H_2O）により精製して、溶離液を蒸発させた後、０．０２１ｇの表題

化合物（１４５）を得る。

【０１２２】

以下の化合物は、市販のアルコールを使用して例１４５に従って合成する。

Ｎ－シクロプロピル－３－［１－（５－シクロプロピルメトキシ－ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－４－メチル－ベンズアミド（１４６）

Ｎ－シクロプロピル－４－メチル－３－｛１－［５－（テトラヒドロ－ピラン－４－イルメトキシ）－ピリジン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－ベンズアミド（１４７）

３－［１－（５－シクロペンチルオキシ－ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－Ｎ－シクロプロピル－４－メチル－ベンズアミド（１４８）

３－｛１－［５－（１－アセチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリジン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－Ｎ－シクロプロピル－４－メチル－ベンズアミド（１４９）

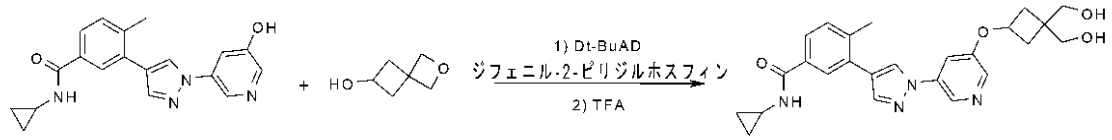
Ｎ－シクロプロピル－４－メチル－３－（１－｛５－［（Ｒ）－１－（テトラヒドロ－フラン－２－イル）メトキシ］－ピリジン－３－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－ベンズアミド（１５０）

３－｛１－［５－（３－シアノ－シクロペンチルオキシ）－ピリジン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－Ｎ－シクロプロピル－４－メチル－ベンズアミド（１５１）

【０１２３】

３－｛１－［５－（３，３－ビス－ヒドロキシメチル－シクロブトキシ）－ピリジン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－Ｎ－シクロプロピル－４－メチル－ベンズアミド（１５２）

【化５０】



95 152

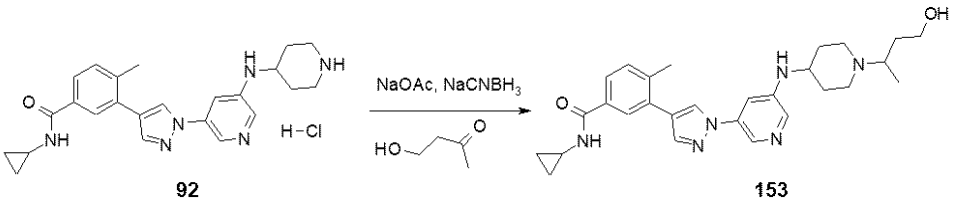
２－オキサ－スピロ［３．３］ヘプタン－６－オール（０．０３４ｇ、０．３ｍｍｏｌ）に、ＤＭＦ（０．４ｍＬ）中のフェノール９５（０．０５０ｇ、０．１５ｍｍｏｌ）の溶液を加え、続いてＤＭＦ（０．４ｍＬ）中のジフェニル－２－ピリジルホスフィン（０．０９４ｇ、０．３６ｍｍｏｌ）の溶液およびＤＭＦ（０．４ｍＬ）中のジ－ｔｅｒｔ－ブチルアゾジカルボキシレート（Ｄｔ－ＢｕＡＤ）（０．０８３ｇ、０．３６ｍｍｏｌ）の溶液を加える。黄色い溶液を室温で１６時間振盪し、次いで追加量の２－オキサ－スピロ［３．３］ヘプタン－６－オール（０．０３４ｇ、０．３ｍｍｏｌ）を加え、続いて固体のＤｔ－ＢｕＡＤ（０．０９４ｇ、０．３６ｍｍｏｌ）および固体のジ－ｔｅｒｔ－ブチルアゾジカルボキシレート（０．０８３ｇ、０．３６ｍｍｏｌ）を加える。反応物を室温で６０時間振盪し、次いでトリフルオロ酢酸（０．２５ｍＬ）を加え、反応物を減圧下で濃縮する。残渣を９：１ＤＭＳＯ／水（１．５ｍＬ）の混合物に溶解し、逆相ＨＰＬＣ（移動相：塩基修飾剤として炭酸アンモニウムを含むＡＣＮ、H_2O）により精製して、溶離液を蒸発させた後、０．００６ｇの表題化合物（１５２）を得る。

【０１２４】

Ｎ－シクロプロピル－３－（１－｛５－［１－（３－ヒドロキシ－１－メチル－プロピル）－ピペリジン－４－イルアミノ］－ピリジン－３－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－メチル－ベンズアミド（１５３）

【０１２５】

【化５１】



４－ヒドロキシ－ブタン－２－オン（０．０４８ｇ、０．５５ｍｍｏｌ）に、酢酸ナトリウム（０．０３４ｇ、０．４４ｍｍｏｌ）を加え、続いてＭｅＯＨ（１ｍＬ）中の９２（０．０５０ｇ、０．１１ｍｍｏｌ）の溶液を加える。懸濁液を室温で６０分間振盪し、次いでＭｅＯＨ（０．５ｍＬ）中のシアノ水素化ホウ素ナトリウム（０．０３２ｇ、０．５５ｍｍｏｌ）の溶液を加える。溶液を室温で１６時間振盪する。反応を０．２ｍＬの水を加えてクエンチし、減圧下で濃縮する。残渣を２ｍＬのＤＭＳＯ／水の９：１混合物に溶解し、逆相ＨＰＬＣ（塩基修飾剤として炭酸アンモニウムを含むＡＣＮ、H_2O）により精製して、溶離液を蒸発させた後、０．０２０ｇの表題化合物（１５３）を得る。

【０１２６】

以下の化合物は、市販のケトンまたはアルデヒドを使用して例１５３に従って合成する。

Ｎ－シクロプロピル－４－メチル－３－（１－｛５－［１－（テトラヒドロ－フラン－３－イルメチル）－ピペリジン－４－イルアミノ］－ピリジン－３－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－ベンズアミド（１５４）

Ｎ－シクロプロピル－４－メチル－３－（１－｛５－［１－（テトラヒドロ－ピラン－４－イルメチル）－ピペリジン－４－イルアミノ］－ピリジン－３－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－ベンズアミド（１５５）

Ｎ－シクロプロピル－３－（１－｛５－［１－（２－メトキシ－１－メチル－エチル）－ピペリジン－４－イルアミノ］－ピリジン－３－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－メチル－ベンズアミド（１５６）

Ｎ－シクロプロピル－３－（１－｛５－［１－（２－ヒドロキシ－１－メチル－エチル）－ピペリジン－４－イルアミノ］－ピリジン－３－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－メチル－ベンズアミド（１５７）

３－｛１－［５－（１’－アセチル－［１，４’］ビピペリジニル－４－イルアミノ）－ピリジン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－Ｎ－シクロプロピル－４－メチル－ベンズアミド（１５８）

