

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5512665号
(P5512665)

(45) 発行日 平成26年6月4日(2014.6.4)

(24) 登録日 平成26年4月4日(2014.4.4)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 471/04	(2006.01)	C O 7 D 471/04	I O 1
A 6 1 K 31/4545	(2006.01)	C O 7 D 471/04	C S P
A 6 1 K 31/444	(2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 K 31/437	(2006.01)	A 6 1 K 31/444	
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	A 6 1 K 31/437	

請求項の数 42 (全 138 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2011-514859 (P2011-514859)
(86) (22) 出願日	平成21年6月19日 (2009. 6. 19)
(65) 公表番号	特表2011-525192 (P2011-525192A)
(43) 公表日	平成23年9月15日 (2011. 9. 15)
(86) 国際出願番号	PCT/US2009/048017
(87) 国際公開番号	W02009/155551
(87) 国際公開日	平成21年12月23日 (2009. 12. 23)
審査請求日	平成24年6月15日 (2012. 6. 15)
(31) 優先権主張番号	61/074, 506
(32) 優先日	平成20年6月20日 (2008. 6. 20)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	509012625 ジェネンテック, インコーポレイテッド アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サウス サンフランシスコ ディーエヌイー ウェイ 1
(74) 代理人	100109726 弁理士 園田 吉隆
(74) 代理人	100101199 弁理士 小林 義教
(72) 発明者	チュ, ビン-ヤン アメリカ合衆国 カリフォルニア 943 03, パロ アルト, ロイス レーン 135

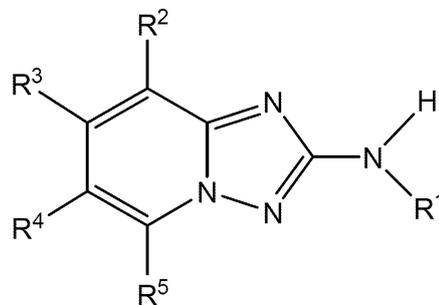
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 トリアゾロピリジン J A K 阻害剤化合物と方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I



I

[上式中、

R¹ は、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、フェニル、C₁-C₉ヘテロシクリル又はC₁-C₉ヘテロアリールであり、ここで、該フェニル及びヘテロアリールは、1から5のR⁶で置換されていてもよく；

R² は、フェニル、C₁-C₉ヘテロアリール又はC₁-C₉ヘテロシクリルであり、ここで、該フェニル、ヘテロアリール及びヘテロシクリルは、1から5のR⁷で置換され

ていてもよく；

R^3 及び R^4 は、独立して H、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 OCH_3 、 CF_3 、F 又は Cl であり；

R^5 は、H、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 CF_3 、F 又は Cl であり；

R^6 は、独立して H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $(C_0 - C_6$ アルキル) OR^a 、 $(C_0 - C_6$ アルキル) $NR^a R^b$ 、ハロ、CN、 CF_3 、 $S(O)_{1-2} NR^a R^b$ 、 $C(O)R^a$ 、 $NR^a C(O)OR^b$ 、 $NR^a S(O)_{1-2} NR^b$ 、 $(C_0 - C_6$ アルキル) $C_1 - C_5$ ヘテロアリアル、 $(C_0 - C_6$ アルキル) $C_1 - C_5$ ヘテロシクリル、 $(C_0 - C_6$ アルキル) $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $(C_0 - C_6$ アルキル) $C_6 - C_9$ アリアル、 $(C_0 - C_6$ アルキル) $C(O)OR^a$ 、 $C(O)(C_0 - C_5$ アルキル) $NR^a R^b$ 、 $C(O)(C_0 - C_5$ アルキル) ($C_1 - C_5$ ヘテロシクリル)、 $C(O)NR^a (C_0 - C_5$ アルキル) ($C_1 - C_5$ ヘテロシクリル)、 $C(O)NR^a (C_0 - C_5$ アルキル) ($C_3 - C_6$ シクロアルキル)、 $C(O)NR^a (C_0 - C_5$ アルキル) ($C_1 - C_5$ ヘテロアリアル)、 $C(O)NR^a (C_1 - C_5$ アルキル) $NR^a R^b$ 又は $C(O)NR^a (C_1 - C_5$ アルキル) (C_6 アリアル) であり、ここで、上記アルキル、アルケニル及びアルキニルは、 OR^a 、 $NR^c R^d$ 、オキソ及びハロから独立して選択される 1 から 5 の置換基で置換されていてもよく、上記アリアル、ヘテロシクリル、ヘテロアリアル及びシクロアルキルは、 OR^a 、オキソ、ハロ、 CF_3 、 $NR^c R^d$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $(C_0 - C_6$ アルキル) $C_1 - C_5$ ヘテロシクリル及び $C(O)(C_1 - C_4$ アルキル) から独立して選択される 1 から 5 の置換基で置換されていてもよく；

R^7 は、独立して H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $(C_0 - C_6$ アルキル) OR^a 、 $(C_0 - C_6$ アルキル) $NR^a R^b$ 、 $(C_0 - C_6$ アルキル) ($C_6 - C_9$ アリアル)、ハロ、 $C(O)NR^a R^b$ 、 $NR^a C(O)R^b$ 、 $SO_2 (C_1 - C_6$ アルキル)、 $SO_2 NR^a R^b$ 、CN、 CF_3 、 CH_2CF_3 、ニトロ、 $S(O)(C_1 - C_6$ アルキル)、 $S(O)NR^a R^b$ 、 $NR^a S(O)_{1-2} R^b$ 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $(C_0 - C_6$ アルキル) $C_1 - C_5$ ヘテロアリアル、 $(C_0 - C_6$ アルキル) $C_1 - C_5$ ヘテロシクリル又は $(C_0 - C_6$ アルキル) $C_3 - C_6$ シクロアルキルであり、ここで、上記アルキル、アルケニル及びアルキニルは、オキソ、 $NR^a R^b$ 、 OR^a 、及びハロから独立して選択される 1 から 5 の置換基で置換されていてもよく、上記アリアル、ヘテロアリアル、ヘテロシクリル及びシクロアルキルは、 OR^a 、ハロ、 CF_3 、 $NR^c R^d$ 及び $C_1 - C_4$ アルキルから独立して選択される 1 から 5 の置換基で置換されていてもよく；

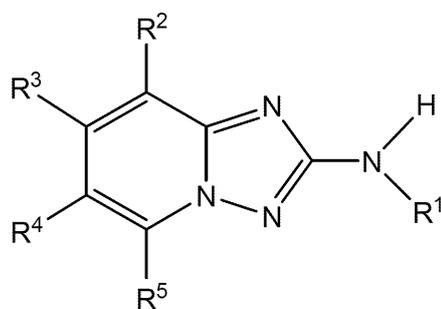
R^a 及び R^b は、独立して H、 OR^c 、 $C(O)O(C_1 - C_6$ アルキル)、 $C_1 - C_6$ アルキル、 C_6 アリアル又は $C_3 - C_6$ シクロアルキルであり、ここで、上記アルキル、アリアル及びシクロアルキルは、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $(C_0 - C_3$ アルキル) OR^c 、オキソ、ハロ、 $NR^c R^d$ 及び $C_4 - C_5$ ヘテロシクリルから独立して選択される 1 から 5 の置換基で置換されていてもよく；又は

R^a 及び R^b は、それらが結合する原子と共に $C_1 - C_5$ ヘテロシクリルを形成し；かつ

R^c 及び R^d は、独立して H、 $C_1 - C_3$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル又はフェニルであり、ここで、上記アルキル、シクロアルキル及びフェニルは、ハロ、 CH_3 、 OH 又は NH_2 、 $C(O)O(C_1 - C_6$ アルキル) 及び $C(O)NH(C_1 - C_6$ アルキル) から独立して選択される 1 から 5 の置換基で置換されていてもよい。] の化合物、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体又は薬学的に許容可能な塩。

【請求項 2】

式 I：



I

10

[上式中、

R^1 は、 $C(O)OR^a$ 、フェニル又は $C_1 - C_9$ ヘテロアリールであり、ここで該フェニル及びヘテロアリールは、1 から 5 の R^6 によって置換されていてもよく；

R^2 は、フェニル、 $C_1 - C_9$ ヘテロアリール又は $C_1 - C_9$ ヘテロシクリルであり、ここで、該フェニル、ヘテロアリール及びヘテロシクリルは、1 から 5 の R^7 で置換されていてもよく；

R^3 、 R^4 及び R^5 は、独立して H、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 CF_3 、F 又は Cl であり；

R^6 は、独立して H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $(C_0 - C_6$ アルキル) OR^a 、 $(C_0 - C_6$ アルキル) NR^aR^b 、ハロ、CN、 $C_1 - C_5$ ヘテロアリール、 $C_1 - C_5$ ヘテロシクリル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $C_6 - C_9$ アリール、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)(C_0 - C_5$ アルキル) NR^aR^b 、 $C(O)(C_0 - C_5$ アルキル)($C_1 - C_5$ ヘテロシクリル)、 $C(O)NR^a(C_0 - C_5$ アルキル)($C_1 - C_5$ ヘテロシクリル)、 $C(O)NR^a(C_0 - C_5$ アルキル)($C_3 - C_6$ シクロアルキル)、 $C(O)NR^a(C_0 - C_5$ アルキル)($C_1 - C_5$ ヘテロアリール)、 $C(O)NR^a(C_1 - C_5$ アルキル) NR^aR^b 又は $C(O)NR^a(C_1 - C_5$ アルキル)(C_6 アリール)であり、ここで、上記アルキル、アルケニル及びアルキニルは、 OR^a 、 NR^cR^d 、オキソ及びハロから独立して選択される 1 から 5 の置換基で置換されていてもよく、上記アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール及びシクロアルキルは、 OR^a 、オキソ、ハロ、 CF_3 、 NR^cR^d 、 $C_1 - C_4$ アルキル及び $C(O)(C_1 - C_4$ アルキル) から独立して選択される 1 から 5 の置換基で置換されていてもよく；

20

30

R^7 は、独立して H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $(C_0 - C_6$ アルキル) OR^a 、 $(C_0 - C_6$ アルキル) NR^aR^b 、 $(C_0 - C_6$ アルキル)($C_6 - C_9$ アリール)、ハロ、 $C(O)NR^aR^b$ 、 $NR^aC(O)R^b$ 、 $SO_2(C_1 - C_6$ アルキル)、 $SO_2NR^aR^b$ 、CN 又は ニトロであり、ここで、上記アルキル、アルケニル及びアルキニルは、オキソ及びハロから独立して選択される 1 から 5 の置換基で置換されていてもよく、上記アリールは、 OR^a 、ハロ、 CF_3 、 NR^cR^d 及び $C_1 - C_4$ アルキルから独立して選択される 1 から 5 の置換基で置換されていてもよく；

40

R^a 及び R^b は、独立して H、 OR^c 、 $C(O)O(C_1 - C_6$ アルキル)、 $C_1 - C_6$ アルキル、 C_6 アリール又は $C_3 - C_6$ シクロアルキルであり、ここで、上記アルキル、アリール及びシクロアルキルは、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $(C_0 - C_3$ アルキル) OR^c 、オキソ、ハロ、 NR^cR^d 及び $C_4 - C_5$ ヘテロシクリルから独立して選択される 1 から 5 の置換基で置換されていてもよく；又は

R^a 及び R^b は、それらが結合する原子と共に $C_1 - C_5$ ヘテロシクリルを形成し；かつ

R^c 及び R^d は、独立して H、 $C_1 - C_3$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル又はフェニルであり、ここで、上記アルキル、シクロアルキル及びフェニルは、ハロ、 CH_3

50

OH、NH₂、C(O)O(C₁-C₆アルキル)及びC(O)NH(C₁-C₆アルキル)から独立して選択される1から5の置換基で置換されていてもよい。]

の化合物、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体又は薬学的に許容可能な塩から選択される請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R¹がフェニル又はC₁-C₉ヘテロアリールであり、ここで、該フェニル及びヘテロアリールは1から5のR⁶で置換されていてもよい請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

R¹が、1から5のR⁶で置換されていてもよいフェニルである請求項3に記載の化合物。

10

【請求項5】

R¹が、1から5のR⁶で置換されていてもよいC₁-C₉ヘテロアリールである請求項3に記載の化合物。

【請求項6】

上記C₁-C₉ヘテロアリールが、ピリジニル、イミダゾリル、イミダゾピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、シンノリニル、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、イソインドリル、プテリジニル、プリニル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル又はフロピリジニルであり、その各々は1から5のR⁶で置換されていてもよい請求項5に記載の化合物。

20

【請求項7】

上記C₁-C₉ヘテロアリールが、1から4のR⁶で置換されていてもよいピリジニルである請求項6に記載の化合物。

【請求項8】

R⁶が、独立してC₁-C₆アルキル、(C₀-C₆アルキル)OR^a、(C₀-C₆アルキル)NR^aR^b、ハロ、CN、C₁-C₅ヘテロアリール、C₄-C₅ヘテロシクリル、C₃-C₆シクロアルキル、C₆アリール、C(O)OR^a、C(O)(C₀-C₅アルキル)NR^aR^b、C(O)(C₀-C₅アルキル)(C₁-C₅ヘテロシクリル)、C(O)NR^a(C₀-C₅アルキル)(C₁-C₅ヘテロシクリル)、C(O)NR^a(C₀-C₅アルキル)(C₃-C₆シクロアルキル)、C(O)NR^a(C₀-C₅アルキル)(C₁-C₅ヘテロアリール)、C(O)NR^a(C₁-C₅アルキル)NR^aR^b、C(O)NR^a(C₁-C₅アルキル)(C₆アリール)であり、ここで、上記アルキルがOR^a、NR^cR^d、オキソ及びハロから独立して選択される1から5の置換基で置換されていてもよく、上記アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール及びシクロアルキルが、OR^a、オキソ、ハロ、CF₃、NR^cR^d、C₁-C₄アルキル及びC(O)(C₁-C₄アルキル)から独立して選択される1から5の置換基で置換されていてもよい請求項3に記載の化合物。

30

40

【請求項9】

R⁶が、OH、オキソ、ハロ、CF₃、NR^cR^d、C₁-C₄アルキル及びC(O)(C₁-C₄アルキル)から独立して選択される1から5の置換基によって置換されていてもよいC₄-C₅ヘテロシクリルである請求項8に記載の化合物。

【請求項10】

上記ヘテロシクリルが、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフエニル、1,1-ジオキソテトラヒドロチオフエニル、ピペリジニル(piperidinyl)、ピペリジニル(piperizinyl)、テトラヒドロピラニル、チアニル、モルホリニル、ピリジジニル又はヘキサヒドロピリミジニルである請求項9に記載の化合物。

【請求項11】

50

上記ヘテロシクリルが、ピペリジニル(piperdinyll)、ピペリジニル(piperizinyll)又はモルホリニルである請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 1 2】

R^6 が ($C_0 - C_6$ アルキル) OR^a 又は ($C_0 - C_6$ アルキル) $NR^a R^b$ である請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

R^6 が ($C_0 - C_3$ アルキル) OR^a 又は ($C_0 - C_3$ アルキル) $NR^a R^b$ である請求項 1 2 に記載の化合物。

【請求項 1 4】

R^6 がハロである請求項 8 に記載の化合物。

10

【請求項 1 5】

R^6 が F 又は Cl である請求項 1 4 に記載の化合物。

【請求項 1 6】

R^6 が $C(O)NR^a$ ($C_0 - C_5$ アルキル) ($C_1 - C_5$ ヘテロシクリル)、 $C(O)NR^a$ ($C_0 - C_5$ アルキル) ($C_3 - C_6$ シクロアルキル)、 $C(O)NR^a$ ($C_0 - C_5$ アルキル) ($C_1 - C_5$ ヘテロアリール)、 $C(O)NR^a$ ($C_1 - C_5$ アルキル) $NR^a R^b$ 、 $C(O)NR^a$ ($C_1 - C_5$ アルキル) (C_6 アリール) であり、ここで、上記アルキルは OR^a 、 $NR^c R^d$ 、オキソ及びハロから独立して選択される 1 から 5 の置換基で置換されていてもよく、上記アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール及びシクロアルキルは、 OR^a 、オキソ、ハロ、 CF_3 、 $NR^c R^d$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル及び $C(O)(C_1 - C_4$ アルキル) から独立して選択される 1 から 5 の置換基で置換されていてもよい請求項 8 に記載の化合物。

20

【請求項 1 7】

R^6 が、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)(C_0 - C_5$ アルキル) $NR^a R^b$ 又は $C(O)(C_0 - C_5$ アルキル) ($C_1 - C_5$ ヘテロシクリル) であり、ここで、上記アルキルは、 OR^a 、 $NR^c R^d$ 、オキソ及びハロから独立して選択される 1 から 5 の置換基で置換されていてもよく、上記アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール及びシクロアルキルは、 OR^a 、オキソ、ハロ、 CF_3 、 $NR^c R^d$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル及び $C(O)(C_1 - C_4$ アルキル) から独立して選択される 1 から 5 の置換基で置換されていてもよい請求項 8 に記載の化合物。

30

【請求項 1 8】

R^1 が $C(O)OR^a$ であり、ここで、 R^a は独立して H、 OR^c 、 $C(O)O(C_1 - C_6$ アルキル)、 $C_1 - C_6$ アルキル、 C_6 アリール又は $C_3 - C_6$ シクロアルキルであり、上記アルキル、アリール及びシクロアルキルは、 $C_1 - C_4$ アルキル、($C_0 - C_3$ アルキル) OR^c 、オキソ、ハロ、 $NR^c R^d$ 及び $C_4 - C_5$ ヘテロシクリルから独立して選択される 1 から 5 の置換基で置換されていてもよい請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 9】

R^3 、 R^4 及び R^5 が独立して H、 CH_3 、 CF_3 、又は F である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 0】

R^3 、 R^4 及び R^5 が独立して H 又は F である請求項 1 に記載の化合物。

40

【請求項 2 1】

R^3 、 R^4 及び R^5 が H である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 2】

R^2 がフェニル、 $C_1 - C_9$ ヘテロアリール又は $C_3 - C_5$ ヘテロシクリルであり、該フェニル、ヘテロアリール及びヘテロシクリルが、1 から 5 の R^7 によって置換されていてもよい請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 3】

R^2 が、1 から 5 の R^7 で置換されていてもよいフェニルである請求項 2 2 に記載の化合物。

50

【請求項 2 4】

R⁷ が独立して C₁ - C₆ アルキル、(C₀ - C₆ アルキル)OR^a、(C₀ - C₆ アルキル)NR^aR^b、(C₀ - C₆ アルキル)(C₆ - C₉ アリール)、ハロ、C(O)NR^aR^b、NR^aC(O)R^b、SO₂(C₁ - C₆ アルキル)、SO₂NR^aR^b、CN 又はニトロであり、ここで、上記アルキルは、オキソ及びハロから独立して選択される 1 から 5 の置換基で置換されていてもよく、上記アリールは、OR^a、ハロ、CF₃、NR^cR^d 及び C₁ - C₄ アルキルから独立して選択される 1 から 5 の置換基で置換されていてもよい請求項 2 3 に記載の化合物。

【請求項 2 5】

R⁷ が、独立して C₁ - C₄ アルキル、(C₀ - C₆ アルキル)OR^a、(C₀ - C₆ アルキル)NR^aR^b、ハロ、NR^aC(O)R^b、SO₂(C₁ - C₆ アルキル)、SO₂NR^aR^b、CN 又はニトロである請求項 2 4 に記載の化合物。

10

【請求項 2 6】

R⁷ が、独立して NH₂、OCH₃、CH₃、CH₂CH₃、CH(CH₃)₂、NO₂、OCF₃、S(O)₂N(CH₃)₂、S(O)₂NH(CH(CH₃)₂)、S(O)₂NH(C(CH₃)₃)、CN、CF₃、F、Cl、NHC(O)CH₃ 又は S(O)₂CH₃ である請求項 2 5 に記載の化合物。

【請求項 2 7】

R² が、1 から 5 の R⁷ によって置換されていてもよい C₁ - C₉ ヘテロアリールである請求項 2 2 に記載の化合物。

20

【請求項 2 8】

上記 C₁ - C₉ ヘテロアリールが、ピリジニル、イミダゾリル、イミダゾピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、シンノリニル、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、イソインドリル、プテリジニル、プリニル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、又はフロピリジニルであり、その各一が 1 から 5 の R⁷ で置換されていてもよい請求項 2 7 に記載の化合物。

30

【請求項 2 9】

上記 C₁ - C₉ ヘテロアリールが、1 から 5 の R⁷ で置換されていてもよいピリジニル又はピラゾリルである請求項 2 8 に記載の化合物。

【請求項 3 0】

R⁷ が独立して CH₃、CH₂(フェニル)、CH₂CH(CH₃)₂、又は CF₃ である請求項 2 9 に記載の化合物。

【請求項 3 1】

上記 R² が、1 から 5 の R⁷ で置換されていてもよい C₃ - C₅ ヘテロシクリルである請求項 2 2 に記載の化合物。

【請求項 3 2】

R² が、1 から 5 の R⁷ で置換されていてもよいピペリジニル(piperidinyl)、モルホリニル又はピペリジニル(piperiziny)である請求項 3 1 に記載の化合物。

40

【請求項 3 3】

R⁷ が独立して CH₃、CH₂CH₃、OH 又は OCH₃ である請求項 3 2 に記載の化合物。

【請求項 3 4】

R¹ が、1 から 5 の R⁶ で置換されていてもよいフェニルであり；R² が 1 から 5 の R⁷ で置換されていてもよいフェニルである請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3 5】

R¹ が、1 から 5 の R⁶ で置換されていてもよいフェニルであり；R² が 1 から 5 の R

50

⁷で置換されていてもよいヘテロシクリルである請求項1に記載の化合物。

【請求項36】

上記ヘテロシクリルが、ピペリジニル(piperidinyl)、モルホリニル又はピペリジニル(piperizinyl)である請求項35に記載の化合物。

【請求項37】

R¹が、1から5のR⁶で置換されていてもよいピリジルであり；R²が1から5のR⁷で置換されていてもよいフェニルである請求項1に記載の化合物。

【請求項38】

R¹が、1から4のR⁶で置換されていてもよいピリジルであり；R²が1から5のR⁷で置換されていてもよいヘテロシクリルである請求項1に記載の化合物。

10

【請求項39】

上記ヘテロシクリルが、ピペリジニル(piperidinyl)、モルホリニル又はピペリジニル(piperizinyl)である請求項38に記載の化合物。

【請求項40】

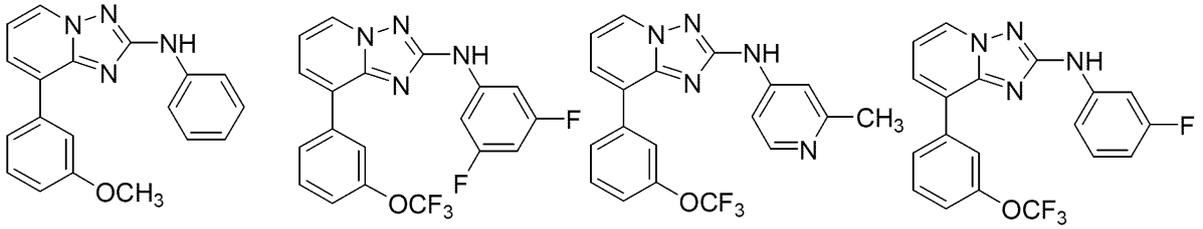
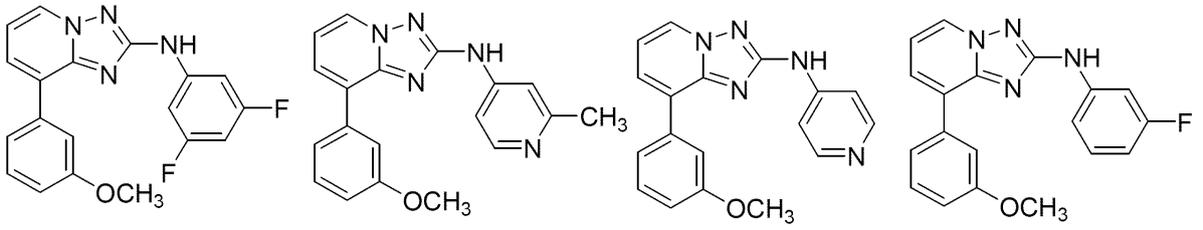
R¹が、1から5のR⁶で置換されていてもよいフェニルであり；R²が1から4のR⁷で置換されていてもよいピリジルである請求項1に記載の化合物。

【請求項41】

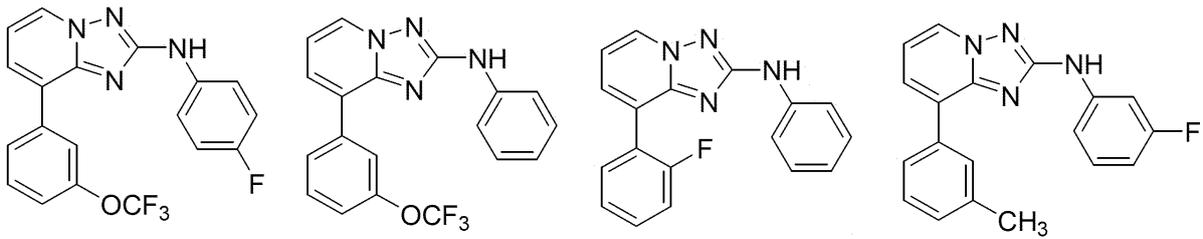
R¹が、1から4のR⁶で置換されていてもよいピリジルであり；R²が1から4のR⁷で置換されていてもよいピリジルである請求項1に記載の化合物。

【請求項42】

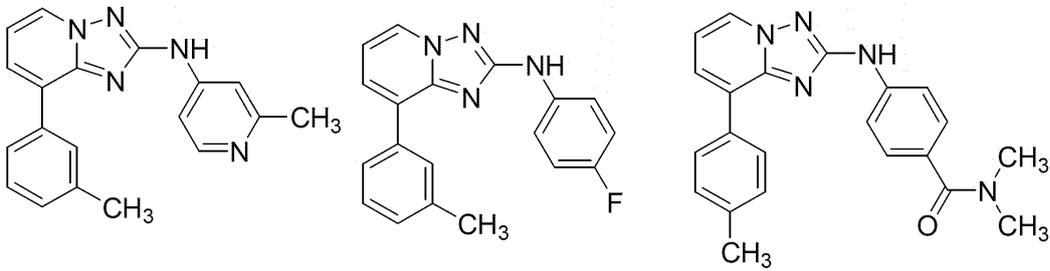
20



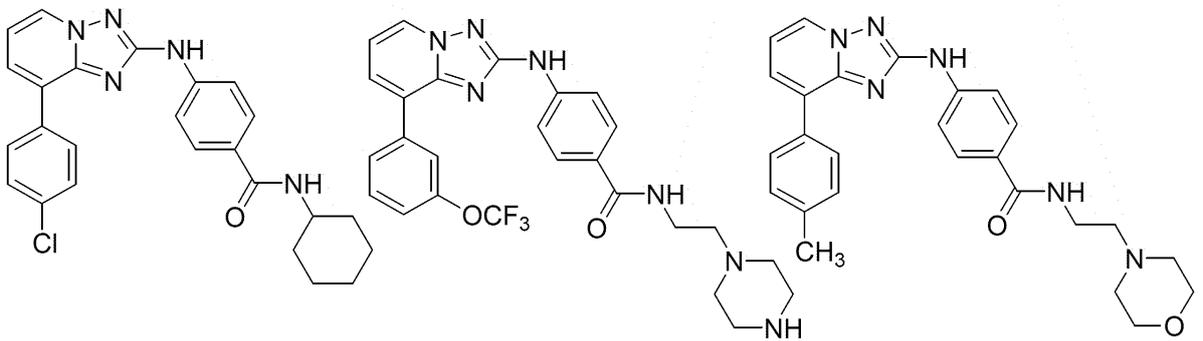
10



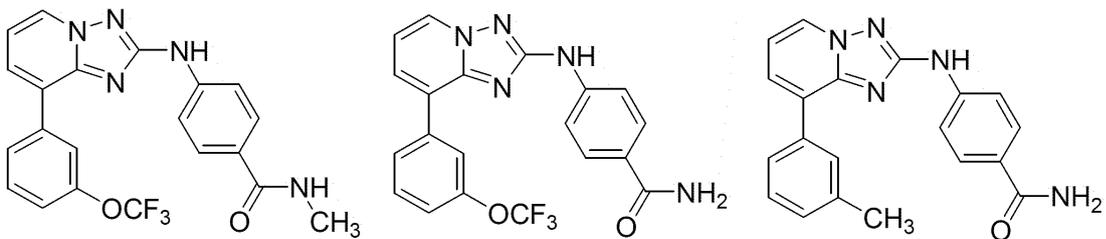
20

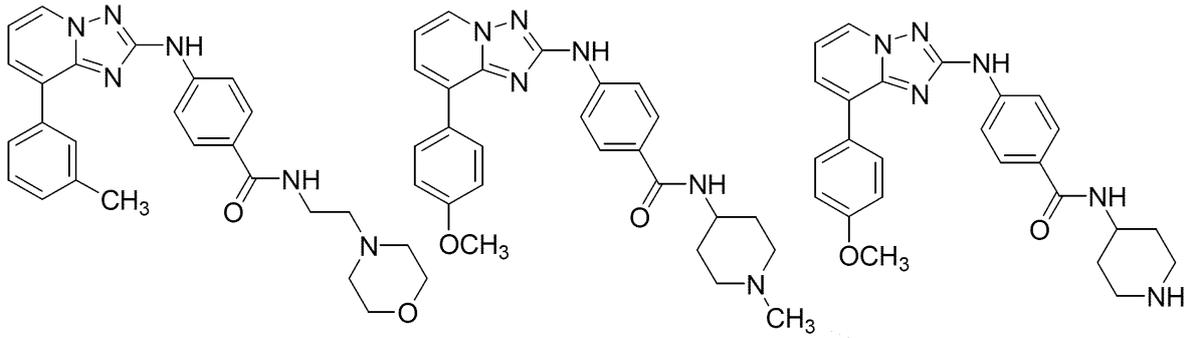


30

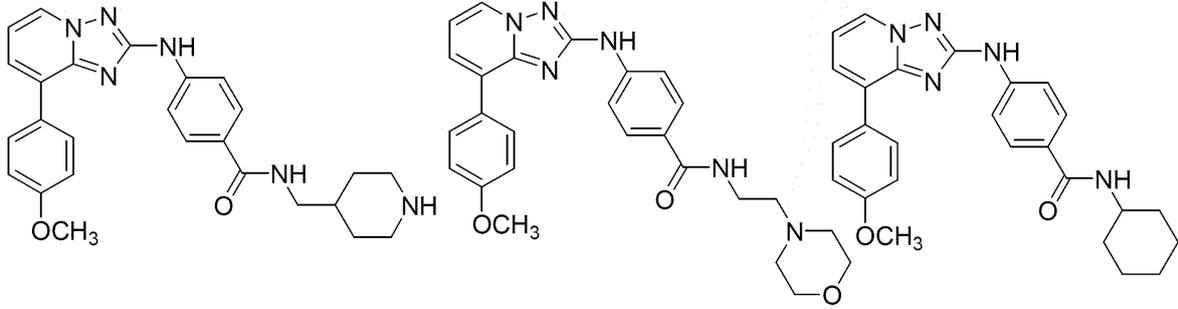


40

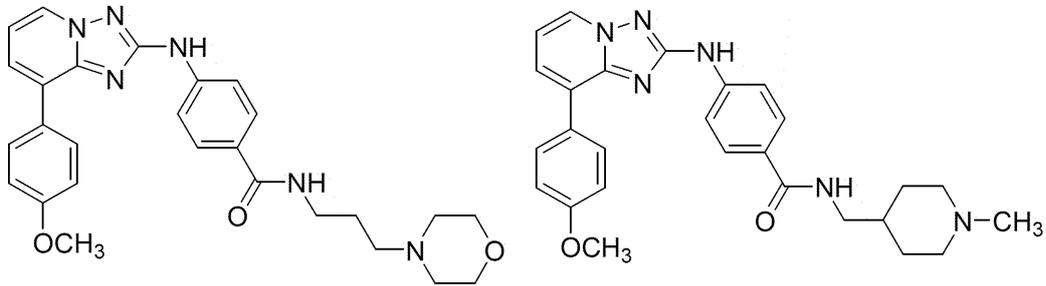




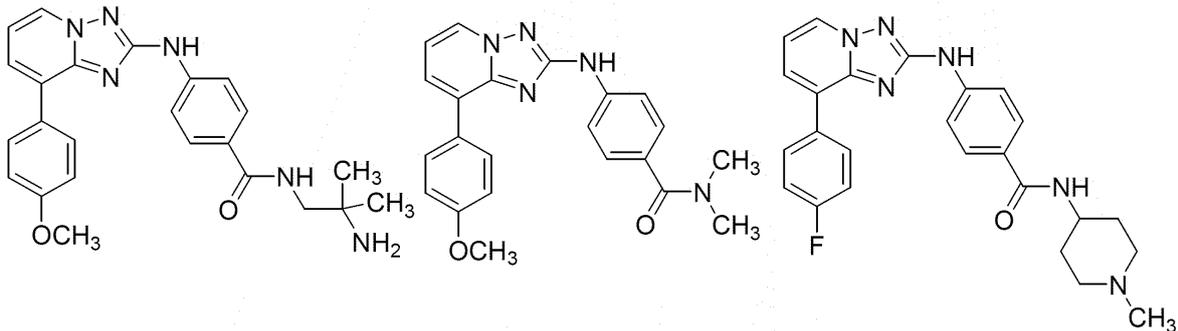
10



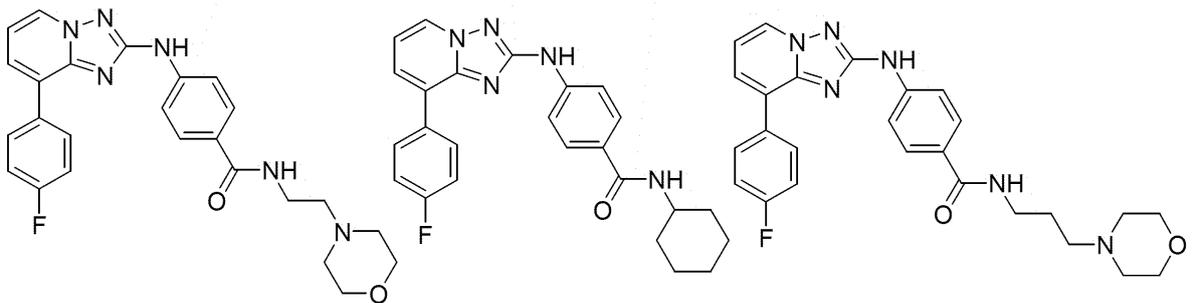
20

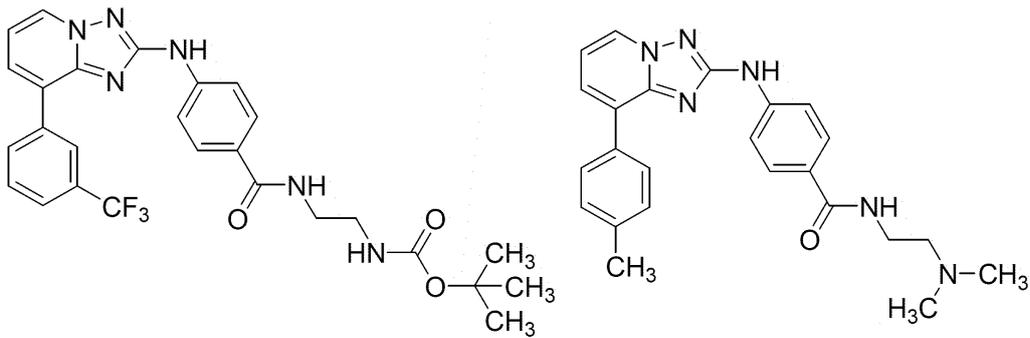
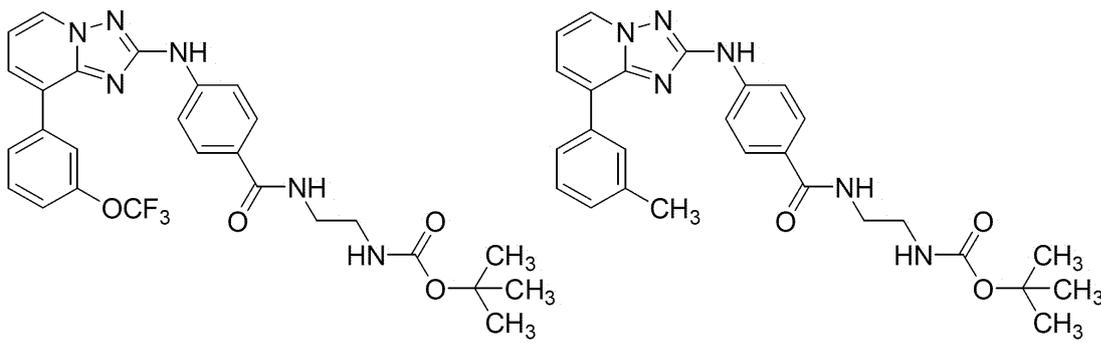
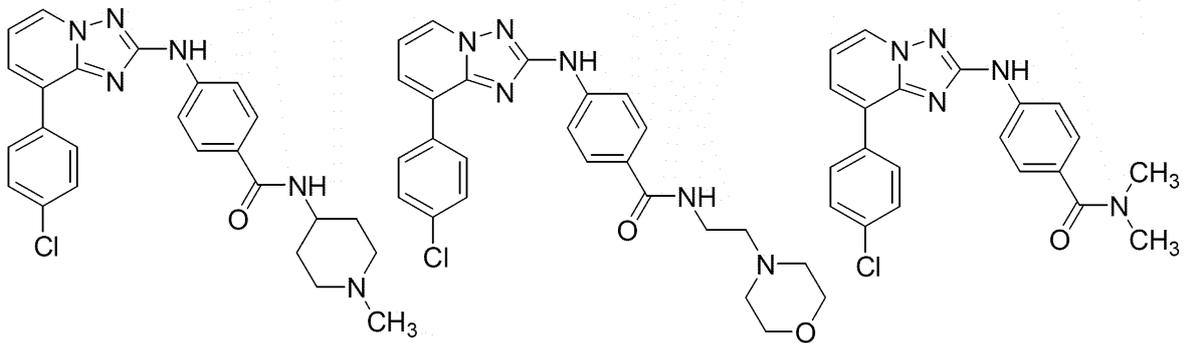
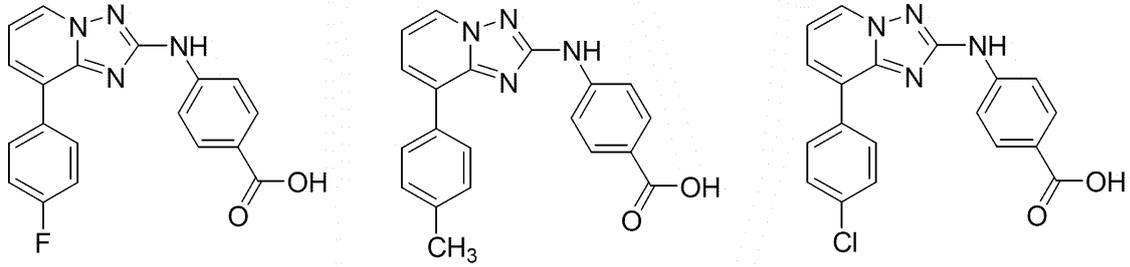
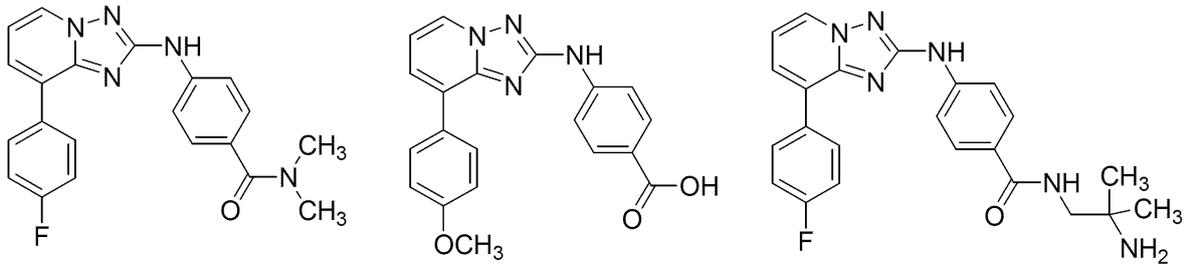


30



40



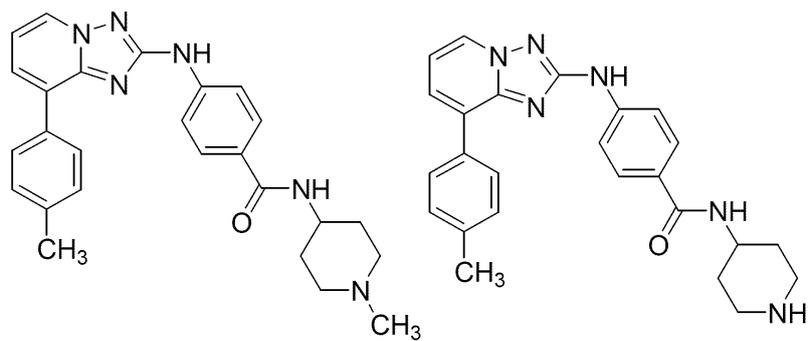


10

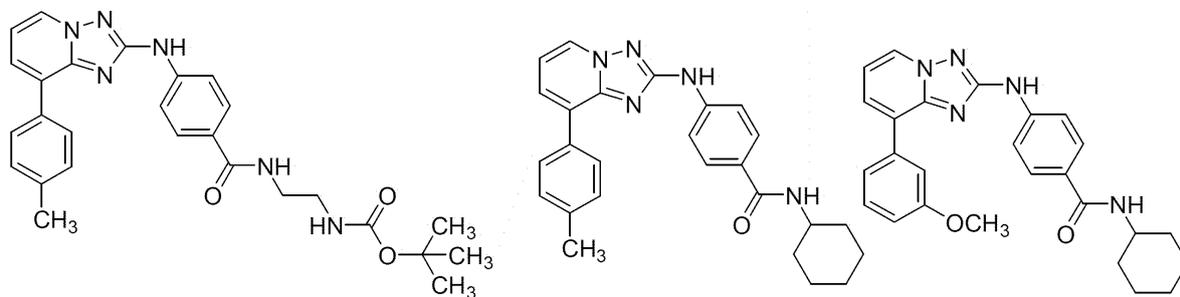
20

30

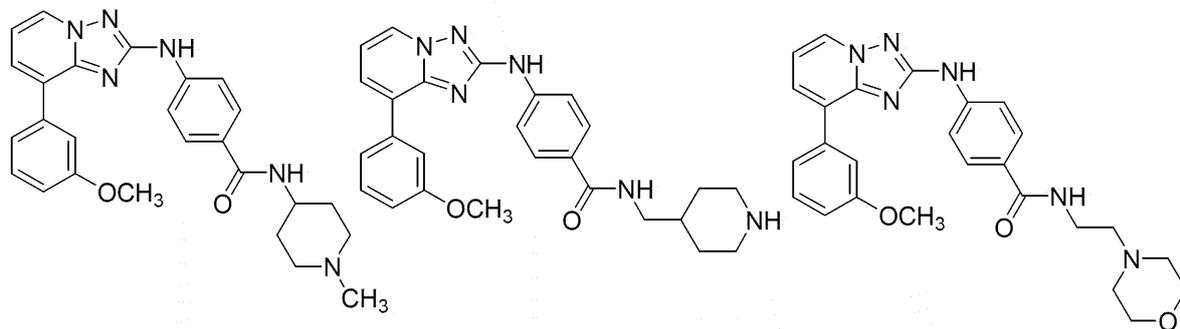
40



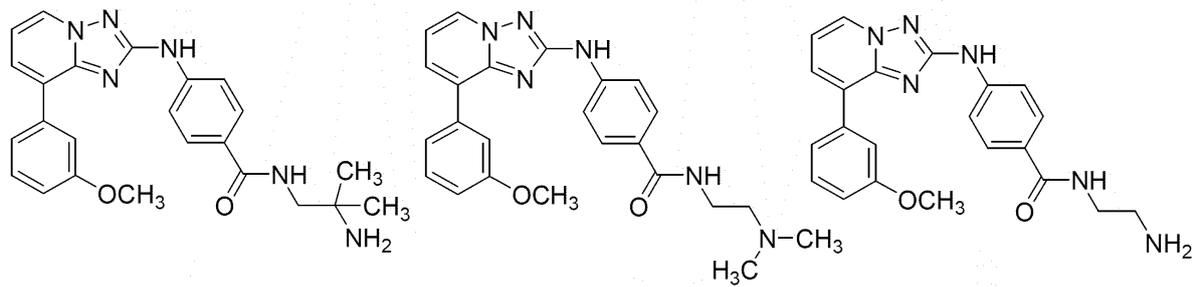
10



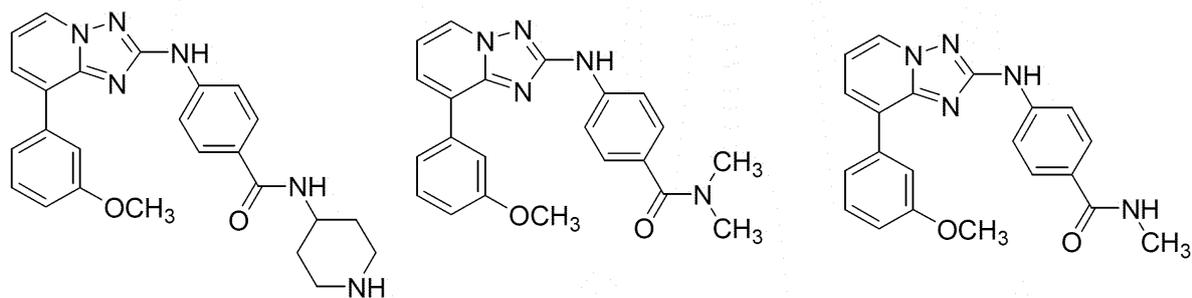
20

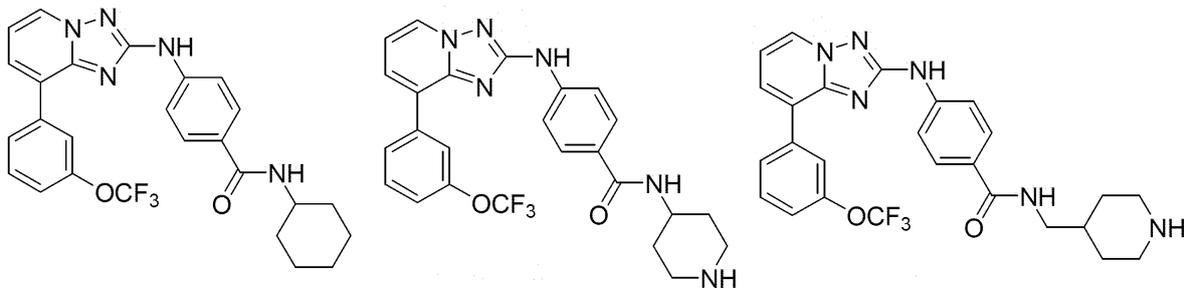
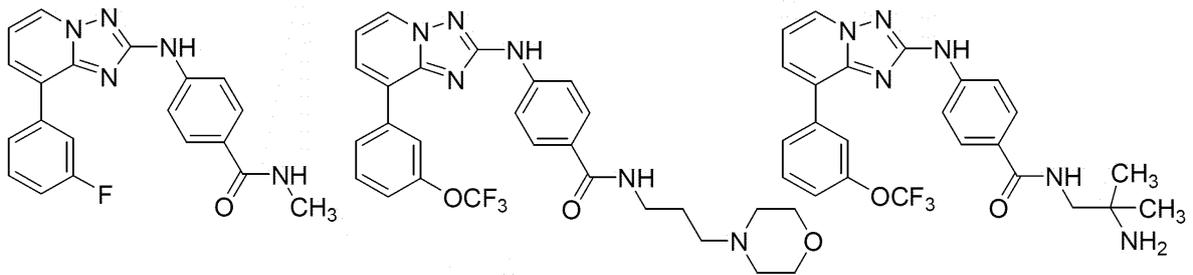
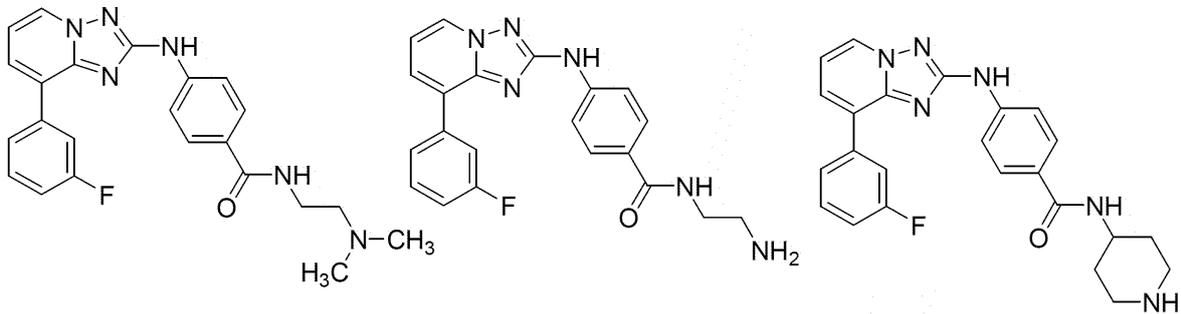
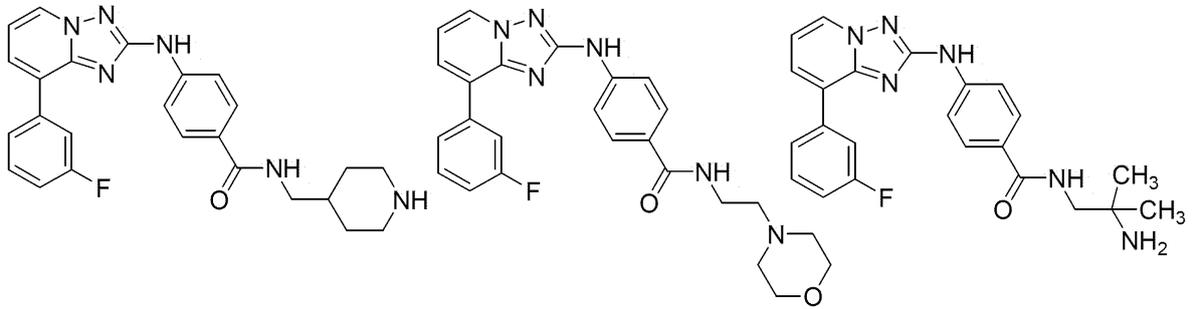
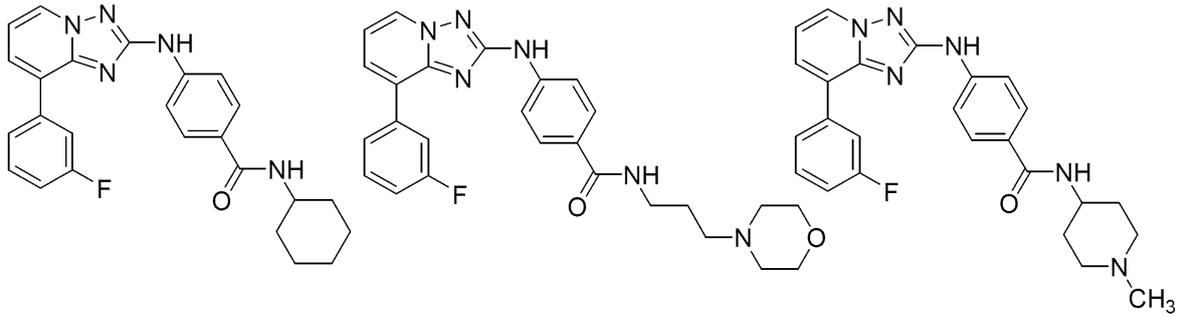


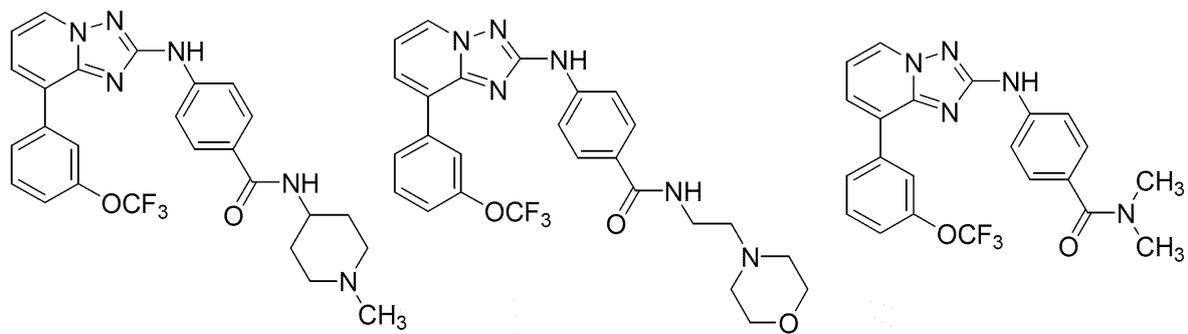
30



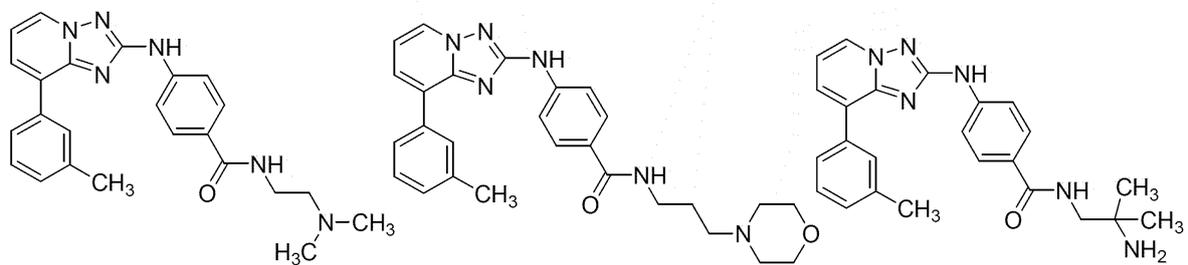
40



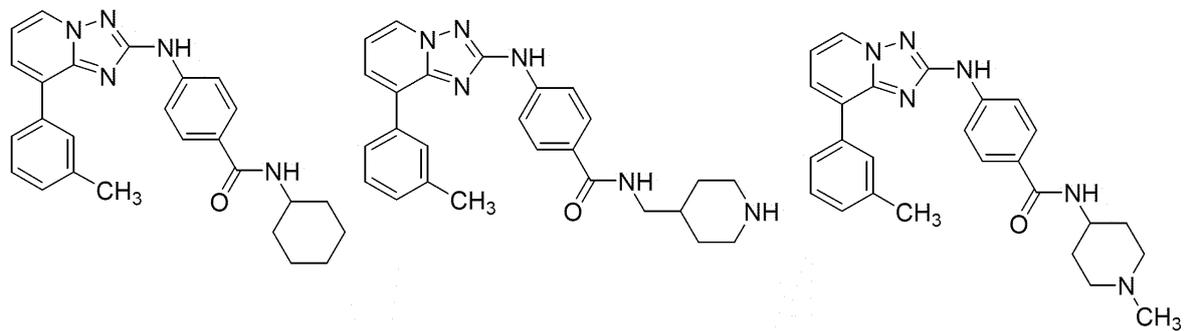




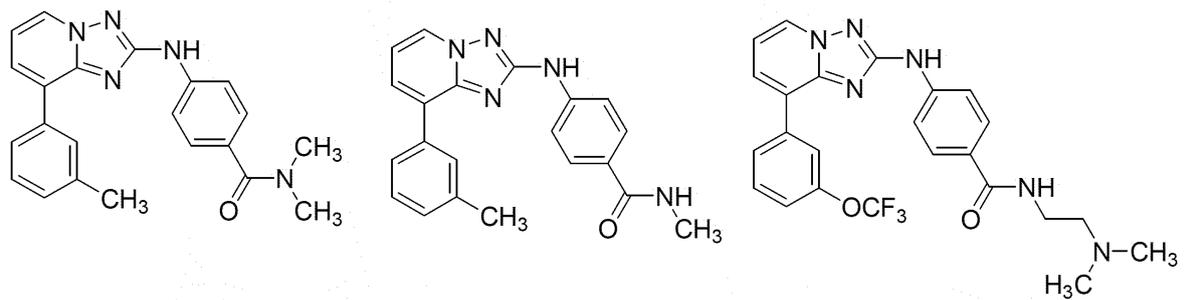
10



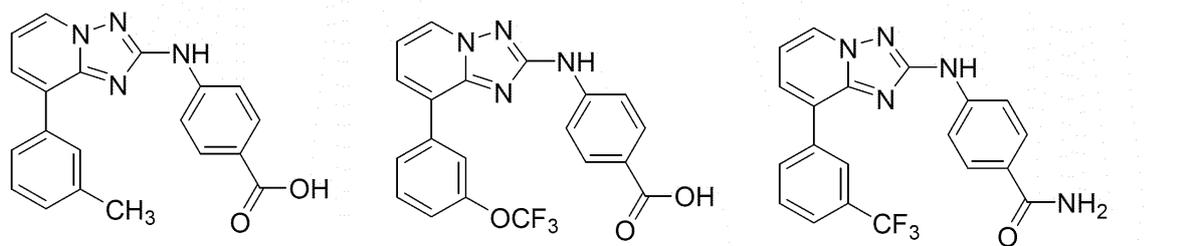
20

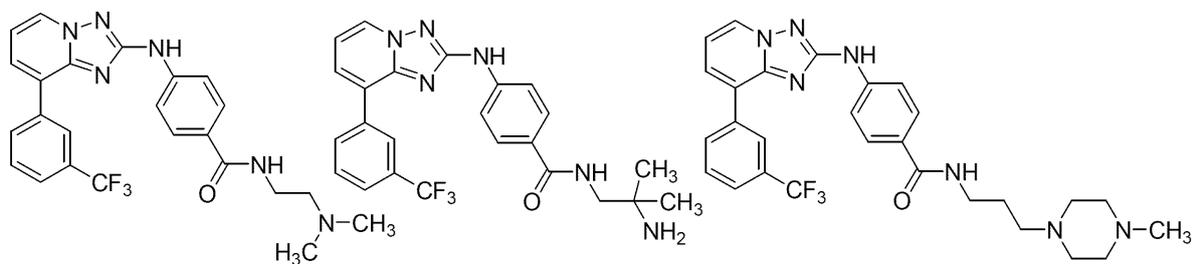


30

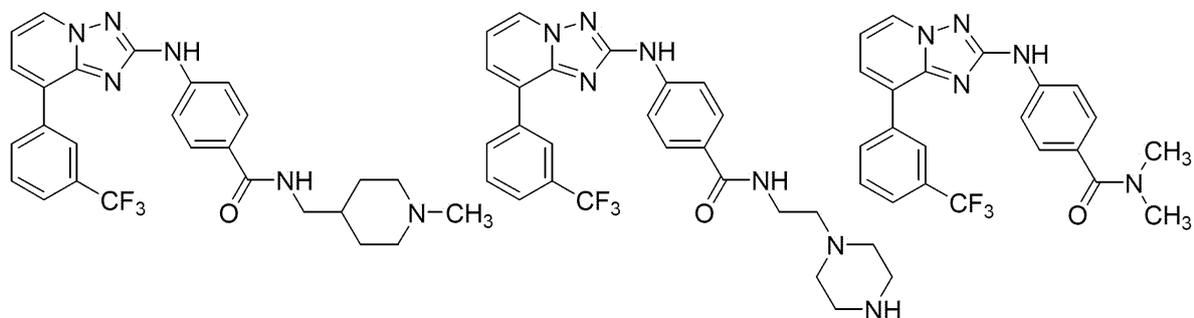


40

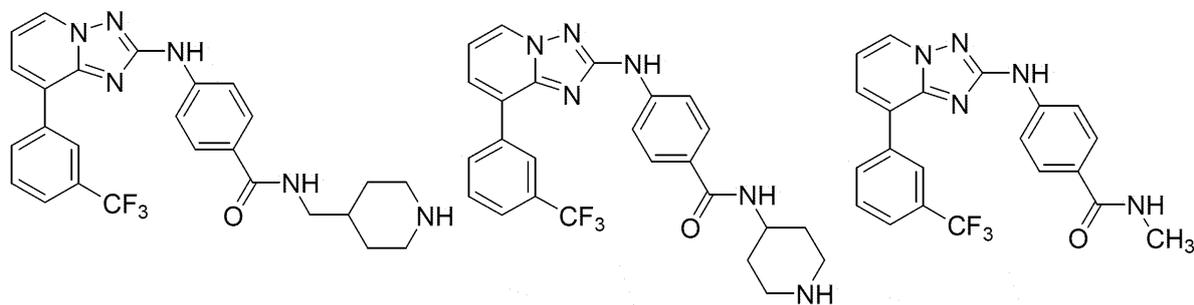




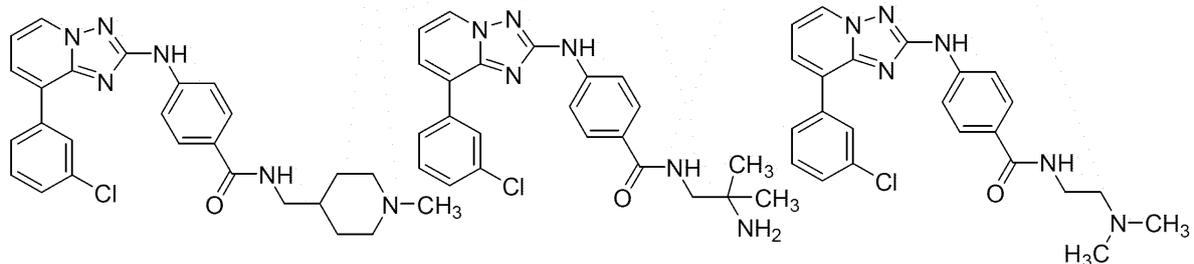
10



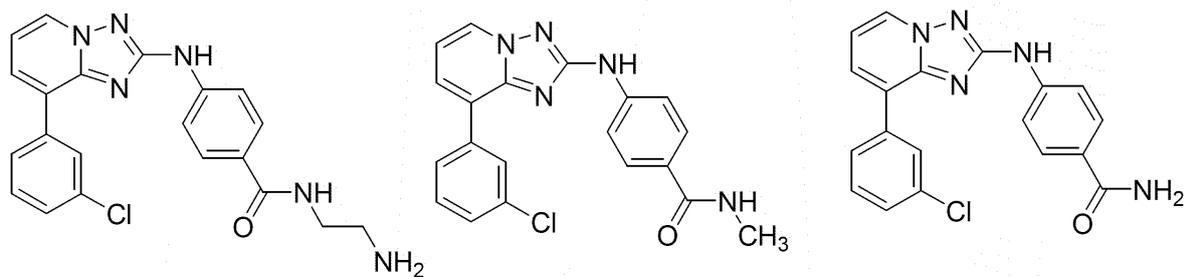
20

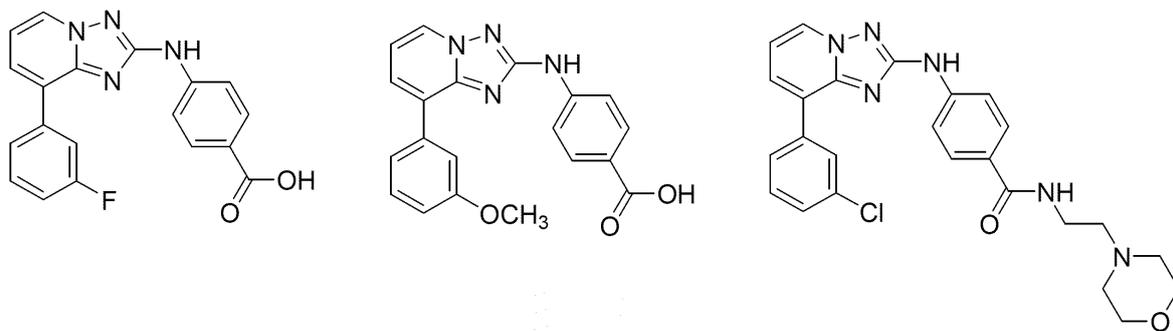


30

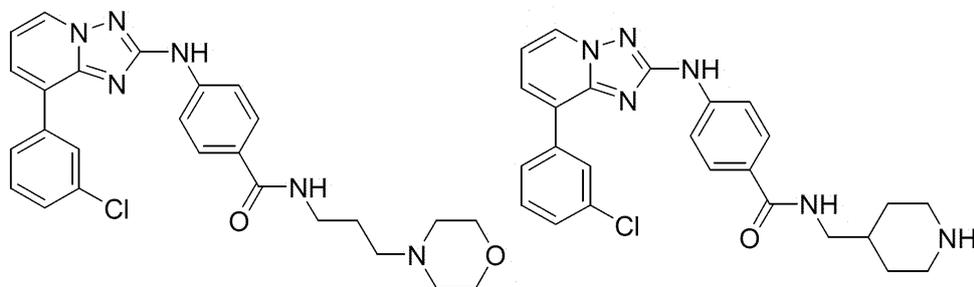


40

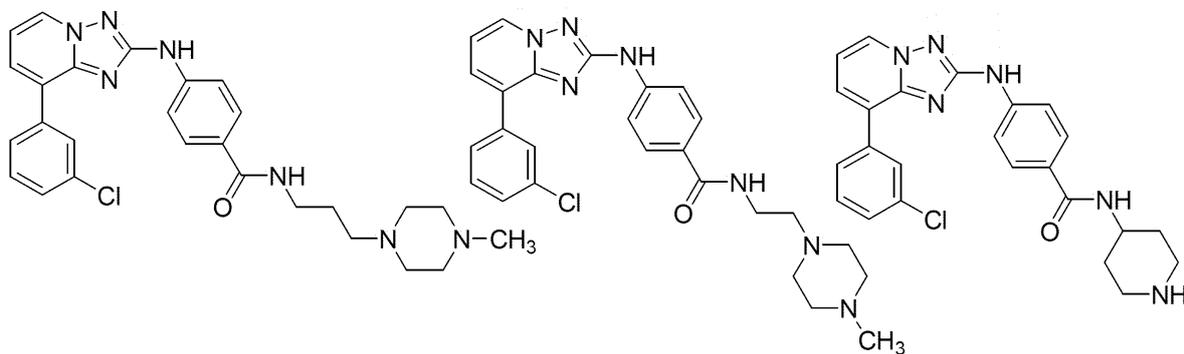




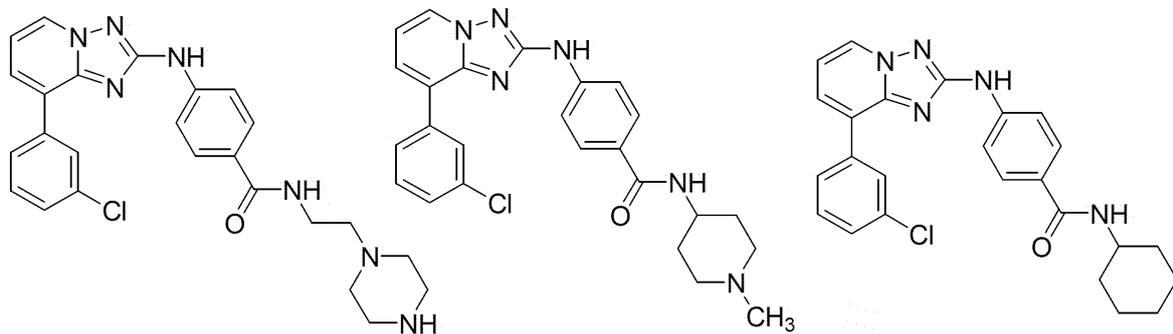
10



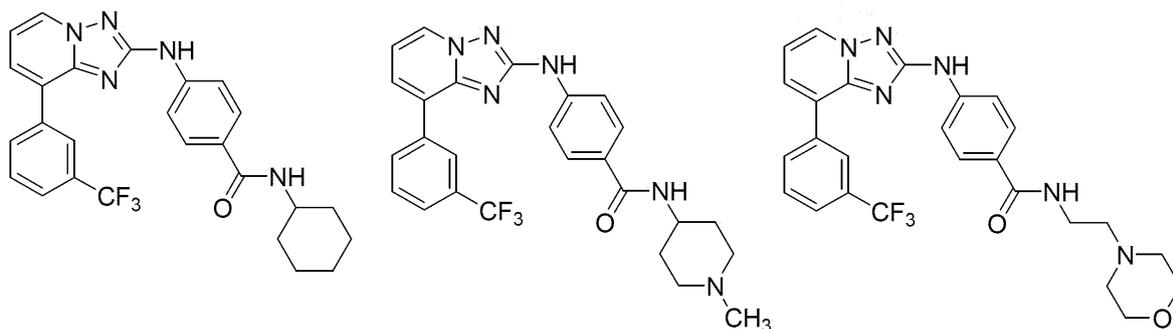
20

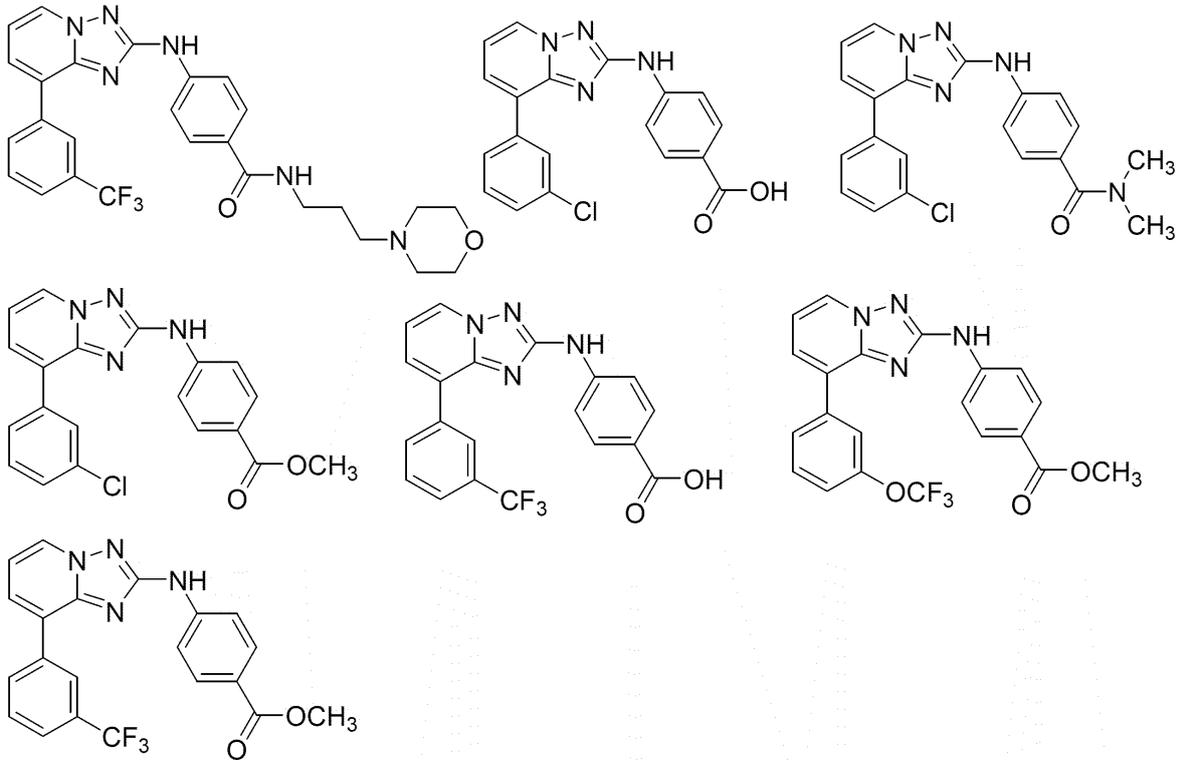


30



40





10

20

から選択される化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

ヤヌスキナーゼ、例えばJAK2キナーゼの阻害剤である式Iのトリアゾロピリジン化合物、並びにこれら化合物を含む組成物、及び限定しないが、哺乳動物細胞のインビトロ、インサイツ及びインビボ診断又は治療を含む使用方法。

【背景技術】

30

【0002】

骨髄増殖性疾患(MPD)は造血幹細胞に由来し、主に骨髄系統の大抵は正常細胞の数の増加に顕れる。フィラデルフィア染色体陽性(Ph+)とフィラデルフィア染色体陰性(Ph-)の間で主要な差異がありうる。Ph+MPDは慢性骨髄性白血病を生じ、造血細胞増殖を駆動するbcr-abl融合タンパク質によって駆動される。Ph-MPDは、関連した多様性によって3つの異なった疾患、すなわち、真性多血症(PV)、本態性血小板血症(ET)及び特発性骨髄線維症(IMF)に更に細分類されうる。Dameshek, W., Blood 6(4):372-375 (1951)。PVの患者は赤血球細胞数の増加を被る一方、ETの患者は血小板の循環量が高い。治療しないままにすると、両疾患とも生命を脅かす血栓性事象を生じうる。IMFの患者は、骨髄の線維症を被り、造血発生が脾臓及び肝臓中に引き続き置換される。これは主として脾腫を生じ、造血発生が非生産的になると疾患のより後の段階で貧血が続く。これらの患者は、所定の条件下では同種骨髄移植によってそれらは治癒されうるが、予後不良であるPh-MPD疾患に対しては知られている治癒法はない。

40

【0003】

チロシンキナーゼJAK2における活性化変異は、PV、ET、IMF及び他の疾患に伴う。実質的に全てのPV患者及びET及びIMFの患者の約50%はこの変異を有する。Morgan, K.J.及びGilliland, D.G., Ann. Rev. Med. 59:213-222 (2008)。この変異は、成熟ヒトJAK2タンパク質(V617F)の617位のバリンからフェニルアラニンへの交換である。エクソン12に一般的に見出されエクソン12変異と呼ぶことができる

50

JAK2の更なる変異もまた活性化効果を有し、MPDを生じうる。更に、T875N変異は、巨核芽球性白血病に伴っていた。最後に、JAK2融合タンパク質は急性白血病において同定されている。

【0004】

V617F変異はJAK2を活性化するように機能し、これがMPDを生じる。非変異型では、JAK2はサイトカインレセプター（つまり、EPO-R, TPO-R等）に結合し、同族サイトカインリガンドでの刺激によってレセプター自身が活性化された場合にのみ活性化される。ついで、全体として造血発生がリガンド利用能を介して調節される。例えば、サイトカインのエリスロポイエチン（EPO）は造血前駆細胞を刺激して赤血球を生じせしめる。従って、EPOからJAK2活性化を脱共役させる変異は、赤血球細胞レベルの増加を生じる。同様に、トロンボポイエチン（TPO）はTPO-Rへの結合によって血小板増殖を調節し、これがJAK2を介してシグナル伝達する。よって、血小板レベルの上昇がまた異常なJAK2活性化から生じうる。

10

【0005】

JAK2を阻害し、JAK2誘導の骨髄増殖性疾患、並びにJAK2の阻害に応答性である他の疾患の患者に有益である化合物が必要とされている。かかる疾患は、JAK2が変異又は増幅によって活性化される疾患、並びにJAK2活性化が発癌カスケードの一部である疾患の双方を含む。数多くの腫瘍細胞株及び腫瘍試料は、JAK2標的遺伝子であるホスホ-STAT3を高レベルで有する。

【0006】

JAK1は最初は新規なキナーゼのスクリーニングにおいて同定された（Wilks A.F., 1989, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 86:1603-1607）。遺伝子的及び生化学研究では、JAK1は、I型インターフェロン（例えば、IFN γ ）、II型インターフェロン（例えばIFN β ）、IL-2及びIL-6サイトカインレセプター複合体に機能的かつ物理的に関連している（Kisseleva等, 2002, gene 285:1-24; Levy等, 2005, Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 3:651-662; O'Shea等, 2002, Cell, 109 (追補): S121-S131）。JAK1ノックアウトマウスはLIFレセプターシグナル伝達における欠陥のため周産期に死ぬ（Kisseleva等, 2002, gene 285:1-24; O'Shea等, 2002, Cell, 109 (追補): S121-S131）。JAK1ノックアウトマウスから取り出した組織の特徴付けからIFN γ 、IL-10、IL-2/IL-4、及びIL-6経路における該キナーゼの重要な役割が証明された。IL-6経路を標的とするヒト化モノクローナル抗体（トシリズマブ）は中程度から重篤の関節リウマチの治療に対して欧州委員会によって最近承認された（Scheinecker等, 2009, Nat. Rev. Drug Discov. 8:273-274）。

20

30

【0007】

JAK3は、IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15及びIL-21サイトカインレセプター複合体中に存在する 共通サイトカインレセプター鎖に専ら結合する。JAK3はリンパ球系細胞の発生及び増殖に重要であり、JAK3の変異は重症複合免疫不全症（SCID）（O'Shea等, 2002, Cell, 109 (suppl.): S121-S131）を生じる。リンパ球の調節におけるその役割に基づいて、JAK3及びJAK3媒介経路は、免疫抑制適応症（例えば移植拒絶反応及び関節リウマチ）の標的とされてきた（Baslund等, 2005, Arthritis & Rheumatism 52:2686-2692; Changelian等, 2003, Science 302: 875-878）。

40

【0008】

TYK2はI型インターフェロン（例えば、IFN γ ）、IL-6、IL-10、IL-12及びIL-23サイトカインレセプター複合体に結合する（Kisseleva等, 2002, gene 285:1-24; Watford, W.T.及びO'Shea, J.J., 2006, Immunity 25:695-697）。これと一致して、TYK2欠損のヒトから取り出された初代細胞はI型インターフェロン、IL-6、IL-10、IL-12及びIL-23のシグナル伝達に欠陥がある。IL-12及びIL-23サイトカインの共有のp40サブユニットを標的とする完全なヒトモノクローナル抗体（ウステキヌマブ）は、中程度から重篤の尋常性乾癬の治療に対して欧州

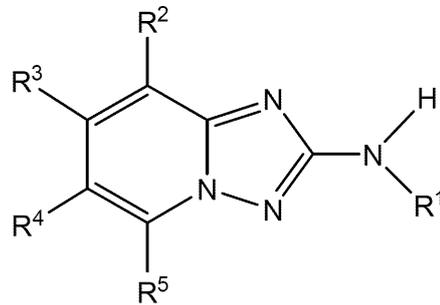
50

委員会によって最近承認された (Krueger等, 2007, N. Engl. J. Med. 356:580-92 ; Reich等, 2009, Nat. Rev. Drug Discov. 8:355-356)。また、I L - 1 2 及び I L - 2 3 経路を標的とする抗体について、クローン病の治療のための臨床実験がなされている (Mannon等, 2004, N. Engl. J. Med. 351:2069-79)。

【発明の概要】

【0009】

一実施態様は、式 I :



I

の化合物、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体又は薬学的に許容可能な塩を含み、ここで、R¹、R²、R³、R⁴及びR⁵はここに記載された通りである。

【0010】

他の実施態様は、式 I の化合物及び薬学的に許容可能な担体、アジュバント又はビヒクルを含む薬学的組成物を含む。

【0011】

他の実施態様は、患者における J A K 1、J A K 2、J A K 3 及び T Y K 2 から選択される一又は複数のヤヌスキナーゼ活性の阻害に応答性である疾患又は症状を治療し又は重篤度を和らげる方法を含む。該方法は、式 I の化合物の治療的有効量を患者に投与することを含む。

【0012】

他の実施態様は、患者における J A K 2 キナーゼ活性の阻害に応答性である疾患又は症状を治療し又は重篤度を和らげる方法を含む。該方法は、式 I の化合物の治療的有効量を患者に投与することを含む。

【0013】

他の実施態様は、J A K キナーゼの阻害に応答性である疾病又は疾患を治療するためのキットを含む。該キットは式 I の化合物を含有する第一の薬学的組成物及び使用のための指示書を含む。

【発明を実施するための形態】

【0014】

以下、その例が付随する構造及び式に例証される所定の実施態様を詳細に参照する。本発明は、列挙する実施態様について記載するが、本発明をその実施態様に限定する意図はないことが理解される。逆に、本発明は、特許請求の範囲により定まる本発明の範囲に含まれる全ての代替例、変形例及び均等物を包含することを意図する。当業者であれば、本発明の実施に使用できるここに記載のものに類似し又は均等な多くの方法及び材料が分かるであろう。本発明は、記載された方法及び材料には決して限定されない。援用された文献、特許、及び類似の資料の一又は複数が、限定しないが、定義された用語、用語の使用法、記載された技術等を含み、この出願と異なるか又は矛盾する場合は、この出願が優先する。

【0015】

「アルキル」なる用語は、飽和した直鎖状又は分岐鎖一価炭化水素基を意味し、ここで、アルキル基はここに記載の一又は複数の置換基で独立して置換されていてもよい。一例

10

20

30

40

50

では、アルキル基は1～18の炭素原子($C_1 - C_{18}$)である。他の例では、アルキル基は $C_0 - C_6$ 、 $C_0 - C_5$ 、 $C_0 - C_3$ 、 $C_1 - C_{12}$ 、 $C_1 - C_{10}$ 、 $C_1 - C_8$ 、 $C_1 - C_6$ 、 $C_1 - C_5$ 、 $C_1 - C_4$ 、又は $C_1 - C_3$ である。アルキル基の例は、 $C_1 - C_8$ の炭化水素部分、例えばメチル(Me、 $-CH_3$)、エチル(Et、 $-CH_2CH_3$)、1-プロピル(n-Pr、 n -プロピル、 $-CH_2CH_2CH_3$)、2-プロピル(i-Pr、 i -プロピル、 $-CH(CH_3)_2$)、1-ブチル(n-Bu、 n -ブチル、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-メチル-1-プロピル(i-Bu、 i -ブチル、 $-CH_2CH(CH_3)_2$)、2-ブチル(s-Bu、 s -ブチル、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$)、2-メチル-2-プロピル(t-Bu、 t -ブチル、 $-C(CH_3)_3$)、1-ペンチル(n-ペンチル、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-ペンチル($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$)、3-ペンチル($-CH(CH_2CH_3)_2$)、2-メチル-2-ブチル($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$)、3-メチル-2-ブチル($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$)、3-メチル-1-ブチル($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$)、2-メチル-1-ブチル($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$)、1-ヘキシル($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-ヘキシル($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$)、3-ヘキシル($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$)、2-メチル-2-ペンチル($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$)、3-メチル-2-ペンチル($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$)、4-メチル-2-ペンチル($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$)、3-メチル-3-ペンチル($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$)、2-メチル-3-ペンチル($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$)、2,3-ジメチル-2-ブチル($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$)、3,3-ジメチル-2-ブチル($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$)、1-ブチル及び1-オクチルを含む。

【0016】

「アルケニル」なる用語は、少なくとも一の不飽和部位、つまり炭素-炭素二重結合を有する直鎖状又は分岐鎖の一価炭化水素基を意味し、ここで、アルケニル基は場合によってはここに記載の一又は複数の置換基で独立して置換されていてもよく、「シス」及び「トランス」配向、又は「E」及び「Z」配向を有する基を含む。一例では、アルケニル基は $C_2 - C_{12}$ 、 $C_2 - C_{10}$ 、 $C_2 - C_8$ 、 $C_2 - C_6$ 又は $C_2 - C_3$ である。例としては、限定しないが、エテニル又はビニル($-CH=CH_2$)、プロパ-1-エニル($-CH=CHCH_3$)、プロパ-2-エニル($-CH_2CH=CH_2$)、2-メチルプロパ-1-エニル、ブタ-1-エニル、ブタ-2-エニル、ブタ-3-エニル、ブタ-1,3-ジエニル、2-メチルブタ-1,3-ジエン、ヘキサ-1-エニル、ヘキサ-2-エニル、ヘキサ-3-エニル、ヘキサ-4-エニル、ヘキサ-1,3-ジエニルが含まれる。

【0017】

「アルキニル」なる用語は、少なくとも一の不飽和部位、つまり炭素-炭素三重結合を有する直鎖状又は分岐鎖の一価炭化水素基を意味し、ここで、アルキニル基は場合によってはここに記載の一又は複数の置換基で独立して置換されていてもよい。一例では、アルキニル基は2から18の炭素原子($C_2 - C_{18}$)である。他の例では、アルキニル基は、 $C_2 - C_{12}$ 、 $C_2 - C_{10}$ 、 $C_2 - C_8$ 、 $C_2 - C_6$ 又は $C_2 - C_3$ である。例としては、限定しないが、エチニル($-C\equiv CH$)、プロパ-1-イニル($-C\equiv CCH_3$)、プロパ-2-イニル(プロパルギル、 $-CH_2C\equiv CH$)、ブタ-1-イニル、ブタ-2-イニル及びブタ-3-イニルが含まれる。

【0018】

「シクロアルキル」は、非芳香族の飽和又は部分的に不飽和の炭化水素環を意味し、ここで、シクロアルキル基は場合によってはここに記載の一又は複数の置換基で独立して置換されていてもよい。一例では、シクロアルキル基は3から12の炭素原子($C_3 - C_{12}$)である。他の例では、シクロアルキルは $C_3 - C_{10}$ 又は $C_5 - C_{10}$ である。他の例では、単環としてのシクロアルキル基は、 $C_3 - C_6$ 又は $C_5 - C_6$ である。他の例では、二環として、シクロアルキル基は $C_7 - C_{12}$ である。単環のシクロアルキルの例とし

10

20

30

40

50

ては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、1-シクロペンタ-1-エニル、1-シクロペンタ-2-エニル、1-シクロペンタ-3-エニル、シクロヘキシル、1-シクロヘキサ-1-エニル、1-シクロヘキサ-2-エニル、1-シクロヘキサ-3-エニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、シクロウンデシル、及びシクロドデシルが含まれる。7から12の環原子を有する二環シクロアルキルの例示的な構造は、限定しないが、[4, 4]、[4, 5]、[5, 5]、[5, 6]又は[6, 6]環系を含む。例示的な架橋二環シクロアルキルは、限定しないが、ビスシクロ[2.2.1]ヘプタン、ビスシクロ[2.2.2]オクタン、及びビスシクロ[3.2.2]ノナンを含む。

【0019】

「アリール」は、場合によってはここに記載された一又は複数の置換基で独立して置換されていてもよい環状芳香族炭化水素基を意味する。一例では、アリール基は6-20の炭素原子(C₆-C₂₀)である。他の例では、アリール基はC₆-C₉である。他の例では、アリール基はC₆アリール基である。アリール基は「Ar」として例示的構造中に表されうる。アリールは、縮合した非芳香族又は部分的に飽和した環と共に芳香環を含む二環式基を含む。例示的なアリール基には、限定しないが、フェニル、ナフタレニル、アントラセニル、インデニル、インダニル、1,2-ジヒドロナフタレニル、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル等が含まれる。

「ハロ」は、F、Cl、Br又はIを意味する。

【0020】

「ヘテロシクリル」は、少なくとも一の環原子が、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択されるヘテロ原子であり、残りの環原子が炭素である飽和又は部分的に不飽和の(つまり、環内に一又は複数の二重及び/又は三重結合を有する)環式基を意味する。ヘテロシクリル基は、場合によっては以下に記載の一又は複数の置換基で置換されていてもよい。一実施態様では、ヘテロシクリルは、1から9の炭素環員(C₁-C₉)を有する単環又は二環を含む。他の例では、ヘテロシクリルは、C₁-C₅、C₃-C₅又はC₄-C₅を有する単環又は二環を含む。二環系の例には、限定されないが、[3, 5]、[4, 5]、[5, 5]、[3, 6]、[4, 6]、[5, 6]、又は[6, 6]系が含まれる。他の実施態様では、ヘテロシクリルは[2.2.1]、[2.2.2]、[3.2.2]及び[4.1.0]構造を有し、1から3のN、O、S及びPから選択されるヘテロ原子を有する架橋環系を含む。他の実施態様では、ヘテロシクリルは、N、O、S及びPから選択される1から3のヘテロ原子を有するスピロ基を含む。ヘテロシクリル基は炭素結合基又はヘテロ原子結合基でありうる。「ヘテロシクリル」はシクロアルキル基に縮合したヘテロシクリル基を含む。

【0021】

例示的なヘテロシクリル基は、限定しないが、オキシラニル、アジリジニル、チイラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、1,2-ジチエタニル、1,3-ジチエタニル、ピロリジニル、ペペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チオキサニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ホモピペリジニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、1-ピロリニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、インドリニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、ジオキサニル、1,3-ジオキサニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ジチアニル、ジチオラニル、ピラゾリジニルイミダゾリニル、イミダゾリジニル、3-アザピシコ[3.1.0]ヘキサニル、3-アザピシコ[4.1.0]ヘプタニル及びアザピシコ[2.2.2]ヘキサニルが含まれる。環原子がオキソ(=O)で置換されているヘテロシクリル基の例はピリミジノニル及び1,1-ジオキソ-チオモルホリニルである。ここでのヘテロシクリル基は場合によってはここに記載された一又は複数の置換基で独立して置換されていてもよい。ヘテロ環は、Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W.A. Benjamin, New York, 1968

10

20

30

40

50

)、特に1、3、4、6、7、及び9章；"The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 to present)、特に13、14、16、19、及び28巻；及びJ. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566に記載されている。

【0022】

「ヘテロアリアル」なる用語は、少なくとも一の環原子が、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択されるヘテロ原子であり、残りの環原子が炭素である芳香族炭素環基を意味する。ヘテロアリアル基は、場合によっては以下に記載の一又は複数の置換基で置換されていてもよい。一例では、ヘテロアリアル基は、1から9の炭素環原子(C₁-C₉)を含む。他の例では、ヘテロアリアル基はC₁-C₅、C₃-C₅又はC₅-C₁₀である。一実施態様では、例示的なヘテロアリアル基は、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される一又は複数のヘテロ原子を含む単環式芳香族5、6及び7員環を含む。他の実施態様では、例示的なヘテロアリアル基は、少なくとも一の芳香環が窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される一又は複数のヘテロ原子を含む8から20の原子の縮合環系を含む。「ヘテロアリアル」はアリアル、シクロアルキル又はヘテロシクリル基と縮合したヘテロアリアル基を含む。ヘテロアリアル基の例には、限定しないが、ピリジニル、イミダゾリル、イミダゾピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、シンノリニル、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、イソインドリル、プテリジニル、プリニル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、及びフロピリジニルが含まれる。

【0023】

ある実施態様では、ヘテロシクリル又はヘテロアリアル基は、炭素結合性である。例を挙げると、限定ではないが、炭素結合ヘテロシクリルはピリジンの2、3、4、5、又は6位、ピリダジンの3、4、5、又は6位、ピリミジンの2、4、5、又は6位、ピラジンの2、3、5、又は6位、フラン、テトラヒドロフラン、チオフラン、チオフェンピロール又はピロリジンの2、3、4、又は5位、オキサゾール、イミダゾール又はチアゾールの2、4、又は5位、イソオキサゾール、ピラゾール、又はイソチアゾールの3、4、又は5位、アジリジンの2又は3位、アゼチジンの2、3、又は4位、キノリンの2、3、4、5、6、7、又は8位、又はイソキノリンの1、3、4、5、6、7、又は8位での結合配置を含む。(2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、5-ピリジル、6-ピリジル)。

【0024】

ある実施態様では、ヘテロシクリル又はヘテロアリアル基は、窒素結合性である。例を挙げると、限定ではないが、窒素結合ヘテロシクリル又はヘテロアリアル基は、アジリジン、アゼチジン、ピロール、ピロリジン、2-ピロリン、3-ピロリン、イミダゾール、イミダゾリジン、2-イミダゾリン、3-イミダゾリン、ピラゾール、ピラゾリン、2-ピラゾリン、3-ピラゾリン、ペペリジン、ペペラジン、インドール、インドリン、1H-インダゾールの1位、イソインドール又はイソインドリンの2位、又はモルホリンの4位、及びカルバゾール、又は -カルボリンの9位での結合配置を含む。

【0025】

ある実施態様では、式Iに対して、アルキル、アルケニル及びアルキニルは、一又は複数のOR^a、NR^cR^d、オキソ及びハロから独立して選択される1から5の置換基によって置換されてもよく、アリアル、ヘテロシクリル、ヘテロアリアル及びシクロアルキルは、OR^a、オキソ、ハロ、CF₃、NR^cR^d、C₁-C₄アルキル及びC(O)(C₁-C₄アルキル)から独立して選択される1から5の置換基によって置換されてもよく、ここで、R^a、R^c及びR^dは式Iに対して以下に定義された通りである。他の実施態

10

20

30

40

50

様では、式 I に対して、アルキル、アルケニル及びアルキニルは、一又は複数の OR^a 、 NR^cR^d 、オキソ及びハロから独立して選択される 1 から 3 の置換基によって置換されてもよく、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール及びシクロアルキルは、 OR^a 、オキソ、ハロ、 CF_3 、 NR^cR^d 、 $C_1 - C_4$ アルキル及び $C(O)(C_1 - C_4$ アルキル) から独立して選択される 1 から 3 の置換基によって置換されてもよく、ここで、 R^a 、 R^c 及び R^d は式 I に対して以下に定義された通りである。

【0026】

ある実施態様では、式 I に対して、アルキル、アルケニル及びアルキニルは、オキソ及びハロから独立して選択される 1 から 5 の置換基によって置換されてもよく、アリールは、 OR^a 、ハロ、 CF_3 、 NR^cR^d 及び $C_1 - C_4$ アルキルから独立して選択される 1 から 5 の置換基によって置換されてもよく、ここで、 R^a 、 R^c 及び R^d は式 I に対して以下に定義された通りである。他の実施態様では、式 I に対して、アルキル、アルケニル及びアルキニルは、一又は複数のオキソ及びハロから独立して選択される 1 から 3 の置換基によって置換されてもよく、アリールは OR^a 、ハロ、 CF_3 、 NR^cR^d 及び $C_1 - C_4$ アルキルから独立して選択される 1 から 3 の置換基によって置換されてもよく、ここで、 R^a 、 R^c 及び R^d は式 I に対して以下に定義された通りである。

【0027】

ある実施態様では、式 I に対して、アルキル、アリール及びシクロアルキルは、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $(C_0 - C_3$ アルキル) OR^c 、オキソ、ハロ、 NR^cR^d 及び $C_4 - C_5$ ヘテロシクリルから独立して選択される 1 から 5 の置換基によって置換されてもよく、ここで、 R^c 及び R^d は式 I に対して以下に定義された通りである。他の実施態様、式 I に対して、アルキル、アリール及びシクロアルキルは、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $(C_0 - C_3$ アルキル) OR^c 、オキソ、ハロ、 NR^cR^d 及び $C_4 - C_5$ ヘテロシクリルから独立して選択される 1 から 3 の置換基によって置換されてもよく、ここで、 R^c 及び R^d は式 I に対して以下に定義された通りである。

【0028】

ある実施態様では、式 I に対して、アルキル、シクロアルキル及びフェニルは、ハロ、 CH_3OH 、 NH_2 、 $C(O)O(C_1 - C_6$ アルキル) 及び $C(O)NH(C_1 - C_6$ アルキル) から独立して選択される 1 から 5 の置換基によって置換されてもよい。他の実施態様、式 I に対して、アルキル、シクロアルキル及びフェニルは、ハロ、 CH_3OH 、 NH_2 、 $C(O)O(C_1 - C_6$ アルキル) 及び $C(O)NH(C_1 - C_6$ アルキル) から独立して選択される 1 から 3 の置換基によって置換されてもよい。

【0029】

「治療する」及び「治療」は、目的が例えば癌の発症又は広がりのような望まれない生理学的変化又は疾患を防止し又は遅延させる（少なくする）ことである治療的処置と予防的又は防止的手段の双方を意味する。この発明の目的では、有益な又は所望の臨床結果は、限定するものではないが、検出可能であれ検出不可能であれ、徴候の軽減、疾患の程度の低減、疾患の安定化（つまり悪化しない）状態、疾患進行の遅延化又は緩徐化、疾患状態の回復又は緩和、及び寛解（部分的であろうと完全であろうと）を含む。「治療」は、治療を受けない場合に予想される生存率と比較して生存を延長することをまた意味する。治療を必要とする者は、既に症状又は疾患を持つ者並びに（例えば遺伝子変異を通して）症状又は疾患になりやすい者又は症状又は疾患が防止されるべき者を含む。

【0030】

「治療的に有効な量」なる語句は、(i) 特定の疾病、症状、又は疾患を治療し又は予防し、(ii) 特定の疾病、症状、又は疾患の一又は複数の徴候を減弱にし、寛解させ、又は除き、又は (iii) ここに記載された特定の疾病、症状、又は疾患の一又は複数の徴候の発症を予防し又は遅延させる、本発明の化合物の量を意味する。癌の場合、薬剤の治療的に有効な量は、癌細胞の数を減少させ；腫瘍サイズを減少させ；周辺器官への癌細胞の浸潤を阻害し（つまり、ある程度まで遅くさせ、好ましくは停止させ）；腫瘍転移を阻害し（つまり、ある程度まで遅くさせ、好ましくは停止させ）；腫瘍増殖をある程度ま

10

20

30

40

50

で阻害し；及び／又は癌に伴う徴候の一又は複数をある程度軽減しうる。薬剤が増殖を防止し、及び／又は存在する癌細胞を死滅させうる程度まで、それは細胞分裂阻害性及び／又は細胞傷害性でありうる。癌治療では、効能は、例えば無増悪期間（TTP）を評価し、及び／又は奏効率（RR）を決定することにより、測定することができる。

【0031】

「生物学的利用能」は患者に投与される薬剤の所定の量の全身性利用率（つまり、血液／血漿レベル）を意味する。生物学的利用能は、投与された投薬形態から全身循環に達する時間（速度）及び薬剤の全量（度合い）の双方を示す絶対的用語である。

【0032】

「癌」及び「癌性」という用語は、典型的には調節されない細胞増殖により特徴付けられる哺乳動物における生理学的状態を意味する。「腫瘍」は一又は複数の癌性細胞を含む。癌の例には、限定されるものではないが、癌腫、リンパ腫、芽細胞腫、肉腫、骨髄腫、及び白血病又はリンパ性腫瘍が含まれる。このような癌のより特定の例には、扁平上皮細胞癌（例えば上皮扁平細胞癌）、肺癌、例えば小細胞肺癌、非小細胞肺癌（「NSCLC」）、肺の腺癌及び肺の扁平上皮癌、腹膜癌、肝細胞癌、胃癌（gastric又はstomach）、例えば胃腸癌、膵臓癌、神経膠芽細胞腫、子宮頸癌、卵巣癌、肝臓癌、膀胱癌、肝腫瘍、乳癌、結腸癌、直腸癌、結腸直腸癌、子宮内膜又は子宮癌、唾液腺癌、腎臓癌（kidney又はrenal）、前立腺癌、陰門癌、甲状腺癌、肝癌、肛門癌、陰茎癌、並びに頭頸部癌が含まれる。

【0033】

「化学療法剤」は、癌の治療に有用な化合物である。化学療法剤の例には、エルロチニブ（TARCEVA（登録商標）、Genentech、Inc./OSI Pharm.）、トラスツズマブ（HERCEPTIN（登録商標）、Genentech、Inc.）；ペバシズマブ（AVASTIN（登録商標）、Genentech、Inc.）；リツキシマブ（RITUXAN（登録商標）、Genentech、Inc./Biogen Idec、Inc.）、ボルテゾミブ（VELCADE（登録商標）、Millennium Pharm.）、フルベストラント（FASLODEX（登録商標）、AstraZeneca）、スーテント（SU11248、Pfizer）、レトロゾール（FEMARA（登録商標）、Novartis）、メシル酸イマチニブ（GLEEVEC（登録商標）、Novartis）、PTK787/ZK222584（Novartis）、オキサリプラチン（Eloxatin（登録商標）、Sanofi）、5-FU（5-フルオロウラシル）、ロイコボリン、ラパマイシン（シロリムス、RAPAMUNE（登録商標）、Wyeth）、ラパチニブ（GSK572016、GlaxoSmithKline）、ロナファルニブ（SCH66336）、ソラフェニブ（BAY43-9006、Bayer Labs）、及びゲフィチニブ（IRESSA（登録商標）、AstraZeneca）、AG1478、AG1571（SU5271；Sugen）、アルキル化剤、例えばチオテパ及びCYTOXAN（登録商標）シクロホスファミド；スルホン酸アルキル、例えば、プスルファン、イムプロスルファン及びピポスルファン；アジリジン、例えば、ベンゾデパ（benzodopa）、カルボコン、メツレデパ（meturedopa）、及びウレデパ（uredopa）；エチレンイミン及びメチルメラミン（methylamelamine）、例えばアルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホルアミド、トリエチレンチオホスホルアミド及びトリメチロメラミン；アセトゲニン（acetogenin）（特に、プラタシン（bullatacin）及びプラタシノン（bullatacinone））；カンプトテシン（例えば合成アナログのトポテカン）；プリオスタチン（bryostatatin）；カリスタチン（callystatin）；CC-1065（そのアドゼレシン（adozelesin））、カルゼレシン（carzelesin）及びビゼレシン（bizelesin）合成アナログを含む）；クリプトフィシン（cryptophycin）（特に、クリプトフィシン1及びクリプトフィシン8）；ドラスタチン（dolastatin）；ドゥオカルマイシン（duocarmycin）（合成アナログのKW-2189及びCB1-TM1を含む）；エリユテロピン（eleutherobin）；パンクラチスタチン（pa