Ｎ－シクロプロピル－４－メチル－３－（１－｛５－［１－（２－メチル－テトラヒドロ－フラン－３－イル）－ピペリジン－４－イルアミノ］－ピリジン－３－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－ベンズアミド（１５９）

Ｎ－シクロプロピル－３－（１－｛５－［１－（４－メトキシ－シクロヘキシル）－ピペリジン－４－イルアミノ］－ピリジン－３－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－メチル－ベンズアミド（１６０）

Ｎ－シクロプロピル－４－メチル－３－（１－｛５－［１－（テトラヒドロ－ピラン－３－イル）－ピペリジン－４－イルアミノ］－ピリジン－３－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－ベンズアミド（１６１）

Ｎ－シクロプロピル－４－メチル－３－（１－｛５－［１－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－ピペリジン－４－イルアミノ］－ピリジン－３－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－ベンズアミド（１６２）

Ｎ－シクロプロピル－３－（１－｛５－［１－（３－メトキシ－テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－ピペリジン－４－イルアミノ］－ピリジン－３－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－メチル－ベンズアミド（１６３）

Ｎ－シクロプロピル－４－メチル－３－（１－｛５－［１－（３－メチル－テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－ピペリジン－４－イルアミノ］－ピリジン－３－イル｝－１Ｈ－

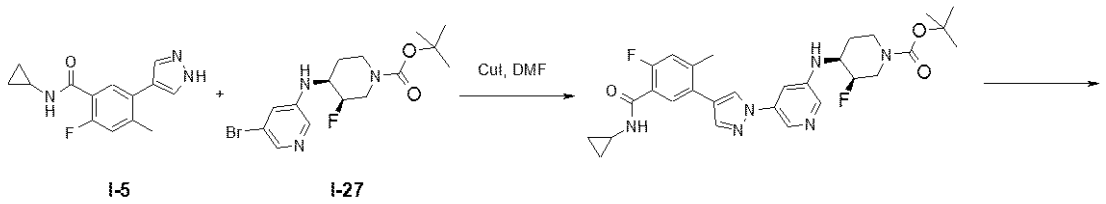
ピラゾール－４－イル）－ベンズアミド（１６４）
Ｎ－シクロプロピル－４－メチル－３－（１－｛５－［１－（２－メチル－テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－ピペリジン－４－イルアミノ］－ピリジン－３－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－ベンズアミド（１６５）
Ｎ－シクロプロピル－４－メチル－３－（１－｛５－［１－（テトラヒドロ－フラン－３－イル）－ピペリジン－４－イルアミノ］－ピリジン－３－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－ベンズアミド（１６６）
Ｎ－シクロプロピル－４－メチル－３－（１－｛５－［１－（３－オキサ－ビシクロ［３．１．０］ヘキサ－６－イルメチル）－ピペリジン－４－イルアミノ］－ピリジン－３－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－ベンズアミド（１６７）
Ｎ－シクロプロピル－３－｛１－［５－（１－［１，４］ジオキサン－２－イルメチル－ピペリジン－４－イルアミノ）－ピリジン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－４－メチル－ベンズアミド（１６８）

【０１２７】

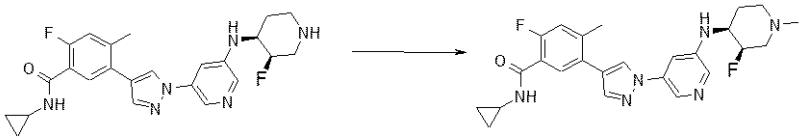
Ｎ－シクロプロピル－２－フルオロ－５－［１（５－｛（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－メチルピペリジン－４－イル］アミノ｝ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－４－メチルベンズアミド（１６９）

【０１２８】

【化５２】



I-5　　I-27



169

三塩基性リン酸カリウム（０．３８ｇ、１．８ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（５．０ｍＬ）に溶解し、これにＩ－２７（０．３３ｇ、０．８９ｍｍｏｌ）、Ｉ－５（０．２５ｇ、０．９９ｍｍｏｌ）およびＣｕＩ（０．０６８ｇ、０．３６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物をN_2でパージし、次いでトランス－ジメチルシクロヘキシルジアミン（１１２μＬ、０．７２ｍｍｏｌ）を加え、混合物に１０分間Ａｒをバブリングした。反応容器にキャップして、１００℃で１４時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、ＥｔＯＡｃで洗浄しながら、セライトのプラグに通して濾過した。混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％のＥｔＯＡｃ）によって精製した。得られた物質をＨＰＬＣによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，４Ｓ）－４－［（５－｛４－［５－（シクロプロピルカルバモイル）－４－フルオロ－２－メチルフェニル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピリジン－３－イル）アミノ］－３－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート（０．３３ｇ、０．６０ｍｍｏｌ）を得た。

【０１２９】

ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，４Ｓ）－４－［（５－｛４－［５－（シクロプロピルカルバモイル）－４－フルオロ－２－メチルフェニル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピリジン－３－イル）アミノ］－３－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート（０．３２ｇ、０．５９ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（１０ｍＬ）に溶解し、これにジオキサン中４．０ＭのＨＣｌ（１．０ｍＬ、４．０ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温で４時間撹拌した。混合物

を濃縮して、粗Ｎ－シクロプロピル－２－フルオロ－５－［１（５－｛（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル］アミノ｝ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－４－メチルベンズアミド二塩酸塩（０．３４ｇ、０．６４ｍｍｏｌ）を得て、これをさらに精製せずに用いた。

【０１３０】

Ｎ－シクロプロピル－２－フルオロ－５－［１（５－｛（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル］アミノ｝ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－４－メチルベンズアミド二塩酸塩（０．３４ｇ、０．６４ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（６．０ｍＬ）に溶解し、これにホルムアルデヒド（水中３７質量％、０．２１ｍＬ、２．９ｍｍｏｌ）および無水酢酸ナトリウム（０．１６ｇ、１．９ｍｍｏｌ）を、発泡を観察しながら加えた。反応物を室温で９０分間撹拌した。次いで、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（０．１８ｇ、２．６ｍｍｏｌ）を、発泡を観察しながら加え、反応混合物を１時間撹拌した。混合物を濃縮し、分取ＨＰＬＣ（NH_4HCO_3緩衝液、勾配として５～９０％ＭｅＣＮ／水）によって精製した。合わせた画分を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％のＥｔＯＡｃ、次いでＤＣＭ中０～１０％のＭｅＯＨ）により再度精製して、１６９を白色固体として得た（０．０７８ｇ、０．１７ｍｍｏｌ）。

【０１３１】

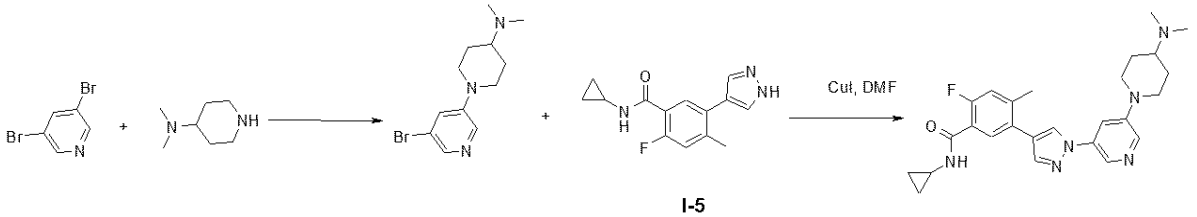
以下の化合物は、Ｉ－２７とは対照的にＩ－２８を使用して、例１６９に従って合成した。