10

20

30

40

50

ncratistatin);サルコジクチン(sarcodictyin);スポンジスタチン(spongistatin);ナイトロジェンマスタード、例えば、クロラムブシル、クロルナファジン、クロロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシド塩酸塩、メルファラン、ノベムビチン(novembichin)、フェネステリン(phenesterine)、ブレドニムスチン、トロフォスファミド、ウラシルマスタード;ニトロソウレア、例えば、カルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、及びラニムスチン(ranimnustine);抗生物質、例えば、エンジイン抗生物質(例えば、カリケアマイシン(calicheamicin)であり、特に、カリケアマイシン 1I及びカリケアマイシン I1(Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186));ディネマイシン(dynemicin)、例えばディネマイシンA;ビスホスホネート、例えば、クロドロネート;エスペラマイシン(esperamicin);並びにネオカルチノスタチン発色団及び関連する色素タンパクエンジイン抗生物質発色団)、アクラシノマイシン、アクチノマイシン、オースラマイシン(authrAMYcin)、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、カラビシン(carabycin)、カルミノマイシン(carminomycin)、カルチノフィリン、クロモマイシン(chromomycinis)、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、デトルピシン、6-ジアゾ-5-オキソ-L-ノルロイシン、ADRIAMYCIN(登録商標)(ドキシソルピシン)、モルホリノ-ドキシソルピシン、シアノモルホリノ-ドキシソルピシン、2-ピロリノ-ドキシソルピシン及びデオキシドキシソルピシン)、エピルピシン、エソルピシン、イダルピシン、マルセロマイシン(marcellomycin)、マイトマイシン、例えば、マイトマイシンC、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポルフィロマイシン、プロマイシン、ケラマイシン(quelAMYcin)、ロドルピシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルジジン(tubercidin)、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルピシン;代謝拮抗物質、例えば、メトトレキサート及び5-フルオロウラシル(5-FU);葉酸アナログ、例えば、デノプテリン(denopterin)、メトトレキサート、プテロプテリン、トリメトトレキサート;プリンアナログ、例えば、フルダラビン、6-メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニン;ピリミジンアナログ、例えば、アンシタビン、アザシチジン、6-アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロクスウリジン;アンドロゲン、例えば、カルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトン;抗副腎剤(anti-adrenal)、例えば、アミノグルテチミド、ミトーテン、トリロスタン;葉酸補充剤、例えば、葉酸;アセグラトン;アルドホスファミド(aldophosphamide)グリコシド;アミノレブリン酸;エニルウラシル(eniluracil);アムサクリン;ベストラブシル(bestrabucil);ピサントレン;エダトレキサート(edatraxate);デフォファミン(defofamine);デメコルチン;ジアジコン(diaziquone);エルフォルニチン;酢酸エリプチニウム;エポチロン(epothilone);エトグルシド;硝酸ガリウム;ヒドロキシ尿素;レンチナン;ロニダミン(lonidainine);メイタンシノイド(例えば、メイタンシン(maytansine)及びアンサミトシン(ansamitocin));ミトグアゾン;ミトザントロン;モピダモール(mopidanmol);ニトラエリン(nitraerine);ペントスタチン;フェナメト(phenamet);ピラルピシン;ロソキサントロン(loxoxantrone);ポドフィリン酸(podophyllinic acid);2-エチルヒドラジン;プロカルバジン;PSK(登録商標)多糖類複合体(JHS Natural Products, Eugene, OR);ラゾキサン;リゾキシシン(rhizoxin);シゾフィラン;スピロゲルマニウム;テヌアゾン酸;トリアジコン;2,2',2"-トリクロロトリエチルアミン;トリコテセン(trichothecene)(特に、T-2トキシシン、ベラクリンA(verracurin A)、ロリジンA(roridin A)及びアングイジン(

10

20

30

40

50

anguidine)) ; ウレタン ; ビンデシン ; ダカルバジン ; マンノムスチン ; ミト
 プロニトール ; ミトラクトール ; ピポプロマン ; ガシトシン (gacytosine) ;
 アラビノシド (「 Ara - C 」) ; シクロホスファミド ; チオテパ ; タキソイド (tax
 oid) (例えば、TAXOL (登録商標) (パクリタキセル ; Bristol - Mye
 rs Squibb Oncology , Princeton , N . J .) 、 ABRAXA
 NE (登録商標) (Cremophor を含まない) 、 パクリタキセルのアルブミン処理さ
 れたナノ粒子製剤 (American Pharmaceutical Partners
 , Schaumberg , Illinois) 、 及び TAXOTERE (登録商標) (ド
 セタキセル (doxetaxel) ; Rhone - Poulenc Rorer , Ant
 ony , France)) ; クロラムブシル (chloranmbucil) ; GEMZ
 AR (登録商標) (ゲムシタピン) ; 6 - チオグアニン ; メルカプトプリン ; メトトレキ
 サート ; 白金アナログ、例えば、シスプラチン及びカルボプラチン) ; ビンブラスチン ;
 エトポシド (VP - 16) ; イホスファミド ; ミトザントロン ; ビンクリスチン ; NAV
 ELBINE (登録商標) (ビノレルピン) ; ノバントロン ; テニポシド ; エダトレキセ
 ート ; ダウノマイシン ; アミノプテリン ; キセローダ ; イバンドロネート (ibandr
 onate) ; CPT - 11 ; トポイソメラーゼインヒビター RFS 2000 ; ジフルオ
 ロメチルオルニチン (DMFO) ; レチノイド、例えば、レチノイン酸 ; 並びに上記の任
 意のものの薬学的に許容可能な塩、酸及び誘導体が挙げられる。

10

【 0034 】

「化学療法剤」の定義にまた含まれるものは、(i) 腫瘍に対するホルモン作用を調節
 又は阻害するように働く抗ホルモン剤、例えば、抗エストロゲン及び選択的エストロゲン
 レセプターモジュレーター (SERM) 、例えば、タモキシフェン (NOLVADEX (登
 録商標) ; クエン酸タモキシフェンを含む) 、ラロキシフェン、ドロロキシフェン (d
 roloxi fene) 、 4 - ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン (trio
 xifene) 、ケオキシフェン (keoxifene) 、 LY117018、オナプリ
 ストン (onapristone) 、 及び FARESTON (登録商標) (クエン酸トレ
 ミファイン (toremifine citrate))) ; (ii) 副腎におけるエス
 トロゲン産生を調節する酵素であるアロマターゼを阻害する、アロマターゼインヒビター
 、例えば、4 (5) - イミダゾール、アミノグルテチミド、MEGASE (登録商標) (酢
 酸メゲストロール) 、 AROMASIN (登録商標) (エキセメスタン ; P f i z e r
) 、 フォルメスタニー (formestanie) 、 ファドロゾール、 RIVISOR (登
 録商標) (ボロゾール (vorozole)) 、 FEMARA (登録商標) (レトロゾ
 ール ; Novartis) 、 及び ARIMIDEX (登録商標) (アナストロゾール ; A
 straZeneca) ; (iii) 抗男性ホルモン、例えば、フルタミド、ニルタミド
 (nilutamide) 、ピカルタミド、ロイプロリド、及びゴセレリン ; 並びにトロ
 キサシタピン (troxacitabine) (1 , 3 - ジオキソランヌクレオシドシト
 シンアナログ)) ; (iv) プロテインキナーゼインヒビター ; (v) 脂質キナーゼイン
 ヒビター ; (vi) アンチセンスオリゴヌクレオチド、特に、異常な細胞増殖に關与する
 シグナル伝達経路における遺伝子の発現を阻害するもの、例えば、PKC - 、 Ral f
 及び H - Ras ; (vii) リボザイム、例えば、VEGFインヒビター (例えば、AN
 GIOZYME (登録商標)) 及び (viii) ワクチン、例えば、遺伝子治療ワクチン
 、例えば、ALLOVECTIN (登録商標) 、 LEUVECTIN (登録商標) 、及び
 VAXID (登録商標) ; PROLEUKIN (登録商標) rIL - 2 ; トポイソメラー
 ゼ1インヒビター、例えば、LURTOTECAN (登録商標) ; ABARELIX (登
 録商標) rmRH ; (ix) 抗脈管形成剤 ; 及び (x) 上記のものの何れかの薬学的に許
 容可能な塩、酸及び誘導体である。

20

30

40

【 0035 】

本発明のヤヌスキナーゼ阻害剤と併用される薬剤として治療上の潜在性を有するヒト化
 モノクローナル抗体は、アダリムマブ、エタネルセプト、インフリキシマブ、アレムツズ
 マブ、アボリズマブ、アセリズマブ、アトリズマブ、バピネオズマブ、ベバシズマブ、ピ

50

バツズマブメルタンシン、カンツズマブメルタンシン、セデリズマブ、セルトリズマブペ
 ゴール、シドフシツズマブ、シドツズマブ、ダクリズマブ、エクリズマブ、エファリズマ
 ブ、エブラツズマブ、エルリズマブ、フェルビズマブ、フォントリズマブ、ゲムツズマブ
 オゾガミシン、イノツズマブオゾガミシン、イピリムマブ、ラベツズマブ、リンツズマブ
 、マツズマブ、メポリズマブ、モタビズマブ、モトビズマブ、ナタリズマブ、ニモツズマ
 ブ、ノロビズマブ、ヌバビズマブ、オクレリズマブ、オマリズマブ、パリビズマブ、パス
 コリズマブ、ペクフシツズマブ、ペクツズマブ、ベルツズマブ、ベキセリズマブ、ラリビ
 ズマブ、ラニビズマブ、レスリビズマブ、レスリズマブ、レシビズマブ、ロベリズマブ、
 ルプリズマブ、シプロツズマブ、シプリズマブ、ソソツズマブ、タカツズマブテトラキセ
 タン、タドシズマブ、タリズマブ、テフィバズマブ、トシリズマブ、トラリズマブ、トラ
 スツズマブ、ツコツズマブセルモロイキン、トクシツズマブ、ウマビズマブ、ウルトキサ
 ズマブ、ウテキヌマブ、ビシリズマブ、及びインターロイキン - 1 2 p 4 0 プロテイン
 を認識するように遺伝子的に改変された組換え排他的ヒト配列完全長 I g G₁ 抗体であ
 る抗インターロイキン - 1 2 (A B T - 8 7 4 / J 6 9 5 , Wyeth Research and Abbott
 Laboratories) を含む。

10

【 0 0 3 6 】

本願において使用される「プロドラッグ」なる用語は、親薬剤と比較して患者にそれほ
 ど効果的でなく腫瘍細胞にそれほど細胞傷害性でなく、酵素又は加水分解により活性化さ
 れ得るか又はより活性な親形態に変換され得る薬学的に活性な物質の前駆体又は誘導体を
 意味する。例えば、Wilman, "Prodrugs in Cancer Chemotherapy" Biochemical Society
 Transactions, 14, pp375-382, 615th Meeting Belfast(1986)及びStella等, "Prodrugs:
 A Chemical Approach to Targeted Drug Delivery", Directed Drug Delivery, Borchardt
 等(編), pp247-267, Humana Press(1985)を参照のこと。本発明のプロドラッグとしては
 、限定しないが、ホスフェート含有プロドラッグ、チオホスフェート含有プロドラッグ、
 スルフェート含有プロドラッグ、ペプチド含有プロドラッグ、D - アミノ酸修飾プロドラ
 ッグ、グリコシル化プロドラッグ、
 - ラクタム含有プロドラッグ、置換されていてもよいフェノキシアセトアミド含有プロドラッグ又は置換されていてもよいフェニルアセトア
 ミド含有プロドラッグ、より活性な細胞傷害性の遊離薬物に転換され得る5 - フルオロシ
 トシン及び他の5 - フルオロウリジンプロドラッグが挙げられる。本発明において使用さ
 れるプロドラッグ形態に誘導体化され得る細胞傷害性薬物の例としては、上述の化学療法
 剤が挙げられるが、これらに限定されない。

20

30

【 0 0 3 7 】

「リポソーム」とは、薬物(例えば、式Iの化合物及び場合によっては化学療法剤)を
 哺乳動物に送達するために有用な様々なタイプの脂質、リン脂質及び/又はサーファクタ
 ントからなる小胞体である。リポソームの成分は、通常、生体膜の脂質配置と同様に二層
 構造で配されている。

【 0 0 3 8 】

「パッケージ挿入物」なる用語は、効能、使用法、用量、投与、禁忌及び/又はかかる
 治療用製品の使用に関する注意についての情報を含む、治療用製品の市販パッケージに常
 套的に含まれる指示を意味するために使用される。

40

【 0 0 3 9 】

「キラル」なる用語は、鏡像対に重ね合わせできない特性を有する分子を意味する一方
 、 「アキラル」なる用語は、その鏡像対に重ね合わせ可能である分子を意味する。

【 0 0 4 0 】

「立体異性体」なる用語は、同一の化学的構成を有しているが、空間における原子又は
 基の配置に関しては異なっている化合物を意味する。

【 0 0 4 1 】

「ジアステレオマー」は、二以上のキラル中心を有し、その分子が互いの鏡像ではない
 立体異性体を意味する。ジアステレオマーは、異なった物理的特性、例えば融点、沸点、
 スペクトル特性、及び反応性を有している。ジアステレオマーの混合物は、例えば電気泳

50

動及びクロマトグラフィーのような高分解能分析手順下で分離しうる。

【0042】

「エナンチオマー」は互いに重ねることができない鏡像である化合物の二つの立体異性体を意味する。

【0043】

ここで使用される立体化学の定義及び慣習は一般にS. P. Parker編, McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; 及びEliel, E. 及びWilen, S., 「Stereochemistry of Organic Compounds」, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994に従う。多くの有機化合物は光学的に活性な形態で存在する、つまり、それらは直線偏光の面を回転させる能力を有している。光学的に活性な化合物を記述する場合、接頭辞D及びL、又はR及びSは、そのキラル中心の回りの分子の絶対配置を示すために使用される。接頭辞d及びl又は(+)及び(-)は化合物による直線偏光の回転の符号を示すために使用され、(-)又はlは化合物が左旋性であることを意味する。(+)又はdの接頭辞の化合物は右旋性である。所定の化学構造に対して、これらの立体異性体は、それらが互いに鏡像であることを除いて同一である。特定の立体異性体は、エナンチオマーとも称されることがあり、そのような異性体の混合物はしばしばエナンチオマー混合物と呼ばれる。エナンチオマーの50 : 50混合物はラセミ混合物又はラセミ体と呼ばれ、化学反応又はプロセスに立体選択又は立体特異性がなかった場合に生じうる。「ラセミ混合物」及び「ラセミ体」なる用語は、光学活性を欠いている2つのエナンチオマー種の等モル混合物を意味する。

10

20

【0044】

ここで使用される「薬学的に許容可能な塩」なる語句は、式Iの化合物の薬学的に許容可能な有機又は無機塩を意味する。例示的な塩には、限定されるものではないが、硫酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硝酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸ホスフェート、イソニコチン酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、酸シトレート、酒石酸塩、オレイン酸塩、タンニン酸塩、パントテン酸塩、酒石酸水素塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチシン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、糖酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、パモ酸塩(つまり、1, 1'-メチレン-ビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトエート))塩が含まれる。薬学的に許容可能な塩は、アセテートイオン、スクシネートイオン又は他の対イオンのような他の分子を含みうる。対イオンは親化合物上の電荷を安定化する任意の有機又は無機部分でありうる。更に、薬学的に許容可能な塩は、その構造中に一を越える荷電原子を有しうる。複数の荷電原子が薬学的に許容可能な塩の一部である場合は、複数の対イオンを有しうる。よって、薬学的に許容可能な塩は一又は複数の荷電原子及び/又は一又は複数の対イオンを有しうる。

30

【0045】

「溶媒和物」は一又は複数の溶媒分子と式Iの化合物の結合体又は複合体を意味する。溶媒和物を形成する溶媒の例には、限定されないが、水、イソプロパノール、エタノール、メタノール、DMSO、酢酸エチル、酢酸、及びエタノールアミンが含まれる。「水和物」なる用語は、溶媒分子が水である複合体を意味する。

40

【0046】

「保護基」又は「Pg」なる用語は、化合物の他の官能基を反応させながら特定の官能基をブロックし又は保護するためによく用いられる置換基を意味する。例えば、「アミノ保護基」は、化合物のアミノ官能基をブロックし又は保護するアミノ基に結合される置換基である。適切なアミノ保護基には、アセチル、トリフルオロアセチル、フタルイミド、t-ブトキシカルボニル(BOC)、ベンジルオキシカルボニル(CBZ)及び9-フルオレニルメチレンオキシカルボニル(Fmoc)が含まれる。同様に、「ヒドロキシ保護基」は、ヒドロキシ官能基をブロックし又は保護するヒドロキシ基の置換基を意味する。適切なヒドロキシ保護基にはアセチル、トリアルキシルシリル、ジアルキルフェニルシリル、

50

ベンゾイル、ベンジル、ベンジルオキシメチル、メチル、メトキシメチル、トリアリールメチル、及びテトラヒドロピラニルが含まれる。「カルボキシ保護基」はカルボキシ官能基をブロックし又は保護するカルボキシ基の置換基を意味する。一般的なカルボキシ保護基には、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$ 、シアノエチル、2 - (トリメチルシリル)エチル、2 - (トリメチルシリル)エトキシメチル、2 - (p - トルエンシルホニル)エチル、2 - (p - ニトロフェニルスルフェニル)エチル、2 - (ジフェニルホスフィノ) - エチル、ニトロエチル等が含まれる。保護基とその用途の一般的な記載については、T. W. Greene及びP. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3版, John Wiley & Sons, New York, 1999; 及びP. Kocienski, *Protecting Groups*, 3版, Verlag, 2003を参照のこと。

【0047】

「患者」なる用語はヒト患者及び動物患者を含む。「動物」なる用語は、コンパニオンアニマル(例えば、イヌ、ネコ及びウマ)、食料源動物、動物園動物、海洋動物、鳥及び他の類似の動物種を含む。

【0048】

「薬学的に許容可能な」なる語句は、物質又は組成物が、製剤を構成する他の成分、及び/又はそれで治療されている哺乳動物と、化学的に及び/又は毒物学的に適合性がなければならぬことを示している。

【0049】

「この発明の化合物」及び「本発明の化合物」及び「式Iの化合物」なる用語は、他に示されない限り、式Iの化合物及びその立体異性体、互変異性体、溶媒和物、代謝産物、塩(例えば、薬学的に許容可能な塩)及びプロドラッグを包含する。別の記載がなされない限り、ここに示された構造は、また、一又は複数の同位体的にリッチにされた原子の存在のみが異なる化合物を含むことを意味する。例えば、一又は複数の水素原子は、重水素又は三重水素で置換されているか、又は一又は複数の炭素原子が ^{13}C - 又は ^{14}C - リッチ化炭素によって置換されている式Iの化合物は、この発明の範囲内にある。

【0050】

ここで使用される「炎症性疾患」は、過剰な又は調節されない炎症反応が過剰な炎症性徴候、宿主組織損傷、又は組織機能の喪失に導く任意の疾病、疾患、又は症候群を意味する。「炎症性疾患」はまた白血球の流入及び/又は好中球走化性によって媒介される病理的状态を意味する。

【0051】

ここで使用される「炎症」は、傷害性薬剤と損傷した組織の双方を破壊し、希釈し、囲んできれいにする(隔離する)ように作用する、組織の損傷又は破壊によって誘発される局在化された保護反応を意味する。炎症には特に白血球の流入及び/又は好中球走化性が伴う。炎症は、病原性生物及びウイルスでの感染から、また外傷又は心筋梗塞又は卒中後の再灌流、外来性抗原への免疫応答、及び自己免疫応答のような非感染手段から生じうる。従って、式Iの化合物での治療に受け入れられる炎症性疾患は、特異的防御系の反応並びに非特異的防御系の反応に関連した疾患を包含する。

【0052】

「特異的防御系」は、特異的抗原の存在に反応する免疫系の成分を意味する。特異的防御系の反応から生じる炎症の例は、外来性抗原に対する古典的な応答、自己免疫疾患、及びT細胞によって媒介される遅発型過敏症反応を含む。慢性炎症性疾患、固形移植組織及び器官、例えば腎臓及び骨髄移植の拒絶、及び移植片対宿主病(GVHD)は特異的防御系の炎症反応の更なる例である。

【0053】

ここで使用される「非特異的防御系」なる用語は、免疫記憶が不可能な白血球(例えば顆粒球、及びマクロファージ)によって媒介される炎症性疾患を意味する。非特異的防御系の反応から少なくとも部分的に生じる炎症の例は、成人(急性)呼吸促迫症候群(ARDS)又は多臓器傷害症候群;再灌流傷害;急性糸球体腎炎;反応性関節炎;急性炎症性成分を伴う皮膚疾患;急性化膿性髄膜炎又は他の中枢神経系炎症疾患、例えば脳卒中;熱

10

20

30

40

50

傷；炎症性腸疾患；顆粒球輸血後症候群；及びサイトカイン誘発毒性を含む。

【0054】

ここで使用される「自己免疫疾患」は、組織傷害が、体自体の成分への体液又は細胞媒介性応答を伴う任意の疾患群を意味する。

【0055】

ここで使用される「アレルギー疾患」は、アレルギーから生じるあらゆる症状、組織損傷、又は組織機能の消失を意味する。ここで使用される「関節炎疾患」は、様々な病因に起因しうる関節の炎症性病巣によって特徴付けられる任意の疾患を意味する。ここで使用される「皮膚炎」は、様々な病因に起因しうる皮膚の炎症によって特徴付けられる皮膚疾患の大きなファミリーの任意のものを意味する。ここで使用される「移植片拒絶」は、移植された及び周りの組織の機能の消失、疼痛、腫脹、白血球増多、及び血小板減少によって特徴付けられる、器官又は細胞（例えば骨髄）のような移植された組織に対して生じる任意の免疫反応を意味する。本発明の治療方法は、炎症性細胞活性化に関連する疾患の治療方法を含む。

10

【0056】

「炎症性細胞活性化」は、増殖性細胞応答の刺激（限定しないが、サイトカイン、抗原又は自己抗体を含む）による誘発、可溶性メディエーター（限定しないが、サイトカイン、酸素ラジカル、酵素、プロスタノイド、又は血管作動性アミン）の生産、又は炎症性細胞（限定しないが、単球、マクロファージ、Tリンパ球、Bリンパ球、顆粒球（）、マスト細胞、樹状細胞、ランゲルハンス細胞、及び内皮細胞を含む）における新しい又は増加した数のメディエーター（限定しないが、主要組織適合抗原又は細胞接着分子を含む）の細胞表面発現を意味する。これらの細胞におけるこれらの表現型の一つ又は組合せの活性化が炎症性疾患の開始、永続化、又は増悪に寄与しうる。

20

【0057】

「NSAID」なる用語は、「非ステロイド性抗炎症性薬剤」に対するアクロニムであって、鎮痛、解熱（上昇した体温を低下させ、意識を損なうことなく痛みを軽減する）に対するもので、高用量では、抗炎症効果（炎症の低減）を持つ治療剤である。「非ステロイド」なる用語は、（他の効果を含む広い範囲のなかでも）類似のエイコサノイド抑制の抗炎症作用を有するステロイドからこれら薬剤を区別するために使用される。鎮痛薬として、NSAIDは、それらが非麻薬性である点で通常ではない。NSAIDはアスピリン、イブプロフェン、及びナプロキセンを含む。NSAIDは、通常、疼痛及び炎症が存在する急性又は慢性症状の治療に効能がある。NSAIDは次の症状の対症的軽減に一般的に効能がある：関節リウマチ、変形性関節症、炎症性関節症（例えば強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、ライター症候群、急性痛風、月経困難症、転移部骨痛、頭痛及び偏頭痛、術後疼痛、炎症及び組織傷害による軽度から中等度の疼痛、発熱、腸閉塞、及び腎臓痛。殆どのNSAIDは、シクロオキシゲナーゼ-1（COX-1）及びシクロオキシゲナーゼ-2（COX-2）アイソザイムの双方を阻害する酵素シクロオキシゲナーゼの非選択的阻害剤として作用する。シクロオキシゲナーゼは、（それ自体ホスホリパーゼA₂による細胞性リン脂質二重層から誘導された）アラキドン酸からのプロスタグランジン及びトロンボキサンの形成を触媒する。プロスタグランジンは（とりわけ）炎症過程におけるメッセンジャー分子として作用する。COX-2阻害剤は、セレコキシブ、エトリコキシブ、ルミラコキシブ、パレコキシブ、ロフェコキシブ、ロフェコキシブ、及びバルデコキシブを含む。

30

40

【0058】

「JAKキナーゼ」及び「ヤヌスキナーゼ」なる用語は、JAK1、JAK2、JAK3及びTYK2プロテインキナーゼを意味する。

【0059】

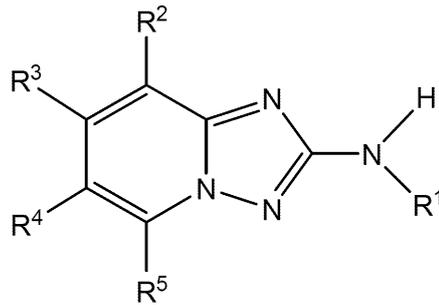
トリアゾロピリジンJAK阻害剤化合物

一実施態様では、JAKキナーゼの阻害に応答性である疾病、症状及び/又は疾患の治療に有用である式Iの化合物、及びその薬学的製剤が提供される。

50

【 0 0 6 0 】

他の実施態様は、式 I :



I

の化合物、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体又は薬学的に許容可能な塩を含み、ここで、

R^1 は、H、 $C(O)OR^a$ 、フェニル、 $C_1 - C_9$ ヘテロシクリル又は $C_1 - C_9$ ヘテロアリアルであり、ここで、該フェニル及びヘテロアリアルは、1 から 5 の R^6 で置換されているもよく；

R^2 は、フェニル、 $C_1 - C_9$ ヘテロアリアル又は $C_1 - C_9$ ヘテロシクリルであり、ここで、該フェニル、ヘテロアリアル及びヘテロシクリルは、1 から 5 の R^7 で置換されているもよく；

R^3 、 R^4 及び R^5 は、独立して H、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 OCH_3 、 CF_3 、F 又は Cl であり；

R^6 は、独立して H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $(C_0 - C_6$ アルキル) OR^a 、 $(C_0 - C_6$ アルキル) NR^aR^b 、ハロ、CN、 CF_3 、 $S(O)_{1-2}NR^aR^b$ 、 $C(O)R^a$ 、 $NR^aC(O)OR^b$ 、 $NR^aS(O)_{1-2}NR^b$ 、 $(C_0 - C_6$ アルキル) $C_1 - C_5$ ヘテロアリアル、 $(C_0 - C_6$ アルキル) $C_1 - C_5$ ヘテロシクリル、 $(C_0 - C_6$ アルキル) $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $(C_0 - C_6$ アルキル) $C_6 - C_9$ アリアル、 $(C_0 - C_6$ アルキル) $C(O)OR^a$ 、 $C(O)(C_0 - C_5$ アルキル) NR^aR^b 、 $C(O)(C_0 - C_5$ アルキル)($C_1 - C_5$ ヘテロシクリル)、 $C(O)NR^a(C_0 - C_5$ アルキル)($C_1 - C_5$ ヘテロシクリル)、 $C(O)NR^a(C_0 - C_5$ アルキル)($C_3 - C_6$ シクロアルキル)、 $C(O)NR^a(C_0 - C_5$ アルキル)($C_1 - C_5$ ヘテロアリアル)、 $C(O)NR^a(C_1 - C_5$ アルキル) NR^aR^b 又は $C(O)NR^a(C_0 - C_5$ アルキル)(C_6 アリアル)であり、ここで、上記アルキル、アルケニル及びアルキニルは、 OR^a 、 NR^cR^d 、オキソ及びハロから独立して選択される 1 から 5 の置換基で置換されているもよく、上記アリアル、ヘテロシクリル、ヘテロアリアル及びシクロアルキルは、 OR^a 、オキソ、ハロ、 CF_3 、 NR^cR^d 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $(C_0 - C_6$ アルキル) $C_1 - C_5$ ヘテロシクリル及び $C(O)(C_1 - C_4$ アルキル) から独立して選択される 1 から 5 の置換基で置換されているもよく；

R^7 は、独立して H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $(C_0 - C_6$ アルキル) OR^a 、 $(C_0 - C_6$ アルキル) NR^aR^b 、 $(C_0 - C_6$ アルキル)($C_6 - C_9$ アリアル)、ハロ、 $C(O)NR^aR^b$ 、 $NR^aC(O)R^b$ 、 $SO_2(C_1 - C_6$ アルキル)、 $SO_2NR^aR^b$ 、CN、 CF_3 、 CH_2CF_3 、ニトロ、 $S(O)(C_1 - C_6$ アルキル)、 $S(O)NR^aR^b$ 、 $NR^aS(O)_{1-2}R^b$ 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $(C_0 - C_6$ アルキル) $C_1 - C_5$ ヘテロアリアル、 $(C_0 - C_6$ アルキル) $C_1 - C_5$ ヘテロシクリル又は $(C_0 - C_6$ アルキル) $C_3 - C_6$ シクロアルキルであり、ここで、上記アルキル、アルケニル及びアルキニルは、オキソ、 NR^aR^b 、 OR^a 、及びハロから独立して選択される 1 から 5 の置換基で置換されているもよく、上記アリアル、ヘテロアリアル、ヘテロシクリル及びシクロアルキルは、

10

20

30

40

50

OR^a、ハロ、CF₃、NR^cR^d及びC₁-C₄アルキルから独立して選択される1から5の置換基で置換されていてもよく；あるいは

R^a及びR^bは、独立してH、OR^c、C(O)O(C₁-C₆アルキル)、C₁-C₆アルキル、C₆アリール又はC₃-C₆シクロアルキルであり、ここで、上記アルキル、アリール及びシクロアルキルは、C₁-C₄アルキル、(C₀-C₃アルキル)OR^c、オキソ、ハロ、NR^cR^d及びC₄-C₅ヘテロシクリルから独立して選択される1から5の置換基で置換されていてもよく；又は

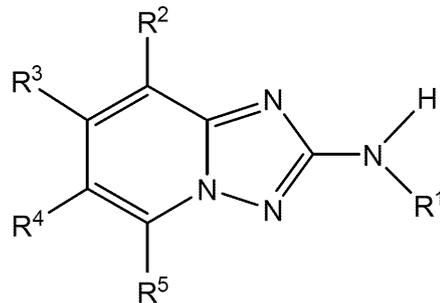
R^a及びR^bは、それらが結合する原子と共にC₁-C₅ヘテロシクリルを形成し；かつ

R^c及びR^dは、独立してH、C₁-C₃アルキル、C₃-C₆シクロアルキル又はフェニルであり、ここで、上記アルキル、シクロアルキル及びフェニルは、ハロ、CH₃OH又はNH₂、C(O)O(C₁-C₆アルキル)及びC(O)NH(C₁-C₆アルキル)から独立して選択される1から5の置換基で置換されていてもよい。

【0061】

【0061】

他の実施態様は、式I：



I

の化合物、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体又は薬学的に許容可能な塩を含み、ここで、

R¹は、H、C(O)OR^a、フェニル又はC₁-C₉ヘテロアリールであり、ここで該フェニル及びヘテロアリールは、1から6のR⁶によって置換されていてもよく；

R²は、フェニル、C₁-C₉ヘテロアリール又はC₁-C₉ヘテロシクリルであり、ここで、該フェニル、ヘテロアリール及びヘテロシクリルは、1から6のR⁷で置換されていてもよく；

R³、R⁴及びR⁵は、独立してH、CH₃、CH₂CH₃、CF₃、F又はClであり；

R⁶は、独立してH、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、(C₀-C₆アルキル)OR^a、(C₀-C₆アルキル)NR^aR^b、ハロ、CN、C₁-C₅ヘテロアリール、C₁-C₅ヘテロシクリル、C₃-C₆シクロアルキル、C₆-C₉アリール、C(O)OR^a、C(O)(C₀-C₅アルキル)NR^aR^b、C(O)(C₀-C₅アルキル)(C₁-C₅ヘテロシクリル)、C(O)NR^a(C₀-C₅アルキル)(C₁-C₅ヘテロシクリル)、C(O)NR^a(C₀-C₅アルキル)(C₃-C₆シクロアルキル)、C(O)NR^a(C₀-C₅アルキル)(C₁-C₅ヘテロアリール)、C(O)NR^a(C₁-C₅アルキル)NR^aR^b、C(O)NR^a(C₁-C₅アルキル)(C₆アリール)であり、ここで、上記アルキル、アルケニル及びアルキニルは、OR^a、NR^cR^d、オキソ及びハロから独立して選択される1から5の置換基で置換されていてもよく、上記アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール及びシクロアルキルは、OR^a、オキソ、ハロ、CF₃、NR^cR^d、C₁-C₄アルキル及びC(O)(C₁-C₄アルキル)から独立して選択される1から5の置換基で置換されていてもよく；

10

20

30

40

50

R^7 は、独立してH、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、($C_0 - C_6$ アルキル)OR^a、($C_0 - C_6$ アルキル)NR^aR^b、($C_0 - C_6$ アルキル)($C_6 - C_9$ アリール)、ハロ、C(O)NR^aR^b、NR^aC(O)R^b、SO₂($C_1 - C_6$ アルキル)、SO₂NR^aR^b、CN、ニトロであり、ここで、上記アルキル、アルケニル及びアルキニルは、オキソ及びハロから独立して選択される1から5の置換基で置換されていてもよく、上記アリールは、OR^a、ハロ、CF₃、NR^cR^d及び $C_1 - C_4$ アルキルから独立して選択される1から5の置換基で置換されていてもよく；

R^a 及び R^b は、独立してH、OR^c、C(O)O($C_1 - C_6$ アルキル)、 $C_1 - C_6$ アルキル、 C_6 アリール又は $C_3 - C_6$ シクロアルキルであり、ここで、上記アルキル、アリール及びシクロアルキルは、 $C_1 - C_4$ アルキル、($C_0 - C_3$ アルキル)OR^c、オキソ、ハロ、NR^cR^d及び $C_4 - C_5$ ヘテロシクリルから独立して選択される1から5の置換基で置換されていてもよく；又は

R^a 及び R^b は、それらが結合する原子と共に $C_1 - C_5$ ヘテロシクリルを形成し；かつ

R^c 及び R^d は、独立してH、 $C_1 - C_3$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル又はフェニルであり、ここで、上記アルキル、シクロアルキル及びフェニルは、ハロ、CH₃OH、NH₂、C(O)O($C_1 - C_6$ アルキル)及びC(O)NH($C_1 - C_6$ アルキル)から独立して選択される1から5の置換基で置換されていてもよい。

【0062】

一実施態様では、 R^1 はフェニル又は $C_1 - C_9$ ヘテロアリールであり、ここで、該フェニル及びヘテロアリールは1から5の R^6 で置換されていてもよい。

一実施態様では、 R^1 は、1から5の R^6 で置換されていてもよいフェニルである。

一実施態様では、 R^1 は、1から3の R^6 で置換されていてもよいフェニルである。

一実施態様では、 R^1 は、2の R^6 で置換されていてもよいフェニルである。

一実施態様では、 R^1 は、1の R^6 で置換されていてもよいフェニルである。

一実施態様では、 R^1 は、1から5の R^6 で置換されていてもよい $C_1 - C_9$ ヘテロアリールである。

【0063】

一実施態様では、 $C_1 - C_9$ ヘテロアリールは、ピリジニル、イミダゾリル、イミダゾピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、シンノリニル、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、イソインドリル、プテリジニル、プリニル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル又はフロピリジニルであり、その各々は1から5の R^6 で置換されていてもよい。

【0064】

一実施態様では、 R^1 は、1から4の R^6 で置換されていてもよいピリジニルである。

一実施態様では、 R^1 は、2の R^6 で置換されていてもよいピリジニルである。

一実施態様では、 R^1 は、1の R^6 で置換されていてもよいピリジニルである。

一実施態様では、 R^1 はHである。

一実施態様では、 R^1 はC(O)OR^aであり、ここで、 R^a は独立してH、OR^c、C(O)O($C_1 - C_6$ アルキル)、 $C_1 - C_6$ アルキル、 C_6 アリール又は $C_3 - C_6$ シクロアルキルであり、ここで、上記アルキル、アリール及びシクロアルキルは、 $C_1 - C_4$ アルキル、($C_0 - C_3$ アルキル)OR^c、オキソ、ハロ、NR^cR^d及び $C_4 - C_5$ ヘテロシクリルから独立して選択される1から5の置換基で置換されていてもよい。

【0065】

一実施態様では、 R^1 は、1から3の R^6 で置換されていてもよいフェニル又は $C_1 -$

10

20

30

40

50

C_9 ヘテロアリーールである。一例では、 R^1 は、1 から 3 の R^6 で置換されていてもよいフェニル、ピラゾリル、ベンズイミダゾリル又はピリジルである。一例では、 R^1 は、1 から 3 の R^6 で置換されていてもよいフェニル、ピラゾリル又はピリジルであり、ここで、 R^6 は、独立して $C_1 - C_6$ アルキル、 $(C_0 - C_6 \text{ アルキル})OR^a$ 、 $(C_0 - C_6 \text{ アルキル})NR^aR^b$ 、ハロ、 CF_3 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)(C_0 - C_5 \text{ アルキル})NR^aR^b$ 、 $C(O)(C_0 - C_5 \text{ アルキル})(C_1 - C_5 \text{ ヘテロシクリル})$ 、 $C(O)NR^a(C_0 - C_5 \text{ アルキル})(C_1 - C_5 \text{ ヘテロシクリル})$ 、 $C(O)NR^a(C_0 - C_5 \text{ アルキル})(C_3 - C_6 \text{ シクロアルキル})$ 、 $C(O)NR^a(C_0 - C_5 \text{ アルキル})(C_1 - C_5 \text{ ヘテロアリーール})$ 、 $C(O)NR^a(C_0 - C_5 \text{ アルキル})NR^aR^b$ 、 $C(O)NR^a(C_1 - C_5 \text{ アルキル})(C_6 \text{ アリーール})$ であり、上記アルキルは、 OR^a 、 NR^cR^d 、オキソ及びハロから独立して選択される 1 から 5 の置換基で置換されていてもよく、上記アリーール、ヘテロシクリル、ヘテロアリーール及びシクロアルキルは、 OR^a 、オキソ、ハロ、 CF_3 、 NR^cR^d 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $(C_0 - C_6 \text{ アルキル})C_1 - C_5$ ヘテロシクリル及び $C(O)(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ から独立して選択される 1 から 5 の置換基で置換されていてもよい。一例では、 R^1 は、1 の R^6 で置換されていてもよいフェニル、ピラゾリル又はピリジルであり、ここで、 R^6 は、独立して $C(O)OR^a$ 、 $C(O)(C_0 - C_5 \text{ アルキル})NR^aR^b$ 、 $C(O)(C_0 - C_5 \text{ アルキル})(C_1 - C_5 \text{ ヘテロシクリル})$ 、 $C(O)NR^a(C_0 - C_5 \text{ アルキル})(C_1 - C_5 \text{ ヘテロシクリル})$ 、 $C(O)NR^a(C_0 - C_5 \text{ アルキル})(C_3 - C_6 \text{ シクロアルキル})$ 、 $C(O)NR^a(C_0 - C_5 \text{ アルキル})(C_1 - C_5 \text{ ヘテロアリーール})$ 、 $C(O)NR^a(C_1 - C_5 \text{ アルキル})NR^aR^b$ 、 $C(O)NR^a(C_0 - C_5 \text{ アルキル})(C_6 \text{ アリーール})$ であり、上記アルキルは、 OR^a 、 NR^cR^d 、オキソ及びハロから独立して選択される 1 から 5 の置換基で置換されていてもよく、上記アリーール、ヘテロシクリル、ヘテロアリーール及びシクロアルキルは、 OR^a 、オキソ、ハロ、 CF_3 、 NR^cR^d 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $(C_0 - C_6 \text{ アルキル})C_1 - C_5$ ヘテロシクリル及び $C(O)(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ から独立して選択される 1 から 5 の置換基で置換されていてもよい。

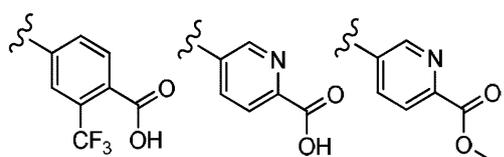
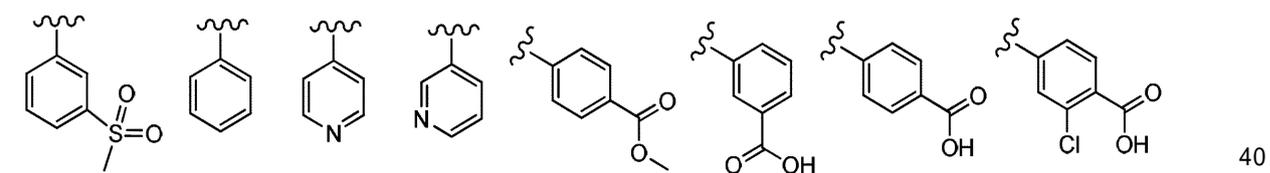
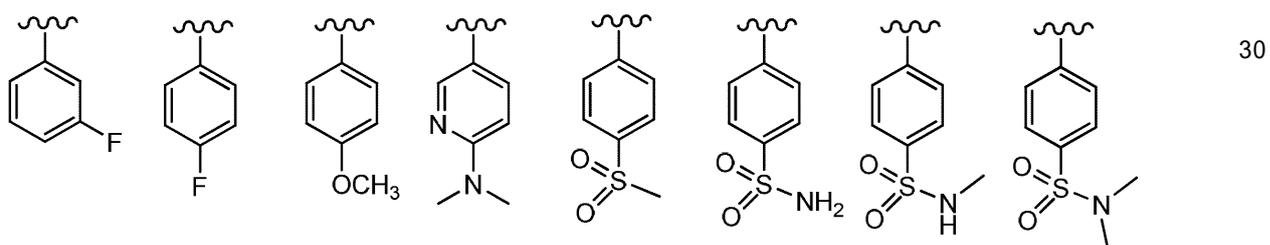
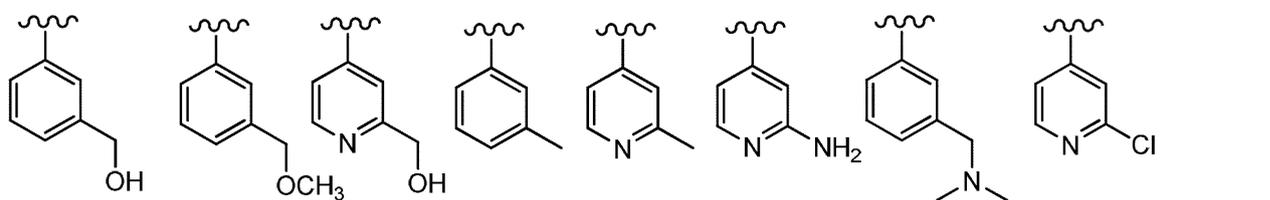
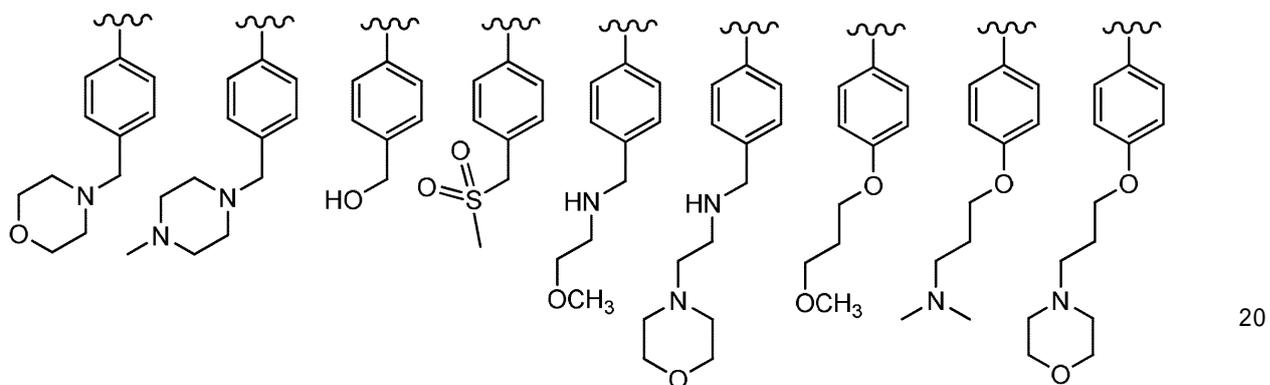
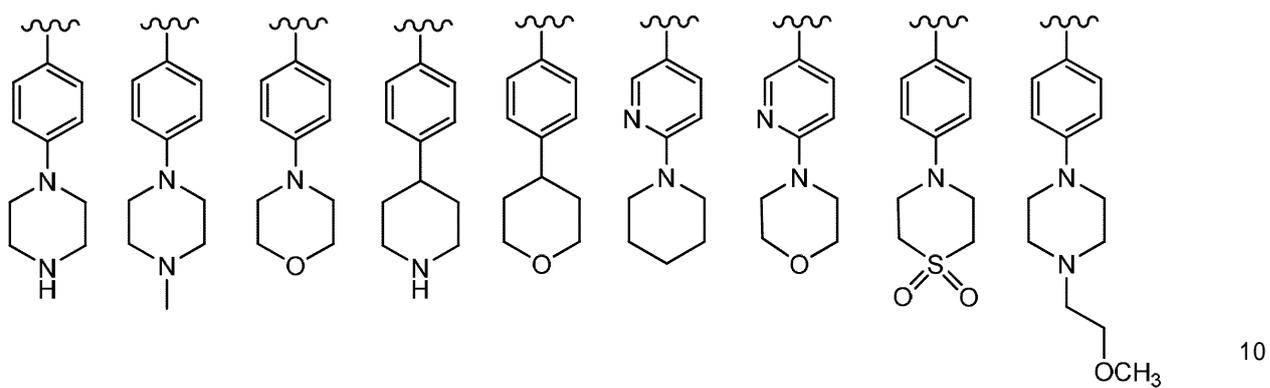
10

20

【0066】

一実施態様では、 R^1 は、1 から 3 の R^6 で置換されていてもよいフェニル又はピリジニルであり、ここで、 R^6 は、独立して $C_1 - C_3$ アルキル、 $(C_0 - C_6 \text{ アルキル})OR^a$ 、 $(C_0 - C_6 \text{ アルキル})NR^aR^b$ 、ハロ、 CF_3 、 $S(O)_{1-2}R^a$ 、 $S(O)_{1-2}NR^aR^b$ 、 $NR^aS(O)_{1-2}R^b$ 、 $(C_0 - C_5 \text{ アルキル})C_1 - C_5$ ヘテロシクリル又は $C(O)OR^a$ であり、ここで、上記アルキルは、 OR^a 、 NR^cR^d 、オキソ、 $S(O)_{1-2}R^a$ 、 $S(O)_{1-2}NR^aR^b$ 及びハロから独立して選択される 1 から 5 の置換基で置換されていてもよく、上記ヘテロシクリルは、 $(C_0 - C_5 \text{ アルキル})OR^a$ 、オキソ、ハロ、 CF_3 、 $(C_0 - C_5 \text{ アルキル})NR^cR^d$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル及び $C(O)R^c$ から独立して選択される 1 から 3 の置換基で置換されていてもよい。一例では、 R^1 は次のものから選択される：

30



ここで、波線は式 I への結合点を表す。

【 0 0 6 7 】

一実施態様では、 R^1 は、1 の R^6 で置換されていてもよいフェニル又はピリジニルであり、ここで、 R^6 は独立して $C(O)(C_0 - C_5 \text{ アルキル})NR^aR^b$ 、 $C(O)N$

10

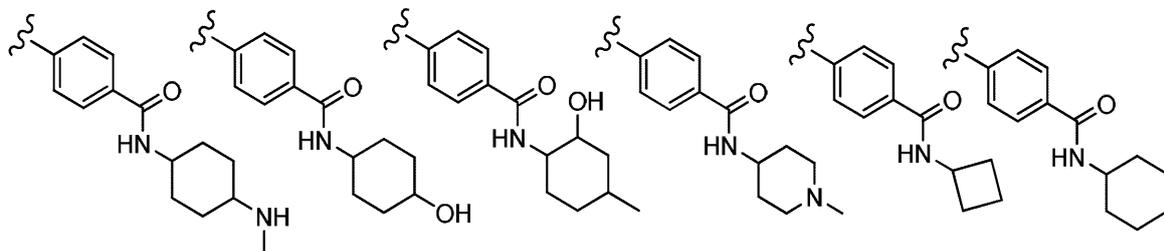
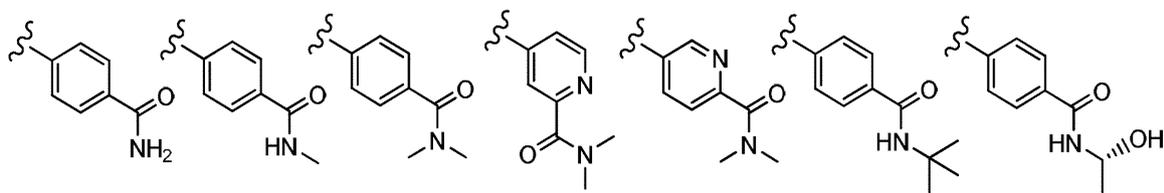
20

30

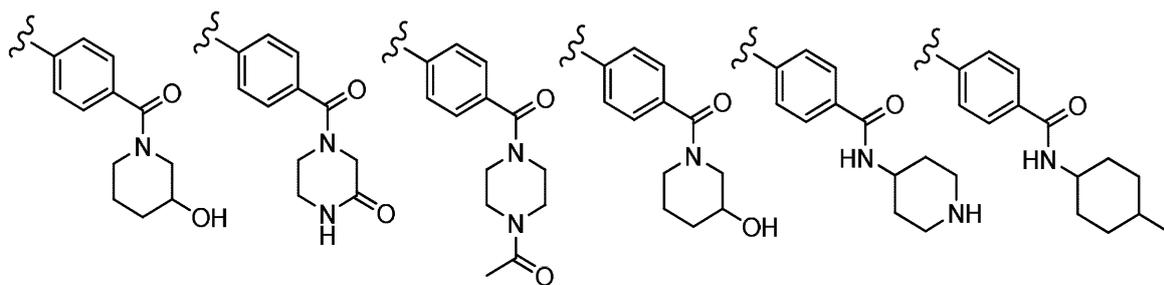
40

50

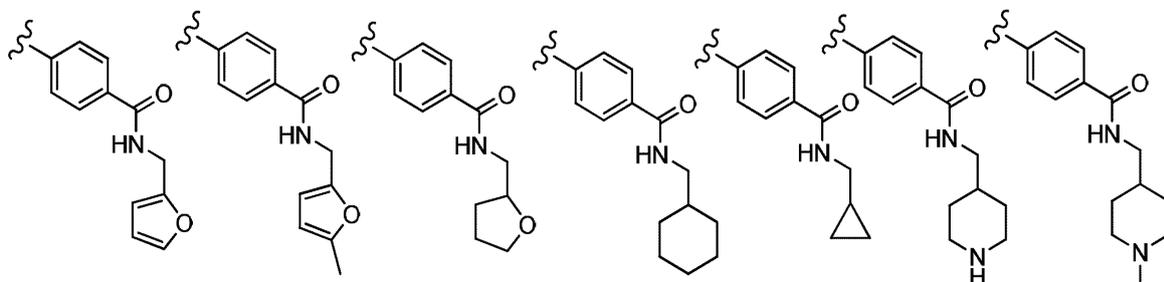
R^a ($C_0 - C_5$ アルキル) ($C_1 - C_5$ ヘテロシクリル)、 $C(O)NR^a$ ($C_0 - C_5$ アルキル) ($C_3 - C_6$ シクロアルキル)、 $C(O)NR^a$ ($C_0 - C_5$ アルキル) ($C_1 - C_5$ ヘテロアリール)、 $C(O)NR^a$ ($C_1 - C_5$ アルキル) $NR^a R^b$ 、 $C(O)NR^a$ ($C_0 - C_5$ アルキル) (C_6 アリール) であり、ここで、上記アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール及びシクロアルキルは、 OR^a 、オキソ、ハロ、 CF_3 、 $NR^c R^d$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、($C_0 - C_6$ アルキル) $C_1 - C_5$ ヘテロシクリル及び $C(O)$ ($C_1 - C_4$ アルキル) から独立して選択される 1 から 5 の置換基で置換されていてもよい。一例では、 R^1 は次のものから選択される：



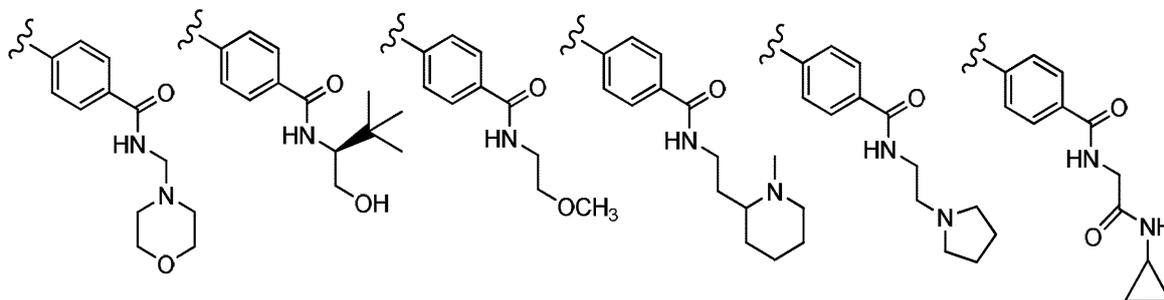
10



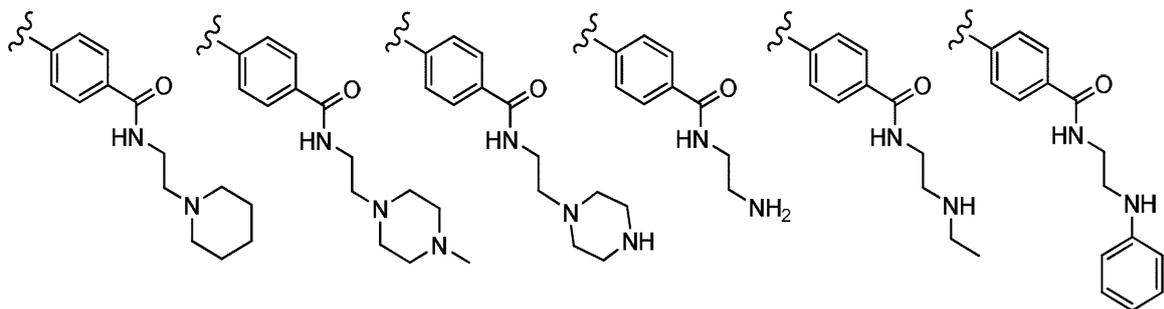
20

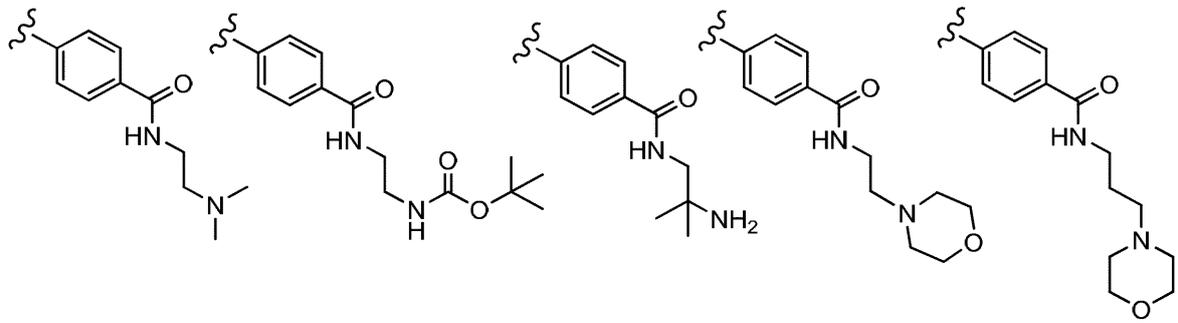


30

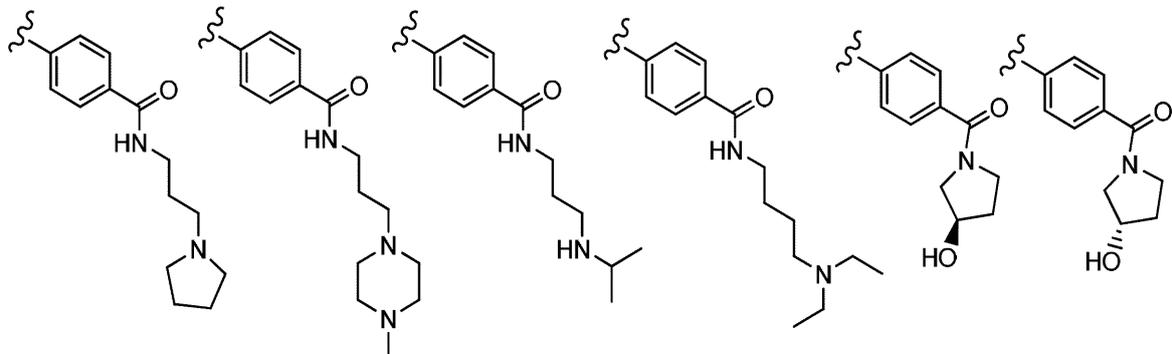


40

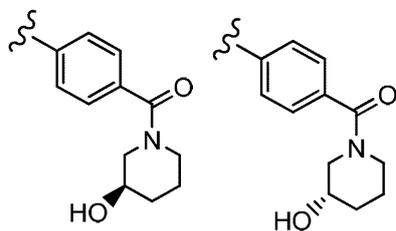




10



20



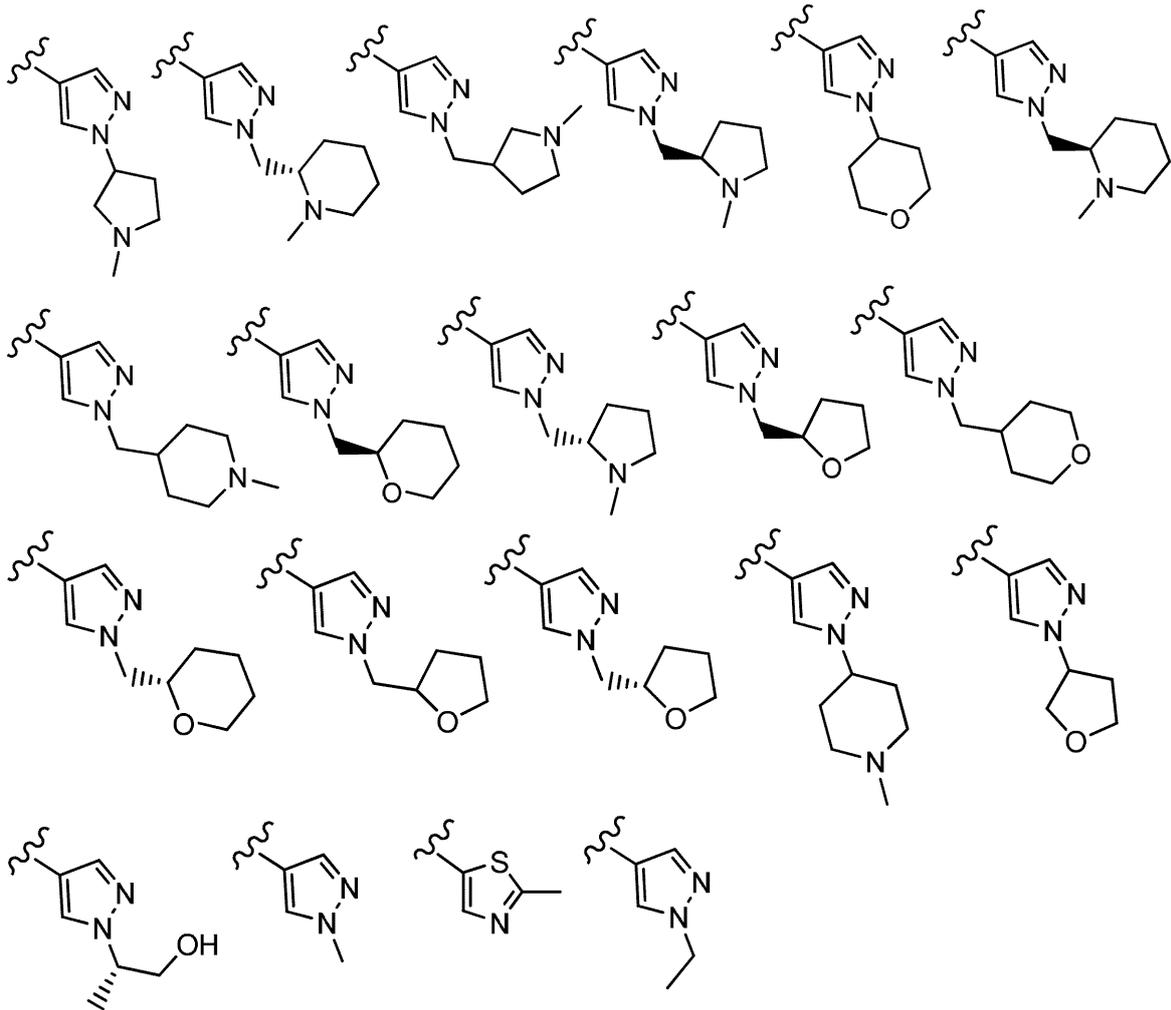
ここで、波線は式 I への結合点を表す。

【0068】

一実施態様では、 R^1 は、1 から 3 の R^6 で置換されていてもよい $C_1 - C_5$ ヘテロアリールである。一例では、 R^1 は、1 から 2 の R^6 で置換されていてもよいピラゾリル、オキサゾリル又はチアゾリルであり、ここで、 R^6 は $C_1 - C_6$ アルキル又は ($C_0 - C_6$ アルキル) $C_1 - C_5$ ヘテロシクリルであり、ここで、上記アルキルは、 OR^a 、 NR^cR^d 、オキソ及びハロから独立して選択される 1 から 5 の置換基で置換されていてもよく、上記ヘテロシクリルは、 OR^a 、オキソ、ハロ、 CF_3 、 NR^cR^d 、 $C_1 - C_4$ アルキル、($C_0 - C_6$ アルキル) $C_1 - C_5$ ヘテロシクリル及び $C(O)(C_1 - C_4$ アルキル) から独立して選択される 1 から 5 の置換基で置換されていてもよい。一例では、上記ヘテロシクリルはピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピペラジニル又はモルホリニルである。一例では、 R^1 は次のものから選択される：

30

40



10

20

ここで、波線は式 I への結合点を表す。

30

【0069】

一実施態様では、 R^1 は 1 から 5 の R^6 で置換されていてもよい $C_8 - C_9$ の二環式ヘテロシクリルである。一例では、 R^1 は、1 から 3 の R^6 で置換されていてもよいインドリニル又はイソインドリニルである。一例では、 R^1 は 3, 3 - ジメチルインドリン - 2 - オニル又は 3, 3 - ジメチルイソインドリン - 1 - オニルである。

一実施態様では、 R^1 は 1 から 5 の R^6 で置換されていてもよい $C_1 - C_5$ ヘテロシクリルである。一例では、 R^1 は、1 から 3 の R^6 で置換されていてもよいオキセタニルである。

【0070】

一実施態様では、 R^6 は、独立して H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $(C_0 - C_6$ アルキル) OR^a 、 $(C_0 - C_6$ アルキル) $NR^a R^b$ 、ハロ、CN、 CF_3 、 $S(O)_{1-2} NR^a R^b$ 、 $C(O)R^a$ 、 $NR^a C(O)OR^b$ 、 $NR^a S(O)_{1-2} NR^b$ 、 $(C_0 - C_6$ アルキル) $C_1 - C_5$ ヘテロアリール、 $(C_0 - C_6$ アルキル) $C_1 - C_5$ ヘテロシクリル、 $(C_0 - C_6$ アルキル) $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $(C_0 - C_6$ アルキル) $C_6 - C_9$ アリール、 $(C_0 - C_6$ アルキル) $C(O)OR^a$ 、 $C(O)(C_0 - C_5$ アルキル) $NR^a R^b$ 、 $C(O)(C_0 - C_5$ アルキル) $(C_1 - C_5$ ヘテロシクリル)、 $C(O)NR^a (C_0 - C_5$ アルキル) $(C_1 - C_5$ ヘテロシクリル)、 $C(O)NR^a (C_0 - C_5$ アルキル) $(C_3 - C_6$ シクロアルキル)、 $C(O)NR^a (C_0 - C_5$ アルキル) $(C_1 - C_5$ ヘテロアリール)、 $C(O)NR^a (C_1 - C_5$ アルキル) $NR^a R^b$ 又は $C(O)NR^a (C_1 - C_5$ ア

40

50

ルキル) (C₆ アリール) であり、ここで、上記アルキル、アルケニル及びアルキニルは、OR^a、NR^cR^d、オキソ及びハロから独立して選択される1から5の置換基で置換されていてもよく、上記アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール及びシクロアルキルは、OR^a、オキソ、ハロ、CF₃、NR^cR^d、C₁-C₄アルキル、(C₀-C₆アルキル)C₁-C₅ヘテロシクリル及びC(O)(C₁-C₄アルキル)から独立して選択される1から5の置換基で置換されていてもよい。

【0071】

一実施態様では、R⁶は独立してC₁-C₆アルキル、(C₀-C₆アルキル)OR^a、(C₀-C₆アルキル)NR^aR^b、ハロ、CN、C₁-C₅ヘテロアリール、C₄-C₅ヘテロシクリル、C₃-C₆シクロアルキル、C₆アリール、C(O)OR^a、C(O)(C₀-C₅アルキル)NR^aR^b、C(O)(C₀-C₅アルキル)(C₁-C₅ヘテロシクリル)、C(O)NR^a(C₀-C₅アルキル)(C₁-C₅ヘテロシクリル)、C(O)NR^a(C₀-C₅アルキル)(C₃-C₆シクロアルキル)、C(O)NR^a(C₀-C₅アルキル)(C₁-C₅ヘテロアリール)、C(O)NR^a(C₁-C₅アルキル)NR^aR^b、C(O)NR^a(C₁-C₅アルキル)(C₆アリール)であり、ここで、上記アルキルは、OR^a、NR^cR^d、オキソ及びハロから独立して選択される1から5の置換基で置換されていてもよく、上記アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール及びシクロアルキルは、OR^a、オキソ、ハロ、CF₃、NR^cR^d、C₁-C₄アルキル及びC(O)(C₁-C₄アルキル)から独立して選択される1から5の置換基で置換されていてもよい。

【0072】

一実施態様では、R⁶は、OH、オキソ、ハロ、CF₃、NR^cR^d、C₁-C₄アルキル及びC(O)(C₁-C₄アルキル)から独立して選択される1から5の置換基で置換されていてもよいC₄-C₅ヘテロシクリルである。

一実施態様では、ヘテロシクリルは、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフエニル、1,1-ジオキソテトラヒドロチオフエニル、ピペリジニル(piperidinyl)、ピペリジニル(piperizinyl)、テトラヒドロピラニル、チアニル、モルホリニル、ピリジジニル又はヘキサヒドロピリミジニルである。

一実施態様では、ヘテロシクリルは、ピペリジニル(piperidinyl)、ピペリジニル(piperizinyl)又はモルホリニルである。

【0073】

一実施態様では、R⁶は(C₀-C₆アルキル)OR^a又は(C₀-C₆アルキル)NR^aR^bである。

一実施態様では、R⁶は(C₀-C₃アルキル)OR^a又は(C₀-C₃アルキル)NR^aR^bである。

一実施態様では、R⁶はハロである。

一実施態様では、R⁶はF又はClである。

一実施態様では、R⁶はS(O)₁₋₂NR^aR^bである。一例では、R⁶はS(O)₂NH₂である。

一実施態様では、R⁶はNR^aC(O)R^bである。一例では、R⁶はNHCOCH₃である。

【0074】

一実施態様では、R⁶は、C(O)NR^a(C₀-C₅アルキル)(C₁-C₅ヘテロシクリル)、C(O)NR^a(C₀-C₅アルキル)(C₃-C₆シクロアルキル)、C(O)NR^a(C₀-C₅アルキル)(C₁-C₅ヘテロアリール)、C(O)NR^a(C₁-C₅アルキル)NR^aR^b、C(O)NR^a(C₁-C₅アルキル)(C₆アリール)であり、ここで、上記アルキルは、OR^a、NR^cR^d、オキソ及びハロから独立して選択される1から5の置換基で置換されていてもよく、上記アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール及びシクロアルキルは、OR^a、オキソ、ハロ、CF₃、NR^cR^d、C₁-C₄アルキル及びC(O)(C₁-C₄アルキル)から独立して選択される1から

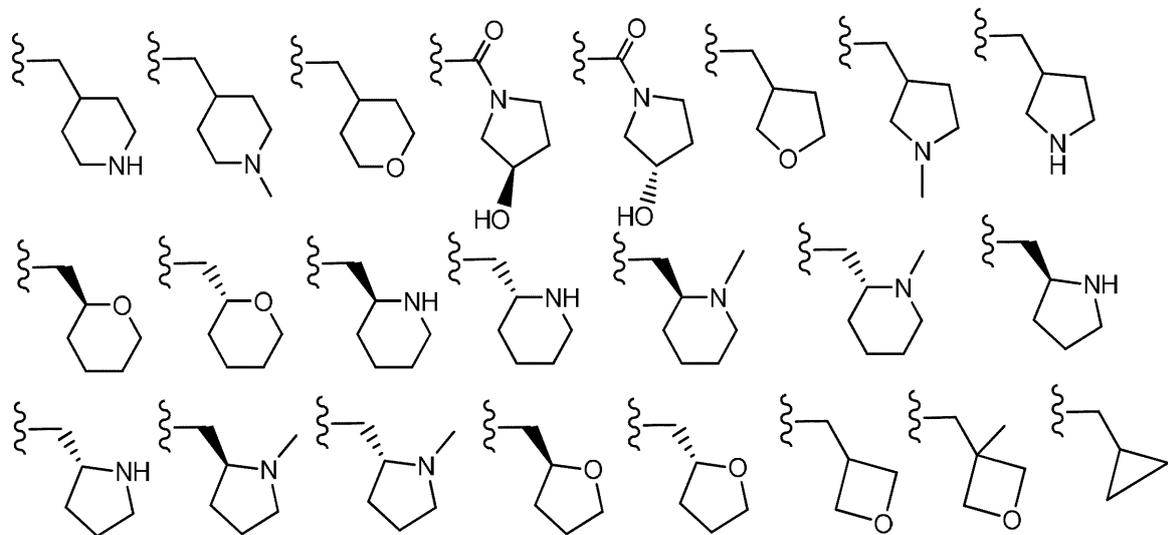
5の置換基で置換されていてもよい。

【0075】

一実施態様では、 R^6 は、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)(C_0 - C_5 \text{アルキル})NR^aR^b$ 又は $C(O)(C_0 - C_5 \text{アルキル})(C_1 - C_5 \text{ヘテロシクリル})$ であり、ここで、上記アルキルは、 OR^a 、 NR^cR^d 、オキソ及びハロから独立して選択される1から5の置換基で置換されていてもよく、上記アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール及びシクロアルキルは、 OR^a 、オキソ、ハロ、 CF_3 、 NR^cR^d 、 $C_1 - C_4$ アルキル及び $C(O)(C_1 - C_4 \text{アルキル})$ から独立して選択される1から5の置換基で置換されていてもよい。

【0076】

一実施態様では、 R^6 は独立して $C_1 - C_6$ アルキル、 $(C_0 - C_6 \text{アルキル})NR^aR^b$ 、 $(C_0 - C_6 \text{アルキル})C_1 - C_5$ ヘテロシクリル、 $(C_0 - C_6 \text{アルキル})C_3 - C_6$ シクロアルキル、又は $C(O)(C_0 - C_5 \text{アルキル})(C_1 - C_5 \text{ヘテロシクリル})$ であり、ここで、上記アルキルは、 OR^a 、 NR^cR^d 、オキソ及びハロから独立して選択される1から5の置換基で置換されていてもよく、上記ヘテロシクリル及びシクロアルキルは、 OR^a 、オキソ、ハロ、 CF_3 、 NR^cR^d 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $(C_0 - C_6 \text{アルキル})C_1 - C_5$ ヘテロシクリル及び $C(O)(C_1 - C_4 \text{アルキル})$ から独立して選択される1から5の置換基で置換されていてもよい。一例では、 R^6 は次のものから選択される：



ここで、波線は式Iへの結合点を表す。

【0077】

一実施態様では、 R^6 は、 OR^a 、ハロ、 CF_3 、 NR^cR^d 及び $C_1 - C_4$ アルキルから独立して選択される1から5の置換基で置換されていてもよい($C_0 - C_6$ アルキル) $C_1 - C_5$ ヘテロアリールである。一例では、 R^7 は、 OR^a 、ハロ、 CF_3 、 NR^cR^d 及び $C_1 - C_4$ アルキルから独立して選択される1から5の置換基で置換されていてもよいピリジニルである。

【0078】

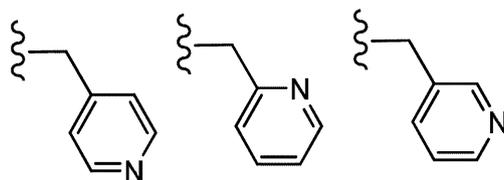
一実施態様では、 R^6 は次のものから選択される：

10

20

30

40



ここで、波線は式 I への結合点を表す。

【0079】

- 実施態様では、 R^3 、 R^4 及び R^5 は独立して H、 CH_3 、 CF_3 又は F である。
- 実施態様では、 R^3 、 R^4 及び R^5 は独立して H 又は F である。
- 実施態様では、 R^3 、 R^4 及び R^5 は H である。
- 実施態様では、 R^3 は OCH_3 である。

10

【0080】

—実施態様では、 R^2 はフェニル、 $C_1 - C_9$ ヘテロアリール又は $C_3 - C_5$ ヘテロシクリルであり、ここで、該フェニル、ヘテロアリール及びヘテロシクリルは、1 から 5 の R^7 で置換されていてもよい。

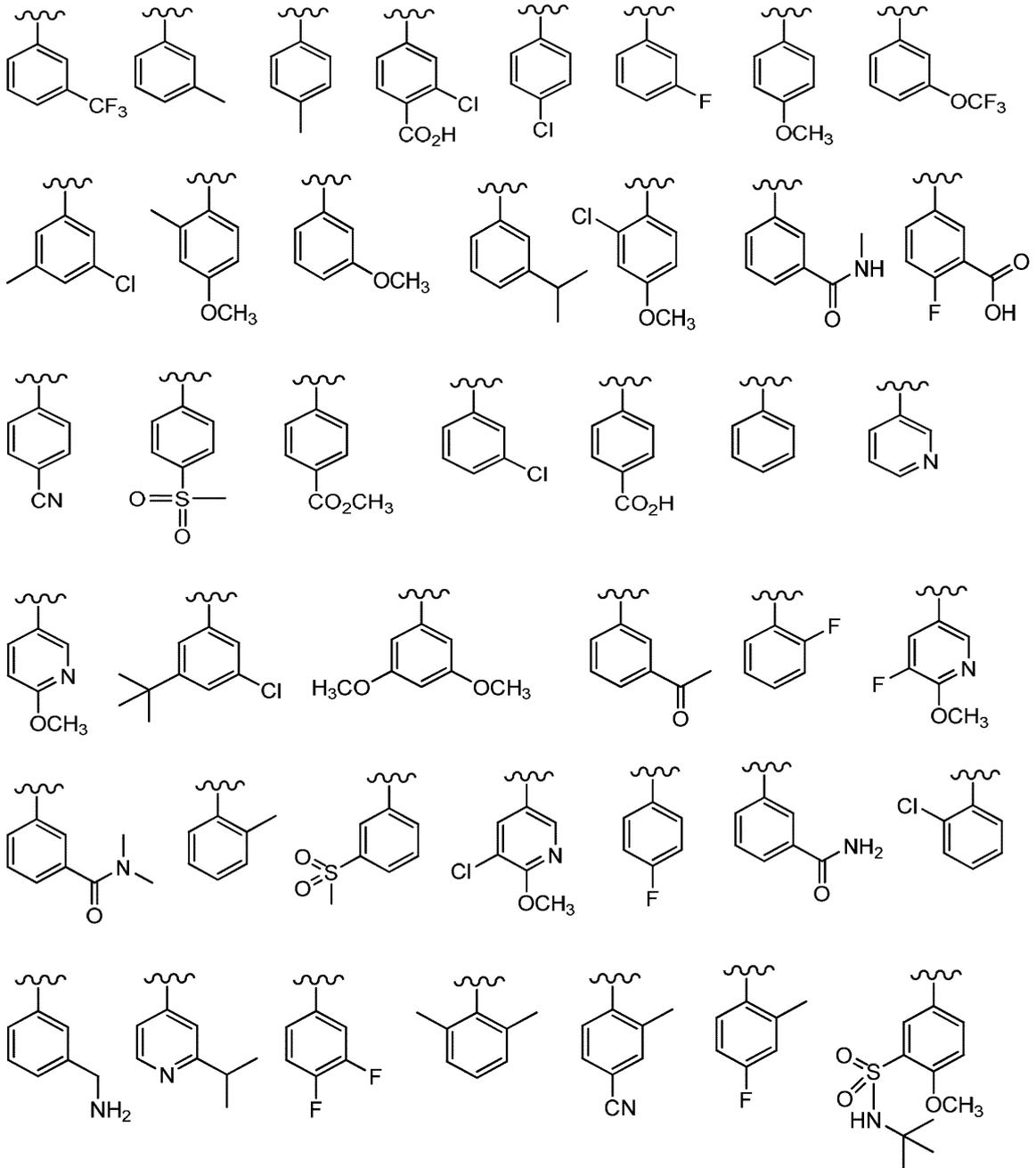
—実施態様では、 R^2 は、1 から 5 の R^7 で置換されていてもよいフェニルである。

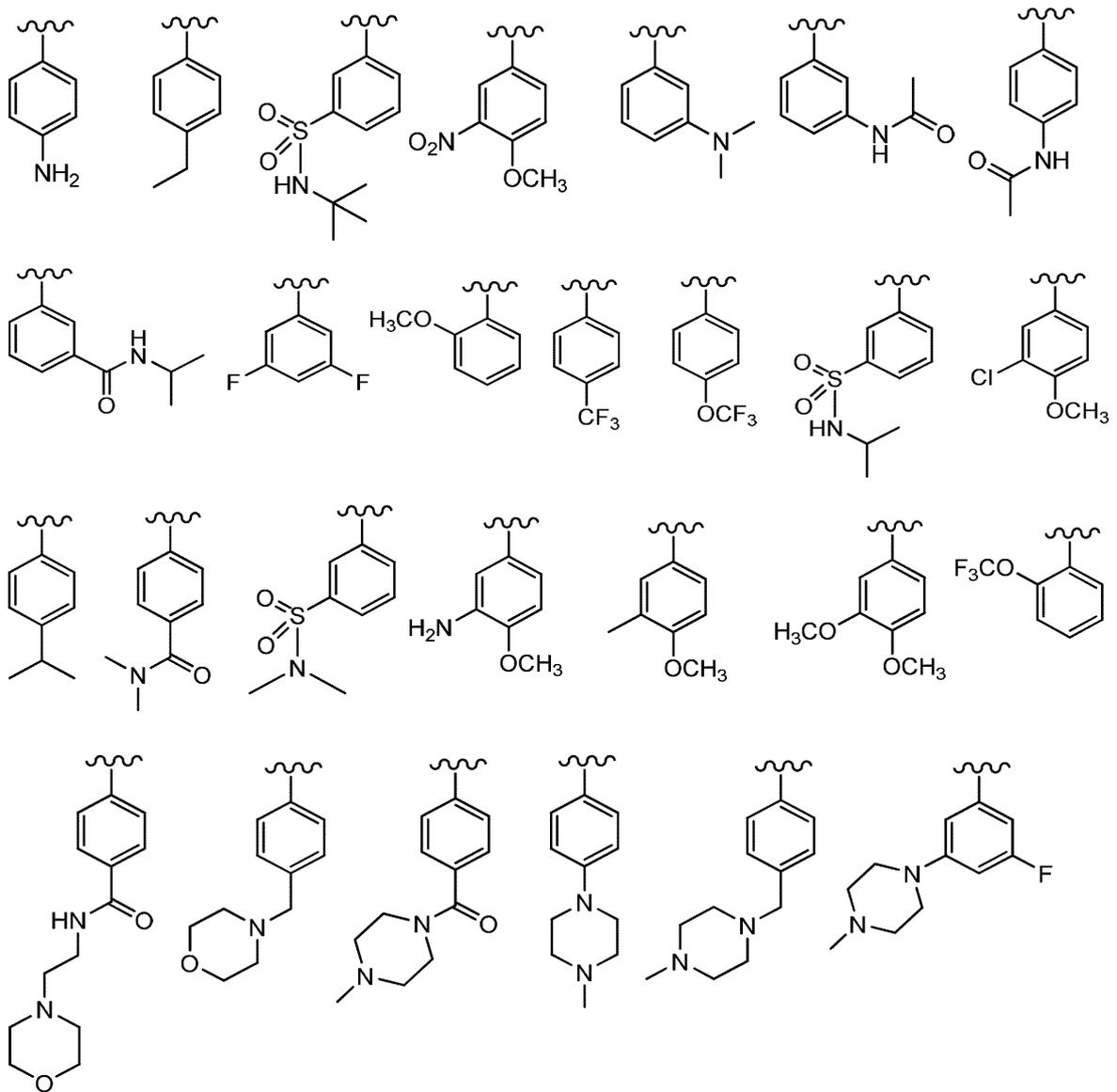
—実施態様では、 R^2 は、1 から 3 の R^7 で置換されていてもよいフェニルである。

—実施態様では、 R^2 は、2 の R^7 で置換されていてもよいフェニルである。

20

—実施態様では、 R^2 は、2 の R^7 で置換されていてもよいフェニル又はピリジニルであり、ここで、 R^7 は独立して $C_1 - C_6$ アルキル、 OCF_3 、 OCH_3 、 NH_2 、 NO_2 、 CH_2NH_2 、F、Cl、 $C(O)NR^aR^b$ 、 $NR^aC(O)R^b$ 、 $SO_2(C_1 - C_3$ アルキル)、 $SO_2NR^aR^b$ 、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、($C_0 - C_6$ アルキル) $C_1 - C_5$ ヘテロシクリル、 $C(O)(C_0 - C_6$ アルキル) $C_1 - C_5$ ヘテロシクリル又は $C(O)NR^a(C_0 - C_6$ アルキル) $C_1 - C_5$ ヘテロシクリルであり、ここで、上記ヘテロシクリルは $C_1 - C_4$ アルキルによって置換されていてもよい。一例では、 R^2 は





から選択され、ここで、波線は式 I への結合点を表す。

【0081】

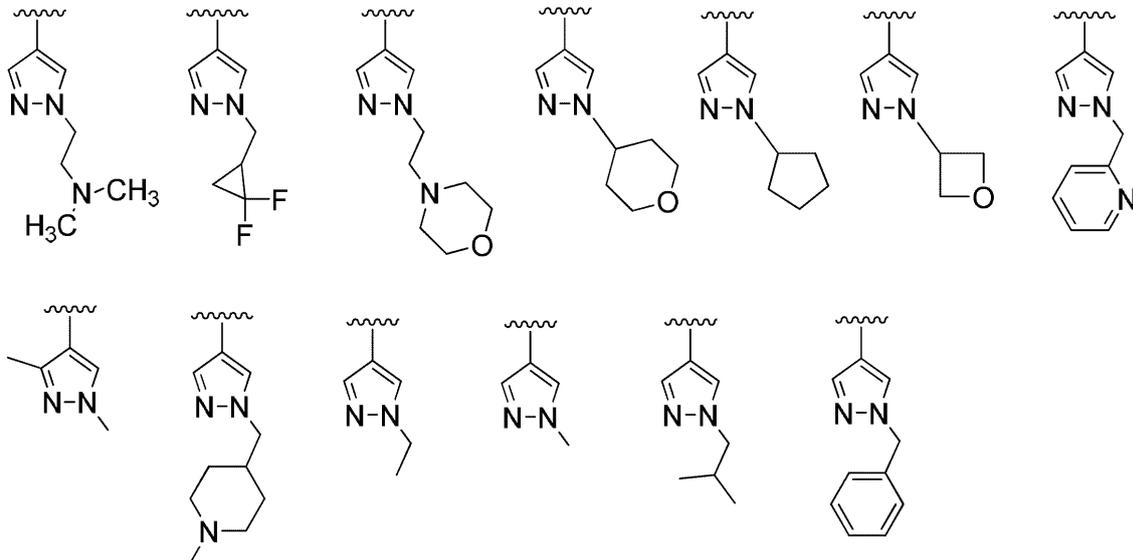
一実施態様では、 R^2 は、1 又は 2 の R^7 で置換されていてもよいピラゾリルであり、ここで、 R^7 は独立して R^7 は独立して $C_1 - C_6$ アルキル、($C_0 - C_6$ アルキル) OR^a 、($C_0 - C_6$ アルキル) $NR^a R^b$ 、($C_0 - C_6$ アルキル) ($C_6 - C_9$ アリール)、ハロ、($C_0 - C_6$ アルキル) $C_1 - C_5$ ヘテロアリールであり、($C_0 - C_6$ アルキル) $C_1 - C_5$ ヘテロシクリル又は ($C_0 - C_6$ アルキル) $C_3 - C_6$ シクロアルキルであり、ここで、上記アルキルは、オキソ、 $NR^a R^b$ 、 OR^a 、及びハロから独立して選択される 1 から 5 の置換基で置換されていてもよく、上記アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル及びシクロアルキルは、 OR^a 、ハロ、 CF_3 、 $NR^c R^d$ 及び $C_1 - C_4$ アルキルから独立して選択される 1 から 5 の置換基で置換されていてもよい。一例では、 R^2 は

10

20

30

40



10

から選択され、ここで、波線は式 I への結合点を表す。

【0082】

一実施態様では、 R^2 は 1 の R^7 で置換されていてもよいフェニルである。

一実施態様では、 R^7 は独立して $C_1 - C_6$ アルキル、($C_0 - C_6$ アルキル) OR^a 、($C_0 - C_6$ アルキル) $NR^a R^b$ 、($C_0 - C_6$ アルキル) ($C_6 - C_9$ アリール)、ハロ、 $C(O)NR^a R^b$ 、 $NR^a C(O)R^b$ 、 $SO_2(C_1 - C_6$ アルキル)、 $SO_2 NR^a R^b$ 、 CN 、ニトロであり、ここで、上記アルキルは、オキソ及びハロから独立して選択される 1 から 5 の置換基で置換されていてもよく、上記及び上記アリールは、 OR^a 、ハロ、 CF_3 、 $NR^c R^d$ 及び $C_1 - C_4$ アルキルから独立して選択される 1 から 5 の置換基で置換されていてもよい。

20

【0083】

一実施態様では、 R^7 は独立して $C_1 - C_4$ アルキル、($C_0 - C_6$ アルキル) OR^a 、($C_0 - C_6$ アルキル) $NR^a R^b$ 、ハロ、 $NR^a C(O)R^b$ 、 $SO_2(C_1 - C_6$ アルキル)、 $SO_2 NR^a R^b$ 、 CN 又はニトロである。

30

一実施態様では、 R^7 は独立して $C_3 - C_6$ シクロアルキルである。

一実施態様では、 R^7 は、独立して NH_2 、 OCH_3 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 NO_2 、 OCF_3 、 $S(O)_2 N(CH_3)_2$ 、 $S(O)_2 NH(CH(CH_3)_2)$ 、 $S(O)_2 NH(C(CH_3)_3)$ 、 CN 、 CF_3 、 F 、 Cl 、 $NHC(O)CH_3$ 又は $S(O)_2 CH_3$ である。

【0084】

一実施態様では、 R^7 は、独立して NH_2 、 OCH_3 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 NO_2 、 OCF_3 、 $S(O)_2 N(CH_3)_2$ 、 $S(O)_2 NH(CH(CH_3)_2)$ 、 $S(O)_2 NH(C(CH_3)_3)$ 、 CN 、 CF_3 、 F 、 Cl 、 $NHC(O)CH_3$ 、 $S(O)_2 CH_3$ 、 CO_2H 、 $S(O)CH_3$ 、シクロペンチル、1-ヒドロキシエチル、1-アミノエチル又は CH_2CF_3 である。

40

【0085】

一実施態様では、 R^2 は、1 から 5 の R^7 によって置換されていてもよい $C_1 - C_9$ ヘテロアリールである。

一実施態様では、 $C_1 - C_9$ ヘテロアリールは、ピリジニル、イミダゾリル、イミダゾピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、シンノリニル、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、イソインドリル、プテリジニル、プリニル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、

50

チアジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、及びフロピリジニルであり、その各々が、1から5のR⁷で置換されていてもよい。

【0086】

一実施態様では、R²は、1から5のR⁷で置換されていてもよいピリジニル又はピラゾリルである。

一実施態様では、R²は、1から3のR⁷で置換されていてもよいピリジニル又はピラゾリルである。

一実施態様では、R²は、1のR⁷で置換されていてもよいピリジニル又はピラゾリルである。

10

【0087】

一実施態様では、R⁷は独立してCH₃、CH₂(フェニル)、CH₂CH(CH₃)₂、又はCF₃である。

一実施態様では、R²は、1から5のR⁷で置換されていてもよいC₃-C₅ヘテロシクリルである。

一実施態様では、R²は、1から5のR⁷で置換されていてもよいピペリジニル、モルホリニル又はピペリジニルである。

一実施態様では、R²は、1から3のR⁷で置換されていてもよいピペリジニル、モルホリニル又はピペリジニルである。

20

一実施態様では、R²は、2のR⁷で置換されていてもよいピペリジニル、モルホリニル又はピペリジニルである。

一実施態様では、R²は、1のR⁷で置換されていてもよいピペリジニル、モルホリニル又はピペリジニルである。

【0088】

一実施態様では、R⁷は独立してCH₃、CH₂CH₃、OH又はOCH₃である。

一実施態様では、R¹は1から5のR⁶で置換されていてもよいフェニルであり；R²は1から5のR⁷で置換されていてもよいフェニルである。

一実施態様では、R¹は1から5のR⁶で置換されていてもよいフェニルであり；R²は1から5のR⁷で置換されていてもよいヘテロシクリルである。

30

一実施態様では、ヘテロシクリルはピペリジニル、モルホリニル又はピペリジニルである。

【0089】

一実施態様では、R¹は1から4のR⁶で置換されていてもよいピリジニルであり；R²は1から5のR⁷で置換されていてもよいフェニルである。

一実施態様では、R¹は1から4のR⁶で置換されていてもよいピリジニルであり；R²は1から5のR⁷で置換されていてもよいヘテロシクリルである。

一実施態様では、ヘテロシクリルはピペリジニル、モルホリニル又はピペリジニルである。

【0090】

一実施態様では、R¹は1から5のR⁶で置換されていてもよいフェニルであり；R²は1から4のR⁷で置換されていてもよいピリジニルである。

一実施態様では、R¹は1から4のR⁶で置換されていてもよいピリジニルであり；R²は1から4のR⁷で置換されていてもよいピリジニルである。

40

【0091】

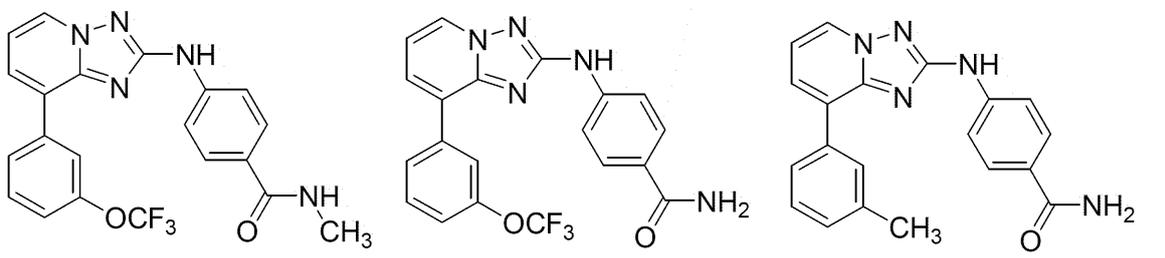
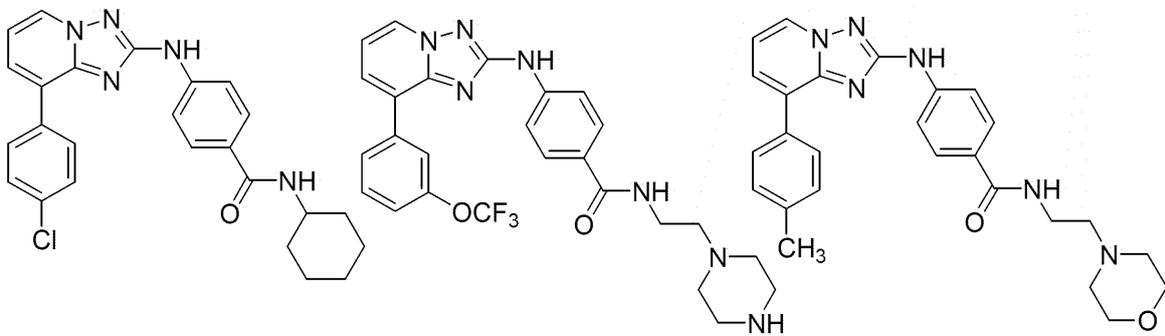
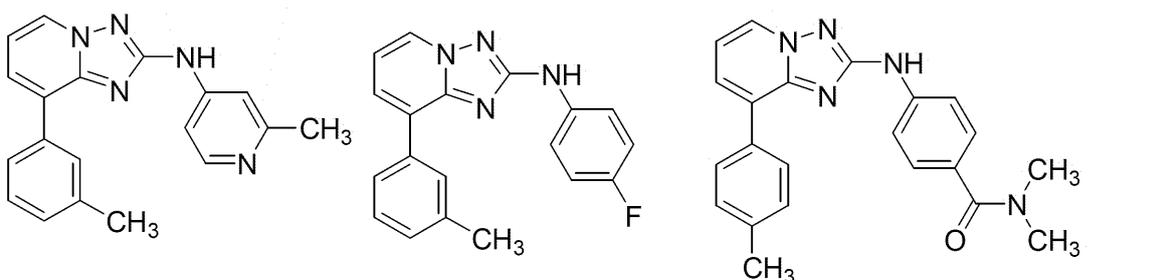
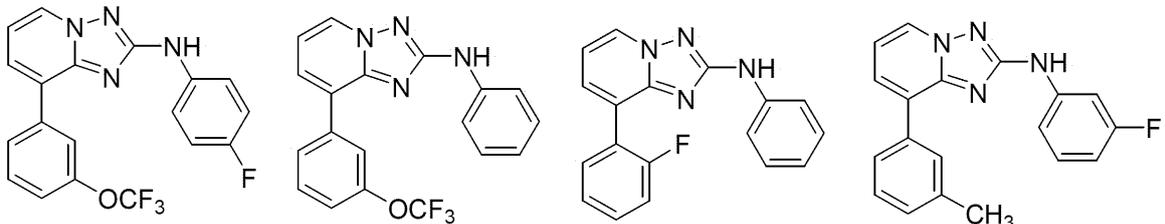
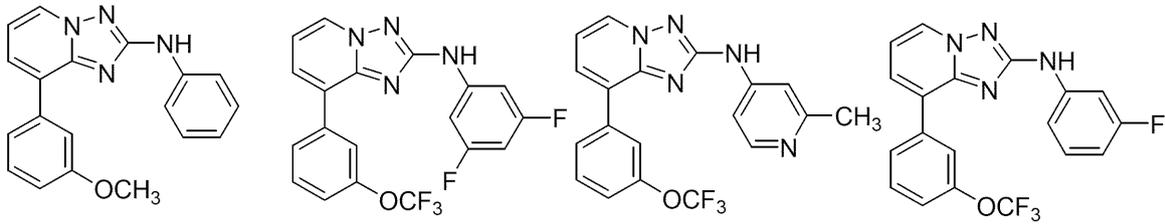
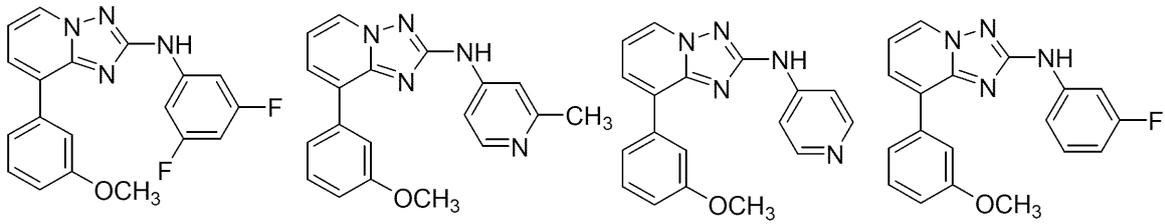
一実施態様では、R¹は、1から3のR⁶で置換されていてもよいフェニル又はピリジニルであり、ここで、R⁶は独立してC₁-C₃アルキル、ハロ、CF₃又はC(O)OR^aであり、R²は、2のR⁷で置換されていてもよいフェニル又はピリジニルであり、ここで、R⁷は独立してC₁-C₆アルキル、OCF₃、OCH₃、NH₂、CH₂NH₂、F、Cl、C(O)NR^aR^b、NR^aC(O)R^b、SO₂(C₁-C₃アルキル