Ｎ－シクロプロピル－２－フルオロ－５－［１（５－｛（３Ｓ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－メチルピペリジン－４－イル］アミノ｝ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－４－メチルベンズアミド（１７０）

【０１３２】

Ｎ－シクロプロピル－５－［１－（４－ジメチルアミノ－３，４，５，６－テトラヒドロ－２Ｈ－［１，３”］ビピリジニル－５”－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－フルオロ－４－メチル－ベンズアミド（１７１）

【化５３】



I-5

ジメチル－ピペリジン－４－イル－アミン（２．０ｇ、１６．０ｍｍｏｌ）を、トルエン（２０ｍＬ）に溶解し、これに２，５－ジブロモピリジン（４．６ｇ、１９．５ｍｍｏｌ）ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（３．０ｇ、３１．２ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（０．５７ｇ、０．６２ｍｍｏｌ）およびＢＩＮＡＰ（１．２ｇ、１．９ｍｍｏｌ）を加え、混合物をアルゴンでパージする。反応物を１００℃で１６時間加熱する。混合物を室温まで冷却し、セライトに通して濾過し、ＭｅＯＨで洗浄する。濾液を濃縮し、ＤＣＭ（１００ｍＬ）に再溶解する。これに１Ｎ　ＨＣｌ（２×１００ｍＬ）を加え、有機層を分離する。水層を収集し、塩基で中和する。水層をＤＣＭ（３×１００ｍＬ）で抽出し、混合物を濃縮して、（５’－ブロモ－３，４，５，６－テトラヒドロ－２Ｈ－［１，３’］ビピリジニル－４－イル）－ジメチルアミン（１．４ｇ、５．０ｍｍｏｌ）を得て、これを、さらに精製せずに使用する。

【０１３３】

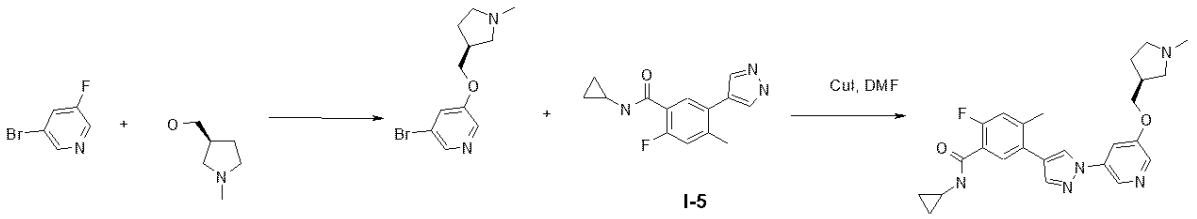
（５’－ブロモ－３，４，５，６－テトラヒドロ－２Ｈ－［１，３’］ビピリジニル－４－イル）－ジメチル－アミン（０．２２ｇ、０．７５ｍｍｏｌ）、Ｉ－５（０．２０ｇ、０．７５ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（０．０５９ｇ、０．３１ｍｍｏｌ）、三塩基性リン酸カリウム（０．３３ｇ、１．５ｍｍｏｌ）トランス－１，２－ビス（メチルアミノ）シクロヘキサン（０．０９７ｍＬ、０．６２ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（３．０ｍＬ）に溶解し、８

０℃で一晩加熱する。混合物を室温まで冷却し、濾過し、分取ＨＰＬＣにより直接精製して１７１（０．０２６ｇ、０．０５６ｍｍｏｌ）を得る。

【０１３４】

Ｎ－シクロプロピル－２－フルオロ－４－メチル－５－｛１－［５－（（Ｓ）－１－メチル－ピロリジン－３－イルメトキシ）－ピリジン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－ベンズアミド（１７２）

【化５４】



I-5

ＮａＨ（０．２ｇ、５．０ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（３ｍＬ）に懸濁し、氷浴中で冷却する。これに（Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－１－メチルピロリジン（０．４８ｇ、４．２ｍｍｏｌ）をゆっくり加え、混合物を１５分間撹拌する。次いで、３－ブロモ－５－フルオロピリジン（０．９２ｇ、５．２ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で一晩撹拌する。混合物を水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで希釈し、飽和$NaHCO_3$で洗浄する。水層をＥｔＯＡｃ（２×２０ｍＬ）で逆抽出し、合わせた有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～１０％ＭｅＯＨ）により精製し、５－ブロモ－５（（Ｓ）－１－メチル－ピロリジン－３－イルメトキシ）－ピリジン（０．７８ｇ、２．９ｍｍｏｌ）を得る。

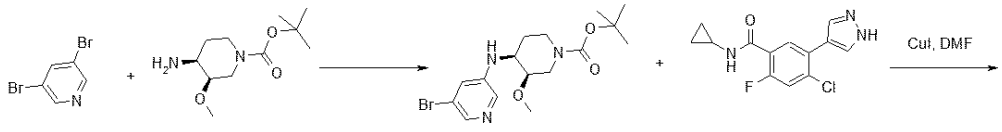
【０１３５】

５－ブロモ－５（（Ｓ）－１－メチル－ピロリジン－３－イルメトキシ）－ピリジン（０．１６ｇ、０．５８ｍｍｏｌ）、Ｉ－５（０．１０ｇ、０．３８ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（０．０２９ｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、三塩基性リン酸カリウム（０．２５ｇ、１．１ｍｍｏｌ）、ｔｒａｎｓ－１，２－ビス（メチルアミノ）シクロヘキサン（０．０４９ｍＬ、０．３１ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（２．０ｍＬ）に溶解し、９０℃で一晩加熱する。混合物を室温まで冷却し、濾過し、分取ＨＰＬＣにより直接精製して１７２（０．１１ｇ、０．２５ｍｍｏｌ）を得る。

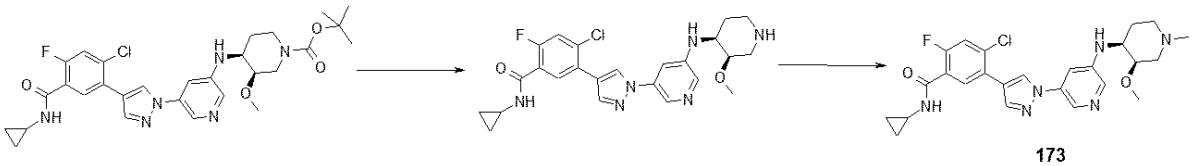
【０１３６】

４－クロロ－Ｎ－シクロプロピル－２－フルオロ－５－｛１－［５－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メトキシ－１－メチル－ピペリジン－４－イルアミノ）－ピリジン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－ベンズアミド（１７３）

【化５５】



I-6



173

耐圧フラスコ中の（３Ｒ，４Ｓ）－４－アミノ－１－Ｂｏｃ－３－メトキシピペリジン（５．０ｇ、２１．７ｍｍｏｌ）に、３，５－ジブロモピリジン（９．２ｇ、３９．０ｍ

ｍｏｌ）、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（３．１ｇ、３３ｍｏｌ）、Pd_2（ｄｐａ）$_3$（０．８０ｇ、０．８７ｍｍｏｌ）、ｒａｃ－ＢＩＮＡＰ（１．６ｇ、２．６ｍｍｏｌ）およびトルエン（６０ｍＬ）を加え、アルゴンで脱気する。混合物を１２０℃で３時間加熱する。混合物を室温まで冷却し、セライトに通して濾過し、濾液を濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中０～６５％ＥｔＯＡｃ）で精製して、（３Ｒ，４Ｓ）－４－（５－ブロモ－ピリジン－３－イルアミノ）－３－メトキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（５．３ｇ、１３．７ｍｍｏｌ）を得る。

【０１３７】

（３Ｒ，４Ｓ）－４－（５－ブロモ－ピリジン－３－イルアミノ）－３－メトキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（２．１ｇ、１５．４ｍｍｏｌ））、Ｉ－６（１．６ｇ、６．０ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（０．４１ｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、三塩基性リン酸カリウム（３．４ｇ、１６．３ｍｍｏｌ）、ｔｒａｎｓ－１，２－ビス（メチルアミノ）シクロヘキサン（０．６７ｍＬ、０．４．３ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（２０．０ｍＬ）に溶解し、１００℃で一晩加熱する。混合物を室温まで冷却し、セライトに通して濾過し、ＥｔＯＡｃで洗浄する。濾液を水、ブラインで洗浄し、有機層を濃縮する。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～５％ＭｅＯＨ）で精製して、（３Ｒ，４Ｓ）－４－｛５－［４－（２－クロロ－５－シクロプロピルカルバモイル－４－フルオロ－フェニル）］－ピラゾール－１－イル］－ピリジン－３－イルアミノ｝－３－メトキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（２．０ｇ、３．４ｍｍｏｌ）を得る。

【０１３８】

（３Ｒ，４Ｓ）－４－｛５－［４－（２－クロロ－５－シクロプロピルカルバモイル－４－フルオロ－フェニル）－ピラゾール－１－イル］－ピリジン－３－イルアミノ｝－３－メトキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（２．０ｇ、３．４ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（２０ｍＬ）およびＭｅＯＨ（１０ｍＬ）に溶解する。これに、ジオキサン中４ＮのＨＣＬ（１５ｍＬ）を加え、混合物を室温で一晩撹拌する。混合物を濃縮して、４－クロロ－Ｎ－シクロプロピル－２－フルオロ－５－｛１－［５－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メトキシ－ピペリジン－４－イルアミノ）－ピリジン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－ベンズアミド塩酸塩（１．５ｇ、２．９ｍｍｏｌ）を得る。

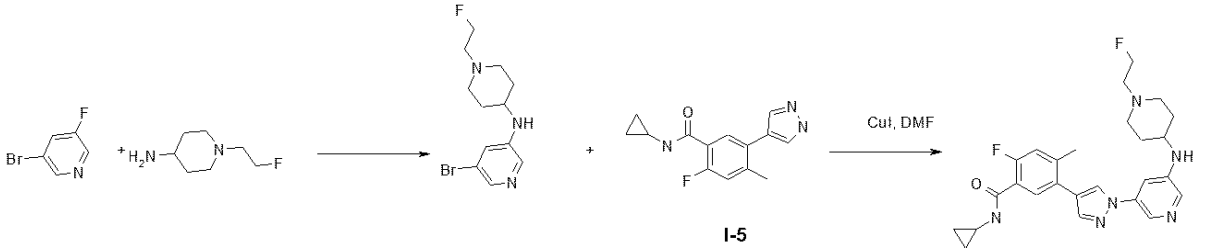
【０１３９】

４－クロロ－Ｎ－シクロプロピル－２－フルオロ－５－｛１－［５－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メトキシ－ピペリジン－４－イルアミノ）－ピリジン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－ベンズアミド塩酸塩（０．２１ｇ、０．４０ｍｍｏｌ）を、ＤＣＥ（４ｍＬ）およびＭｅＯＨ（１ｍＬ）に溶解し、これに酢酸ナトリウム（０．１６ｇ、２．０ｍｍｏｌ）およびホルムアルデヒド（水中３７質量％、０．１５ｍＬ、２．０ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１０分間撹拌する。これにナトリウムビス（アセチルオキシ）ボラヌイジルアセテート（０．４３ｇ、２．０ｍｍｏｌ）を加え、混合物を２０分間撹拌する。混合物を濃縮し、残渣をＥｔＯＡｃと飽和$NaHCO_3$に分配する。有機層を分離し、乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～１５％ＭｅＯＨ）により精製して１７３を得た。

【０１４０】

Ｎ－シクロプロピル－２－フルオロ－５－（１－｛５－［１－（２－フルオロ－エチル）－ピペリジン－４－イルアミノ］－ピリジン－３－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－メチル－ベンズアミド（１７４）

【化５６】



３－ブロモ－５－フルオロピリジン（０．５ｇ、２．８ｍｍｏｌ）を、ＤＭＡ（０．５ｍＬ）に溶解し、これに、１－（２－フルオロ－エチル）－ピペリジン－４－イル－アミン二塩酸塩（dihyrdochloride）（０．９３ｇ、４．３ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（１．２ｇ、８．５ｍｍｏｌ）を加え、１３０℃で６５時間加熱する。混合物を室温まで冷却し、分取ＨＰＬＣにより精製して、（５－ブロモ－ピリジン－３－イル）－［１－（２－フルオロ－エチル）－ピペリジン－４－イル］－アミン（０．０７４ｇ、０．２５ｍｍｏｌ）を得る。