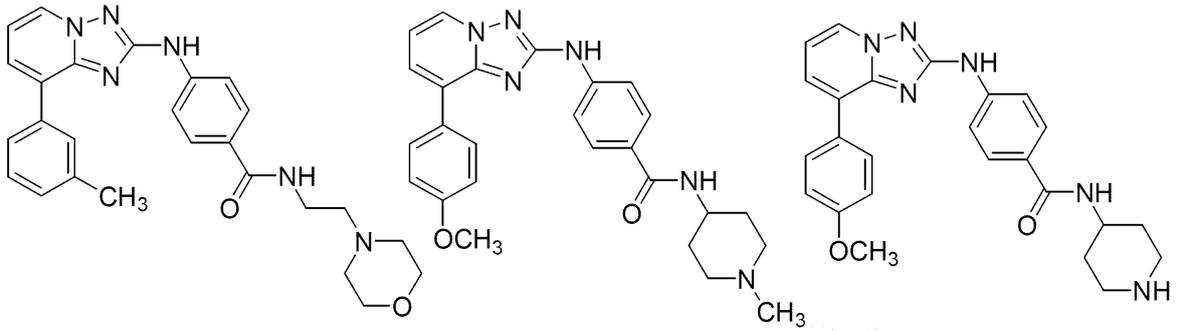
50

)、SO₂NR^aR^b、CN、CF₃、OCF₃、C(O)R^a、C(O)OR^aである。

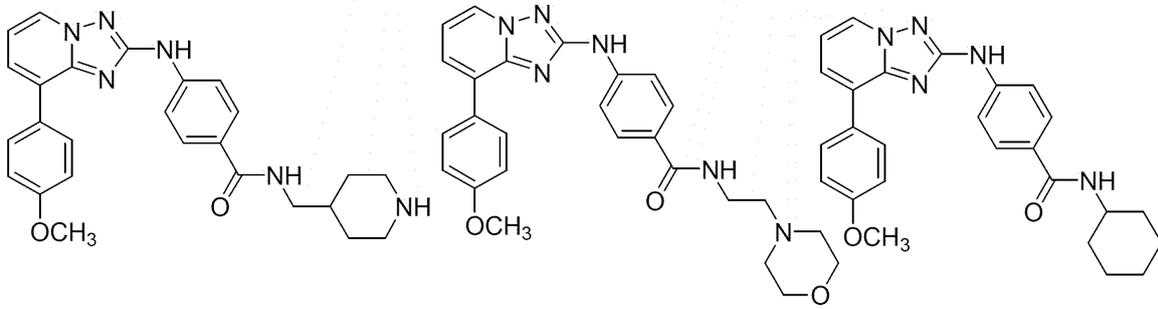
【0092】

他の実施態様は、

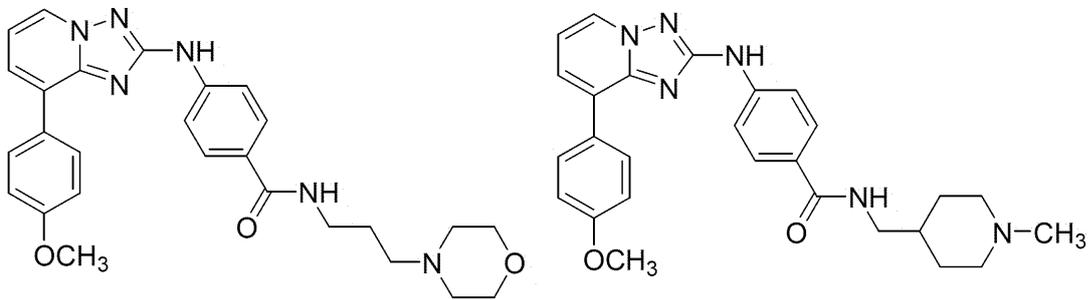




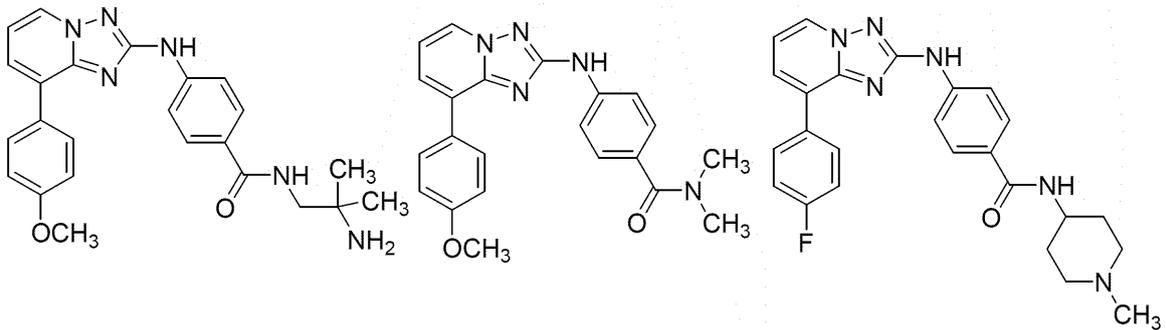
10



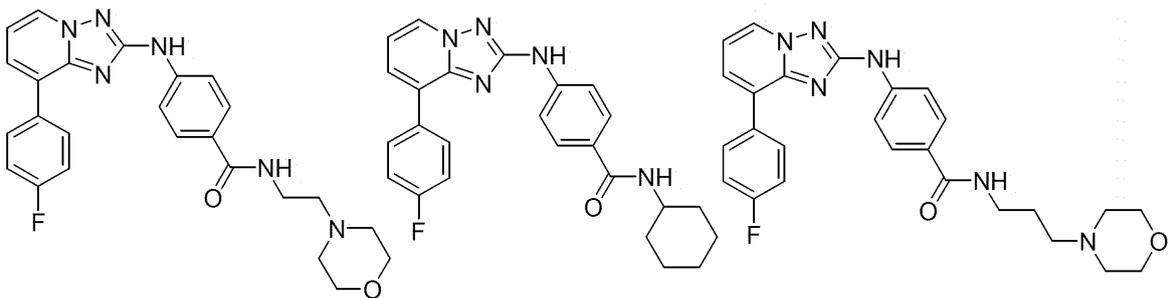
20

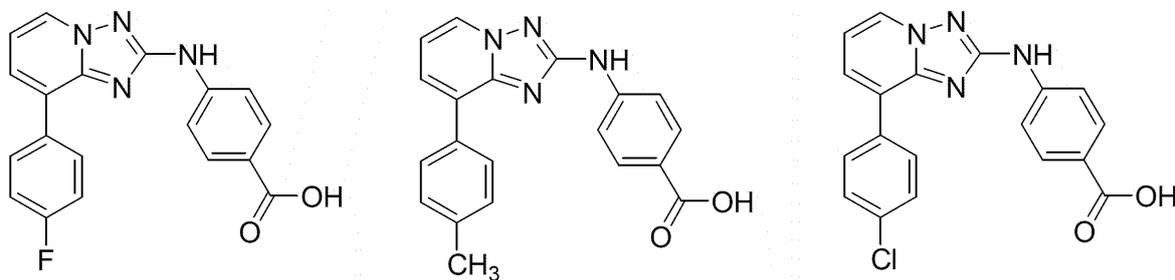
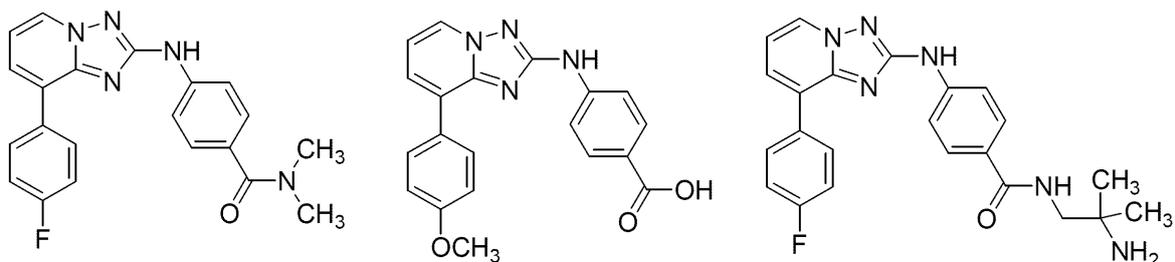


30

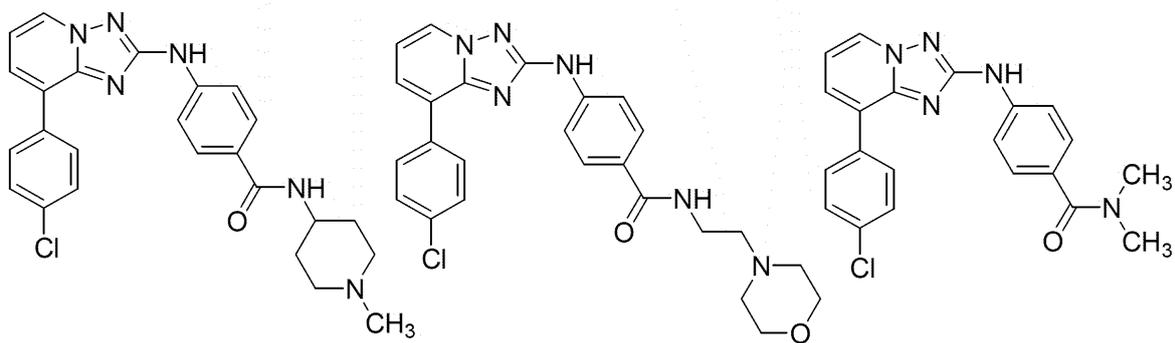


40

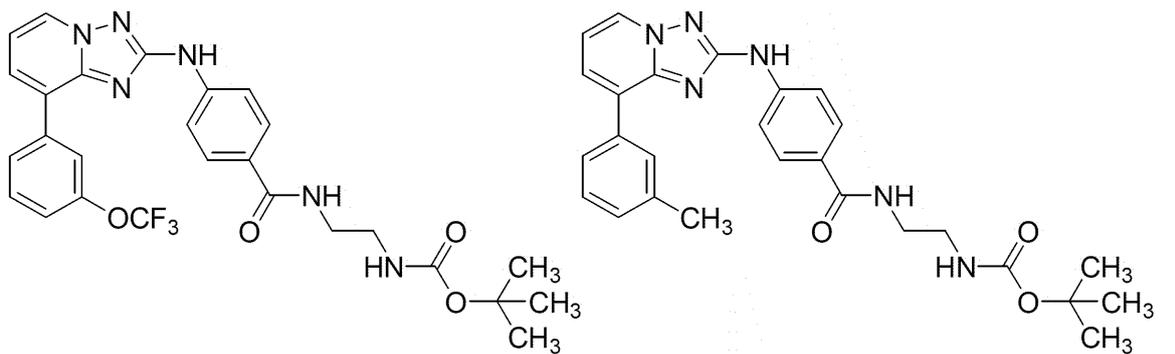




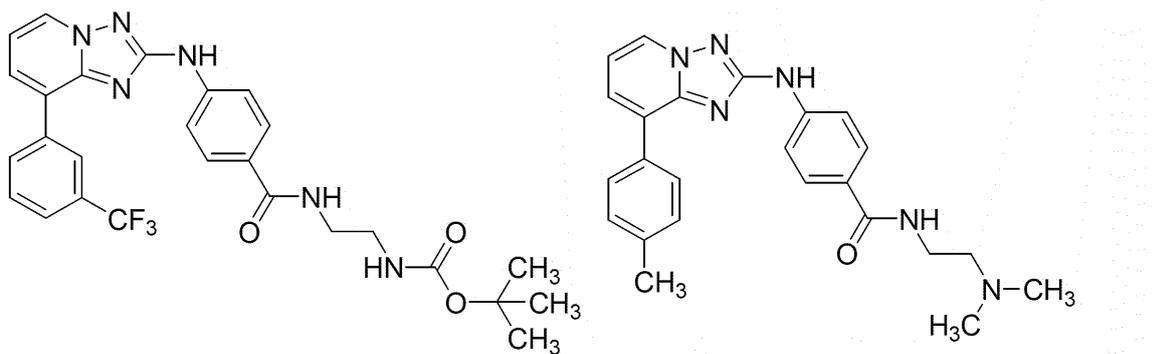
10



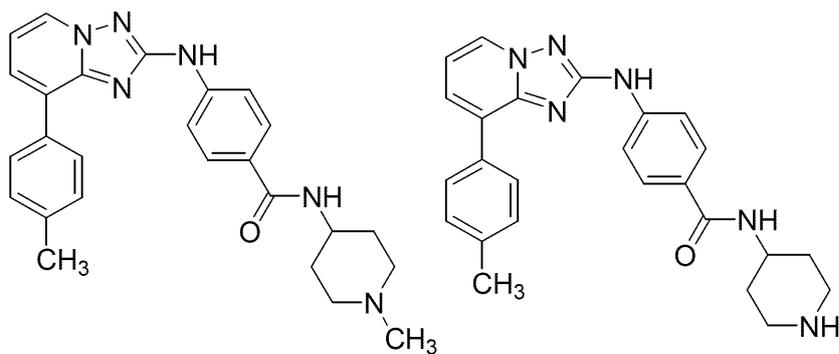
20



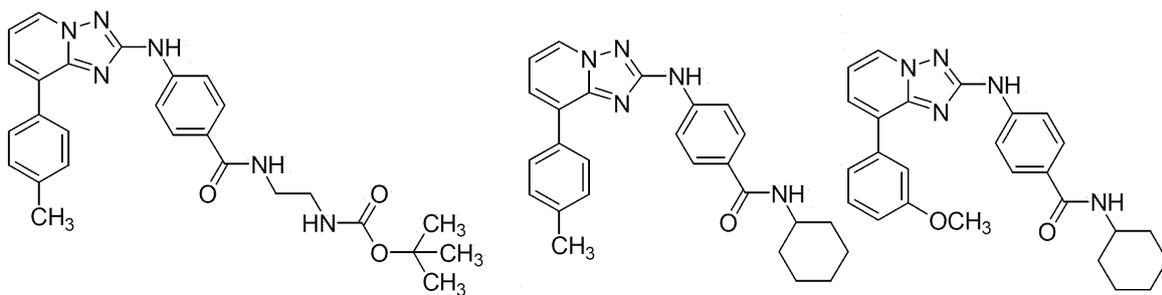
30



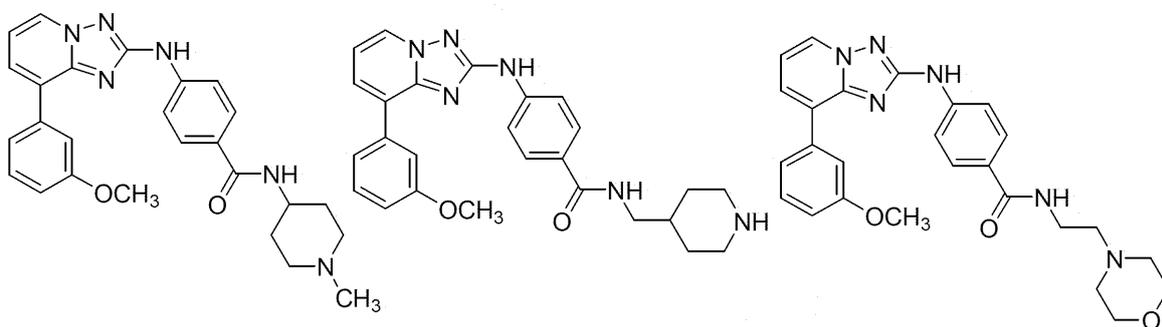
40



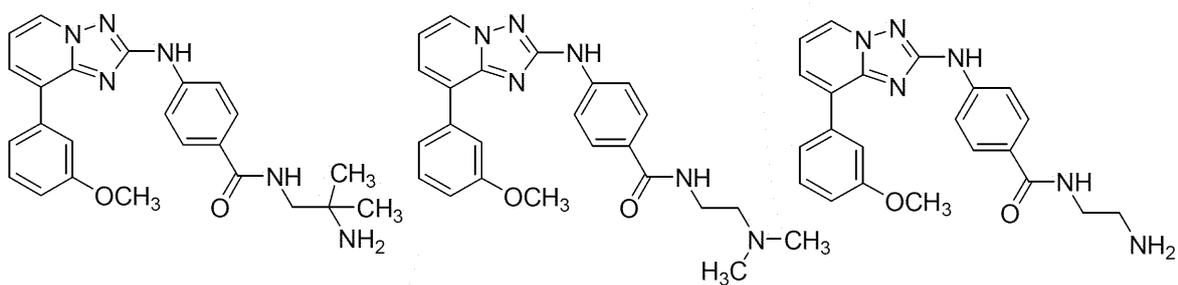
10



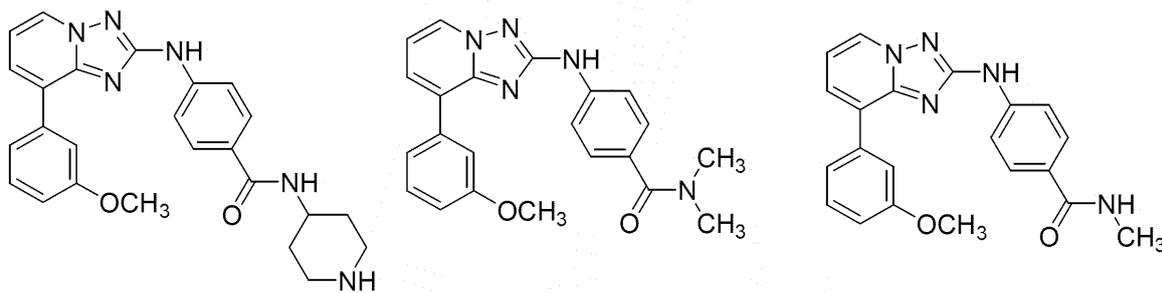
20

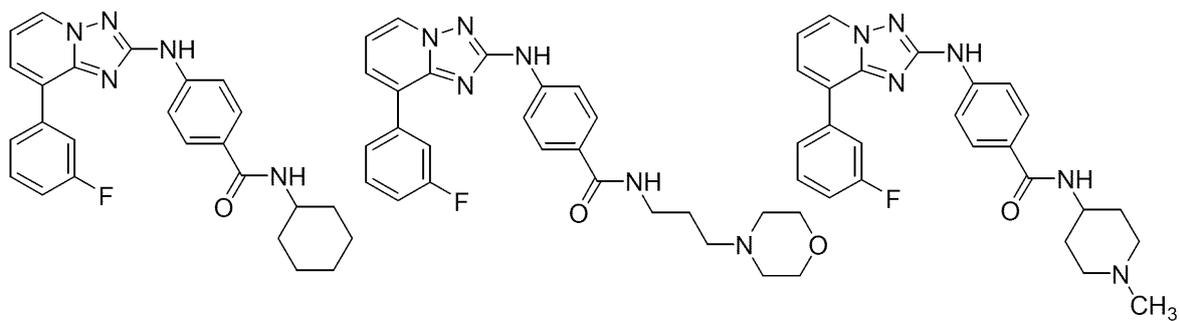


30

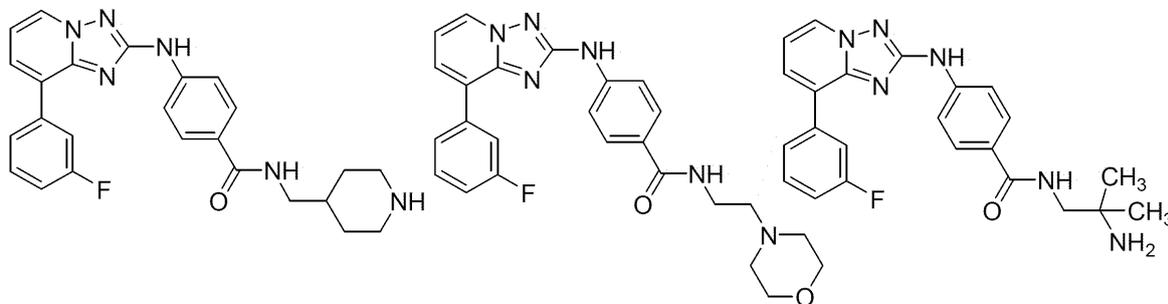


40

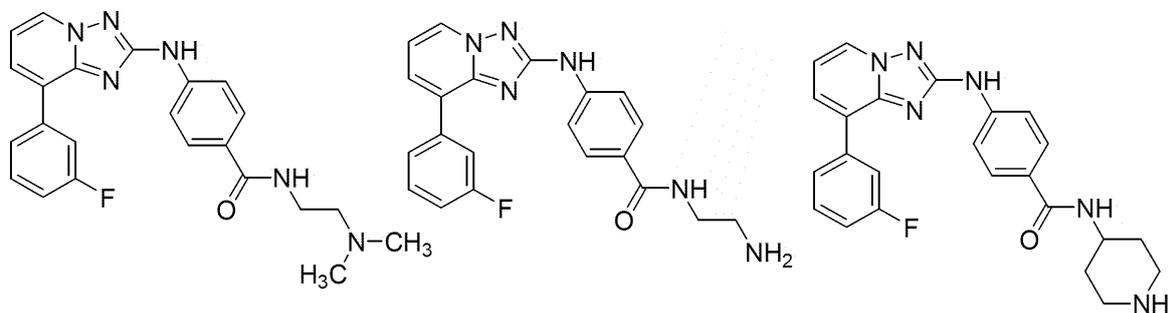




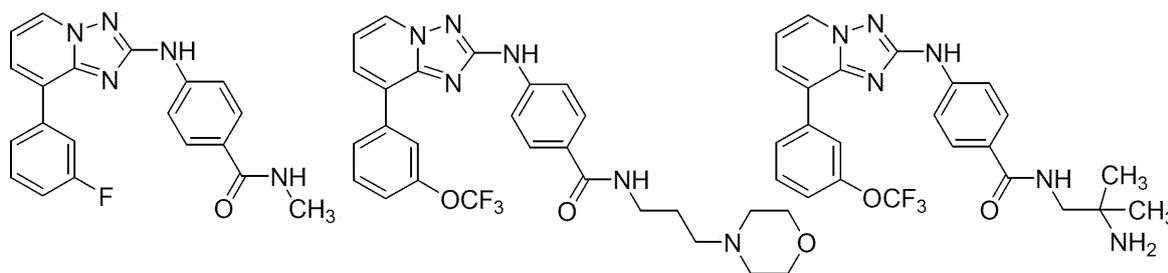
10



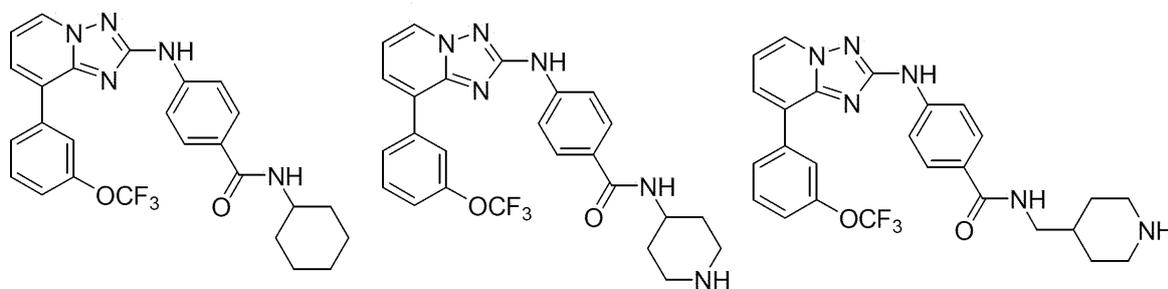
20

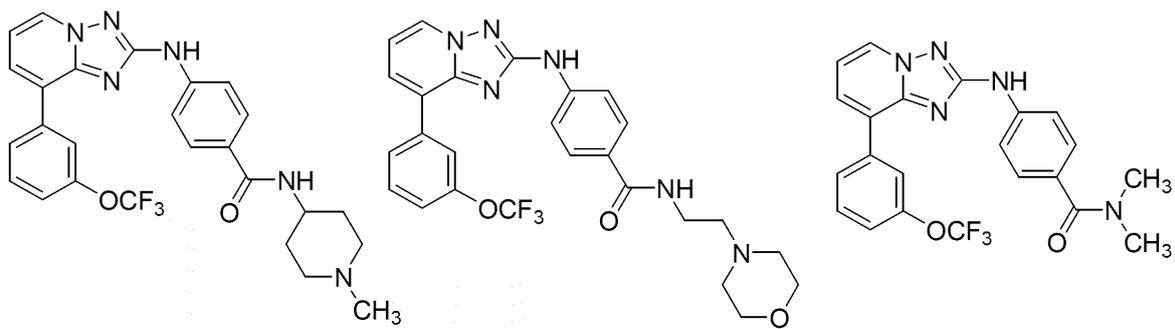


30

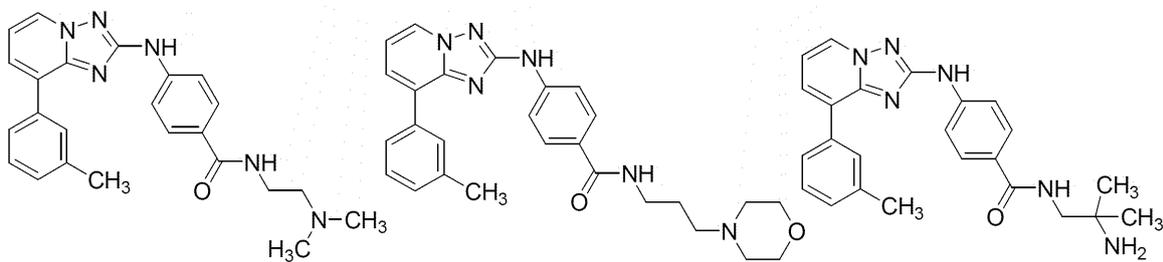


40

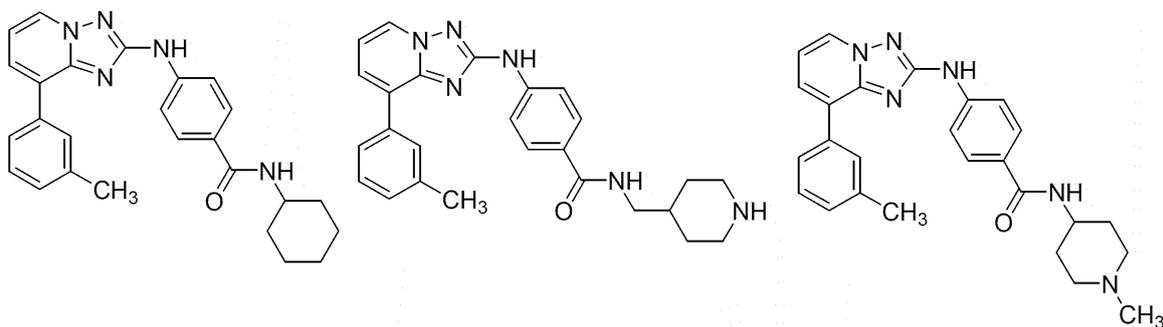




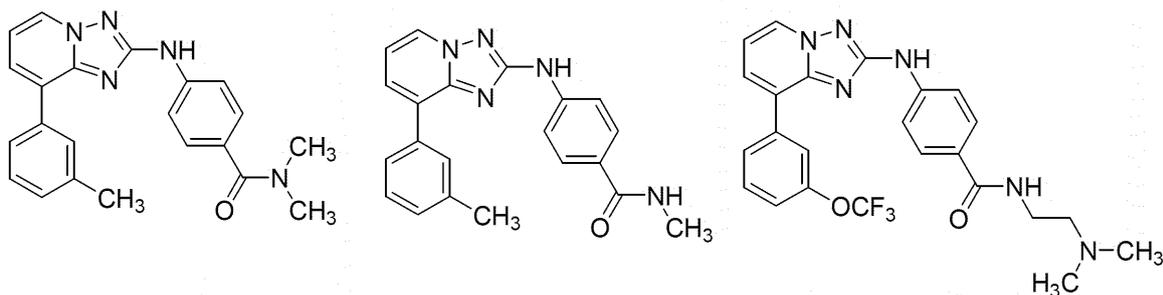
10



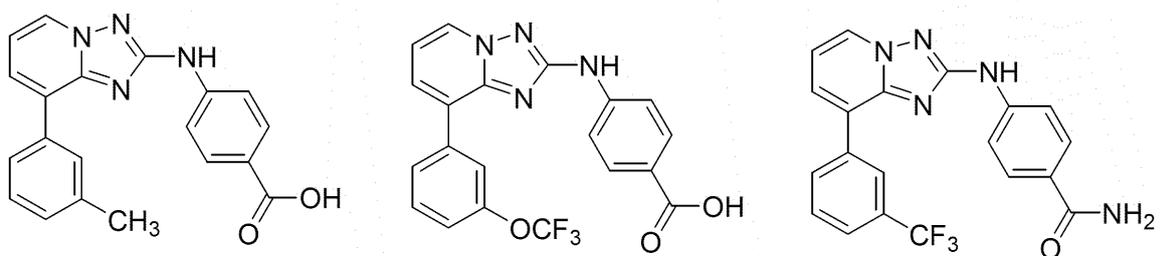
20

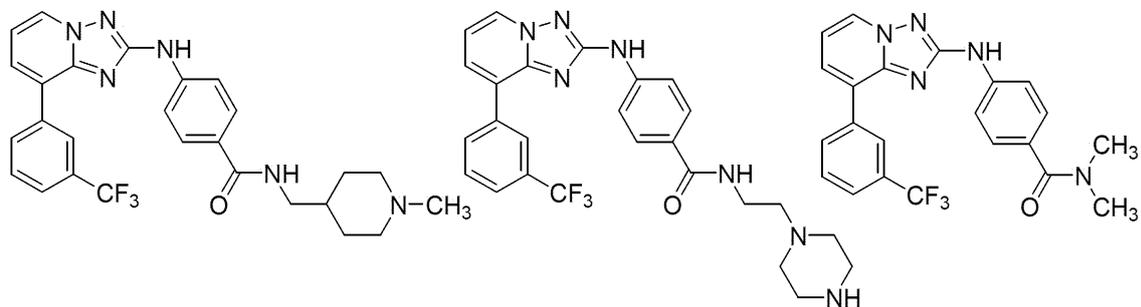
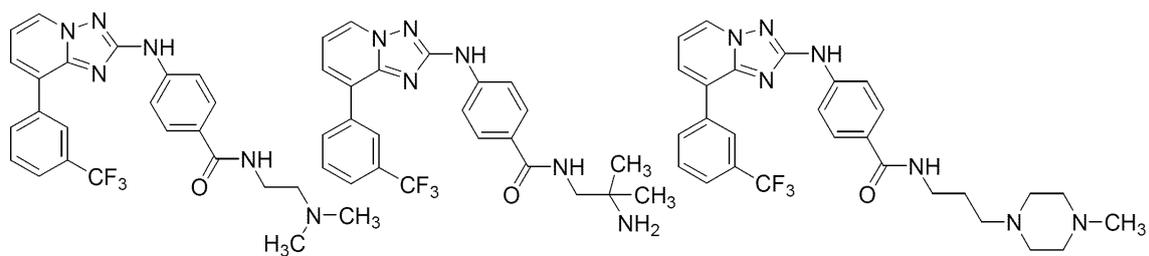


30

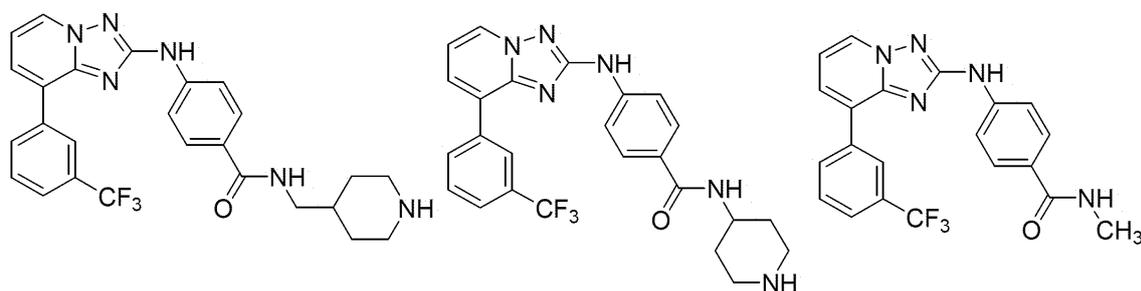


40

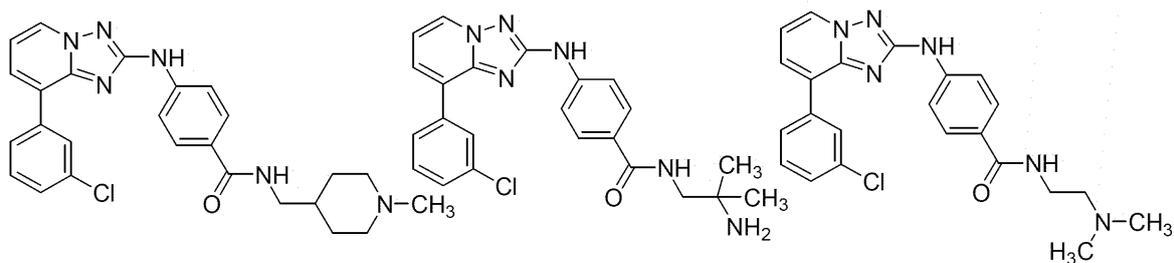




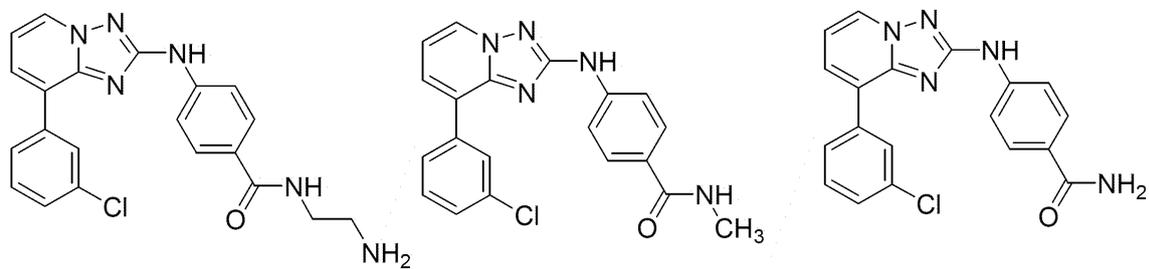
10



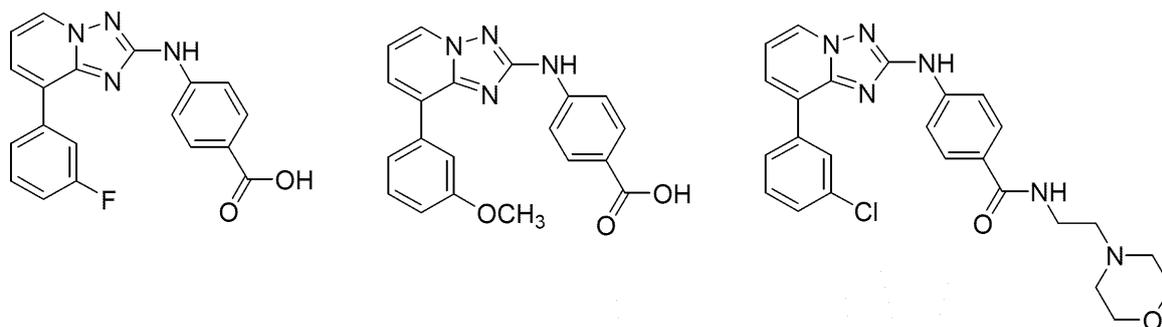
20



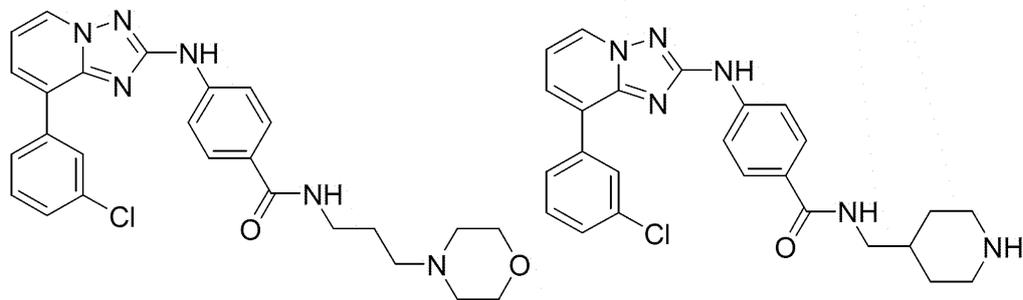
30



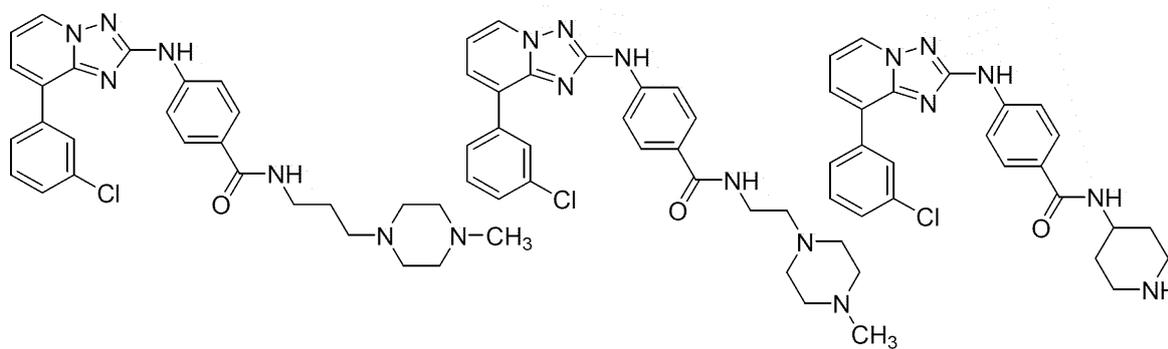
40



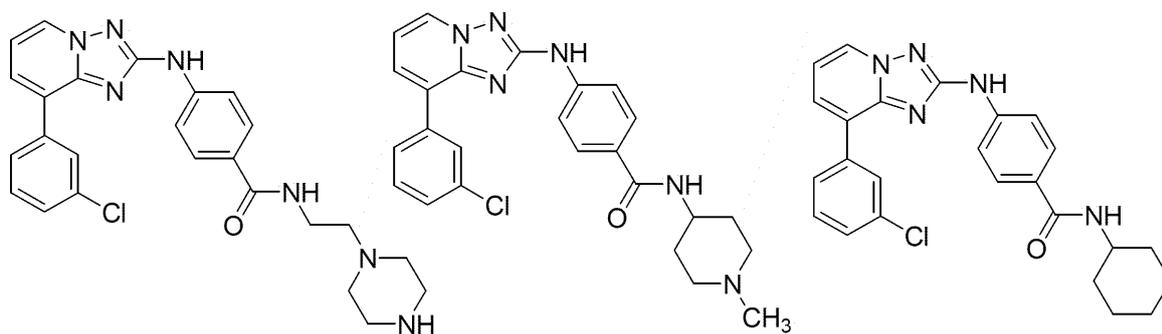
10

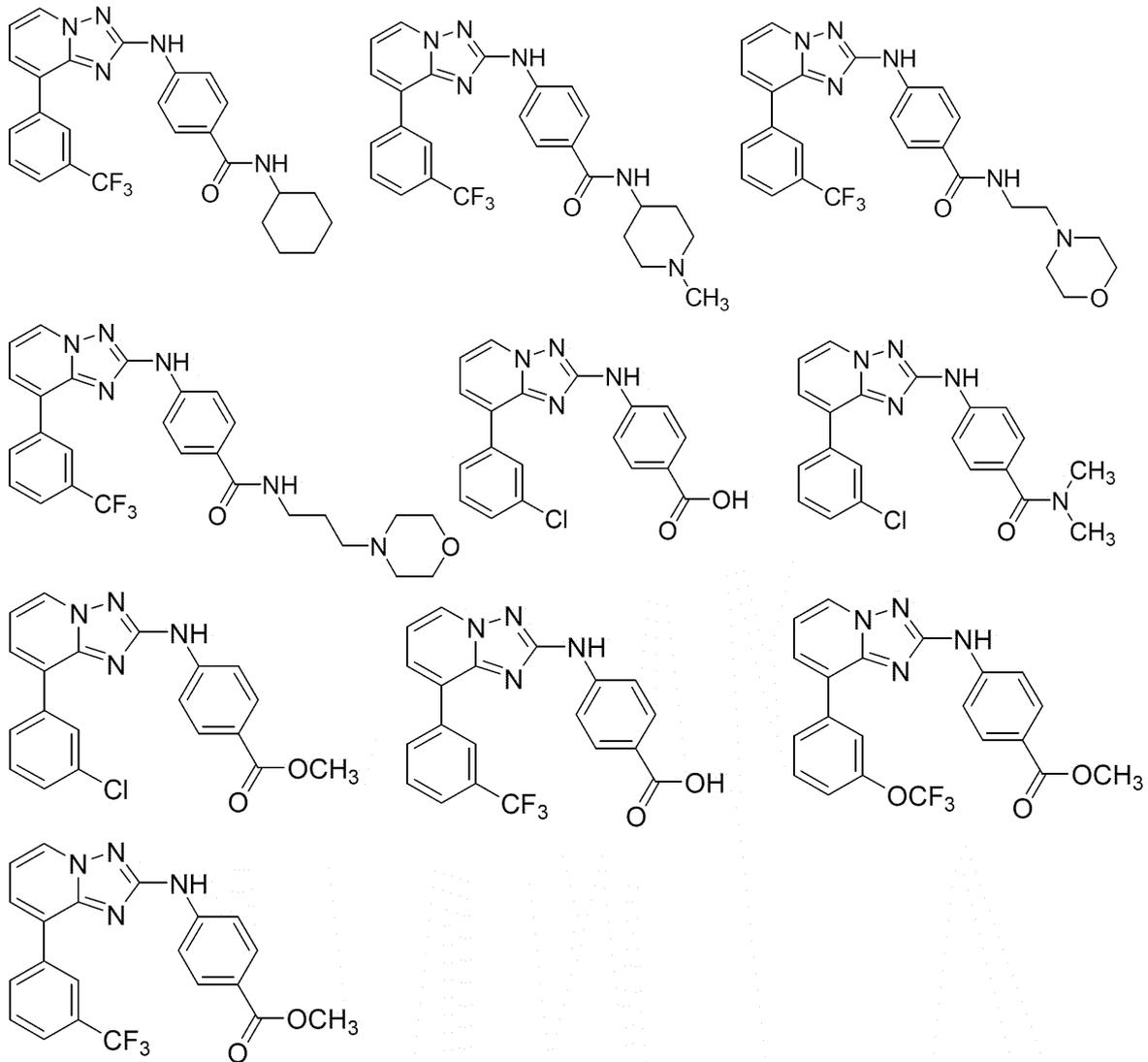


20



30





10

20

30

から選択される化合物を含む。

【0093】

他の実施態様は、実施例1-312の化合物から選択される式Iの化合物を含む。

他の実施態様は、他のヤヌスキナーゼ活性の各々の阻害よりも一つのヤヌスキナーゼ活性の阻害において少なくとも15倍、あるいは10倍、又は5倍又はそれ以上選択的である K_i 及び/又は EC_{50} を有する式Iの化合物を含む。

【0094】

式Iの化合物は、不斉又はキラル中心を含む場合があり、よって、異なった立体異性体形態で存在する場合がある。限定しないが、ジアステレオマー、エナンチオマー及びアトロプ異性体並びにその混合物、例えばラセミ混合物を含む式Iの化合物のあらゆる立体異性体形態が本発明の一部を形成することが意図される。また、本発明は全ての幾何及び位置異性体を包含する。例えば、式Iの化合物が二重結合又は縮合環を含む場合、シス及びトランス型、並びに混合物が本発明の範囲に包含される。例えばピリミジニル及びピトゾリル環のN酸化から生じるもの、又は式Iの化合物のE及びZ型(例えばオキシム部分)のような単一の位置異性体又は位置異性体の混合物の双方がまた本発明の範囲にある。

40

【0095】

ここで示された構造では、任意の特定のキラル原子の立体化学が特定されていない場合、全ての立体異性体が考慮され、本発明の化合物として含まれる。立体化学が特定の構造を表す実線の楔又は破線によって特定されている場合、その立体異性体がそのように特定され定義される。

50

【0096】

本発明の化合物は、非溶媒和形態並びに水、エタノール等のような薬学的に許容可能な溶媒との溶媒和形態で存在し得、特許請求の範囲によって定まる本発明は溶媒和形態及び非溶媒和形態の双方を包含することが意図される。

【0097】

ある実施態様では、式Iの化合物は異なった互変異性体形態で存在し得、全てのそのような形態が、特許請求の範囲によって定まる本発明の範囲内に包含される。「互変異性体」又は「互変異性形態」なる用語は、低いエネルギー障壁を介して相互変換可能な、異なるエネルギーの構造異性体を意味する。例えば、プロトン互変異性体（プロトン移動互変異性体としても知られている）は、プロトンの移動を介する相互変換、例えば、ケト-エ
10
ノール異性及びイミン-エナミン異性を包含する。原子価互変異性体は、結合電子のうちの幾つかの再編成による相互変換を包含する。

【0098】

本発明は、ここに記載されたものと同一であるが、一又は複数の原子が天然に通常見出される原子質量又は質量数とは異なる原子質量又は質量数を有する原子によって置換される式Iの同位体標識された化合物をまた包含する。特定された任意の特定の原子又は元素の全ての同位体が本発明の範囲にあると考えられる。式Iの化合物に導入することができる例示的な同位体は、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、塩素、及びヨウ素の同位体、例えばそれぞれ²H、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹³N、¹⁵N、¹⁵O、¹⁷O、¹⁸O、³²P、³³P、³⁵S、¹⁸F、³⁶Cl、¹²³I、及び¹²⁵Iを含む。ある種の同位体標識された式Iの化合物（例えば³H及び¹⁴Cで標識されたもの）は化合物及び/又は基質組織分布アッセイにおいて有用である。三重水素（つまり、³H）及び炭素-14（つまり、¹⁴C）同位体は、その調製及び検出性の容易性のために有用である。更に、重水素（つまり、²H）のようなより重い同位体との置換は、より大なる代謝安定性から生じる所定の治療的利点（例えば、増加したインビボ半減期又は減少した必要な投薬量）をもたらす得、よってある状況下では好ましい場合がある。陽電子放出同位体、例えば¹⁵O、¹³N、¹¹C、及び¹⁸Fは、基質レセプター占有率を調べるための陽電子放出断層撮影（PET）研究に有用である。同位体標識された式Iの化合物は、一般に、非同位体標識試薬を同位体標識試薬に置換することによって、こ
20
こでのスキーム及び/又は実施例に開示されたものと類似な手順に従って調製することができる。
30

【0099】

トリアゾロピリジンJAK阻害剤化合物の合成

式Iの化合物は、ここに記載の合成経路によって合成することができる。ある実施態様では、化学技術分野において周知である方法を、ここに含まれる記載に加えて、又はそれに鑑みて、使用することができる。出発材料は、一般にAldrich Chemicals (Milwaukee, Wis.)などの商業的供給元から入手可能であるか、又は当業者に周知の方法を使用して容易に調製される（例えば、Louis F. Fieser及びMary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-19, Wiley, N.Y. (1967-1999版)、Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, 追補を含む(またバイルシュタインオン
40
ラインデータベースによって利用可能である))、又はComprehensive Heterocyclic Chemistry, Editors Katritzky及びRees, Pergamon Press, 1984に概ね記載されている方法によって調製される（またバイルシュタインオンラインデータベースによって利用可能である）。トリアゾロピリジン合成法はまた国際公開第02/38572号及び国際公開第2006/038116号に開示されている。

【0100】

式Iの化合物は、単独で、又は少なくとも2種、例えば5~1000種の化合物もしくは10~100種の式Iの化合物を含む化合物ライブラリーとして調製することができる。式Iの化合物のライブラリーは、コンビナトリアルな「スプリット及びミックス」アプローチによって、又は溶液相もしくは固相化学の何れかを使用する複数の平行な合成によ
50

って、当業者に既知の手順によって調製することができる。従って、本発明の更なる態様によれば、式 I の少なくとも 2 種の化合物又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体又は薬学的に許容可能な塩を含む化合物ライブラリーが提供される。

【 0 1 0 1 】

以下に示したスキーム 1 - 6 は、例示を目的として、本発明の化合物並びに重要な中間体を調製するための経路を提供する。個々の反応工程のより詳細な説明については、下記の実施例のセクションを参照されたい。当業者であれば、本発明の化合物を合成するために他の合成経路を使用してもよいことは分かるであろう。特定の出発材料及び試薬がスキームに記載され、以下に検討されるが、様々な誘導体及び/又は反応条件を提供するために、その他の出発材料及び試薬で簡単に代用できる。また、以下に記載される方法によ

10

【 0 1 0 2 】

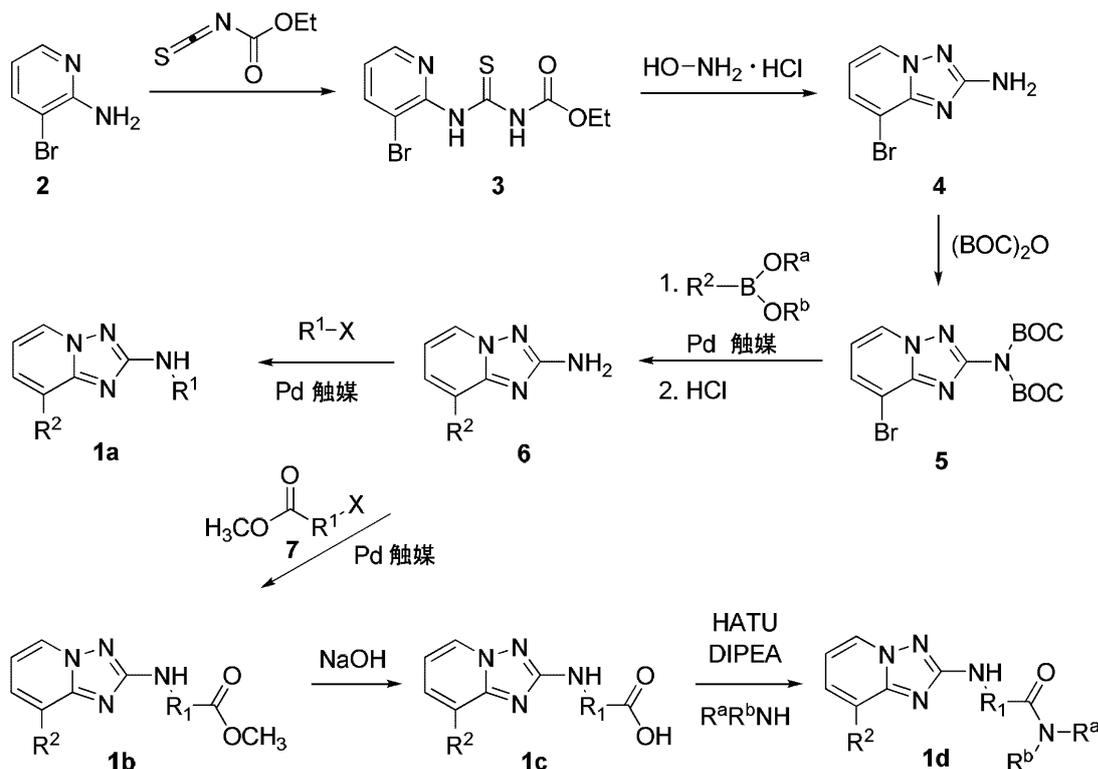
本発明の化合物の調製では、中間体の遠位の官能基（例えば第 1 級又は第 2 級アミン）の保護が必要である場合がある。かかる保護の必要性は、遠位の官能基の性質及び調製方法の条件に応じて変動する。適切なアミノ保護基（NH - P g）には、アセチル、トリフルオロアセチル、*t*-ブトキシカルボニル（BOC）、ベンジルオキシカルボニル（CBZ）及び 9 - フルオレニルメチレンオキシカルボニル（Fmoc）が含まれる。このような保護の必要性は当業者によって即座に決定される。保護基及びその使用法の一般的な説明については、T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991を参照されたい。