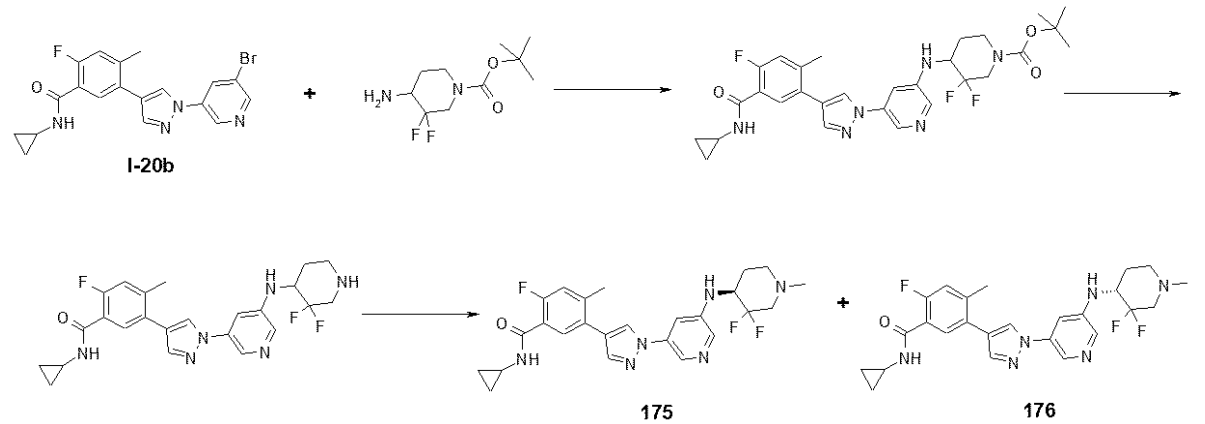
【０１４１】

（５－ブロモ－ピリジン－３－イル）－［１－（２－フルオロ－エチル）－ピペリジン－４－イル］－アミン（０．０７４ｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、Ｉ－５（０．１３ｇ、０．４３ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（０．０２２ｇ、０．１２ｍｍｏｌ）、三塩基性リン酸カリウム（０．１３ｇ、０．６ｍｍｏｌ）、ｔｒａｎｓ－１，２－ビス（メチルアミノ）シクロヘキサン（０．０３７ｍＬ、０．２４ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（１．０ｍＬ）に溶解し、９０℃で一晩加熱する。混合物を室温まで冷却し、濾過し、分取ＨＰＬＣにより直接精製して１７４（０．０２４ｇ、０．０５０ｍｍｏｌ）を得る。

Ｎ－シクロプロピル－５－｛１－［５－（（Ｓ）－３，３－ジフルオロ－１－メチル－ピペリジン－４－イルアミノ）－ピリジン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－２－フルオロ－４－メチル－ベンズアミド（１７５）、およびＮ－シクロプロピル－５－｛１－［５－（（Ｒ）－３，３－ジフルオロ－１－メチル－ピペリジン－４－イルアミノ）－ピリジン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－２－フルオロ－４－メチル－ベンズアミド（１７６）

【０１４２】

【化５７】



Ｉ－２０ｂ（０．３０ｇ、０．７２ｍｍｏｌ）を、ジオキサン（２．０ｍＬ）に溶解し、これに、４－アミノ－３，３－ジフルオロ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．１９ｇ、０．８０ｍｍｏｌ）、ナトリウムフェノキシド（０．１８ｇ、１．６ｍｍｏｌ）、５－［ジ（１－アダマンチル）ホスフィン］－１’，３’，５’－トリフェニル－１’Ｈ－［１，４’］ビピラゾール（０．０１９ｇ、０．０２９ｍｍｏｌ））およびアリルパラジウムクロリドダイマー（０．００５ｇ、０．０１４ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１１０℃で２時間加熱する。混合物を室温まで冷却し、セライトに通して

濾過し、ＥｔＯＡｃで洗浄する。濾液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～８％ＭｅＯＨ）で精製して、４－｛５－［４－（５－シクロプロピルカルバモイル－４－フルオロ－２－メチル－フェニル）－ピラゾール－１－イル］－ピリジン－３－イルアミノ｝－３，３－ジフルオロ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．３３ｇ、０．５８ｍｍｏｌ）を得る。

【０１４３】

４－｛５－［４－（５－シクロプロピルカルバモイル－４－フルオロ－２－メチル－フェニル）－ピラゾール－１－イル］－ピリジン－３－イルアミノ｝－３，３－ジフルオロ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．５０ｇ、０．８８ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（８ｍＬ）に溶解し、これにジオキサン中４ＮのＨＣｌ（２．１ｍＬ、８．７６ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で一晩撹拌する。溶媒を蒸発させて、Ｎ－シクロプロピル－５－｛１－［５－（３，３－ジフルオロ－ピペリジン－４－イルアミノ）－ピリジン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－２－フルオロ－４－メチル－ベンズアミド塩酸塩（０．４９ｇ、０．８７ｍｍｏｌ）を得て、これを、さらに精製せずに使用する。

【０１４４】

Ｎ－シクロプロピル－５－｛１－［５－（３，３－ジフルオロ－ピペリジン－４－イルアミノ）－ピリジン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－２－フルオロ－４－メチル－ベンズアミド塩酸塩（０．２０ｇ、０．３６ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（３．５ｍＬ）に溶解し、これに、ホルムアルデヒド（水中３７質量％、０．２ｍＬ、２．７ｍｍｏｌ）および酢酸ナトリウム（０．１５ｇ、１．８ｍｍｏｌ）を加え、混合物を９０分間撹拌する。これにシアノ水素化ホウ素ナトリウム（０．１７ｇ、２．７ｍｍｏｌ）を加え、反応物を３時間撹拌する。混合物をＤＭＦおよび水で希釈し、分取ＨＰＬＣによって精製する。次いでラセミ生成物をキラル分取ＨＰＬＣにより精製して、立体化学が適宜割り当てられている１７５および１７６を得る。

【０１４５】

表１中の化合物についてのＨＰＬＣおよびＭＳデータを表３に示し、それらは以下の表２に記載の方法を用いて測定する。

【表３】

表2:HPLC法

方法	移動相A	移動相B	勾配			流量 (mL/分)	カラム
A	水中0.1% ギ酸	ACN中0.1 %ギ酸	時間 (分)	%A	%B	0.8	BEH 2.5× 50mm C18 、1.7μm粒径
			0	95.0	5.0		
			1.0	5.0	95.0		
			1.3	5.0	95.0		
			1.4	95.0	5.0		
			1.7	95.0	5.0		

【０１４６】

生物学的性質の評価

表１中の化合物についてのＲＩＰＫ２阻害を表３に示し、以下の方法を用いて測定する。

材料：白色の３８４ウェルオプチプレート（カタログ番号６００７２９０）をＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒから購入した。Ｖ９１０３Ｘ　ＡＤＰ－Ｇｌｏキナーゼアッセイカスタム（超高純度ＡＴＰを含む）は、Ｐｒｏｍｅｇａから購入した。８Ｈｉｓ－ＲＩＰＫ２　ＦＬは社内で製造した。他の全ての材料は市販されている最高グレードである。

【０１４７】

方法：３８４ウェルプレート中で、アッセイ緩衝液（最終１％ＤＭＳＯ）で希釈した試

験化合物を、８Ｈｉｓ－ＲＩＰＫ２　ＦＬ酵素（最終濃度８ｎＭ）と混合する。室温で１５分間プレインキュベーションした後、アッセイ緩衝液に溶解したＡＴＰを加える（最終濃度５μＭ）。混合物を、加湿インキュベーター中３７℃で６０分間インキュベートする。次いで、ＡＤＰ　Ｇｌｏ試薬を加え、続いて室温で４０分間インキュベートする。最後に、キナーゼ検出試薬を加え、混合物全体を室温で４０分間インキュベートする。ルミネセンスシグナルをＥｎｖｉｓｉｏｎ　ｒｅａｄｅｒで測定して、産生されたＡＤＰの量を決定する。アッセイ緩衝液：２５ｍＭのＨＥＰＥＳ（４－（２－ヒドロキシエチル）－１－ピペラジンエタンスルホン酸）、０．１％ＢＳＡ（ウシ血清アルブミン）、１０ｍＭのＭｇＣｌ２、５ｍＭのＭｎＣｌ２、５０ｍＭのＫＣｌ、０．０１％ＣＨＡＰＳ（３－［（３－コレアミドプロピル）ジメチルアンモニオ］－１－プロパンスルホネート）、１０μＭのＮａ３ＶＯ４、１ｍＭのＤＴＴ（ジチオトレイトール）、ｐＨ７．５。全てのプレートは、高シグナルの参照として、化合物の代わりにビヒクル対照（１％ＤＭＳＯ）を含むウェル（１００％ＣＴＬ（１００％コントロール）、高シグナル）、および低シグナルの参照として、酵素を含まないウェル（０％ＣＴＬ）を含む。生成された発光シグナルは、産生されたＡＤＰに比例し、酵素活性と相関している。データの分析は、５０μＭのゲフィチニブを加えたＲＩＰＫ２の存在下でのＡＤＰ産生と比較した、試験化合物およびＲＩＰＫ２の存在下でのＡＤＰ産生のパーセンテージの計算によって行う。（ＲＬＵ（相対発光単位）（試料）－ＲＬＵ（低対照））＊１００／（ＲＬＵ（高値）－ＲＬＵ（低対照））［ＲＬＵ＝相対発光単位］。

【表４】

表3

例	RIPK2 IC_{50} (nM)	m/z	rt(分)
25	3.7	366.1	0.77
26	8.9	386.1	0.81
27	22	368.1	0.77
28	15	348.2	0.74
31	94	339.2	0.72
32	14	357.2	0.75
33	7.4	386.6	0.73
34	38	318.1	0.65
35	39	318.1	0.51
36	8.8	362.2	0.80
39	180	361.8	0.50
43	24	348.2	0.60
44	6.4	361.2	0.62
45	3.6	358.2	0.78
46	190	396.1	0.71
47	57	386.1	0.89
48	33	362.1	0.66
49	390	389.2	0.65
50	570	417.2	0.63
51	240	376.2	0.62
52	56	357.2	0.70
53	7.6	348.2	0.60
54	41	368.7	0.69
55	9.7	433.2	0.85
56	10	448.3	0.67
57	4.5	434.3	0.60
58	3.8	447.3	0.62
59	9.1	417.2	0.63
60	8.4	392.3	0.61
63	1.9	459.3	0.58
65	2.3	431.2	0.66
66	3.9	429.2	0.64
67	1.6	431.2	0.64
68	1.1	491.2	0.53
71	2.7	358.2	0.69
72	3.9	361.2	0.57
73	15	517.4	0.92
74	1	493.3	0.54

75	0.9	517.4	0.54
76	0.61	430.2	0.49
77	1.1	448.8	0.57
78	1.3	417.2	0.62
79	1.4	473.4	0.53
80	26	424.2	0.90
81	5.4	377.3	0.84
92	1.5	417.3	0.54
93	1.5	470.3	0.58
94	0.81	472.3	0.54
95	6.1	334.1	0.61
96	5.4	419.3	0.76
97	3.3	415.2	0.83
98	10	403.2	0.73
99	2.6	387.2	0.75
100	29	416.2	0.57
101	370	401.2	0.63
104	1.9	396.1	0.86
105	1	376.2	0.82
106	7	333.2	0.59
107	3.3	391.3	0.63
108	4.4	417.3	0.68
109	3.6	430.2	0.73
110	3.4	418.2	0.71
111	5.3	376.3	0.66
112	7.8	406.3	0.69
113	3.5	403.2	0.75
114	2.7	417.2	0.79
115	2.7	415.2	0.77
116	7.2	393.2	0.68
117	3.4	389.2	0.70
118	110	362.2	0.88
119	24	332.2	0.78
121	13	417.2	0.79
122	9.5	411.1	0.67
123	43	400.1	0.94
124	13	431.2	0.64
125	130	415.2	0.63
126	20	445.2	0.65
127	86	349.2	0.82
128	94	403.2	0.80
129	44	445.2	0.65
131	11	383.2	0.76

135	120	431.2	0.62
136	43	479.2	0.74
137	120	418.2	0.62
138	25	404.2	0.61
140	38	429.2	0.67
141	2.6	348.5	0.61
142	3.2	446.2	0.63
143	6.1	419.2	0.66
144	2.9	401.2	0.71
145	4.7	404.2	0.76
146	6.1	389.3	0.97
147	8.1	433.4	0.91
148	12	403.3	0.93
149	8.9	460.3	0.69
150	7	419.3	0.77
151	6.4	428.3	0.80
152	4.2	449.3	0.74
153	1.6	489.3	0.49
154	1.8	501.4	0.50
155	1.7	515.5	0.51
156	1.6	489.3	0.52
157	1.9	474.3	0.50
158	1.2	542.5	0.50
159	1.8	501.3	0.52
160	1.1	529.5	0.55
161	1.5	501.3	0.52
162	2.3	501.3	0.51
163	1.1	530.3	0.51
164	2.1	515.5	0.52
165	1.2	514.3	0.53
166	0.94	487.3	0.50
167	1	513.3	0.52
168	0.95	517.4	0.51
169	1.3	467.4	0.51
170	1.8	467.3	0.52
171	1.4	463.5	0.54
172	1.8	450.3	0.56
173	1.8	499.2	0.53
174	1.5	481.4	0.50
175	1.7	485.3	0.54
176	1.5	485.3	0.54

ヒト全血ＴＮＦ阻害、ヒト肝細胞安定性およびＣＡＣＯ－２透過性などのさらなるアッセイを実施して、細胞の効力、安定性および細胞透過性をそれぞれ得た。

【０１４８】

使用方法

本発明の化合物はＲＩＰＫ２の有効な阻害剤である。したがって、本発明の一実施形態

では、本発明の化合物を使用してＲＩＰＫ２媒介障害を治療する方法を提供する。別の実施形態では、本発明の化合物を使用して、心血管疾患、炎症性疾患、アレルギー性疾患、肺疾患および線維性疾患、腎疾患および癌を治療する方法を提供する。

【０１４９】

理論に拘束されることを望むものではないが、ＲＩＰＫ２の薬理学的阻害は、ＮＯＤ１およびＮＯＤ２刺激によって開始される細菌感知経路を介した炎症誘発性シグナル伝達を減弱させる。炎症性シグナル伝達のこの減少は、様々な自己炎症性疾患において治療上の利益を提供する。

【０１５０】

これらとしては、

アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞を含む心血管疾患、脳卒中、大動脈瘤、鎌状赤血球クライシス、虚血－再灌流障害、肺動脈高血圧症および敗血症；