20

【 0 1 0 3 】

本発明の化合物は、ここに示した一般的な方法を使用して、直ぐに入手できる出発材料から調製することができる。

反応スキーム 1



30

40

【 0 1 0 4 】

例えば、式 I の化合物は反応スキーム 1 に示したようにして合成できる。2 - アミノ -

50

6 - プロモピリジン (2) から入手できる一般的な保護された中間体 5 に、ボロン酸又はボロン酸エステルを用いた鈴木反応のようなパラジウム触媒カップリング反応を施し、保護基を除去して式 6 の化合物を形成することができる。トアゾロピリジンアミン 6 とのアリール又はヘテロアリールハロゲン化物のパラジウム触媒アミノ化は式 1 a の化合物をもたらす。トアゾロピリジンアミン 6 とのメトキシカルボニル置換フェニルハロゲン化物又はメトキシカルボニル置換ヘテロアリールハロゲン化物 7 のパラジウム触媒アミノ化は式 1 b の化合物をもたらす。対応するメチルエステル 1 b の加水分解はカルボン酸 1 c を生じせしめ、これに標準的なアミド化を施すとアミド 1 d を生じる。

【 0 1 0 5 】

適切な官能基が存在する場合、様々な式の化合物又はその調製に使用される任意の中間体は、縮合、置換、酸化、還元、又は開裂反応を用いる一又は複数の標準的な合成法によって更に誘導体化されることが理解される。特定の置換アプローチは、一般的なアルキル化、アリール化、ヘテロアリール化、アシル化、スルホニル化、ハロゲン化、ニトロ化、ホルミル化及びカップリング手順を含む。

【 0 1 0 6 】

更なる例では、第 1 級アミン又は第 2 級アミン基は、アシル化によってアミド基 (- N H C O R ' 又は - N R C O R ') に転換されうる。アシル化は、塩基、例えばトリエチルアミンの存在下で、適切な溶媒、例えばジクロロメタン中においての適切な酸塩化物との反応によって、あるいは適切なカップリング剤、例えば H A T U (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) の存在下で、適切な溶媒、例えばジクロロメタン中においての適切なカルボン酸との反応によって、達成されうる。同様に、アミン基は、適切な塩基、例えばトリエチルアミンの存在下で、ジクロロメタンのような適切な溶媒中において、適切な塩化スルホニルとの反応によって、スルホンアミド基 (- N H S O ₂ R ' 又は - N R " S O ₂ R ') 基に転換されうる。第 1 級アミン又は第 2 級アミン基は、適切な塩基、例えばトリエチルアミンの存在下で、ジクロロメタンのような適切な溶媒中において、適切なイソシアネートとの反応によって、ウレア基 (- N H C O N R ' R " 又は - N R C O N R ' R ") に転換されうる。

【 0 1 0 7 】

アミン (- N H ₂) は、金属触媒、例えばカーボンのような担体上のパラジウムの存在下、酢酸エチル又はアルコール、例えばメタノールのような溶媒中において、例えば水素を用いる例えば接触水素化により、ニトロ (- N O ₂) 基の還元によって得ることができる。別法では、転換は、塩酸のような酸の存在下で、例えば金属、例えばスズ又は鉄を使用する化学反応によって実施することができる。

【 0 1 0 8 】

更なる例では、アミン (- C H ₂ N H ₂) 基は、金属触媒、例えばカーボンのような担体上のパラジウム、又はラネーニッケルの存在下、エーテルのような溶媒、例えばテトラヒドロフランのような環状エーテル中において、適切な温度、例えば約 - 7 8 から溶媒の還流温度までで、例えば水素を用いる例えば接触水素化による、ニトリル類 (- C N) の還元により得ることができる。

【 0 1 0 9 】

更なる例では、アミン (- N H ₂) 基は、対応するアジ化アシル (- C O N ₃) への転換、クルチウス転位及び得られたイソシアネート (- N = C = O) の加水分解によってカルボン酸基 (- C O ₂ H) から得ることができる。

【 0 1 1 0 】

アルデヒド基 (- C H O) は、ハロゲン化炭化水素、例えばジクロロメタン、又はエタノールのようなアルコールのような溶媒中において、必要な場合には酢酸のような酸の存在下、ほぼ室温で、アミン及びホウ化水素、例えばトリアセトキシホウ化水素ナトリウム又は水素化アルミニウムリチウムを用いる還元的アミノ化により、アミン基 (- C H ₂ N R ' R ") に転換されうる。

10

20

30

40

50

【0111】

更なる例では、アルデヒド基は、当業者に知られた標準的な条件下で適切なホルホルン又はホスホネートを使用するWittig又はWadsworth-Emmons反応の使用により、アルケニル基(-CH=CHR')に転換されうる。

【0112】

アルデヒド基は、トルエンのような適切な溶媒中においてジイソブチル水素化アルミニウムを使用するエステル基(例えば-CO₂Et)又はニトリル(-CN)の還元によって得ることができる。別法では、アルデヒド基は、当業者に知られた任意の適切な酸化剤を使用してアルコール基の酸化によって得ることができる。

【0113】

エステル基(-CO₂R')は、Rの性質に応じて、酸又は塩基触媒加水分解によって対応する酸基(-CO₂H)に転換されうる。Rがt-ブチルならば、酸触媒加水分解は、例えば水性溶媒中におけるトリフルオロ酢酸のような有機酸での処理によって、又は水性溶媒中における塩酸のような無機酸での処理によって、達成されうる。

【0114】

カルボン酸基(-CO₂H)は、ジクロロメタンのような適切な溶媒中においてHAUのような適切なカップリング剤の存在下での適当なアミンとの反応によってアミド(CONHR'又は-CONR'R'')に転換されうる。

【0115】

更なる例では、カルボン酸は、対応する酸塩化物への転換(-COCl)と続くArndt-Eistert合成によって一個の炭素だけホモロゲート(つまり、-CO₂Hから-CH₂CO₂Hへ)されうる。

【0116】

更なる例では、-OH基は、ジエチルエーテル又はテトラヒドロフラン中において例えば錯体金属水素化物、例えば水素化アルミニウムリチウムを、又はメタノールのような溶媒中においてホウ化水素ナトリウムを使用して、対応するエステル(例えば-CO₂R')、又はアルデヒド(-CHO)からの還元によって生成されうる。別法では、アルコールは、テトラヒドロフランのような溶媒中において水素化アルミニウムリチウムを使用し、又はテトラヒドロフランのような溶媒中においてボランを使用して、対応する酸(-CO₂H)の還元により調製されうる。

【0117】

アルコール基は、当業者に知られた条件を使用し、例えばハロゲン原子又はスルホニルオキシ基、例えばアルキルスルホニルオキシ、例えばトリフルオロメチルスルホニルオキシ又はアリールスルホニルオキシ、例えばp-トルエンスルホニルオキシ基のような離脱基に転換されうる。例えば、アルコールをハロゲン化炭化水素(例えばジクロロメタン)中で塩化チオイルと反応させて、対応する塩化物を生じさせうる。塩基(例えばトリエチルアミン)をまた反応で使用してもよい。

【0118】

他の例では、アルコール、フェノール又はアミド基は、テトラヒドロフランのような溶媒中において、ホスフィン、例えばトリフェニルホスフィン及び活性化物質、例えばジエチル-、ジイソプロピル、又はジメチルアゾジカルボキシレート存在下で、アルコールとフェノール又はアミドをカップリングさせることによって、アルキル化されうる。別法では、アルキル化は、例えば水素化ナトリウムのような適切な塩基を使用した脱プロトン化と続くアルキルハロゲン化物のようなアルキル化剤の続いた付加により達成されうる。

【0119】

化合物中の芳香族ハロゲン置換基に、テトラヒドロフランのような溶媒中において場合によっては例えば-78のような低温で、例えばリチウム塩基、例えばn-ブチル又はt-ブチルリチウムのような塩基で処理し、ついで求電子試薬でクエンチして所望の置換基を導入することによって、ハロゲン-金属交換を施すことができる。よって、例えば、

10

20

30

40

50

ホルミル基を、求電子試薬としてN, N - ジメチルホルムアミドを使用して導入することができる。あるいは、芳香族ハロゲン置換基には金属（例えば、パラジウム又は銅）触媒反応を施して、例えば酸、エステル、シアノ、アミド、アリール、ヘテロアリール、アルケニル、アルキニル、チオ - 又はアミノ置換を導入してもよい。用いることができる適切な手順は、H e c k、鈴木、S t i l l e、B u c h w a l d又はH a r t w i gに記載されたものを含む。

【0120】

芳香族ハロゲン置換基はまたアミン又はアルコールのような適切な求核試薬との反応に従って求核置換を受けうる。有利には、かかる反応はマイクロ波照射の存在下で高い温度で実施することができる。

10

【0121】

分離方法

例示的スキームの各々において、互いから及び/又は出発材料から反応産物を分離することが有利である場合がある。各工程又は一連の工程の所望の生成物は、当該技術分野において一般的な技術により、望ましい程度の均質性になるまで分離及び/又は精製（以下、分離とする）される。典型的には、そのような分離は、多相抽出、溶媒もしくは溶媒混合物からの結晶化、蒸留、昇華、又はクロマトグラフィーを含む。クロマトグラフィーは、例えば、逆相及び順相；サイズ排除；イオン交換；高、中及び低圧液体クロマトグラフィー方法及び装置；小規模分析；疑似移動床（SMB）及び分取薄層又は厚層クロマトグラフィー、並びに小規模薄層及びフラッシュクロマトグラフィーを含む多数の方法を含みうる。

20

【0122】

他のクラスの前記方法は、所望の生成物、未反応出発材料、反応副産物等に結合するか又はそれらを分離等できるように選択される試薬での混合物の処理を含む。かかる試薬は、吸着剤又は吸収剤、例えば活性炭、モレキュラーシーブ、イオン交換媒体等を含む。別法では、試薬は、塩基性材料の場合には酸、酸性材料の場合には塩基、結合試薬、例えば抗体、結合タンパク質、選択的キレート剤、例えばクラウンエーテル、液/液イオン抽出試薬（LIX）等でありうる。

【0123】

適切な分離方法の選択は、関連した材料の性質に依存する。例えば、蒸留及び昇華における沸点及び分子量、クロマトグラフィーにおける極性官能基の存在又は不存在、多相抽出における酸性及び塩基性媒体中での材料の安定性等である。当業者であれば所望の前記方法を達成する可能性が最も高い技術を適用するであろう。

30

【0124】

ジアステレオマー混合物は、クロマトグラフィー及び/又は分別結晶によってなど、当業者に周知の方法により、それらの物理化学的相違に基づき、個々のジアステレオマーに分離することができる。エナンチオマーは、適切な光学活性化合物（例えば、キラルアルコール又はモッシャーの酸塩化物などのキラル補助基）と反応させることによってエナンチオマー混合物をジアステレオマー混合物に転換し、ジアステレオマーを分離し、個々のジアステレオマーを対応する純粋なエナンチオマーに変換する（例えば、加水分解する）ことによって分離することができる。また、本発明の化合物のあるものはアトロプ異性体（例えば置換ピリール）であり得、本発明の一部と考えられる。エナンチオマーはまたキラルHPLCカラムを使用して分離することもできる。

40

【0125】

単一の立体異性体、例えばその立体異性体を実質的に含まないエナンチオマーは、光学活性分割剤を使用するジアステレオマーの形成などの方法を使用して、ラセミ混合物の分割によって得ることができる（ElieI, E.及びWilén, S., Stereochemistry of Organic Compounds, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994; Lochmuller, C. H., J. Chromatogr., 113(3):283-302 (1975)）。本発明のキラル化合物のラセミ混合物は、（1）キラル化合物によるイオン性のジアステレオマー塩の形成及び分別結晶又は他の方法による分

50

離、(2)キラル誘導体化試薬によるジアステレオマー化合物の形成、ジアステレオマーの分離及び純立体異性体への変換、及び(3)直接キラル条件下における実質的に純粋な又は濃縮した立体異性体の分離を含む任意の適切な方法によって分離し単離することができる。Drug Stereochemistry, Analytical Methods及びPharmacology, Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., New York (1993)を参照されたい。

【0126】

ジアステレオマー塩は、ブルシン、キニーネ、エフェドリン、ストリキニーネ、 α -メチル- β -フェニルエチルアミン(アンフェタミン)などの鏡像異性的に純粋なキラル塩基と、カルボン酸及びスルホン酸などの酸性官能基を担持する不斉化合物との反応により形成することができる。ジアステレオマー塩は、分別結晶又はイオンクロマトグラフィーによって分離するように誘導することができる。アミノ化合物の光学異性体の分離のために、ショウノウスルホン酸、酒石酸、マンデル酸又は乳酸などの、キラルカルボン酸又はスルホン酸の添加により、ジアステレオマー塩の形成をもたらすことができる。

10

【0127】

あるいは、分割される基質がキラル化合物の一種のエナンチオマーと反応してジアステレオマー対が形成される(ElieI, E.及びWilén, S., Stereochemistry of Organic Compounds, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994, p. 322)。ジアステレオマー化合物は、不斉化合物をメチル誘導体などの鏡像異性的に純粋なキラル誘導体化試薬と反応させ、それに続くジアステレオマーの分離及び加水分解によって純粋な又は濃縮したエナンチオマーを得ることにより、形成することができる。光学純度を測定する方法は、塩基又はモッシャーエステル、ラセミ混合物の α -メトキシ- β -(トリフルオロメチル)フェニルアセテート(acob, J. Org. Chem. 47:4165 (1982))の存在下、メンチルエステル、例えば(-)メンチルククロホルメートなどのキラルエステルを作製し、2種のアトロプ異性鏡像体又はジアステレオマーの存在について¹H NMRスペクトルを分析することを含む。アトロプ異性化合物の安定したジアステレオマーは、アトロプ異性ナフチル-イソキノリンの分離方法に従って(国際公開第96/15111号)順相及び逆相クロマトグラフィーにより、分離し単離することができる。方法(3)では、2種のエナンチオマーのラセミ混合物を、キラル固定相を使用するクロマトグラフィーによって分離することができる(Chiral Liquid Chromatography W. J. Lough編, Chapman及びHall, New York, (1989); Okamoto, J. of Chromatogr. 513:375-378 (1990))。濃縮又は精製されたエナンチオマーは、旋光度及び円偏光二色性など、不斉炭素原子を有する他のキラル分子を識別するために使用される方法によって識別することができる。

20

30

【0128】

式Iの化合物及びその合成のための中間体の位置異性体、例えばE及びZ型は、NMR及び分析的HPLCのような特徴付け方法によって観察されうる。相互変換のためのエネルギー障壁が十分に高い所定の化合物では、E及びZ異性体は、例えば調製HPLCによって分離されうる。

【0129】

生物学的評価

過去の研究は、ヒトJAK1、JAK2、JAK3又はTYK2の単離されたキナーゼドメインがインビトロキナーゼアッセイにおいてペプチド基質をリン酸化することを示している(Saltzman等, Biochem. Biophys. Res. Commun. 246:627-633 (2004))。ヒトJAK1、JAK2、JAK3又はTYK2の触媒活性なキナーゼドメインは、ヒトJAK1、JAK2、JAK3又はTYK2キナーゼドメイン(JAK1アミノ酸残基N852-D1154(GenBank配列受託番号P23458の番号付けによる)、JAK2アミノ酸残基D812-G1132(GenBank配列受託番号NP_004963.1の番号付けによる); JAK3アミノ酸残基S783-S1124(GenBank配列受託番号P52333の番号付けによる)、及びTYK2アミノ酸残基N873-C1187(GenBank配列受託番号P29597の番号付けによる))をコードする組換えバキュロウイルス発現ベクターで感染させたSF9昆虫細胞の抽出物から精製された

40

50

。JAK1、JAK2、JAK3又はTYK2キナーゼドメインの活性は、ヒトJAK3タンパク質から取り出されたペプチド基質のリン酸化の定量を含む多くの直接的及び間接的方法によって測定することができる(Saltzman等, Biochem. Biophys. Res. Commun. 246:627-633 (2004))。JAK1、JAK2、JAK3又はTYK2キナーゼドメインの活性は、Caliper LabChip技術を使用してJAK3誘導ペプチドのリン酸化をモニターすることによってインビトロで測定した(実施例参照)。

【0130】

本発明の化合物は、ヤヌスキナーゼ活性及び活性化(一次アッセイ)を阻害するその能力について、ここに記載の増殖細胞に対するその生物学的効果について(二次アッセイ)、試験される。適切なヤヌスキナーゼ活性及び活性化アッセイ(実施例A及びBを参照)において10µM未満(好ましくは5µM未満、より好ましくは1µM未満、最も好ましくは0.5µM未満)のIC₅₀を、適切な細胞アッセイ(実施例Cを参照)において20µM未満(好ましくは10µM未満、より好ましくは5µM未満、最も好ましくは1µM未満)のEC₅₀を有する化合物がヤヌスキナーゼ阻害剤として有用である。

10

【0131】

トリアゾロピリジン化合物の投与

他の実施態様は、患者において、JAK1、JAK2、JAK3及びTYK2から選択される一又は複数のヤヌスキナーゼ活性の阻害に応答性である疾患又は症状を治療し又はその重篤性を和らげる方法を含む。該方法は治療的有効量の式Iの化合物を患者に投与することを含む。

20

【0132】

他の実施態様は、患者において、JAK2キナーゼ活性の阻害に応答性である疾患又は症状を治療し又はその重篤性を和らげる方法を含む。該方法は治療的有効量の式Iの化合物を患者に投与することを含む。

【0133】

一実施態様では、疾患又は症状は、癌、脳卒中、糖尿病、肝腫大、循環器疾患、多発性硬化症、アルツハイマー病、嚢胞性線維症、ウイルス疾患、自己免疫疾患、アテローム硬化症、再狭窄、乾癬、アレルギー疾患、炎症、神経疾患、ホルモン関連疾患、臓器移植に関連する症状、免疫不全疾患、破壊性骨疾患、増殖性疾患、感染症、細胞死に関連する症状、トロンピン誘導性血小板凝集、肝疾患、T細胞活性化に関与する病的免疫症状、CNS疾患又は骨髄増殖性疾患である。

30

一実施態様では、疾患又は症状は癌である。

一実施態様では、疾患は骨髄増殖性疾患である。

【0134】

一実施態様では、骨髄増殖性疾患は、真性多血症、本態性血小板増加症、骨髄線維症又は慢性骨髄性白血病(CML)である。

【0135】

一実施態様では、癌は、乳癌、卵巣癌、子宮頸癌、前立腺癌、精巣癌、陰茎癌、泌尿生殖器癌、セミノーマ、食道癌、喉頭癌、胃癌(gastric及びstomach)、胃腸癌、皮膚癌、ケラトアカントーマ、濾胞腺癌、メラノーマ、肺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、肺腺癌、肺扁平上皮癌、結腸癌、膵臓癌、甲状腺癌、乳頭癌、膀胱癌、肝癌、胆汁道癌、腎臓癌、骨癌、骨髄疾患、リンパ系疾患、毛様細胞癌、口腔癌及び咽頭(口腔)、口唇癌、舌癌、口癌、唾液腺癌、咽頭、小腸、結腸癌、直腸癌、肛門癌、腎臓癌、前立腺癌、外陰部癌、甲状腺癌、大腸癌、子宮内膜癌、子宮癌、脳腫瘍、中枢神経系癌、腹膜の癌、肝細胞癌、頭部癌、頸部癌、ホジキン又は白血病である。

40

【0136】

一実施態様では、循環器疾患は、再狭窄、心肥大、アテローム硬化症、心筋梗塞又は鬱血性心不全である。

一実施態様では、神経変性疾患は、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、及び脳虚血、及び外傷、グルタミン酸神経毒性又は低酸素症に

50

よって引き起こされる神経変性疾患である。

【0137】

一実施態様では、炎症性疾患は関節リウマチ、乾癬、接触性皮膚炎又は遅延型過敏反応である。

一実施態様では、炎症性疾患は、炎症性腸疾患である。

一実施態様では、自己免疫疾患は、狼瘡又は多発性硬化症である。

【0138】

本発明の化合物による薬剤誘導免疫抑制の評価は、例えば誘発関節炎の齧歯類モデル及び疾患スコア、T細胞依存性抗体応答(TDAR)、及び遅発型過敏症(DTH)を評価するための治癒的又は予防的処置のようなインビボ機能試験を使用して実施することができる。感染に対する生体防御又は腫瘍抵抗のマウスモデルを含む他のインビボ系(Burleson GR, Dean JH, 及びMunson AE. *Methods in Immunotoxicology*, Vol. 1. Wiley-Liss, New York, 1995)は、観察された免疫抑制の性質又は機序を解明するために考慮されうる。インビボ試験系は、免疫能力の評価のための十分に確立されたインビトロ又はエキソビボの機能アッセイによって補完されうる。これらのアッセイは、マイトジェン又は特異的抗原に应答するB又はT細胞増殖、B又はT細胞又は不死化されたB又はT細胞株における一又は複数のヤヌスキナーゼ経路を通じたシグナル伝達の測定、B又はT細胞シグナル伝達に应答する細胞表面マーカー、ナチュラルキラー(NK)細胞活性、マスト細胞活性、マスト細胞脱顆粒、マクロファージファゴサイトーシス又は死滅活性、及び好中球酸化バースト及び/又は化学走化性の測定を含みうる。これらの試験の各々において、特定のエフェクター細胞(例えばリンパ球、NK、単球/マクロファージ、好中球)によるサイトカイン生産の定量が含まれうる。ビトロ及びエキソビボアッセイは、リンパ系組織及び/又は末梢血を使用する前臨床及び臨床試験の双方において適用されうる(House RV. "Theory及びpractice of cytokine assessment in immunotoxicology" (1999) *Methods* 19:17-27; Hubbard AK. "Effects of xenobiotics on macrophage function: evaluation in vitro" (1999) *Methods*; 19:8-16; Lebrech H等(2001) *Toxicology* 158:25-29)。

【0139】

ヒト関節炎を模倣する自己免疫メカニズムを使用する6週間のコラーゲン誘発関節炎(CIA)の詳細な研究;ラット及びマウスモデル(実施例68)。コラーゲン誘発関節炎(CIA)は、ヒト関節リウマチ(RA)の最も一般的に使用される動物モデルの一つである。CIAの動物において発症する関節炎症は、RAの患者において観察される炎症と強く類似している。腫瘍壊死因子(TNF)のブロックは、それがRA患者の治療において非常に効果的な治療法であるように、CIAの効果的な治療法である。CIAはT細胞と抗体(B細胞)の双方によって媒介される。マクロファージが、疾患発症中の組織損傷を媒介するのに重要な役割を果たしていると思われる。CIAは、フロイント完全アジュバント(CFA)に乳化させたコラーゲンで動物を免疫することによって誘発される。それは、DBA/1マウス株において最も一般的に誘発されるが、該疾患はまたルイスラットにおいても誘発されうる。

【0140】

B細胞が自己免疫及び/又は炎症性疾患の病因において重要な役割を果たしているという良い証拠が存在する。リツキサンのようなB細胞を枯渇させるタンパク質ベースの治療剤は、関節リウマチのような自己抗体駆動炎症性疾患に対して効果的である(Rastetter等(2004) *Annu Rev Med* 55:477)。CD69は、T細胞、胸腺細胞、B細胞、NK細胞、好中球、及び好酸球を含む白血球における早期活性化マーカーである。CD69ヒト全血アッセイ(実施例69)は、ヤギF(ab')₂抗ヒトIgMで表面IgMを架橋することによって活性化させたヒト全血中におけるBリンパ球によるCD69の生産を阻害する能力を定量する。

【0141】

T細胞依存性抗体応答(TDAR)は、化合物の潜在的な免疫毒性効果を研究する必要がある場合における免疫機能試験のための予測アッセイである。抗原としてヒツジ赤血球

10

20

30

40

50

(SRBC)を使用するIgMブランク形成細胞(PFC)アッセイは、現在広く許容され検証された標準的試験である。TDARは、合衆国国家毒性プログラム(NTP)データベースに基づくマウスでの成人暴露免疫毒性検出の高度に予測性のあるアッセイであることが証明されている(M.I. Luster等(1992) Fundam. Appl. Toxicol. 18:200-210)。このアッセイの有用性は、それが免疫応答の幾つかの重要な成分を含むホリスティックな測定である点から生じる。TDARは次の細胞区画の機能に依存性である：(1)抗原提示細胞、例えばマクロファージ又は樹状細胞；(2)応答の起源、並びにアイソタイプスイッチにおいて重要な担い手であるヘルパーT細胞；及び(3)究極のエフェクター細胞であり、抗体生産の原因であるB細胞。何れか一つの区画における化学的に誘発された変化がTDAR全体において有意な変化を生じせしめうる(M.P. Holsapple In: G.R. Burlison, J.H. Dean及びA.E. Munson編, Modern Methods in Immunotoxicology, Volume 1, Wiley-Liss Publishers, New York, NY (1995), pp. 71-108)。通常、このアッセイは、可溶性抗体の測定のためのELISA(R.J. Smialowicz等 (2001) Toxicol. Sci. 61:164-175)として又はブランク(又は抗体)形成細胞アッセイ(L. Guo等 (2002) Toxicol. Appl. Pharmacol. 181:219-227)として、抗原特異的抗体を分泌する形質細胞を検出するために実施される。選択される抗原は全細胞(例えばヒツジ赤血球)か又は可溶性タンパク質抗原(T. Miller等(1998) Toxicol. Sci. 42:129-135)の何れかである。

10

【0142】

式Iの化合物は、治療される疾患又は症状に適した任意の経路によって投与されうる。適切な経路は、経口、非経口(皮下、筋肉内、静脈内、動脈内、皮内及び硬膜外を含む)、経皮、直腸、鼻、局所(頬側及び舌下を含む)、膣、腹腔内、肺内、及び鼻内を含む。局所的免疫抑制治療では、化合物は、灌流又はその他移植前に移植片を阻害剤と接触させることを含む病巣内投与によって投与されうる。好ましい経路は、例えばレシピエントの症状と変動しうるものが理解される。式Iの化合物が経口的に投与される場合、それを、薬学的に許容可能な担体又は賦形剤と共に、丸薬、カプセル、錠剤等として製剤化される。式Iの化合物が非経口的に投与される場合、以下に詳細に記載するように、薬学的に許容可能な非経口ビヒクルと共に、及び単位投薬注射形態で製剤化されうる。

20

【0143】

ヒト患者を治療するための用量は、約10mgから約1000mgの式Iの化合物の範囲であり得る。典型的な用量は、約100mgから約300mgの式Iの化合物の範囲であり得る。用量は、特定の化合物の吸収、分布、代謝、及び排泄を含む薬物動態及び薬力学的性質に応じて、一日に一回(QD)、一日二回(BID)、又はより頻繁に投与されうる。また、毒性要因は投薬量及び投与計画に影響を及ぼしうる。経口的に投与される場合には、丸薬、カプセル剤、又は錠剤が特定の期間の間、毎日又はより少ない頻度で摂取されうる。レジメンは多数の治療サイクルの間、繰り返されうる。

30

【0144】

本発明の発明態様の他の実施態様は、ここに記載の疾患又は症状に罹っている哺乳動物、例えばヒトにおけるかかる疾患又は症状の治療における医薬として使用されるための本発明の化合物を提供する。また提供されるものは、ここに記載の疾患又は症状に罹っている温血動物、例えばヒトのような哺乳動物におけるかかる疾患の治療のための医薬の調製における本発明の化合物の使用である。

40

【0145】

トリアゾロピリジン化合物の薬学的製剤

他の実施態様は、式Iの化合物及び薬学的に許容可能な担体、アジュバント又はビヒクルを含む薬学的組成物を含む。

一実施態様では、薬学的組成物は、抗増殖剤、抗炎症剤、免疫調節剤、神経栄養因子、循環器疾患の治療剤、肝疾患の治療剤、抗ウイルス剤、血液疾患の治療剤、糖尿病の治療剤、又は免疫不全疾患の治療剤から選択される更なる治療剤をまた含む。

【0146】

他の実施態様では、式Iの化合物は、薬学的に許容可能な担体、アジュバント又はビヒ

50

クルと、J A K 1、J A K 2、J A K 3 及び T Y K 2 から選択されるヤヌスキナーゼ活性の一又は複数を検出可能に阻害する量で薬学的組成物中に存在する。

一実施態様では、式 I の化合物は、薬学的に許容可能な担体、アジュバント又はビヒクルと、J A K 2 キナーゼ活性を検出可能に阻害する量で薬学的組成物中に存在する。

【 0 1 4 7 】

一実施態様では、式 I の化合物は、薬学的製剤中に、J A K 2 キナーゼ活性を検出可能に阻害する量で存在し、J A K 1、J A K 3 及び T y k - 2 活性の各々の阻害に対して J A K 2 キナーゼ活性の阻害において少なくとも 1 0 倍又はそれ以上、選択的である。

【 0 1 4 8 】

一実施態様では、式 I の化合物は、薬学的製剤中に、ヤヌスキナーゼ活性を検出可能に阻害する量で存在し、他のヤヌスキナーゼ活性の各々の阻害に対して一つのそのようなヤヌスキナーゼ活性の阻害において少なくとも 1 5 倍、あるいは 1 0 倍、又は 5 倍又はそれ以上、選択的である。

一実施態様では、式 I の化合物は、薬学的製剤中に、ヤヌスキナーゼ活性を検出可能に阻害する量で存在し、他の J A K 1、J A K 2、J A K 3 及び / 又は T y k - 2 活性の各々の阻害に対して一つのヤヌスキナーゼ活性の阻害において少なくとも 1 5 倍、あるいは 1 0 倍、又は 5 倍又はそれ以上、選択的である。

【 0 1 4 9 】

典型的な製剤は、本発明の化合物と担体、希釈剤又は賦形剤を混合することにより調製する。適切な担体、希釈剤及び賦形剤は当業者に良く知られており、炭水化物、ワックス、水溶性及び / 又は膨潤性ポリマー、親水性又は疎水性材料、ゼラチン、油、溶媒、水等のような材料を含む。使用される特定の担体、希釈剤又は賦形剤は、本発明の化合物が適用されている手段及び目的に依存する。溶媒は一般的に哺乳動物に安全に投与されると当業者によって認識される (G R A S) 溶媒に基づいて選択される。一般に、安全な溶媒は、非毒性水性溶媒、例えば水と、水に可溶性又は混和性である他の非毒性溶媒である。適切な水性溶媒は、水、エタノール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール (例えば P E G 4 0 0、P E G 3 0 0) 等及びその混合物を含む。製剤はまた一又は複数のバッファー、安定剤、界面活性剤、湿潤剤、潤滑剤、乳化剤、懸濁剤、保存料、抗酸化剤、乳白剤、流動促進剤、加工助剤、着色料、甘味料、香料、香味料及び薬剤 (つまり、本発明の化合物又はその薬学的組成物) の審美的提供をもたらす又は薬学的製品 (つまり、医薬) の製造を補助するための他の既知の添加剤を含みうる。

【 0 1 5 0 】

製剤は、一般的な溶解及び混合手順を使用して調製されうる。例えば、原体薬剤物質 (つまり、本発明の化合物又は化合物の安定化形態、例えばシクロデキストリン又は他の既知の錯化剤での錯体) を、上述の賦形剤の一又は複数の存在下で適切な溶媒に溶解させる。本発明の化合物は、典型的には、薬剤の容易に制御可能な投薬をもたらす所定のレジメンに患者が服薬遵守することを可能にするように製剤化される。

【 0 1 5 1 】

適用のための薬学的組成物 (又は製剤) は、薬剤の投与に使用される方法に応じて様々な形で包装されうる。一般に、流通品は、薬学的組成物を適切な形態でそこに収容した容器を含む。適切な容器は当業者にはよく知られており、ビン (プラスチック及びガラス)、サシェ、アンプル、プラスチック袋、金属筒等のような材料を含む。容器はまたパッケージの内容物への無思慮なアクセスを防止するために不正開封防止組合せを含む。また、容器には、容器の内容物を記述するラベルがその上に付着される。ラベルはまた適切な注意事項を含む。

【 0 1 5 2 】

式 I の化合物の薬学的製剤は、投与の様々な経路及びタイプに対して調製されうる。所望の度合いの純度を有する式 I の化合物を、場合によっては、凍結乾燥製剤、粉碎粉末、又は水溶液の形態で、薬学的に許容可能な希釈剤、担体、賦形剤又は安定剤と混合する (Remington's Pharmaceutical Sciences (1980) 16版, Osol, A. 編)。製剤化は、生理学

10

20

30

40

50

的に許容可能な担体、つまり用いられる用量及び濃度でレシipientに非毒性である担体と、適切なpH、所望の度合いの純度で室温にて混合することにより、なされうる。製剤のpHは特定の用途及び化合物の濃度に主として依存するが、約3から約8の範囲とできる。pH5のアセートバッファの製剤が適切な実施態様である。

【0153】

ここで使用される阻害化合物は好ましくは滅菌である。通常、化合物は固形組成物として保存されるが、凍結乾燥製剤又は水溶液も許容可能である。

【0154】

本発明の組成物は、良好な医療行為と一致した様式にて、製剤化、服用及び投与されるであろう。ここで考慮される要因には、治療される特定の疾患、治療される特定の哺乳動物、個々の患者の病状、疾患の原因、薬剤の送達部位、投与方法、投与スケジュール、及び医者に既知の他の要因が含まれる。投与される化合物の「治療的に有効な量」は、このような考慮により決定され、疾患を防止し、軽減し、又は治療するのに必要な最小量である。このような量は、宿主に毒性である量以下であることが好ましい。

【0155】

一般命題として、一用量当たり非経口投与される阻害剤の当初の薬学的に有効な量は、約0.01 - 100 mg/kg、つまり一日当たり患者の体重に対して約0.1から20 mg/kgの範囲であり、使用される化合物の典型的な当初の範囲は、0.3から15 mg/kg/日である。

【0156】

許容できる希釈剤、担体、賦形剤及び安定剤は、用いられる投与量及び濃度ではレシipientに対して無毒性であり、リン酸塩、クエン酸塩及び他の有機酸等のバッファ；アスコルビン酸及びメチオンを含む抗酸化剤；保存料（例えばオクタデシルジメチルベンジルアンモニウムクロリド；塩化ヘキサメトニウム；塩化ベンザルコニウム；塩化ベンゼトニウム；フェノール、ブチル又はベンジルアルコール；アルキルパラベン類、例えばメチル又はプロピルパラベン；カテコール；レゾルシノール；シクロヘキサノール；3-ペントノール；及びm-クレゾール）；低分子量（残基数約10個未満）ポリペプチド；血清アルブミン、ゼラチン又は免疫グロブリン等のタンパク質；ポリビニルピロリドン等の親水性重合体；グリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニン、又はリジン等のアミノ酸；グルコース、マンノース又はデキストリン等の単糖類、二糖類及び他の炭水化物、EDTA等のキレート剤、スクロース、マンニトール、トレハロース又はソルビトール等の糖類、ナトリウム等の塩形成対イオン；金属錯体（例えば、Zn-タンパク質錯体）；及びノ又はTWEENTM、PLURONICSTM又はポリエチレングリコール（PEG）等の非イオン性界面活性剤を含む。また、活性成分は、例えばコアセルベーション技術により又は界面重合により調製されたマイクロカプセルに、例えば、各々ヒドロキシメチルセルロース又はゼラチン-マイクロカプセル及びポリ（メタクリル酸メチル）マイクロカプセル中、コロイド状薬物送達系（例えば、リポソーム、アルブミンミクロスフィア、マイクロエマルジョン、ナノ粒子及びナノカプセル）中、又はマイクロエマルジョン中に封入されうる。このような技術は、Remington's Pharmaceutical Sciences 16版, Osol, A. 編(1980)に開示されている。

【0157】

徐放性調製物を調製してもよい。徐放性調製物の好適な例は、式Iの化合物を含む固体疎水性ポリマーの半透性マトリクスを含み、このマトリクスは成形品、例えばフィルム、又はマイクロカプセルの形態である。徐放性マトリクスの例は、ポリエステル、ヒドロゲル（例えば、ポリ（2-ヒドロキシエチル-メタクリレート）又はポリ（ビニルアルコール））、ポリラクチド（米国特許第3773919号）、L-グルタミン酸とエチル-L-グルタメートのコポリマー、非分解性エチレン-酢酸ビニル、LUPRON DEPOTTM（乳酸-グリコール酸コポリマーと酢酸ロイプロリドからなる注射可能なミクロスフィア）等の分解性乳酸-グリコール酸コポリマー、及びポリ-D-(-)-3-ヒドロキシブチル酸を含む。

【0158】

インピボ投与に使用される製剤は無菌でなければならず、これは、滅菌濾過膜を通した濾過により容易に達成される。

【0159】

製剤はここに詳細に記載する投与経路に適したものを含む。製剤は簡便には単位投薬形態で提供され得、薬学の分野でよく知られている方法の何れかによって調製することができる。一般に技術及び製剤はRemington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA)に見出される。かかる方法は、活性成分を、一又は複数の補助成分を構成する担体と混合する工程を含む。一般に、製剤は、活性成分を、液状担体又は細かに分断された固形担体又はその双方と均一かつ密に混合し、ついで必要ならば生成物を整形することにより調製される。

10

【0160】

経口投与に適した式Iの化合物の製剤は、それぞれ予め定まった量の式Iの化合物を含んでいる丸薬、カプセル剤、カシェー又は錠剤のような不連続単位として調製されうる。

【0161】

圧縮錠は、場合によってはバインダー、潤滑剤、不活性希釈剤、保存料、界面活性又は分散剤と混合せしめて、粉末又は顆粒のような自由に流動する形態で活性成分を適切な機械で圧縮することによって調製することができる。成形錠剤は不活性な液体希釈剤で湿潤させた粉末化活性成分の混合物を適切な機械で成形することによって製造することができる。錠剤は場合によっては被覆し又は切り込み線を入れ、場合によっては活性成分の遅延又は制御放出をもたらすように製剤化される。

20

【0162】

錠剤、トローチ剤、ロゼンジ剤、水性又は油性懸濁液、分散性パウダー又は顆粒、エマルジョン、硬カプセル又は軟カプセル剤、例えばゼラチンカプセル、シロップ又はエリキシル剤を経口用途のために調製することができる。経口用途のための式Iの化合物の製剤は薬学的組成物の製造のために当該分野で知られている任意の方法に従って調製ことができ、そのような組成物は、口に合う製剤を提供するために、甘味料、香味料、着色剤及び保存剤を含む一又は複数の薬剤を含みうる。錠剤の製造に適した非毒性の薬学的に許容可能な賦形剤と混合せしめられて活性成分を含む錠剤が許容可能である。これらの賦形剤は、例えば不活性な希釈剤、例えば炭酸カルシウム又はナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム又はナトリウム；顆粒化及び崩壊剤、例えばトウモロコシデンプン、又はアルギン酸；結合剤、例えばデンプン、ゼラチン又はアカシア；及び潤滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルクでありうる。錠剤は非被覆でも、又は胃腸管中での崩壊と吸着を遅延させるマイクロカプセル化を含む既知の方法によって被覆してもよく、それによって長時間にわたる持続作用をもたらす。例えば、時間遅延物質、例えばモノステアリン酸グリセリル又はジステアリン酸グリセリルを単独で又はロウと共に用いることができる。

30

【0163】

眼又は他の外部組織、例えば口及び皮膚の感染に対しては、製剤は、好ましくは、例えば0.075から20% w/wの量で活性成分を含む局所用軟膏又はクリームとして適用される。軟膏に製剤される場合、活性成分はパラフィン系又は水混和性軟膏基剤と共に用いることができる。あるいは、活性成分は水中油クリーム基剤でのクリームに製剤化することができる。

40

【0164】

所望される場合、クリーム基剤の水相は多価アルコール、すなわち、例えばプロピレングリコール、ブタン1,3-ジオール、マンニトール、ソルビトール、グリセロール及びポリエチレングリコール(PEG400を含む)及びその混合物のような二又はそれ以上のヒドロキシル基を有するアルコールを含みうる。局所用製剤は、望ましくは、皮膚又は他の患部領域を通しての活性成分の吸収又は浸透を向上させる化合物を含みうる。そのような皮膚浸透向上剤の例はジメチルスルホキシド及び関連類似体を含む。

【0165】

50

本発明のエマルションの油性相は知られた方法で既知の成分から構成することができる。該相は単に一乳化剤（他にエマルジェント(emulgent)としても知られている）を含んでもよいが、望ましくは脂肪又は油との、あるいは脂肪と油との少なくとも一の乳化剤の混合物を含む。好ましくは、親水性乳化剤が、安定化剤として作用する親油性乳化剤と共に含有せしめられる。油と脂肪の双方を含むことがまた好ましい。併せて、安定化剤と共に又は安定化剤を伴わないで乳化剤はいわゆる乳化口ウを構成し、油及び脂肪と共に口ウはクリーム製剤の油性分散相を形成するいわゆる乳化軟膏基剤を構成する。本発明の製剤に使用するのに適したエマルジェント及びエマルション安定化剤には、トゥイーン(Tween(登録商標))60、スパン(Span(登録商標))80、セトステアリルアルコール、ベンジルアルコール、ミリスチルアルコール、モノ-ステアリン酸グリセリル及びラウリル硫酸ナトリウムが含まれる。

10

【0166】

本発明の水性懸濁液は水性懸濁液の製造に適した賦形剤と混合せしめられて活性物質を含む。そのような賦形剤には、懸濁剤、例えばナトリウムカルボキシメチルセルロース、クロスカルメローゼ、ポビドン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントガム及びアカシアガム、及び分散又は湿潤剤、例えば天然に生じるホスファチド(例えばレシチン)、脂肪酸とのアルキルオキシド(例えばエチレンオキシド、プロピレンオキシド)の縮合産物(例えばポリオキシエチレンステアレート)、長鎖脂肪族アルコールとのエチレンオキシドの縮合産物(例えばヘプタデカエチレンオキシセタノール)、脂肪酸とヘキシトール無水物から誘導された部分エステルとのエチレンオキシドの縮合産物(例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート)が含まれる。水性懸濁液はまた一又は複数の保存料、例えばエチル又はn-プロピルp-ヒドロキシ-ベンゾエート、一又は複数の着色剤、一又は複数の香味剤及び一又は複数の甘味料、例えばスクロース又はサッカリンを含みうる。

20

【0167】

式Iの化合物の薬物学的組成物は滅菌された注射用製剤の形態、例えば滅菌注射用水性又は油性懸濁液であってもよい。この懸濁液は上に述べた好適な分散又は湿潤剤及び懸濁剤を用いて公知技術に従って処方することができる。滅菌された注射用製剤はまた1,3-ブタン-ジオール溶液又は凍結乾燥粉末として調製したもののように、非毒性の非経口的に許容可能な希釈剤又は溶媒中の滅菌注射用溶液又は懸濁液であってもよい。用いることができる許容可能なビヒクル及び溶媒は水、リンガー液及び等張塩化ナトリウム溶液である。また、滅菌固定化油を溶媒又は懸濁媒質として常套的に用いることができる。この目的に対して、合成のモノ-又はジグリセリドを含む任意のブランドの固定化油を用いることができる。また、オレイン酸のような脂肪酸も同様に注射剤の調製に使用することができる。

30

【0168】

単一投薬形態をつくるために担体物質と混合されうる活性成分の量は治療される生体と特定の投与形式に応じて変わる。例えば、ヒトへの経口投与のための時間放出製剤は、全組成物の約5から約95%(重量:重量)と変わりうる適切で簡便な量の担体物質と共に配合されておおよそ1から1000mgの活性物質を含みうる。薬物学的組成物は投与のために容易に測定可能な量をもたらすように調製することができる。例えば、静脈点滴のための水溶液は、約30mL/hrの割合で適した体積の点滴が生じうるようにするために溶液1ミリリットル当たり約3から500µgの活性成分を含みうる。

40

【0169】

非経口投与に適した製剤には、抗酸化剤、バッファー、静菌剤及び意図したレシピエントの血液と製剤を等張にする溶質を含みうる水性及び非水性滅菌注射用溶液;及び懸濁剤及び増粘剤を含みうる水性及び非水性滅菌懸濁液が含まれる。

【0170】

眼への局所投与に適した製剤には、好適な担体、特に活性成分のための水性溶媒に活性成分が溶解又は懸濁させられた点眼液がまた含まれる。活性成分はそのような製剤中に好

50

ましくは0.5から20%、有利には0.5から10%、特に約1.5% w/wの濃度で存在する。

【0171】

口への局所投与に適した製剤には、香味基剤、通常はスクロース及びアカシア又はトラガカント中に活性成分を含むロゼンジ；ゼラチン及びグリセリン、又はスクロース及びアカシアのような不活性基剤に活性成分を含むパスティコ；及び適切な液体担体に活性成分を含むうがい薬が含まれる。

【0172】

直腸投与のための製剤は、例えばココアバター又はサリチレートを含む好適な基剤を用いて座薬として提供することができる。

10

【0173】

肺内又は経鼻投与に適した製剤は、例えば0.1から500ミクロン（例えば0.5、1、30ミクロン、35ミクロン等々のような増分ミクロンで0.1から500ミクロンの範囲の粒子径を含む）の範囲の粒子径を有し、これが鼻経路を通る迅速な吸入又は肺胞嚢に達するように口からの吸入によって投与される。好適な製剤には、活性成分の水性又は油性溶液が含まれる。エアゾール又は乾燥粉末投与に適した製剤は常法によって調製することができ、以下に記載されるようなHIV感染の治療又は予防にこれまで使用されている化合物のような他の治療剤と共に送達できる。

【0174】

膣投与に適した製剤は、活性成分に加えて、当該分野で適切であることが知られているような担体を含むベッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォーム又はスプレー製剤として提供することができる。

20

【0175】

製剤は、単位用量又は複数用量容器、例えば密封されたアンプル及びバイアルに包装することができ、使用直前に注射用の滅菌液体担体、例えば水の添加のみを必要とするフリーズドライ（凍結乾燥）条件で保存することができる。即時混合注射溶液及び懸濁液は既に記載された種類の滅菌粉末、顆粒及び錠剤から調製される。好適な単位投薬製剤は、活性成分の、上に記載されたような毎日の投薬又は毎日の部分用量単位、又はその適切な画分を含むものである。

【0176】

本発明は更に獣医学的担体と共に上述の少なくとも一の活性成分を含有する獣医学的組成物を提供する。獣医学的担体は組成物を投与する目的に有用な物質であり、不活性な又は獣医学分野で許容され活性成分と相容性がある固形、液体又は気体物質でありうる。これらの獣医学的な組成物は非経口的、経口的又は任意の他の所望の経路によって投与することができる。

30

【0177】

併用療法

式Iの化合物は、抗過剰増殖又は化学療法特性を有し、JAKキナーゼの阻害に応答性の疾病又は疾患、例えば過剰増殖疾患（例えば癌）、又はここで名前を挙げた他の疾患の治療に有用な第二化合物と、薬学的併用製剤又は併用療法としての投薬計画で併用することができる。薬学的併用製剤又は投薬計画の第二化合物は好ましくは互いに悪影響を及ぼさないように併用の式Iの化合物に相補的な活性を持つ。そのような分子は、好適には、意図された目的に効果的な量で併用薬中に存在する。

40

【0178】

他の実施態様では、式Iの化合物は単独で又は免疫疾患（例えば乾癬又は炎症）のようなここに記載された疾病又は疾患の治療のための他の治療剤と併用されて用いることができる。ある実施態様では、式Iの化合物は、抗炎症性を有するか又は炎症、免疫反応疾患を治療するのに有用な第二の治療用化合物と、薬学的併用製剤又は併用療法としての投薬計画で併用される。第二の治療剤はNSAID又は他の抗炎症剤でありうる。一実施態様では、本発明の組成物は、式Iの化合物、又はその立体異性体、幾何異性体、互変異性体

50

、溶媒和物、代謝産物、又は薬学的に許容可能な塩又はプロドラッグを、NSAIDのような治療剤と組み合わせて含有する。

【0179】

従って、他の実施態様は、患者におけるJAK2キナーゼ活性の阻害に応答性である疾病又は疾患を治療し又はその重篤度を和らげる方法であって、式Iの化合物の治療的有効量を上記患者に投与することを含み、第二の化学療法剤を投与することを更に含む方法を含む。

【0180】

併用療法は同時又は逐次の計画として投与されうる。逐次的に投与される場合、併用薬は二回以上の投与で投与することができる。併用投与には、別個の製剤又は単一の薬学的製剤を使用する同時投与、何れかの順での逐次投与が含まれ、その場合、好ましくは時間があり、両方の（又は全ての）活性剤が同時にその生物学的活性を作用させる。

10

【0181】

上記の同時投与薬剤の任意のものに適した投薬量は現在使用されているものであり、新たに同定された薬剤と他の化学療法剤又は治療の併用作用（相乗作用）のために低下させることができる。

【0182】

併用療法は、併せて使用される活性成分が化合物を別個に使用して得られた効果の合計よりも大きい場合に「相乗効果」をもたらし、「相乗的」、つまり効果が達成されることが分かる。相乗効果は、活性成分が：（1）同時処方され、併用された単位投薬製剤として同時に投与又は送達され；（2）別個の製剤として交互に又は平行して送達される場合；又は（3）ある種の他の計画によって、達成することができる。交互療法で送達される場合、相乗効果は、化合物が、例えば別個にシリンジで異なった注射によって逐次的に投与され又は送達されるときに達成できる。一般に、交互療法の間、各活性成分の有効用量が逐次的、つまり連続的に投与される一方、併用療法では二又はそれ以上の活性成分の有効用量が併せて投与される。

20

【0183】

トリアゾロピリジン化合物の代謝産物

他の実施態様は、式Iの投与された化合物のインビボ代謝産物を含む。そのような産物は例えば投与された化合物の酸化、還元、加水分解、アミド化、エステル化、脱エステル化、酵素分解等々から生じうる。

30

【0184】

代謝産物は、典型的には本発明の化合物の放射標識（例えば ^{14}C 又は ^3H ）同位体を調製し、それを動物、例えばラット、マウス、モルモット、サルのような動物、又はヒトに検出可能な用量（例えば約0.5mg/kgより多い）で非経口的に投与し、十分な時間かけて代謝を生じさせ（典型的には約30秒から30時間）、尿、血液又は他の生物学的試料からその転換産物を単離することによって同定される。これらの産物は、標識されているので容易に単離される（他のものは代謝産物中で生存するエピトープに結合可能な抗体の使用によって単離される）。代謝産物の構造は常套的な方法、例えばMS、LC/MS又はNMR分析によって決定される。一般に、代謝産物の分析は当業者によく知られた一般的な薬剤代謝研究と同じ方法でなされる。転換産物は、それらがインビボで別に見出されない限り、式Iの化合物の治療用投薬の診断アッセイにおいて有用である。