喘息、アレルギー性鼻炎、鼻副鼻腔炎、アトピー性皮膚炎およびじんましんなどのアレルギー疾患；

喘息における気道リモデリング、特発性肺線維症、強皮症、石綿症を含む線維性疾患；

成人呼吸窮迫症候群、ウイルス性細気管支炎、閉塞性睡眠時無呼吸、慢性閉塞性肺疾患、嚢胞性線維症、および気管支肺異形成症を含む肺症候群；

関節リウマチ、変形性関節症、痛風、糸球体腎炎、間質性膀胱炎、乾癬、炎症性腸疾患（クローン病および潰瘍性大腸炎）、ブラウ症候群、全身性エリテマトーデス、移植拒絶反応、多発性硬化症、炎症性疼痛、炎症性およびアレルギー性眼疾患を含む炎症性疾患；が挙げられる。

自己免疫疾患またはアレルギー性疾患（allergic disorder）は、関節リウマチ、乾癬、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、強皮症、喘息、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、アレルギー性鼻炎、アレルギー性湿疹、多発性硬化症、若年性関節リウマチ、若年性特発性関節炎、１型糖尿病、炎症性腸疾患（クローン病および潰瘍性大腸炎）、移植片対宿主病、乾癬性関節炎、反応性関節炎、強直性脊椎炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、ブドウ膜炎および非Ｘ線脊椎関節症（non-radiographicspondyloarthropathy）から選択される。

【０１５１】

固形腫瘍、白血病およびリンパ腫を含む癌；および

糸球体腎炎または糖尿病性腎症もしくは糖尿病性腎臓病などの腎疾患。

非アルコール性脂肪性肝疾患もしくは非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）または肝硬変などの肝疾患。

【０１５２】

上記の疾患および状態の治療のために、治療上有効な用量は、一般に、本発明の化合物の投与量あたり約０．０１ｍｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ体重の範囲、好ましくは、投与量あたり約０．１ｍｇ～約２０ｍｇ／ｋｇ体重の範囲である。例えば、７０ｋｇの人への投与のために、投与量範囲は、本発明の化合物の投与量あたり約０．７ｍｇ～約７０００ｍｇ、好ましくは投与量当たり約７．０ｍｇ～約１４００ｍｇであろう。最適な投与レベルおよびパターンを決定するためには、ある程度の日常的な用量最適化を必要とする場合がある。活性成分は１日に１～６回投与することができる。

【０１５３】

一般的投与および医薬組成物

医薬品として使用する場合、本発明の化合物は、典型的には医薬組成物の形態で投与する。そのような組成物は、医薬品分野で周知の手順を用いて製造することができ、本発明の少なくとも１つの化合物を含む。本発明の化合物はまた、単独で、または本発明の化合物の安定性を高め、ある種の実施形態ではそれらを含む医薬組成物の投与を容易にし、溶解または分散を高め、アンタゴニスト活性を高め、補助療法を提供する、などのアジュバントと組み合わせて投与してもよい。本発明による化合物は、それ自体で、または本発明による他の活性物質と組み合わせて使用してもよく、他の薬理学的に活性な物質と組み合

わせて使用してもよい。一般に、本発明の化合物は、治療的または薬学的に有効な量で投与するが、診断目的または他の目的のために少量で投与してもよい。

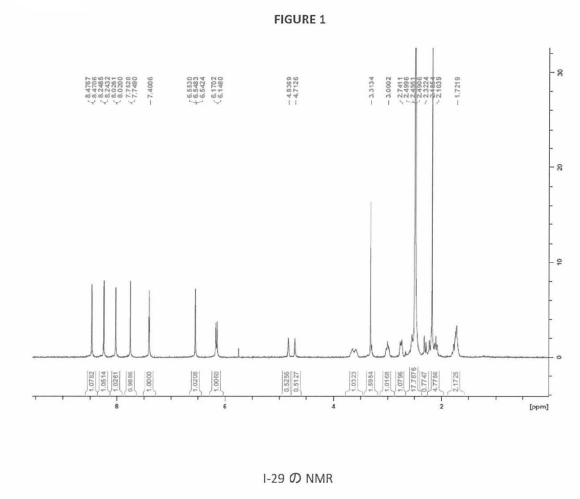
【０１５４】

純粋な形態または適切な医薬組成物における本発明の化合物の投与は、医薬組成物の許容されている投与方法のいずれかを用いて実施することができる。したがって、投与は、例えば、経口的、口腔内（例えば、舌下）、経鼻的、非経口的、局所的、経皮的、膣内、または直腸内投与で、錠剤、座薬、丸薬、軟弾性および硬ゼラチンカプセル剤、散剤、液剤、懸濁剤、またはエアロゾル剤などのような固形、半固形、凍結乾燥粉末、または液体剤形などの形態で、好ましくは、正確な投与量の簡単な投与に適切な単位剤形であり得る。医薬組成物は一般に、従来の医薬担体または賦形剤および活性剤として本発明の化合物を含み、さらに他の薬剤、医薬品、担体、アジュバント、希釈剤、ビヒクル、またはそれらの組み合わせを含み得る。そのような薬学的に許容される賦形剤、担体、または添加剤、ならびに種々の様式または投与のための医薬組成物を製造する方法は、当業者に周知である。最新技術は、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, A. Gennaro (ed.), Lippincott Williams & Wilkins, 2000; Handbook of Pharmaceutical Additives, Michael & Irene Ash (eds.), Gower, 1995; Handbook of Pharmaceutical Excipients, A.H. Kibbe (ed.), American Pharmaceutical Ass'n, 2000; H.C. Ansel and N.G. Popovish, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 5th ed., Lea and Febiger, 1990、によって証拠づけられており、これらのそれぞれは、最新技術をよりよく説明するために、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【０１５５】

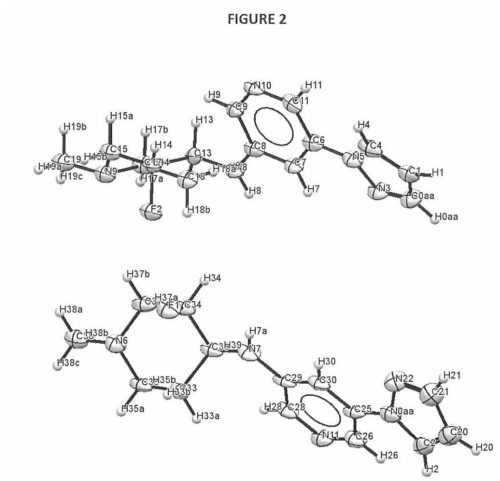
当業者が予想するように、特定の医薬製剤に利用される本発明の化合物の形態は、製剤が有効であるために必要とされる適切な物理的特性（例えば水溶性）を有するものが選択される（例えば塩）。