40

【0185】

製造品

他の実施態様は、JAKキナーゼ活性の阻害に応答性である疾病又は疾患を治療するためのキットを含む。該キットは、

（a）式Iの化合物を含有する第一の薬学的組成物；及び

（b）使用のための指示書

を含む。

【0186】

50

他の実施態様では、キットは、
(c) 化学療法剤を含む第二の薬学的組成物を更に含む。

【0187】

一実施態様では、指示書は、上記第一及び第二の薬学的組成物をそれを必要とする患者に同時に、逐次に又は別個に投与するための指示書を含む。

一実施態様では、第一及び第二組成物は別個の容器に含まれる。

一実施態様では、第一及び第二組成物は同じ容器に含まれる。

【0188】

使用される容器は、例えば、ビン、バイアル、シリンジ、プリスターパック等を含む。容器は、ガラス又はプラスチックなどの様々な材料から形成されうる。容器は、症状を治療するのに有効な式 I の化合物又はその製剤を収容し、無菌のアクセスポートを有し得る（例えば、容器は皮下注射針で貫通可能なストッパーを有する静脈内溶液バッグ又はバイアルでありうる）。容器は式 I の少なくとも一の化合物を含有する組成物を含む。ラベル又はパッケージ挿入物は、組成物が癌のような選択した症状の治療のために使用されることを示している。一実施態様では、ラベル又はパッケージ挿入物は、式 I の化合物を含有する組成物が疾患を治療するのに使用できることを示している。また、ラベル又はパッケージ挿入物は、治療される患者が過剰に活性化又は不規則なキナーゼ活性によって特徴付けられる疾患を持つ者であることを示しうる。ラベル又はパッケージ挿入物はまた組成物が他の疾患を治療するのに使用できることを示しうる。

【0189】

製造品は (a) そこに式 I の化合物を含む第一の容器と； (b) そこに第二の薬学的製剤を含む第二の容器とを含み得、ここで第二の薬学的製剤は化学療法剤を含有する。本発明のこの実施態様における製造品は、第一及び第二化合物が発作、血栓又は血栓症疾患の危険のある患者を治療することができることを示すパッケージ挿入物を更に含みうる。あるいは、又は付加的に、製造品は、薬学的に許容可能なバッファー、例えば注射用の静菌水 (BWF I)、リン酸緩衝生理食塩水、リンガー液及びデキストロス溶液を含む第二（又は第三）の容器を更に含んでもよい。更に、他のバッファー、希釈剤、フィルター、針及びシリンジを含む商業的及び使用者の見地から望ましい他の材料を含んでもよい。

【0190】

ある実施態様では、式 I の化合物は、JAK プロテインキナーゼ、チロシンキナーゼ、更なるセリン/スレオニンキナーゼ、及び/又は二重特異性キナーゼを制御するために使用することができる。よって、それらは、新しい生物学的試験、アッセイの開発において及び新規の薬理剤の探求において薬理学的標準として有用である。

【0191】

式 I の化合物を、インビトロ及びインビボにおいて、JAK プロテインキナーゼ、チロシンキナーゼ、更なるセリン/スレオニンキナーゼ、及び/又は二重特異性キナーゼの活性を調節する能力についてアッセイすることができる。インビトロアッセイは、キナーゼ活性の阻害を決定する生化学及び細胞ベースアッセイを含む。別のインビトロアッセイは、キナーゼに結合する式 I の化合物の能力を定量し、結合前に式 I の化合物を放射標識し、式 I の化合物/キナーゼ複合体を単離し、結合した放射標識の量を決定するか、又は式 I の化合物が既知の放射標識リガンドと共にインキュベートされる競合実験を実施するか、の何れかによって測定することができる。これらの及び他の有用なインビトロアッセイは当業者によく知られている。

【0192】

本発明を例証するために次の実施例を含める。しかしながら、これらの実施例は発明を限定するものではなく、発明を実施する方法を単に示唆するものであることが理解されなければならない。当業者には、記載された化学反応を式 I の他の化合物を調製するために容易に適合化でき、式 I の化合物を調製する別の方法も本発明の範囲にあることが分かるであろう。例えば、本発明に係る例示されていない化合物の合成は、例えば干渉基を適切

10

20

30

40

50

に保護し、記載したものの以外の当該分野で知られた他の適切な試薬を利用し、及び/又は反応条件の常套的な改変を行うことによって、当業者に明らかな改変によって成功裏に実施されうる。あるいは、ここに開示され又は当該分野で知られている他の反応も本発明の他の化合物の調製のための利用性を有していることが分かるであろう。

【0193】

生物学の実施例

式Iの化合物を、インビトロ及びインビボにおいて、ヤヌスプロテインキナーゼ、チロシンキナーゼ、更なるセリン/スレオニンキナーゼ、及び/又は二重特異性キナーゼの活性を調節する能力についてアッセイすることができる。インビトロアッセイは、キナーゼ活性の阻害を決定する生化学及び細胞ベースアッセイを含む。別のインビトロアッセイは、キナーゼに結合する式Iの化合物の能力を定量し、結合前に式Iの化合物を放射標識し、式Iの化合物/キナーゼ複合体を単離し、結合した放射標識の量を決定するか、又は式Iの化合物が既知の放射標識リガンドと共にインキュベートされる競合実験を実施するかの何れかによって測定することができる。これらの及び他の有用なインビトロアッセイは当業者によく知られている。

10

【0194】

過去の研究は、ヒトJAK1、JAK2、JAK3又はTYK2の単離されたキナーゼドメインがインビトロキナーゼアッセイにおいてペプチド基質をリン酸化することを示している (Saltzman等, Biochem. Biophys. Res. Commun. 246:627-633 (2004))。ヒトJAK1、JAK2、JAK3又はTYK2の触媒活性なキナーゼドメインは、ヒトJAK1、JAK2、JAK3又はTYK2キナーゼドメイン (JAK1アミノ酸残基N852-D1154 (GenBank配列受託番号P23458の番号付けによる)、JAK2アミノ酸残基D812-G1132 (GenBank配列受託番号NP_004963.1の番号付けによる); JAK3アミノ酸残基S783-S1124 (GenBank配列受託番号P52333の番号付けによる)、及びTYK2アミノ酸残基N873-C1187 (GenBank配列受託番号P29597の番号付けによる))をコードする組換えバキュロウイルス発現ベクターで感染させたSF9昆虫細胞の抽出物から精製された。JAK1、JAK2、JAK3又はTYK2キナーゼドメインの活性は、ヒトJAK3タンパク質から取り出されたペプチド基質のリン酸化の定量を含む多くの直接的及び間接的方法によって測定することができる (Saltzman等, Biochem. Biophys. Res. Commun. 246:627-633 (2004))。JAK1、JAK2、JAK3又はTYK2キナーゼドメインの活性は、Caliper LabChip技術を使用してJAK3誘導ペプチドのリン酸化をモニターすることによってインビトロで測定した (実施例参照)。

20

30

【0195】

実施例A

JAK2阻害アッセイプロトコル

単離されたJAK2キナーゼドメインの活性は、Caliper LabChip技術 (Caliper Life Sciences, Hopkinton, MA)を使用する5-カルボキシフルオセインでN末端を蛍光標識したJAK3 (Val-Ala-Leu-Val-Asp-Gly-Tyr-Phe-Arg-Leu-Thr-Thr)から誘導されたペプチドのリン酸化をモニターすることによって測定した。実施例1-438の阻害定数(K_i)を決定するために、化合物をDMSOに連続希釈し、0.2nMの精製JAK2酵素、100mMのHepes (pH7.2)、0.015%のBrij-35、1.5µMのペプチド基質、25µMのATP、10mMのMgCl₂、4mMのDTTを2%の最終DMSO濃度で含む50µLのキナーゼ反応物に加えた。反応物を384ウェルのポリプロピレンマイクロタイタープレート中で22°Cで30分インキュベートし、ついで、25µLのEDTA含有溶液 (100mMのHepes (pH7.2)、0.015%のBrij-35、150mMのEDTA)の添加によって停止させ、50mMの最終EDTA濃度を生じた。キナーゼ反応の終結後、リン酸化産物の割合を、Caliper LabChip3000を製造者の仕様に従って使用し、全ペプチド基質の分率として決定した。ついで、K_i値

40

50

を Morrison タイトバインディングモデルを使用して決定した。Morrison, J.F., Biochim. Biophys. Acta. 185:269-296 (1969); William, J.W. 及び Morrison, J.F., Meth. Enzymol., 63:437-467 (1979)。

【 0 1 9 6 】

実施例 B

J A K 1 及び T Y K 2 阻害アッセイプロトコル

単離された J A K 1 又は T Y K 2 キナーゼドメインの活性は、Caliper Lab Chip 技術 (Caliper Life Sciences, Hopkinton, MA) を使用する 5 - カルボキシフルオセインで N 末端を蛍光標識した J A K 3 (Val - Ala - Leu - Val - Asp - Gly - Tyr - Phe - Arg - Leu - Thr - Thr) から誘導されたペプチドのリン酸化をモニターすることによって測定した。実施例 1 - 4 3 8 の阻害定数 (K_i) を決定するために、化合物を DMSO に連続希釈し、1.5 nM の J A K 1、0.2 nM の精製 J A K 2 又は 1 nM の精製 T Y K 2 酵素、100 mM の H e p e s (pH 7.2)、0.015% の B r i j - 3 5、1.5 μM のペプチド基質、25 μM の A T P、10 mM の M g C l₂、4 mM の D T T を 2% の最終 DMSO 濃度で含む 50 μL のキナーゼ反応物に加えた。反応物を 384 ウェルのポリプロピレンマイクロタイタープレート中で 22 で 30 分インキュベートし、ついで、25 μL の E D T A 含有溶液 (100 mM の H e p e s (pH 7.2)、0.015% の B r i j - 3 5、150 mM の E D T A) の添加によって停止させ、50 mM の最終 E D T A 濃度を生じた。キナーゼ反応の終結後、リン酸化産物の割合を、Caliper Lab Chip 3000 を製造者の仕様に従って使用し、全ペプチド基質の分率として決定した。ついで、K_i 値を Morrison タイトバインディングモデルを使用して決定した。Morrison, J.F., Biochim. Biophys. Acta. 185:269-296 (1969); William, J.W. 及び Morrison, J.F., Meth. Enzymol., 63:437-467 (1979)。

【 0 1 9 7 】

実施例 C

J A K 3 阻害アッセイプロトコル

単離された J A K 3 キナーゼドメインの活性は、Caliper Lab Chip 技術 (Caliper Life Sciences, Hopkinton, MA) を使用する 5 - カルボキシフルオセインで N 末端を蛍光標識した J A K 3 (Val - Ala - Leu - Val - Asp - Gly - Tyr - Phe - Arg - Leu - Thr - Thr) から誘導されたペプチドのリン酸化をモニターすることによって測定した。実施例 1 - 4 3 8 の阻害定数 (K_i) を決定するために、化合物を DMSO に連続希釈し、5 nM の精製 J A K 3 酵素、100 mM の H e p e s (pH 7.2)、0.015% の B r i j - 3 5、1.5 μM のペプチド基質、5 μM の A T P、10 mM の M g C l₂、4 mM の D T T を 2% の最終 DMSO 濃度で含む 50 μL のキナーゼ反応物に加えた。反応物を 384 ウェルのポリプロピレンマイクロタイタープレート中で 22 で 30 分インキュベートし、ついで、25 μL の E D T A 含有溶液 (100 mM の H e p e s (pH 7.2)、0.015% の B r i j - 3 5、150 mM の E D T A) の添加によって停止させ、50 mM の最終 E D T A 濃度を生じた。キナーゼ反応の終結後、リン酸化産物の割合を、Caliper Lab Chip 3000 を製造者の仕様に従って使用し、全ペプチド基質の分率として決定した。ついで、K_i 値を Morrison タイトバインディングモデルを使用して決定した。Morrison, J.F., Biochim. Biophys. Acta. 185:269-296 (1969); William, J.W. 及び Morrison, J.F., Meth. Enzymol., 63:437-467 (1979)。

【 0 1 9 8 】

実施例 D

細胞ベースの薬理学的アッセイ

化合物 1 - 4 4 3 の活性を、ヤヌスキナーゼ依存性シグナル伝達を測定するために設計されている細胞ベースアッセイで決定した。化合物を DMSO で連続希釈し、96 ウェルマイクロタイタープレートにおいて、ウェル当たり 10⁵ 細胞の最終細胞密度と 0.57

%の最終DMSO濃度のRPMI培地中で、JAK2V617F変異体タンパク質を発現するSet-2細胞(German Collection of Microorganisms and Cell Cultures (DSMZ); Braunschweig, Germany)と共に37で1時間、インキュベートした。ついで、STAT5リン酸化に対する化合物媒介効果を、Meso Scale Discovery (MSD)技術(Gaithersburg, Maryland)を製造者のプロトコルに従ってインキュベートした細胞の可溶化物中で測定し、EC₅₀値を決定した。別法では、連続希釈した化合物を、96ウェルマイクロタイタープレートにおいて、ウェル当たり10⁵細胞の最終細胞密度と0.57%の最終DMSO濃度のRPMI培地中で、NK92細胞(American Type Culture Collection (ATCC); Manassas, VA)に加えた。ヒト組換えIL-12(R&D systems; Minneapolis, MN)をついで10ng/mlの最終濃度で、NK92細胞及び化合物を含むマイクロタイタープレートに加え、プレートを37で1時間インキュベートした。ついで、STAT4リン酸化に対する化合物媒介効果を、Meso Scale Discovery (MSD)技術(Gaithersburg, Maryland)を製造者のプロトコルに従ってインキュベートした細胞の可溶化物中で測定し、EC₅₀値を決定した。

10

【0199】

調製実施例

略語

CD ₃ OD	重水素化メタノール	
DCM	ジクロロメタン	20
DIPEA	ジイソプロピルエチルアミン	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
DMF	ジメチルホルムアミド	
EtOAc	酢酸エチル	
EtOH	エタノール	
HCl	塩酸	
HM-N	Isolute (登録商標) HM-N は珪藻土の変性形態である	
IMS	工業用変性アルコール	
MeOH	メタノール	
POCl ₃	オキシ塩化リン	30
NaH	水素化ナトリウム	
Na ₂ SO ₄	硫酸ナトリウム	
NaHCO ₃	重炭酸ナトリウム	
NaOH	水酸化ナトリウム	
Pd(PPh ₃) ₄	テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)	
NEt ₃	トリエチルアミン	
Pd ₂ dba ₃	トリス-(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)	
Si-SPE	プレパックIsolute (登録商標) シリカフラッシュクロマトグラフィークートリッジ	
Si-ISCO	プレパックISCO (登録商標) シリカフラッシュクロマトグラフィークートリッジ	40
THF	テトラヒドロフラン	

【0200】

一般的実験条件

¹H NMRスペクトルは、三重共鳴5mmプローブを備えたVarian Unity Inova (400MHz)分光計を使用して室温で記録した。化学シフトはテトラメチルシランに対するppmで表している。次の略語を使用した: br = 広幅シグナル, s = 一重線, d = 二重線, dd = 二重の二重線, t = 三重線, q = 四重線, m = 多重線。

【0201】

保持時間(R_T)と関連する質量イオンを決定するための高速液体クロマトグラフィーク

50

- 質量分析 (LCMS) 実験は次の方法の一つを使用して実施した。

【0202】

方法A：実験は、ダイオードアレイ検出器を備えたヒューレットパッカードHP1100 LCシステムに連結されたWaters Micromass ZQ四極子質量分析計で実施した。該システムは、Higgins Clipseus 5ミクロンC18 100×3.0mmカラム及び1ml/分の流量を使用する。初期溶媒系は0.1%のギ酸を含む95%の水(溶媒A)と0.1%のギ酸を含む5%のアセトニトリル(溶媒B)を最初の一分に、続いて次の14分に対して5%の溶媒A及び95%の溶媒Bまでの勾配であった。最終の溶媒系は更に5分間一定に保った。

【0203】

方法B：実験は、Phenomenex Luna C18(2)30×4.6mmカラム及び2ml/分の流量を使用し、ダイオードアレイ検出器及び100ポジション自動サンプラーを備えたヒューレットパッカードHP1100 LCシステムに連結されたWaters Platform LC四極子質量分析計で実施した。溶媒系は、最初の0.50分は0.1%のギ酸を含む95%の水(溶媒A)と0.1%のギ酸を含む5%のアセトニトリル(溶媒B)で、続いて次の4分に対して5%の溶媒A及び95%の溶媒Bまでの勾配であった。最終の溶媒系は更に0.50分間一定に保った。

【0204】

マイクロ波実験は、Biotage Initiator 60TM又はCEM Explorer(登録商標)を使用して実施した。40-250の温度を達成でき、30barまでの圧力に達しうる。

【0205】

以下に記載の実施例において、特に記載がない場合は、全ての温度は摂氏温度である。試薬は、Aldrich Chemical Company、Lancaster、TCI又はMaybridgeのような商業的供給者から購入し、特に記載がない場合は、更なる精製なしに使用した。

【0206】

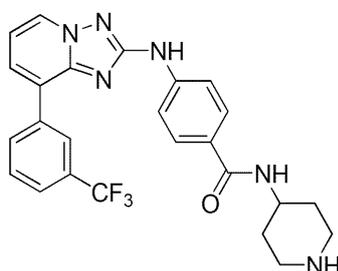
以下に記載の反応は、一般に、窒素又はアルゴンの正の圧下で又は無水溶媒中の乾燥チューブを用いて(特に記載がない場合)行い、反応フラスコには、典型的には、シリンジを介した基質及び試薬の導入のためにゴム膜を嵌合した。ガラス器具はオープン乾燥及び/又は加熱乾燥した。

【0207】

カラムクロマトグラフィーは、シリカゲルカラムを有するCombiFlashシステム(Manufacturer: Teledyne Isco)で実施した。¹H NMRスペクトルは400MHzで操作するVarian機器で記録した。¹H NMRスペクトルは、参照標準としてクロロホルム(7.25ppm)を使用して、CDCl₃、d₆-DMSO又はd₄MeOH溶液(ppmで報告)として得た。多重ピークが報告されている場合、次の略語を使用する：s(一重線)、d(二重線)、t(三重線)、m(多重線)、br(広幅線)、dd(二重線の二重線)、dt(三重線の二重線)。カップリング定数は、与えられる場合、ヘルツ(Hz)で報告される。

【0208】

実施例1



10

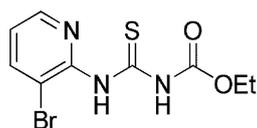
20

30

40

50

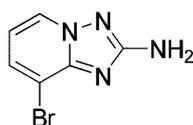
N - ピペリジン - 4 - yl - 4 - [8 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - イルアミノ] - ベンズアミド



[(3 - プロモピリジン - 2 - イル) カルバモチオイル] カルバミン酸エチル

ジクロロメタン (500 mL) 中の 2 - アミノ - 3 - プロモピリジン (50 . 0 g , 289 mmol , 1 当量) の溶液に室温でエトキシカルボニルイソチオシアネート (39 . 0 g , 297 mmol , 1 . 03 当量) を滴下して加えた。2 時間後、ジクロロメタンを真空で除去して粗 [(3 - プロモピリジン - 2 - イル) カルバモチオイル] カルバミン酸エチルを得た (88 g)。

10

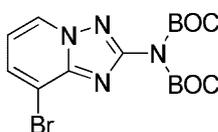


8 - プロモ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

1 : 1 のメタノール / エタノール (1 . 5 L) 中のヒドロキシルアミン塩酸塩 (0 . 10 kg , 1 . 4 mol , 5 . 0 当量) 及び N , N - ジイソプロピルエチルアミン (112 g , 0 . 867 mol , 3 . 00 当量) の溶液に室温で一回で [(3 - プロモピリジン - 2 - イル) カルバモチオイル] カルバミン酸エチル (88 g , 0 . 29 mmol , 1 当量) を加えた。2 時間後、反応混合物を 60 °C まで一晩温めた。反応混合物を真空で濃縮し、生じた残留物に水を加えた。固形物を濾過し、4 : 1 のメタノール / ジエチルエーテル及びジエチルエーテルで連続的にすすいで、オフホワイトの固形物として生成物を得た (25 g , 40 %)。LCMS (ESI) m/z : 212 . 8 ; ¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) : 8 . 55 (m , 1 H) , 7 . 70 (m , 1 H) , 6 . 75 (m , 1 H) , 6 . 20 (brs , 2 H)。

20

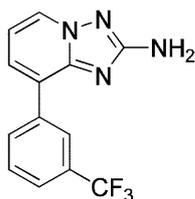
30



(8 - プロモ [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - イル) イミドジカルボン酸ジ - tert - ブチル

ピリジン (200 mL) 中の 8 - プロモ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (10 . 6 g , 49 . 7 mmol , 1 当量)、ジカルボン酸ジ - tert - ブチル (43 . 6 g , 0 . 200 mol , 4 . 01 当量)、及び 4 - ジメチルアミノピリジン (0 . 61 g , 5 . 0 mmol , 0 . 10 当量) の溶液を 50 °C で一晩加熱した。反応混合物を真空で濃縮した。得られた残留物を水とジエチルエーテル間で分配した。有機層を分離し、水で洗浄した (3 x)。シリカゲルのプラグ (4 : 1 の石油エーテル / 酢酸エチル) を通した有機物の濾過により、粗生成物を得た (14 . 8 g , 72 %)。¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) : 9 . 0 (m , 1 H) , 8 . 1 (m , 1 H) , 7 . 2 (m , 1 H) , 1 . 4 (s , 18 H)。

40

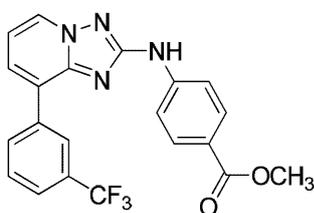


8 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

10 : 1 の 1 , 2 - ジメトキシエタン / 水 (5 0 m L) 中の (8 - ブロモ [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - イル) イミドジカルボン酸ジ - t e r t - プチル (3 . 3 g , 8 . 0 m m o l , 1 当量) 、 ジクロロ [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (I I) (0 . 5 8 4 g , 0 . 7 9 8 m m o l , 0 . 1 0 当量) 、 炭酸セシウム (3 . 1 g , 9 . 5 m m o l , 1 . 2 当量) 、 及び 3 - トリフルオロメチルフェニルボロン酸 (1 . 8 g , 9 . 5 m m o l , 1 . 2 当量) の溶液を 1 2 0 ° C で一晩加熱した。反応混合物を真空中で濃縮し、得られた残留物を酢酸エチルと水の間で分配した。集めた有機物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (4 : 1 の石油エーテル / 酢酸エチル) による精製により、(8 - (3 - トリフルオロメチルフェニル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - イル) イミドジカルボン酸ジ - t e r t - プチルを得た (3 . 1 7 g , 8 3 %) 。

(8 - (3 - トリフルオロメチルフェニル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - イル) イミドジカルボン酸ジ - t e r t - プチル (3 . 1 5 g , 6 . 5 8 m m o l , 1 当量) を、ジオキサン中の塩化水素の溶液 (5 0 m L) に溶解させた。反応混合物を室温に一晩維持した。ジオキサンを真空中で除去して、得られた残留物をジクロロメタン (1 0 0 m L) に溶解させた。有機物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液と飽和塩化ナトリウム水溶液で連続的に洗浄した。有機物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、生成物を得た (1 . 4 1 g , 7 7 %) 。 L C M S (E S I) m / z : 2 7 9 . 1

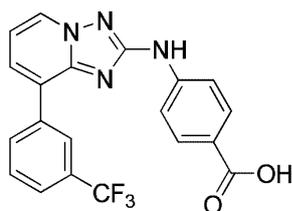
。



4 - (8 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - イルアミノ) 安息香酸メチル

1 , 4 - ジオキサン (2 0 m L) 中の 8 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (1 . 0 g , 3 . 6 m m o l , 1 当量) 、 4 - ヨード安息香酸メチル (0 . 9 5 g , 3 . 6 m m o l , 1 . 0 当量) 、 酢酸パラジウム (I I) (0 . 0 8 0 g , 0 . 3 6 m m o l , 0 . 1 0 当量) 、 炭酸セシウム (2 . 3 4 g , 7 . 1 8 m m o l , 2 . 0 当量) 、 及びキサントホス (0 . 1 0 g , 0 . 1 7 m m o l , 0 . 0 4 7 当量) の懸濁液を 8 0 ° C に加熱した。16時間後、反応混合物を真空中で濃縮し、得られた残留物をメタノール及び水で希釈した。固形物を濾過によって集め、水、イソプロパノール、及びヘキサンで連続的にすすいで、粗 4 - (8 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - イルアミノ) 安息香酸メチルを得た (1 . 0 7 g , 7 2 %) 。 L C M S (E S I) m / z : 4 1 3 . 0 ; ¹H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 1 0 . 2 9 (s , 1 H) , 8 . 8 8 (m , 1 H) , 8 . 6 3 (s , 1 H) , 8 . 4 0 (m , 1 H

) , 8 . 0 2 (m , 1 H) , 7 . 7 8 - 7 . 9 0 (m , 6 H) , 7 . 2 0 (m , 1 H) , 3 . 8 0 (s , 3 H) 。



10

4 - (8 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - イルアミノ) 安息香酸

2 M の水性水酸化ナトリウム (1 0 m L) 及び 1 , 4 - ジオキサン (5 m L) 中の 4 - (8 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - イルアミノ) 安息香酸メチル (1 . 0 3 g , 2 . 5 0 m m o l , 1 当量) の溶液を 8 0 - 9 0 で加熱した。3 時間後、溶液を 0 に冷却し、p H = 4 - 5 まで 6 M の H C l を添加して中和させた。得られた固形物を濾過によって集め、水、イソプロパノール、及びヘキサンで連続的にすすいで、粗 4 - (8 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - イルアミノ) 安息香酸 (1 . 0 g , H P L C 純度 : 8 9 %) を得た。LCMS (E S I) m / z : 3 9 8 . 9 ; ¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 1 2 . 4 5 (b r s , 1 H) , 1 0 . 2 2 (s , 1 H) , 8 . 8 9 (d , J = 6 . 8 H z , 1 H) , 8 . 6 5 (s , 1 H) , 8 . 4 2 (d , J = 6 . 9 H z , 1 H) , 8 . 0 3 (m , 1 H) , 7 . 7 7 - 7 . 8 4 (m , 6 H) , 7 . 2 1 (t , J = 7 . 0 H z , 1 H) 。

20

N - ピペリジン - 4 - イル - 4 - [8 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - イルアミノ] - ベンズアミド

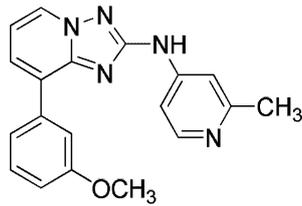
2 : 1 のテトラヒドロフラン / ジクロロメタン (5 0 m L) 中の 4 - (8 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - イルアミノ) 安息香酸 (1 . 0 g , 2 . 5 m m o l , 1 当量) 、 O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N , N - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (1 . 1 4 g , 3 . 0 0 m m o l , 1 . 2 当量) 、 N , N - ジイソプロピルエチルアミン (4 8 4 m g , 3 . 7 4 m m o l , 1 . 5 当量) の溶液に 4 - アミノ - 1 - ピペリジンカルボン酸 tert - ブチル (0 . 6 0 g , 3 . 0 m m o l , 1 . 2 当量) を室温で加えた。1 6 時間後、反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。得られた残留物を室温で 1 : 1 のトリフルオロ酢酸 / テトラヒドロフラン (5 0 m L) に溶解させた。2 時間後、反応混合物を真空で濃縮した。分取 H P L C による精製により生成物を得た (5 0 8 m g , 4 2 %) 。LCMS (E S I) m / z : 4 8 1 . 0 ; ¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 1 0 . 0 6 (s , 1 H) , 8 . 8 5 (d , J = 7 . 6 H z , 1 H) , 8 . 6 0 (s , 1 H) , 8 . 3 8 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 7 . 9 8 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 7 . 8 4 (b r s , 2 H) , 7 . 7 2 - 7 . 7 9 (m , 3 H) , 7 . 3 2 (d , J = 7 . 6 H z , 2 H) , 7 . 1 5 (m , 1 H) , 4 . 0 2 (m , 1 H) , 3 . 2 7 - 3 . 3 2 (m , 2 H) , 2 . 9 5 - 3 . 0 5 (m , 2 H) , 1 . 8 7 - 1 . 9 4 (m , 2 H) , 1 . 4 1 - 1 . 4 8 (m , 2 H) 。

30

40

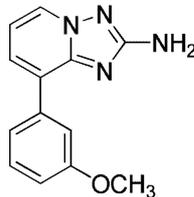
【 0 2 0 9 】

実施例 2



8 - (3 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - イル] - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イル) - アミン

10



8 - (3 - メトキシフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

8 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミンの調製に対して記載した手順に従い、重要ではない変更を行って作製した。

20

8 - (3 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - イル] - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イル) - アミン

トルエン (2 mL) 中の 8 - (3 - メトキシフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (0 . 150 g , 0 . 625 mmol , 1 当量)、4 - プロモ - 2 - メチルピリジン (0 . 160 g , 0 . 935 mmol , 1 . 5 当量)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (27 . 5 mg , 0 . 03 mmol , 0 . 05 当量)、ナトリウム tert - ブトキシド (0 . 90 g , 0 . 94 mmol , 1 . 5 当量)、及び 2 , 2' - ビス [ジ (3 , 5 キシリル) ホスフィノ] - 1 , 1' - ビナフチル (38 . 9 mg , 0 . 625 mmol , 0 . 1 当量) の懸濁液に 15 分間、窒素をパージした。反応混合物をマイクロ波によって 110 ° で 10 分間、加熱した。反応混合物を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、セライトで濾過した。ついで、濾液をライン (3 x 20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。分取 HPLC による精製により、8 - (3 - メトキシフェニル) - N - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (80 mg , 39%) を得た。LCMS (ESI) m/z : 332 . 1 ; ¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) : 10 . 45 (brs , 1H) , 8 . 81 (dd , J = 6 . 4 , 0 . 8 Hz , 1H) , 8 . 23 (d , J = 6 . 0 Hz , 1H) , 7 . 88 (dd , J = 6 . 8 , 0 . 8 Hz , 1H) , 7 . 74 (s , 1H) , 7 . 64 (d , J = 8 . 0 Hz , 1H) , 7 . 57 (s , 1H) , 7 . 54 (dd , J = 6 . 0 , 2 . 0 Hz , 1H) , 7 . 41 (t , J = 8 . 0 Hz , 1H) , 7 . 15 (t , J = 6 . 8 Hz , 1H) , 7 . 00 (dd , J = 8 . 0 , 2 . 4 Hz , 1H) , 3 . 83 (s , 3H) , 2 . 42 (s , 3H) 。

30

40

【 0 2 1 0 】

表 1 に示す実施例 3 - 1 2 6 は、上述の方法に従って調製した。

表1

実施例#	構造	化合物名	LCMS (ESI) m/z
3		(3,5-ジフルオロ-フェニル)-[8-(3-メトキシ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]-アミン	353.1
4		[8-(3-メトキシ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]-ピリジン-4-イル-アミン	318.0
5		(3-フルオロ-フェニル)-[8-(3-メトキシ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]-アミン	335.0
6		[8-(3-メトキシ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]-フェニル-アミン	317.1
7		(3,5-ジフルオロ-フェニル)-[8-(3-トリフルオロメトキシ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]-アミン	406.9
8		(2-メチル-ピリジン-4-イル)-[8-(3-トリフルオロメトキシ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]-アミン	385.9
9		(3-フルオロ-フェニル)-[8-(3-トリフルオロメトキシ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]-アミン	388.9

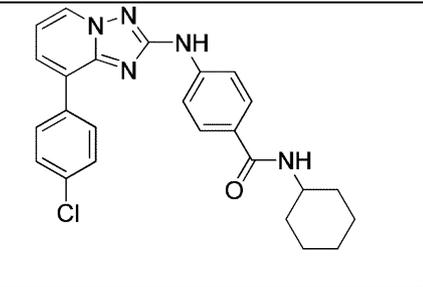
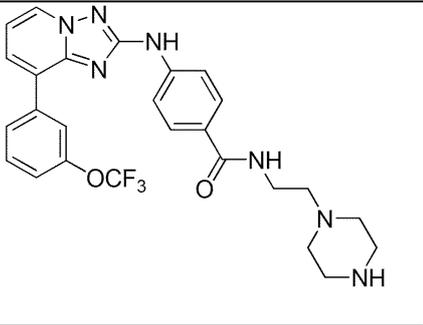
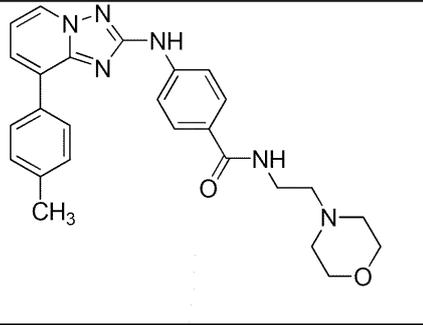
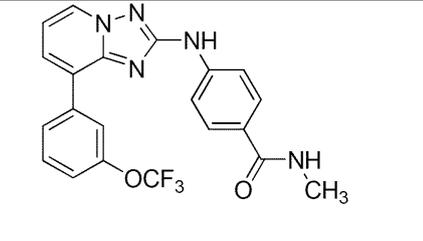
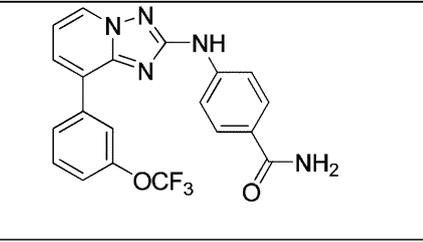
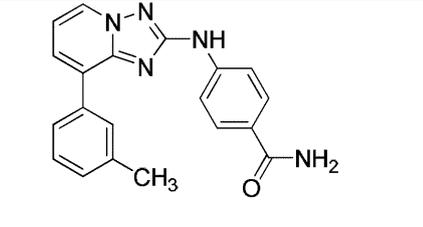
10

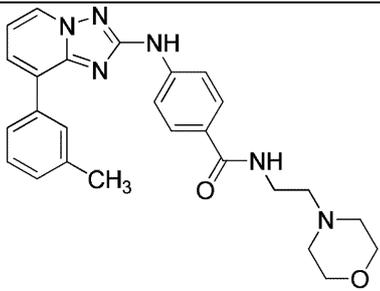
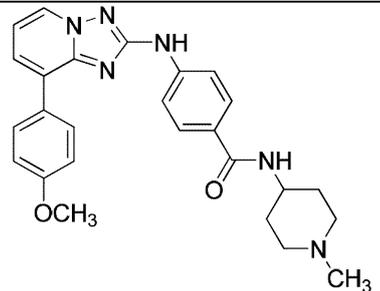
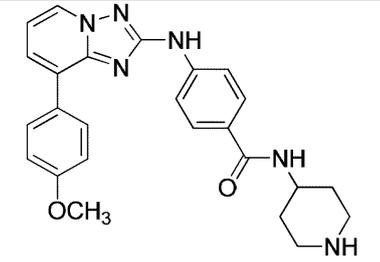
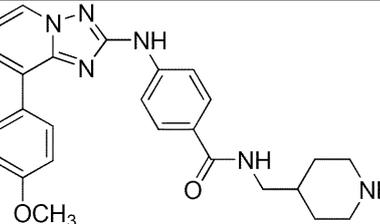
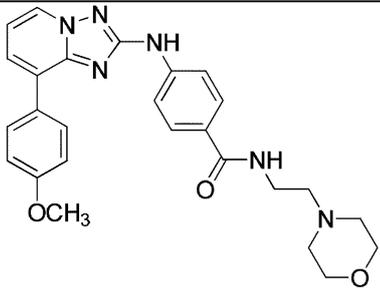
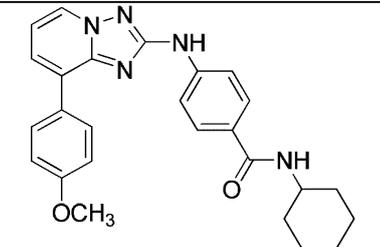
20

30

40

10		(4-フルオロ-フェニル)-[8-(3-トリフルオロメトキシ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]-アミン	388.9	
11		フェニル-[8-(3-トリフルオロメトキシ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]-アミン	370.9	10
12		[8-(2-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]-フェニル-アミン	304.9	
13		(3-フルオロ-フェニル)-[8-m-トリル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]-アミン	318.9	20
14		(2-メチル-ピリジン-4-イル)-[8-m-トリル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]-アミン	315.9	30
15		(4-フルオロ-フェニル)-[8-m-トリル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]-アミン	318.9	
16		N,N-ジメチル-4-[8-p-トリル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-ベンズアミド	371.9	40

17		4-[8-(4-クロロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-N-シクロヘキシルベンズアミド	446.1	
18		N-(2-ピペラジン-1-イル-エチル)-4-[8-(3-トリフルオロメトキシフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-ベンズアミド	526.1	10
19		N-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-4-(8-p-トリル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)-ベンズアミド	457.0	20
20		N-メチル-4-[8-(3-トリフルオロメトキシフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-ベンズアミド	427.9	30
21		4-[8-(3-トリフルオロメトキシフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-ベンズアミド	414.0	
22		4-(8-m-トリル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)-ベンズアミド	344.1	40

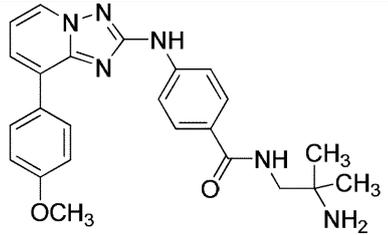
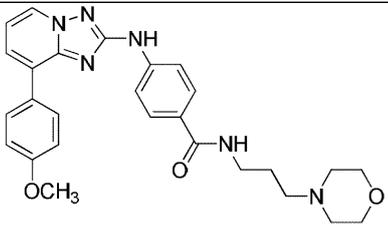
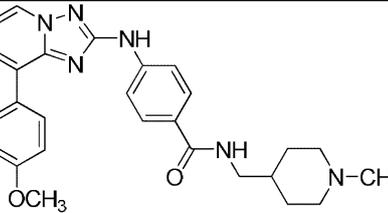
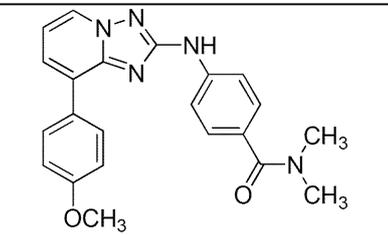
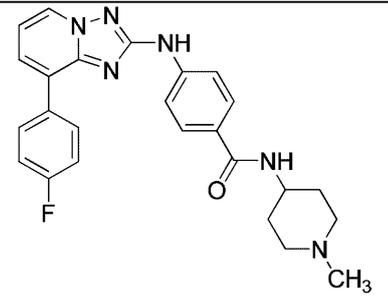
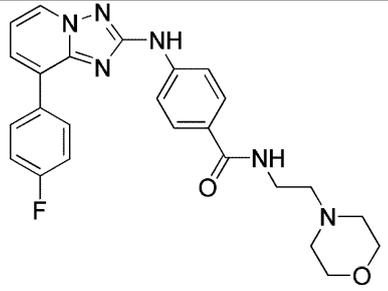
23		<p>N-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-4-(8-m-トリル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)-ベンズアミド</p>	457.2
24		<p>4-[8-(4-メトキシ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンズアミド</p>	457.2
25		<p>4-[8-(4-メトキシ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-N-ピペリジン-4-イル-ベンズアミド</p>	443.1
26		<p>4-[8-(4-メトキシ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-N-ピペリジン-4-イルメチル-ベンズアミド</p>	457.2
27		<p>4-[8-(4-メトキシ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-N-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-ベンズアミド</p>	473.1
28		<p>N-シクロヘキシル-4-[8-(4-メトキシ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-ベンズアミド</p>	442.1

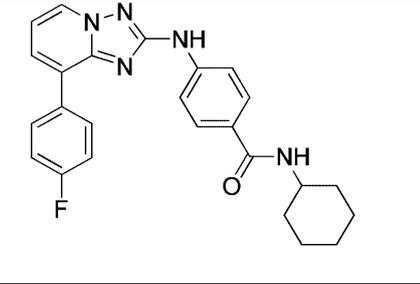
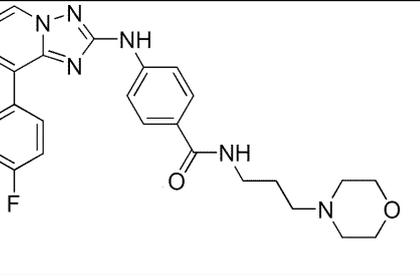
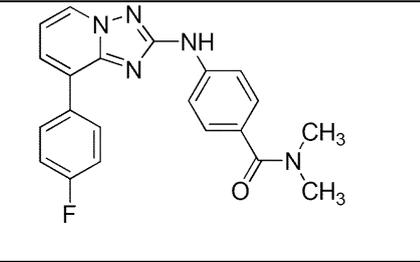
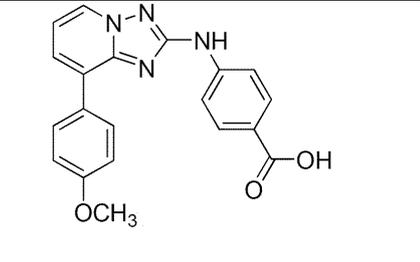
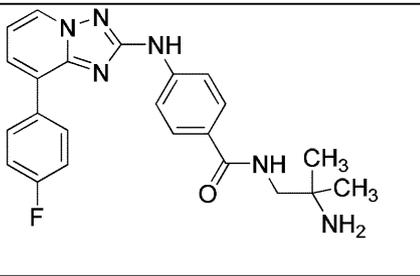
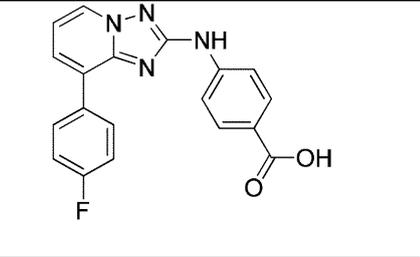
10

20

30

40

29		N-(2-アミノ-2-メチル-プロピル)-4-[8-(4-メトキシ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-ベンズアミド	431.1	
30		4-[8-(4-メトキシ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-N-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ベンズアミド	487.1	10
31		4-[8-(4-メトキシ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イルメチル)-ベンズアミド	471.2	20
32		4-[8-(4-メトキシ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-N,N-ジメチル-ベンズアミド	388.1	
33		4-[8-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンズアミド	461.1	30
34		4-[8-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-N-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-ベンズアミド	461.1	40

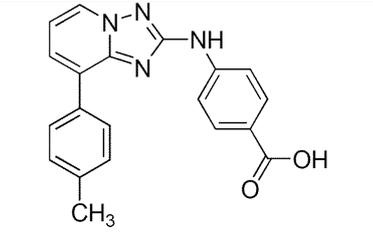
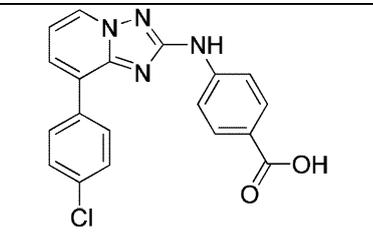
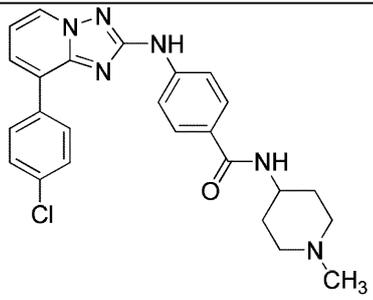
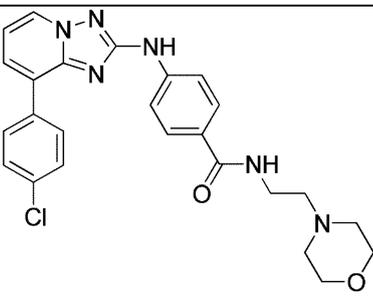
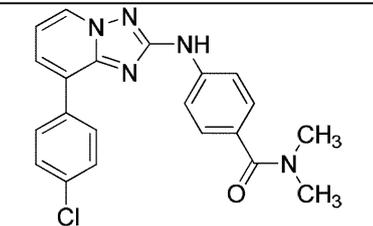
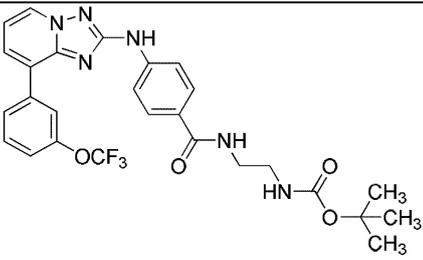
35		N-シクロヘキシル-4-[8-(4-フルオロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-ベンズアミド	430.1
36		4-[8-(4-フルオロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-N-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ベンズアミド	475.1
37		4-[8-(4-フルオロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-N,N-ジメチル-ベンズアミド	376.1
38		4-[8-(4-メトキシフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-安息香酸	361.1
39		N-(2-アミノ-2-メチル-プロピル)-4-[8-(4-フルオロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-ベンズアミド	419.1
40		4-[8-(4-フルオロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-安息香酸	348.9

10

20

30

40

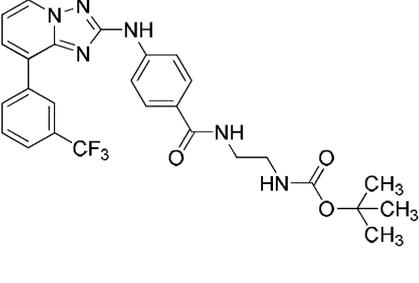
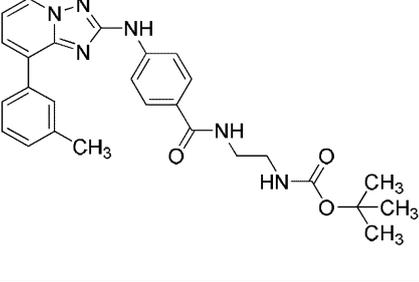
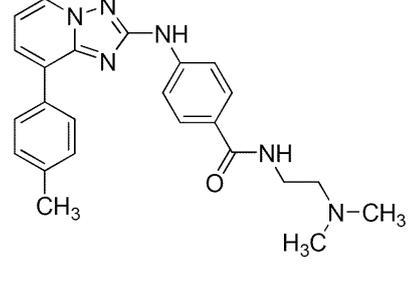
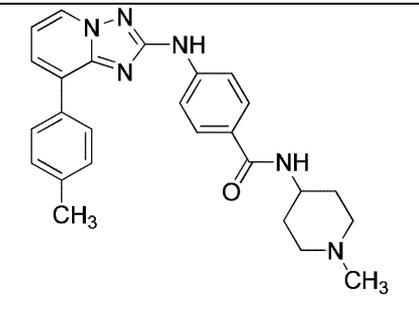
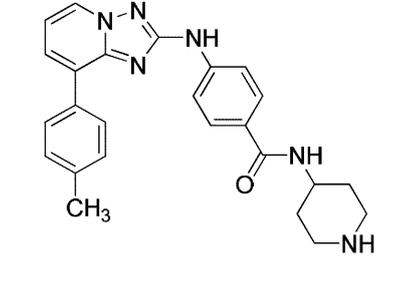
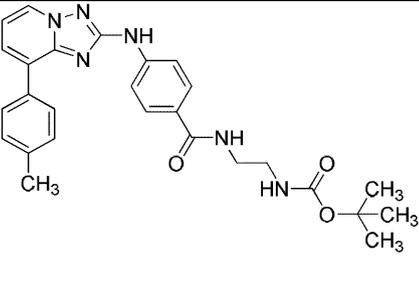
41		4-(8-p-トリル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)-安息香酸	344.9
42		4-[8-(4-クロロ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-安息香酸	364.8
43		4-[8-(4-クロロ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンズアミド	461.2
44		4-[8-(4-クロロ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-N-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-ベンズアミド	477.2
45		4-[8-(4-クロロ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-N,N-ジメチル-ベンズアミド	392.1
46		(2-[4-[8-(3-トリフルオロメトキシ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-ベンゾイル]エチル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル	557.0

10

20

30

40

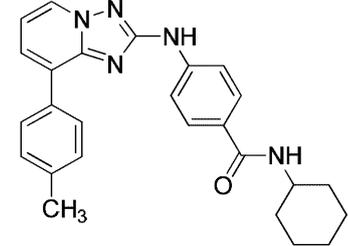
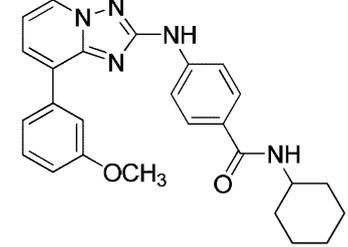
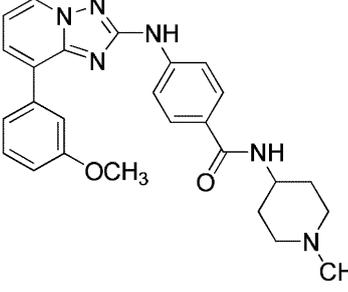
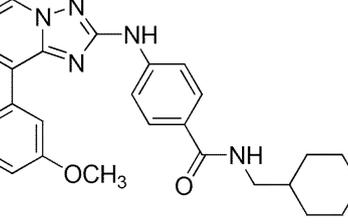
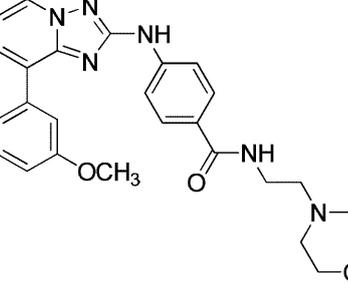
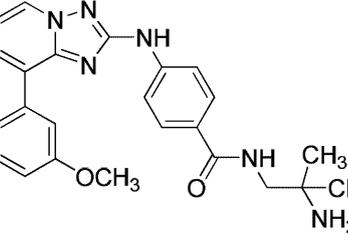
47		<p>(2-[4-[8-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-ベンゾイルアミノ]-エチル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル</p>	541.1
48		<p>[2-[4-(8-m-トリル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)-ベンゾイルアミノ]-エチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル</p>	487.1
49		<p>N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-4-(8-p-トリル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)-ベンズアミド</p>	415.0
50		<p>N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-4-(8-p-トリル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)-ベンズアミド</p>	441.1
51		<p>N-ピペリジン-4-イル-4-(8-p-トリル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)-ベンズアミド</p>	427.0
52		<p>[2-[4-(8-p-トリル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)-ベンゾイルアミノ]-エチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル</p>	487.1