【図１】



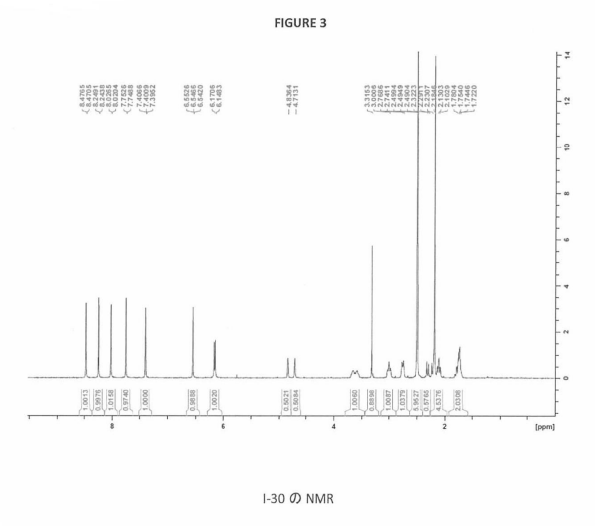
I-29 の NMR

【図２】



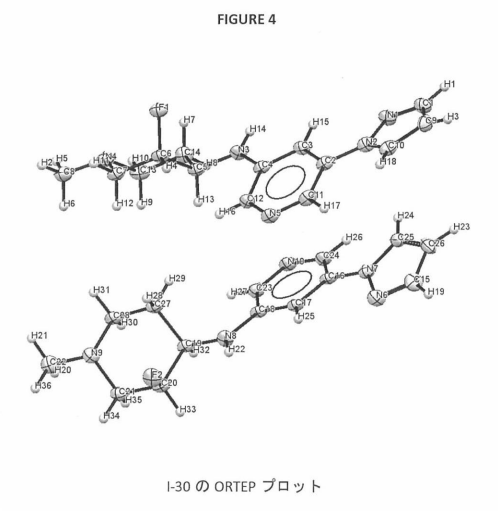
I-29 の ORTEP プロット

【図３】



I-30 の NMR

【図４】



I-30 の ORTEP プロット

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		
A61P 17/06	*(2006.01)*	A61P	17/06	
A61P 13/12	*(2006.01)*	A61P	13/12	
A61P 17/00	*(2006.01)*	A61P	17/00	
A61P 11/06	*(2006.01)*	A61P	11/06	
A61P 11/00	*(2006.01)*	A61P	11/00	
A61P 11/02	*(2006.01)*	A61P	11/02	
A61P 17/04	*(2006.01)*	A61P	17/04	
A61P 25/00	*(2006.01)*	A61P	25/00	
A61P 3/10	*(2006.01)*	A61P	3/10	
A61P 1/04	*(2006.01)*	A61P	1/04	
A61P 19/00	*(2006.01)*	A61P	19/00	
A61P 37/06	*(2006.01)*	A61P	37/06	
A61P 27/02	*(2006.01)*	A61P	27/02	
A61K 31/4439	*(2006.01)*	A61K	31/4439	
A61K 31/497	*(2006.01)*	A61K	31/497	
A61K 31/5377	*(2006.01)*	A61K	31/5377	
A61K 31/541	*(2006.01)*	A61K	31/541	
A61K 31/4545	*(2006.01)*	A61K	31/4545	
C07D 405/14	*(2006.01)*	C07D	405/14	
C07D 413/14	*(2006.01)*	C07D	413/14	
C07D 493/08	*(2006.01)*	C07D	493/08	A
C07D 401/14	*(2006.01)*	C07D	401/14	
C07D 471/08	*(2006.01)*	C07D	471/08	
A61K 31/496	*(2006.01)*	A61K	31/496	
C07D 417/14	*(2006.01)*	C07D	417/14	

(74)代理人 100123777
弁理士 市川 さつき
(74)代理人 100111796
弁理士 服部 博信
(74)代理人 100123766
弁理士 松田 七重
(72)発明者 クイ ジャンウェン
アメリカ合衆国 コネチカット州 ０６８７７ リッジフィールド リッジバリー ロード ９００ ピーオーボックス ３６８ ベーリンガー インゲルハイム ユーエスエイ コーポレイション ヴイピー アイピー リーガル内
(72)発明者 ガオ ドンホン エイミー
アメリカ合衆国 コネチカット州 ０６８７７ リッジフィールド リッジバリー ロード ９００ ピーオーボックス ３６８ ベーリンガー インゲルハイム ユーエスエイ コーポレイション ヴイピー アイピー リーガル内
(72)発明者 リウ ピンロン
アメリカ合衆国 コネチカット州 ０６８７７ リッジフィールド リッジバリー ロード ９００ ピーオーボックス ３６８ ベーリンガー インゲルハイム ユーエスエイ コーポレイション ヴイピー アイピー リーガル内
(72)発明者 マッキベン ブライアン パトリック
アメリカ合衆国 コネチカット州 ０６８７７ リッジフィールド リッジバリー ロード ９００ ピーオーボックス ３６８ ベーリンガー インゲルハイム ユーエスエイ コーポレイショ

ン ヴイピー アイピー リーガル内
(72)発明者 ミラー クレイグ アンドリュー
アメリカ合衆国 コネチカット州 ０６８７７ リッジフィールド リッジバリー ロード ９００ ピーオーボックス ３６８ ベーリンガー インゲルハイム ユーエスエイ コーポレイション ヴイピー アイピー リーガル内
(72)発明者 ラザヴィー ホセイン
アメリカ合衆国 コネチカット州 ０６８７７ リッジフィールド リッジバリー ロード ９００ ピーオーボックス ３６８ ベーリンガー インゲルハイム ユーエスエイ コーポレイション ヴイピー アイピー リーガル内
(72)発明者 ラッペル ザビーネ
アメリカ合衆国 コネチカット州 ０６８７７ リッジフィールド リッジバリー ロード ９００ ピーオーボックス ３６８ ベーリンガー インゲルハイム ユーエスエイ コーポレイション ヴイピー アイピー リーガル内
(72)発明者 パドヤナ アニル ケイ
アメリカ合衆国 コネチカット州 ０６８７７ リッジフィールド リッジバリー ロード ９００ ピーオーボックス ３６８ ベーリンガー インゲルハイム ユーエスエイ コーポレイション ヴイピー アイピー リーガル内
(72)発明者 スペンサー エリザベス
アメリカ合衆国 コネチカット州 ０６８７７ リッジフィールド リッジバリー ロード ９００ ピーオーボックス ３６８ ベーリンガー インゲルハイム ユーエスエイ コーポレイション ヴイピー アイピー リーガル内

審査官 東 裕子

(56)参考文献 国際公開第２０１１／００９４８４（WO，Ａ１）
特表２０１０－５３１８５０（ＪＰ，Ａ）
特表２０１６－５３６３６３（ＪＰ，Ａ）
特表２０１６－５１１２３９（ＪＰ，Ａ）
特表２０１９－５２９４０７（ＪＰ，Ａ）
特表２０１３－５２３６５７（ＪＰ，Ａ）
特表２０１７－５３１６８６（ＪＰ，Ａ）
特表２０１３－５２３７６６（ＪＰ，Ａ）
特表２０１３－５２２２９２（ＪＰ，Ａ）
特表２０１３－５１５７３４（ＪＰ，Ａ）
KOPALLI, Spandana Rajendra, Expert Opinion on Therapeutic Patents, ２０１６年, 26(11), 1239-1256

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）