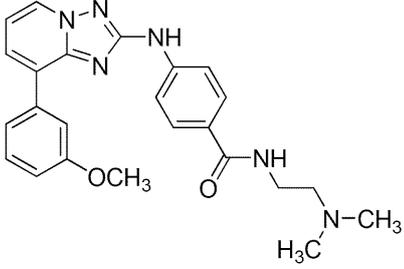
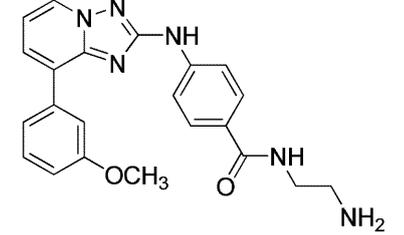
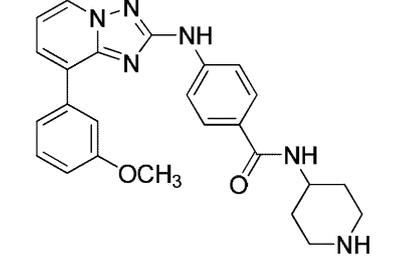
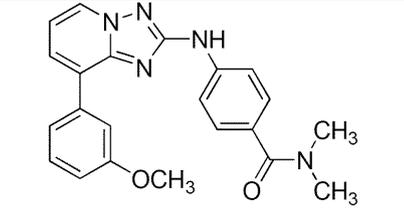
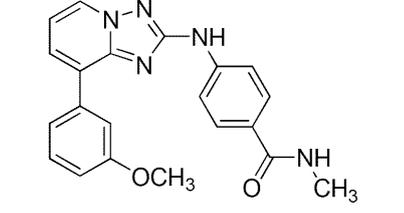
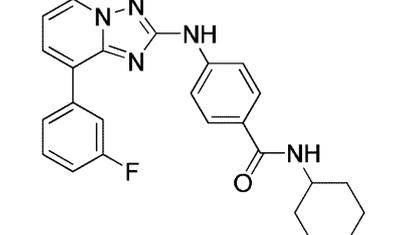
10

20

30

40

53		N-シクロヘキシル-4-(8-p-トリル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)-ベンズアミド	426.1	
54		N-シクロヘキシル-4-[8-(3-メトキシフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-ベンズアミド	442.0	10
55		4-[8-(3-メトキシフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-ベンズアミド	457.1	20
56		4-[8-(3-メトキシフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-N-ピペリジン-4-イルメチル-ベンズアミド	457.1	30
57		4-[8-(3-メトキシフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-N-(2-モルホリン-4-イルエチル)-ベンズアミド	473.1	
58		N-(2-アミノ-2-メチルプロピル)-4-[8-(3-メトキシフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-ベンズアミド	431.1	40

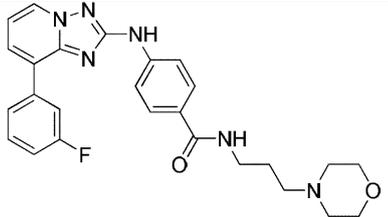
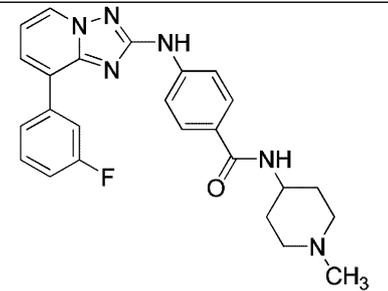
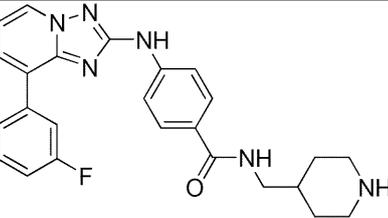
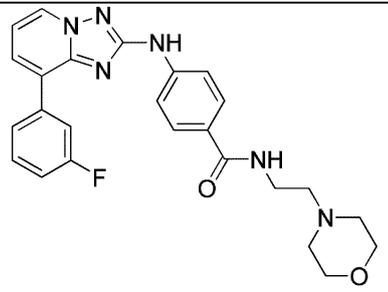
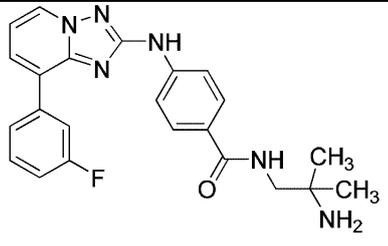
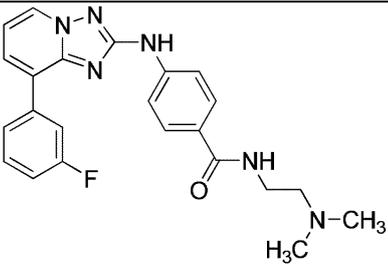
59		N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-4-[8-(3-メトキシ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-ベンズアミド	431.1
60		N-(2-アミノ-エチル)-4-[8-(3-メトキシ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-ベンズアミド	403.0
61		4-[8-(3-メトキシ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-N-ピペリジン-4-イル-ベンズアミド	443.0
62		4-[8-(3-メトキシ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-N,N-ジメチル-ベンズアミド	388.0
63		4-[8-(3-メトキシ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-N-メチル-ベンズアミド	374.0
64		N-シクロヘキシル-4-[8-(3-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-ベンズアミド	430.1

10

20

30

40

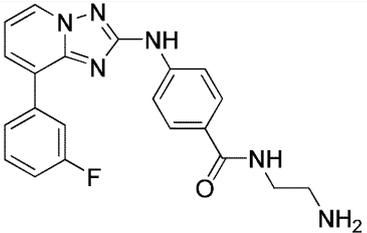
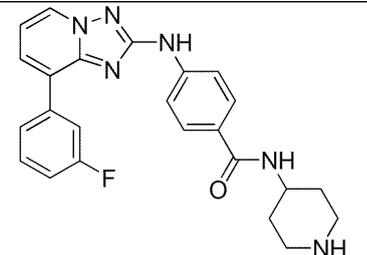
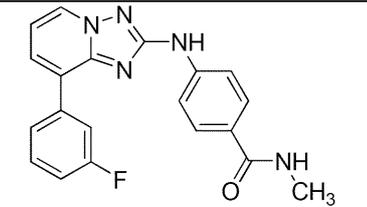
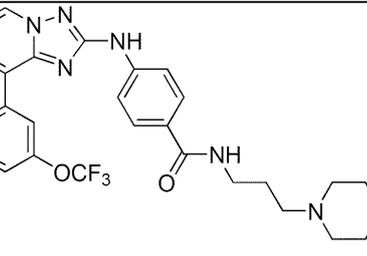
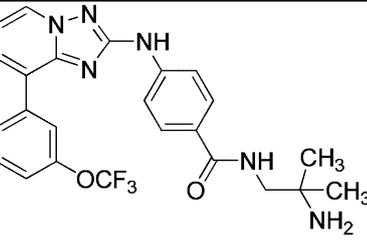
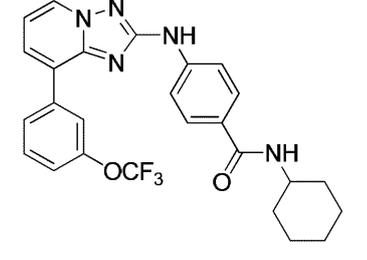
65		4-[8-(3-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-N-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ベンズアミド	475.1
66		4-[8-(3-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンズアミド	445.2
67		4-[8-(3-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-N-ピペリジン-4-イルメチル-ベンズアミド	445.0
68		4-[8-(3-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-N-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-ベンズアミド	461.2
69		N-(2-アミノ-2-メチル-プロピル)-4-[8-(3-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-ベンズアミド	419.2
70		N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-4-[8-(3-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-ベンズアミド	419.2

10

20

30

40

71		N-(2-アミノ-エチル)-4-[8-(3-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-ベンズアミド	391.3
72		4-[8-(3-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-N-ピペリジン-4-イル-ベンズアミド	431.0
73		4-[8-(3-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-N-メチル-ベンズアミド	362.1
74		N-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-4-[8-(3-トリフルオロメトキシ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-ベンズアミド	541.1
75		N-(2-アミノ-2-メチル-プロピル)-4-[8-(3-トリフルオロメトキシ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-ベンズアミド	485.0
76		N-シクロヘキシル-4-[8-(3-トリフルオロメトキシ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-ベンズアミド	496.0

10

20

30

40

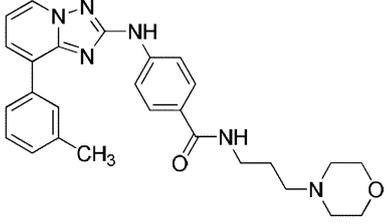
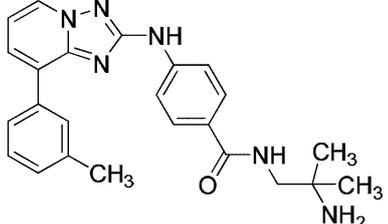
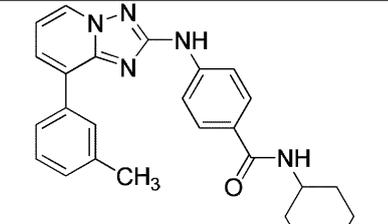
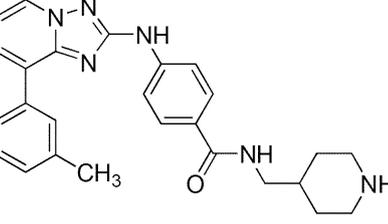
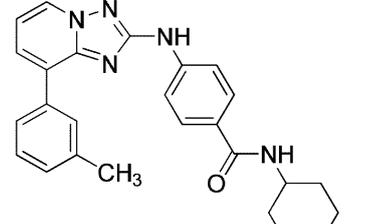
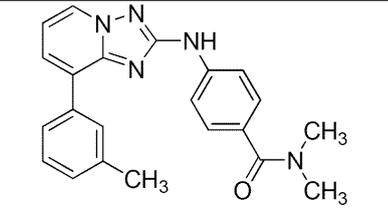
77		N-ピペリジン-4-イル-4-[8-(3-トリフルオロメトキシ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-ベンズアミド	496.9
78		N-ピペリジン-4-イルメチル-4-[8-(3-トリフルオロメトキシ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-ベンズアミド	511.0
79		N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-4-[8-(3-トリフルオロメトキシ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-ベンズアミド	511.0
80		N-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-4-[8-(3-トリフルオロメトキシ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-ベンズアミド	527.0
81		N,N-ジメチル-4-[8-(3-トリフルオロメトキシ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-ベンズアミド	441.9
82		N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-4-(8-m-トリル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)-ベンズアミド	415.2

10

20

30

40

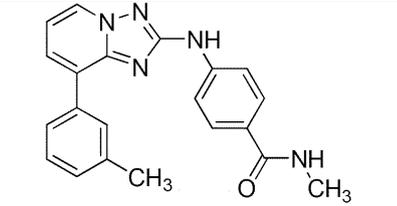
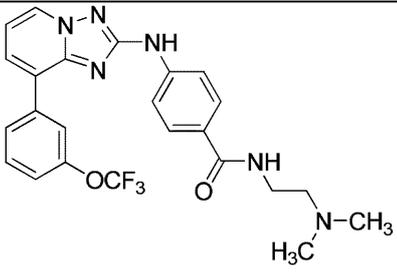
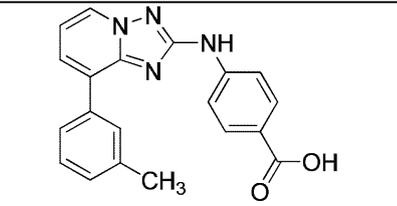
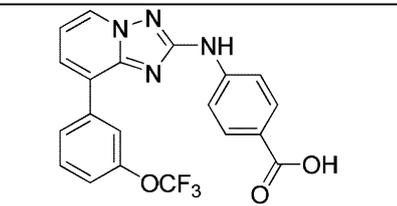
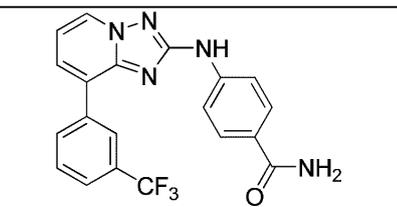
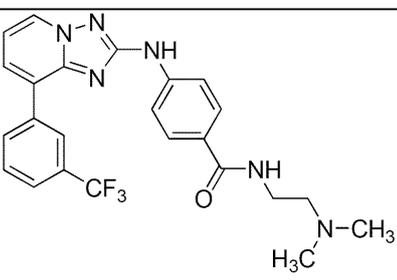
83		N-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-4-(8-m-トリル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)-ベンズアミド	471.3
84		N-(2-アミノ-2-メチル-プロピル)-4-(8-m-トリル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)-ベンズアミド	415.3
85		N-シクロヘキシル-4-(8-m-トリル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)-ベンズアミド	426.2
86		N-ピペリジン-4-イルメチル-4-(8-m-トリル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)-ベンズアミド	441.2
87		N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-4-(8-m-トリル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)-ベンズアミド	441.2
88		N,N-ジメチル-4-(8-m-トリル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)-ベンズアミド	372.1

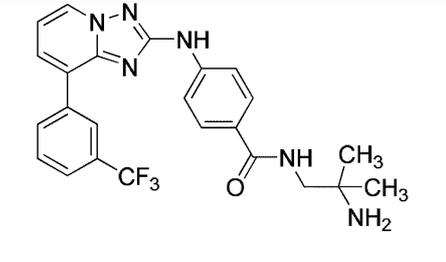
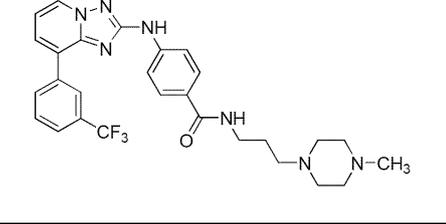
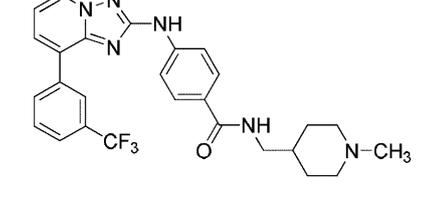
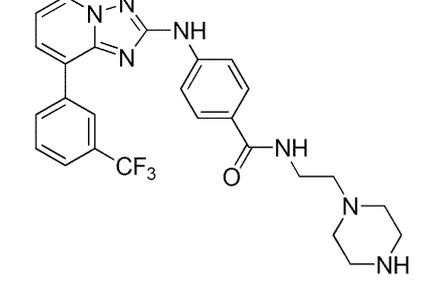
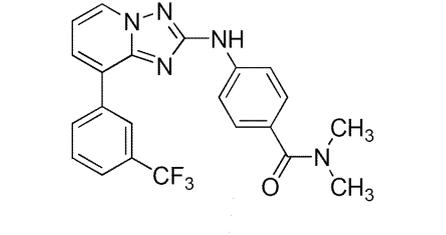
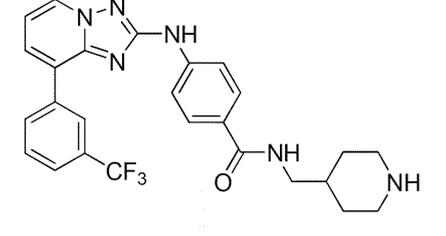
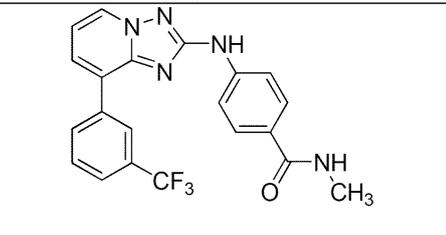
10

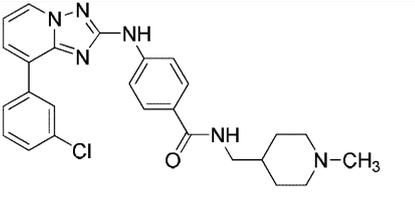
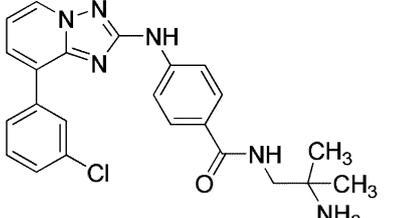
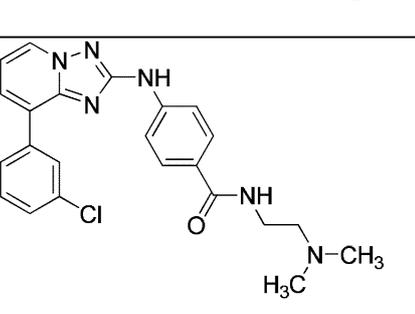
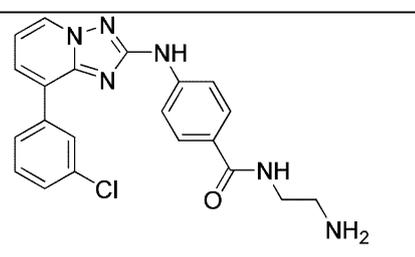
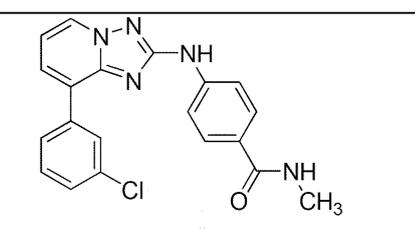
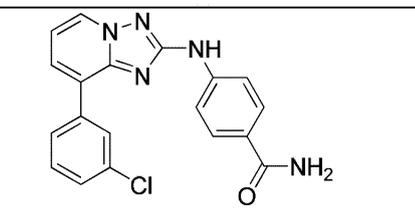
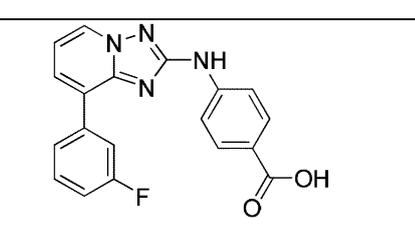
20

30

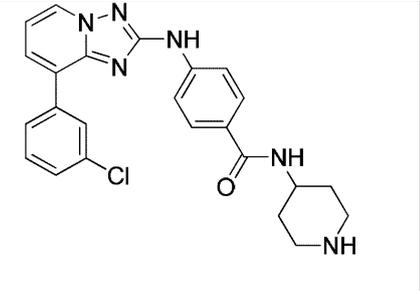
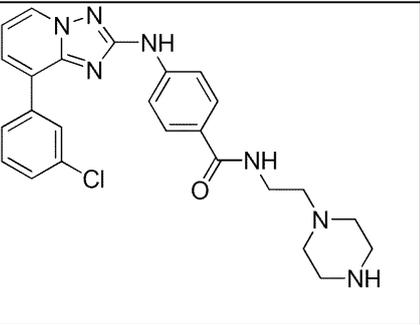
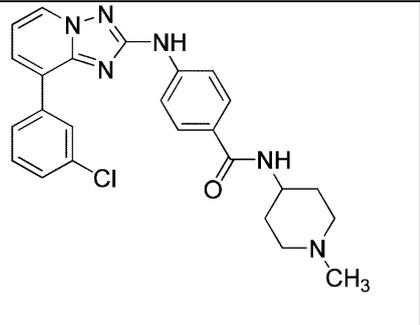
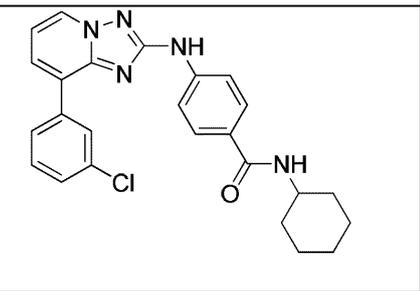
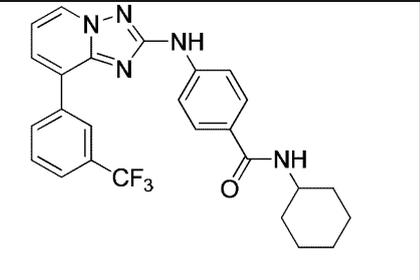
40

89		N-メチル-4-(8-m-トリル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)-ベンズアミド	358.1	
90		N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-4-[8-(3-トリフルオロメトキシ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-ベンズアミド	485.0	10
91		4-(8-m-トリル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)-安息香酸	345.1	20
92		4-[8-(3-トリフルオロメトキシ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-安息香酸	415.1	
93		4-[8-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-ベンズアミド	398.1	30
94		N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-4-[8-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-ベンズアミド	469.0	40

95		N-(2-アミノ-2-メチル-プロピル)- 4-[8-(3-トリフルオロメチル-フェ ニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリ ジン-2-イルアミノ]-ベンズアミド	469.0	
96		N-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル) -プロピル]-4-[8-(3-トリフルオ ロメチル-フェニル)-[1,2,4]トリア ゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]- ベンズアミド	538.1	10
97		N-(1-メチル-ピペリジン-4-イルメ チル)-4-[8-(3-トリフルオロメチ ル-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ [1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-ベ ンズアミド	509.1	20
98		N-(2-ピペラジン-1-イル-エチ ル)-4-[8-(3-トリフルオロメチル- フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a] ピリジン-2-イルアミノ]-ベンズアミ ド	510.2	30
99		N,N-ジメチル-4-[8-(3-トリフルオ ロメチル-フェニル)-[1,2,4]トリア ゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]- ベンズアミド	426.1	40
100		N-ピペリジン-4-イルメチル-4- [8-(3-トリフルオロメチル-フェ ニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリ ジン-2-イルアミノ]-ベンズアミド	495.0	
101		N-メチル-4-[8-(3-トリフルオロメ チル-フェニル)-[1,2,4]トリアゾ ロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-ベ ンズアミド	412.1	

102		4-[8-(3-クロロ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イルメチル)-ベンズアミド	475.2	
103		N-(2-アミノ-2-メチル-プロピル)-4-[8-(3-クロロ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-ベンズアミド	435.2	10
104		4-[8-(3-クロロ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-ベンズアミド	435.2	20
105		N-(2-アミノ-エチル)-4-[8-(3-クロロ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-ベンズアミド	407.1	
106		4-[8-(3-クロロ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-N-メチル-ベンズアミド	378.1	30
107		4-[8-(3-クロロ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-ベンズアミド	363.9	40
108		4-[8-(3-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-安息香酸	349.1	

109		4-[8-(3-メトキシフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-安息香酸	360.9	
110		4-[8-(3-クロロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-N-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-ベンズアミド	477.0	10
111		4-[8-(3-クロロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-N-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ベンズアミド	491.1	20
112		4-[8-(3-クロロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-N-ピペリジン-4-イルメチル-ベンズアミド	461.0	
113		4-[8-(3-クロロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-N-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-プロピル]-ベンズアミド	504.1	30
114		4-[8-(3-クロロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-N-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-エチル]-ベンズアミド	490.0	40

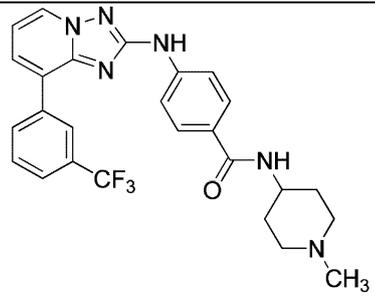
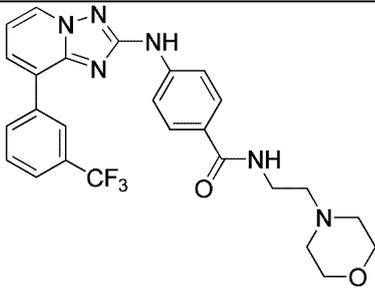
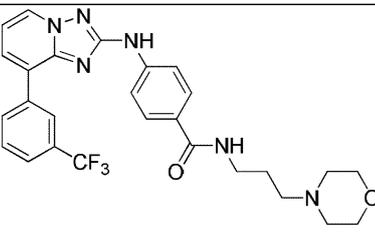
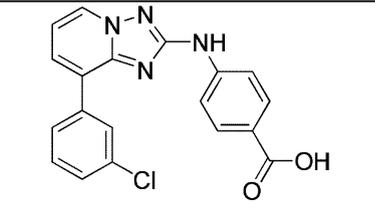
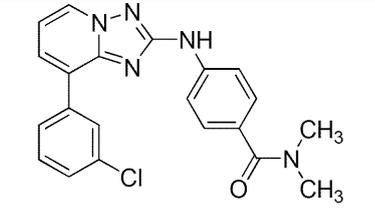
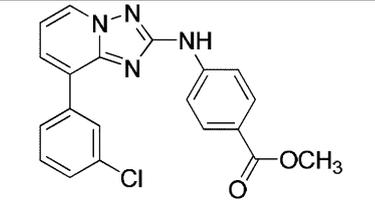
115		4-[8-(3-クロロ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-N-ピペリジン-4-イル-ベンズアミド	447.2
116		4-[8-(3-クロロ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-N-(2-ピペラジン-1-イル-エチル)-ベンズアミド	476.1
117		4-[8-(3-クロロ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンズアミド	461.2
118		4-[8-(3-クロロ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-N-シクロヘキシル-ベンズアミド	446.0
119		N-シクロヘキシル-4-[8-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-ベンズアミド	480.1

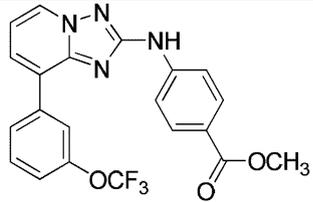
10

20

30

40

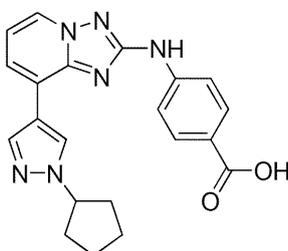
120		<p>N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)- 4-[8-(3-トリフルオロメチル-フェ ニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリ ジン-2-イルアミノ]-ベンズアミド</p>	495.1	
121		<p>N-(2-モルホリン-4-イル-エチ ル)-4-[8-(3-トリフルオロメチル- フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a] ピリジン-2-イルアミノ]-ベンズアミ ド</p>	511.1	10
122		<p>N-(3-モルホリン-4-イル-プロピ ル)-4-[8-(3-トリフルオロメチル- フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a] ピリジン-2-イルアミノ]-ベンズアミ ド</p>	525.1	20
123		<p>4-[8-(3-クロロ-フェニル)-[1,2,4] トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルア ミノ]-安息香酸</p>	365.0	30
124		<p>4-[8-(3-クロロ-フェニル)-[1,2,4] トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルア ミノ]-N,N-ジメチル-ベンズアミド</p>	392.1	
125		<p>4-[8-(3-クロロ-フェニル)-[1,2,4] トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルア ミノ]-安息香酸メチルエステル</p>	379.0	40

126		4-[8-(3-トリフルオロメトキシフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-安息香酸メチルエステル	429.0
-----	---	--	-------

【 0 2 1 1 】

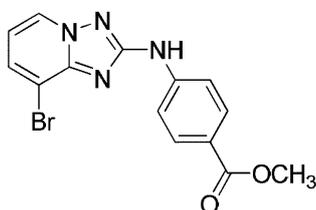
実施例 1 2 7

10



4 - (8 - (1 - シクロペンチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - イルアミノ) 安息香酸

20

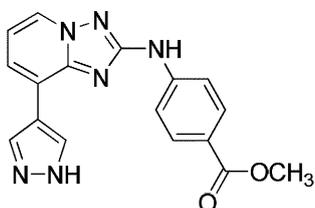


4 - (8 - ブロモ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - イルアミノ) 安息香酸メチル

ジオキサン (1 0 0 m L) 中の 8 - ブロモ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a]
 ピリジン - 2 - アミン (2 . 8 g , 1 3 . 2 m m o l , 1 当量) , 4 - ヨード安息香酸メ
 チル (3 . 4 g , 1 3 m m o l , 1 . 0 当量) 、 炭酸セシウム (8 . 4 g , 2 6 m m o l
 , 2 . 0 当量) 、 4 , 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9 , 9 - ジメチルキサンテン
 (7 6 3 m g , 1 . 3 2 m m o l , 0 . 1 0 当量) 、 及び酢酸パラジウム (I I) (3 0
 0 m g , 1 . 3 2 m m o l , 0 . 1 0 当量) の懸濁液を 8 0 で 1 時間加熱した。反応混
 合物を室温まで冷却し、ジクロロメタン (1 0 0 m L) で希釈した。得られた固形物を濾
 過し、水 (3 × 5 0 m L) 及びメタノール (2 × 2 0 m L) で連続してすすいだ。固形物
 を真空で乾燥させて、4 - (8 - ブロモ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリ
 ジン - 2 - イルアミノ) 安息香酸メチルを得た (3 . 1 g) 。 ¹ H N M R (4 0 0 M H
 z , D M S O - d ₆) , : 1 0 . 4 2 (s , 1 H) , 8 . 8 7 (m , 1 H) , 7 . 9 3
 (m , 1 H) , 7 . 9 2 (d , J = 8 . 8 H z , 2 H) , 7 . 7 7 (d , J = 8 . 8 H z
 , 2 H) , 7 . 0 0 (d d , J = 7 . 4 , 6 . 9 H z , 1 H) , 3 . 8 1 (s , 3 H) 。

30

40



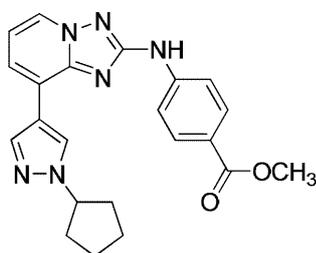
4 - (8 - (1 - シクロペンチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [1 , 2 , 4] トリ

50

アゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)安息香酸メチル

5 : 1 の 1, 2 - ジメトキシエタン / 水 (6 mL) 中の 4 - (8 - ブロモ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - イルアミノ) 安息香酸メチル (0.800 g, 2.30 mmol, 1 当量)、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) - 1 H - ピラゾール (894 mg, 4.60 mmol, 2.00 当量)、1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウム (II) クロリド (376 mg, 0.461 mmol, 0.200 当量) 及び炭酸セシウム (1.50 g, 4.61 mmol, 2.00 当量) の懸濁液を排気し窒素 (3 x) を充填した。反応混合物をマイクロ波で 140 に 30 分加熱した。反応混合物の LCMS は ~ 60 % の転換率を示し、更なるビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウム (II) クロリド (95 mg, 0.12 mmol, 0.05 当量) 及び 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) - 1 H - ピラゾール (225 mg, 1.16 mmol, 0.500 当量) を加えた。ついで、反応混合物をマイクロ波で 140 に 30 分加熱した。固形物を濾過によって集め、フラッシュカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン中の 10 % のメタノール、1 % の水酸化アンモニウム) によって精製して、灰色の固形物を得た (620 mg, 80 % 収率)。LCMS (ESI) m/z : 335.0。

10



20

4 - (8 - (1 - シクロペンチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - イルアミノ) 安息香酸メチル

N, N - ジメチルホルムアミド (1 mL) 中の 4 - (8 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - イルアミノ) 安息香酸メチル (43 mg, 0.13 mmol, 1 当量)、臭化シクロペンチル (41 mL, 0.38 mmol, 3.0 当量) 及び炭酸セシウム (126 mg, 0.383 mmol, 3.0 当量) の懸濁液を 100 で加熱した。2 時間後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、得られた溶液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。集めた有機物を濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン中 20 % 酢酸エチル) で精製して、白色固形物を得た (23.5 mg, 45 % 収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.18 (s, 1H), 8.74 - 8.55 (m, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 13.9, 8.1 Hz, 3H), 7.85 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.10 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.25 - 2.11 (m, 2), 2.11 - 1.93 (m, 2H), 1.85 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 1.77 - 1.63 (m, 2H)。

30

40

4 - (8 - (1 - シクロペンチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - イルアミノ) 安息香酸

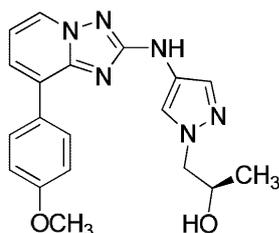
4 - (8 - (3 - トリフルオロメチル) フェニル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - イルアミノ) 安息香酸の調製に対して記載した手順に従い、重要ではない変更を行って、作製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 12.43 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 8.74 - 8.60 (m, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.90 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.09 (s, 1H), 4.81 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 2.16 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.94 - 1.79 (m, 2H), 1.72 (

50

dd, J = 14.6, 8.1 Hz, 2H)

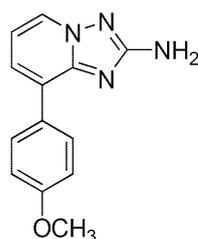
【0212】

実施例128



10

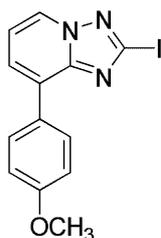
(R) - 1 - (4 - (8 - (4 - メトキシフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - イルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - オール



20

8 - (4 - メトキシフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

4 - メトキシフェニルボロン酸を用いた 8 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミンの調製に対して記載した手順に従い、重要ではない変更を行って、作製した。



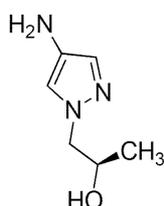
30

2 - i o d o - 8 - (4 - メトキシフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン e

水 (10 mL) 中のヨウ化カリウム (5.4 g, 32 mmol, 3.9 当量) 及び亜硝酸ナトリウム (1.73 g, 25.1 mmol, 3.00 当量) の溶液を、24 でアセトニトリル中の 8 - (4 - メトキシフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (2.01 g, 8.36 mmol, 1 当量) 及び p - トルエンシルホン酸 (7.3 g, 38 mmol, 4.6 当量) の溶液に 5 分かけて加えた。19 時間後、反応混合物を酢酸エチル (250 mL) で希釈し、得られた溶液を水 (2 x 120 mL) 及び飽和塩化ナトリウム水溶液 (120 mL) で連続して洗浄した。集めた有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘプタン中 20 - 30 % の酢酸エチル) による精製によって、淡黄色の固形物として生成物を得た (1.92 g, 65 % 収率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ: 8.46 (dd, J = 6.8, 1.0 Hz, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.59 (dd, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 7.01 - 7.06 (m, 3H), 3.86 (s, 3H)。

40

50



(R)-1-(4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オールの調製

(R)-プロピレンオキド(1 mL)中の4-ニトロピラゾール(44.7 mg, 0.395 mmol, 1当量)の溶液に24 で炭酸セシウム(78 mg, 0.24 mmol, 0.61当量)を加えた。64時間後、反応混合物を酢酸エチル(3 mL)と半飽和塩化ナトリウム水溶液(3 mL)の間で分配した。有機物を分離し、残りの水性相を酢酸エチル(2 x 3 mL)で抽出した。集めた有機物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残留物をメタノール(4 mL)に溶解させ、30 でカーボン担持パラジウム触媒カートリッジを備えたH-Cube(登録商標)連続流水素化反応器(ThalesNano)に循環させた。得られた溶液を真空で濃縮してピンク色の油として生成物を得、これを更なる精製なしに使用した。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃), δ: 7.17(s, 1H), 7.01(s, 1H), 4.13(m, 1H), 4.00(dd, J = 13.8, 2.7 Hz, 1H), 3.84(dd, J = 13.8, 7.9 Hz, 1H), 3.47(s, 1H), 3.15(br s, 2H), 1.18(d, J = 6.3 Hz, 3H)。

10

20

(R)-1-(4-(8-(4-メトキシフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オール

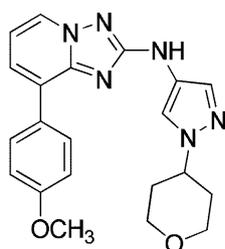
ジオキサン(2 mL)中の2-ヨード-8-(4-メトキシフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン(53.6 mg, 0.153 mmol, 1当量)、(R)-1-(4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オール(27 mg, 0.19 mmol, 1.2当量)、ナトリウムtert-ブトキシド(43.1 mg, 0.448 mmol, 2.94当量)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(15.2 mg, 0.0263 mmol, 0.172当量)及びトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(10.5 mg, 0.0115 mmol, 0.0751当量)の懸濁液をマイクロ波で170 に15分加熱した。反応混合物を飽和塩化ナトリウム水溶液(5 mL)と酢酸エチル(5 mL)の間で分配した。有機物を分離し、水性相を酢酸エチル(2 x 5 mL)で抽出した。集めた有機物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン中5%のメタノール)による精製によって、白色固形物として生成物を得た(42.4 mg, 73%収率)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆), δ: 9.32(s, 1H, NH), 8.64(dd, J = 6.6, 0.9 Hz, 1H), 8.13(dd, J = 8.8 Hz, 2H), 7.81(s, 1H), 7.74(dd, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.47(s, 1H), 7.08(d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.03(t, J = 7.0 Hz, 1H), 4.92(d, J = 4.7 Hz, 1H, OH), 3.96(m, 3H), 3.83(s, 3H), 1.04(d, J = 5.8 Hz, 3H)。

30

40

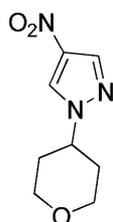
【0213】

実施例129



8 - (4 - メトキシフェニル) - N - (1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

10



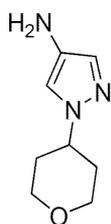
4 - ニトロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール

Zabierek, A. A.; Konrad, K. M.; Haidle, A. M. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 2996 から適合化させた手順。

20

20 のテトラヒドロフラン (10 mL) 中の 4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール (0 . 40 mg , 3 . 5 mmol , 1 当量)、4 - ヒドロキシ - テトラヒドロピラン (0 . 36 g , 3 . 6 mmol , 1 . 0 当量) 及びトリフェニルホスフィン (1 . 1 g , 4 . 2 mmol , 1 . 3 当量) の溶液にテトラヒドロフラン (2 mL) 中のジベンジルアゾジカルボキシレート (1 . 1 g , 4 . 6 mmol , 1 . 3 当量) を 5 分かけて加えた。3 時間後、反応混合物を真空で濃縮し、得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 40 % の酢酸エチル) によって精製して、白色固形物として生成物を得た (568 mg , 81 % 収率)。¹H NMR (400 MHz , CD₃OD) 8 . 64 (s , 1 H) , 8 . 13 (s , 1 H) , 4 . 49 (s , 1 H) , 4 . 15 - 3 . 94 (m , 2 H) , 3 . 72 - 3 . 45 (m , 2 H) , 2 . 24 - 1 . 95 (m , 4 H)。

30



1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - アミン

メタノール中の 4 - ニトロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール (568 mg , 2 . 88 mmol , 1 当量) の溶液を、50 でカーボン担持パラジウム触媒カートリッジを備えた H - Cube (登録商標) 連続流水素化反応器 (Thales Nano) に循環させた。集めた溶液を真空で濃縮して、ピンク色の固形物として生成物を得た (458 mg , 95 % 収率)。LCMS (ESI) m/z : 168 . 0

40

8 - (4 - メトキシフェニル) - N - (1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - アミンを用いて (R) - 1 - (4 - (8 - (4 - メトキシフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [

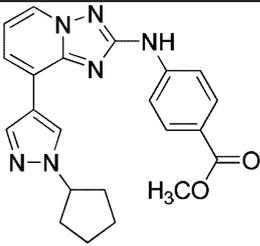
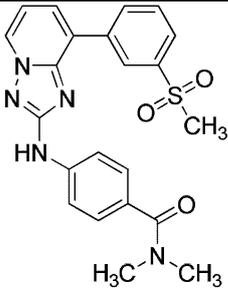
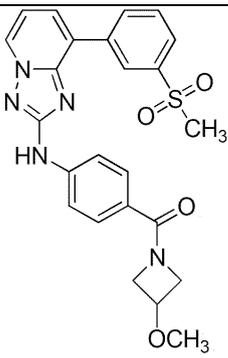
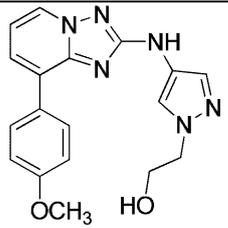
50

1, 5 - a] ピリジン - 2 - イルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - オールの調製に対して記載した手順に従い、重要ではない変更を行って、作製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 9.31 (s, 1 H), 8.64 (d d, J = 6.6, 0.9 Hz, 1 H), 8.14 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 7.87 (s, 1 H), 7.73 (m, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.08 (d, J = 8.9 Hz, 3 H), 4.35 (m, 1 H), 3.98 (d d, J = 13.4, 10.9 Hz, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.47 (m, 2 H), 1.93 (m, 4 H)。

【 0 2 1 4 】

表 2 に示す実施例 1 3 0 - 3 1 2 は、上述の方法に従って調製した。

表2

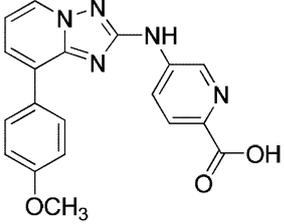
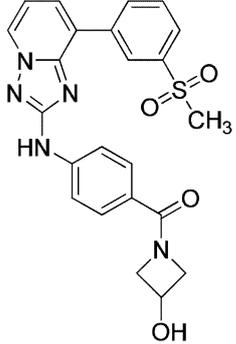
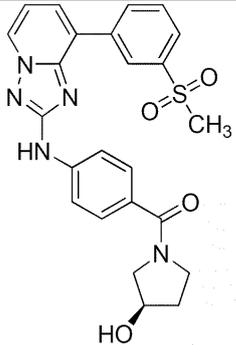
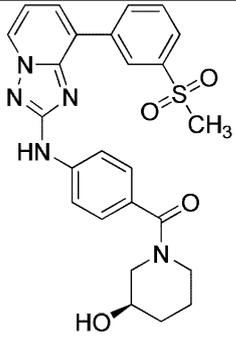
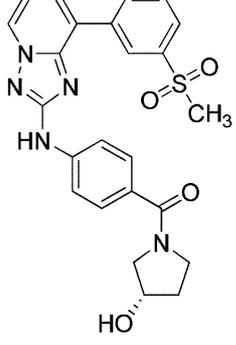
実施例	構造	化合物名	LCMS (ESI) <i>m/z</i>
130		4-(8-(1-シクロペンチル-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)安息香酸メチル	403.2
131		N,N-ジメチル-4-(8-(3-(メチルスルホニル)フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)ベンズアミド	436.2
132		アゼチジン-1-イル(4-(8-(3-(メチルスルホニル)フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)フェニル)メタンオン	448.1
133		(3-メトキシアゼチジン-1-イル)(4-(8-(3-(メチルスルホニル)フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)フェニル)メタンオン	478.2
134		2-(4-(8-(4-メトキシフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノール	351.2

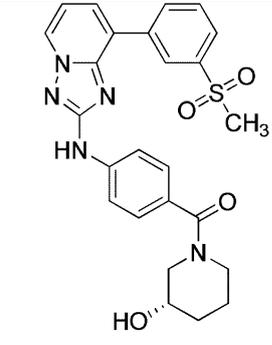
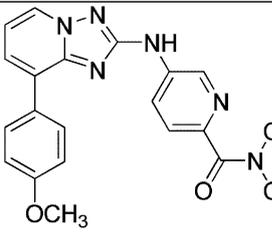
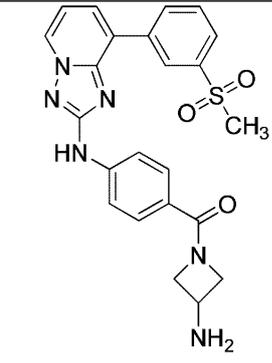
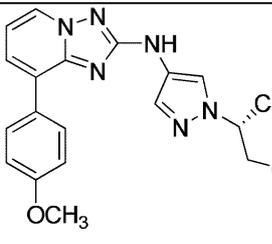
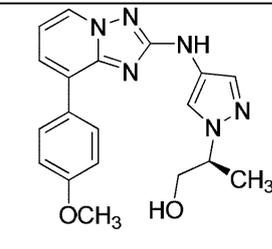
10

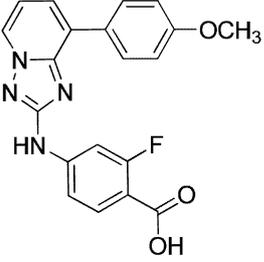
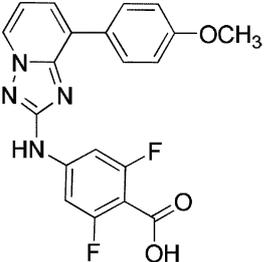
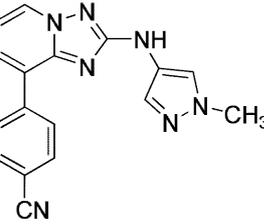
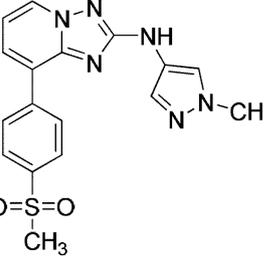
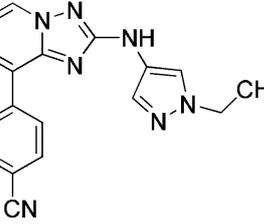
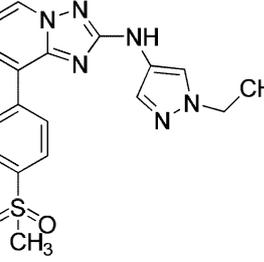
20

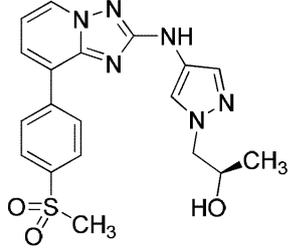
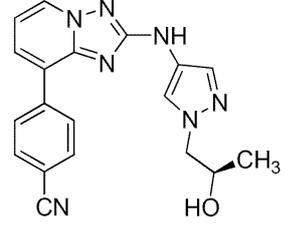
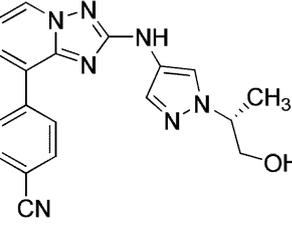
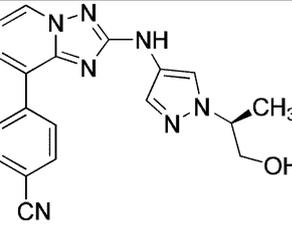
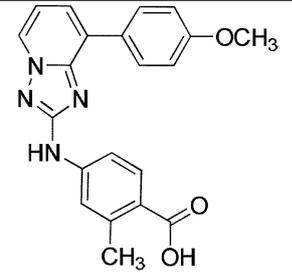
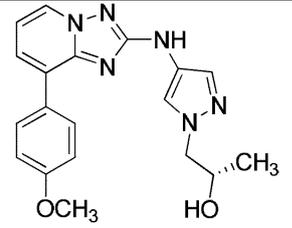
30

40

135		5-(8-(4-メトキシフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)ピコリン酸	362.1	
136		(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)(4-(8-(3-(メチルスルホニル)フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)フェニル)メタン	464.0	10
137		(R)-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)(4-(8-(3-(メチルスルホニル)フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)フェニル)メタン	478.2	20
138		(R)-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)(4-(8-(3-(メチルスルホニル)フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)フェニル)メタン	492.1	30
139		(S)-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)(4-(8-(3-(メチルスルホニル)フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)フェニル)メタン	478.2	40

140		(S)-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)(4-(8-(3-(メチルスルホニル)フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)フェニル)メタン	492.1	
141		5-(8-(4-メトキシフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)-N,N-ジメチルピコリンアミド	289.2	10
142		(3-アミノアゼチジン-1-イル)(4-(8-(3-(メチルスルホニル)フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)フェニル)メタン	463.1	20
143		(R)-2-(4-(8-(4-メトキシフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1-オール	365.2	30
144		(S)-2-(4-(8-(4-メトキシフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1-オール	365.1	40

145		2-フルオロ-4-(8-(4-メキシフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)安息香酸	379.0	
146		2,6-ジフルオロ-4-(8-(4-メキシフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)安息香酸	397.1	10
147		8-(4-イソシアノフェニル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン	316.2	20
148		N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-8-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン	369.1	30
149		4-(2-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イルアミノ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル)ベンゾニトリル	330.1	
150		N-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-8-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン	383.1	40

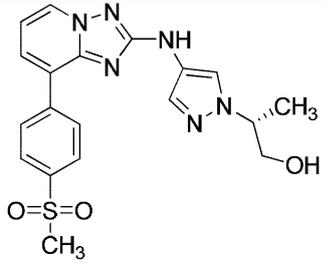
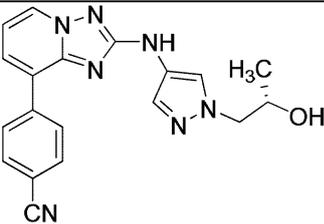
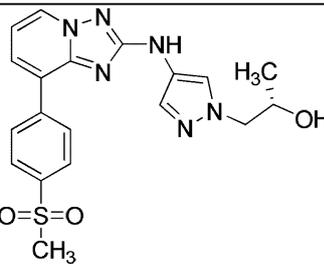
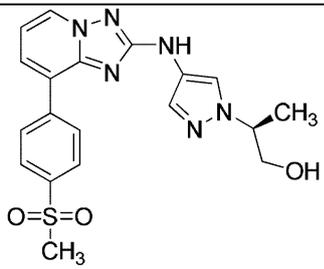
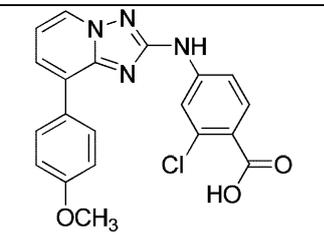
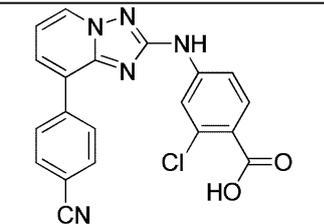
151		(R)-1-(4-(8-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オール	413.2
152		(R)-4-(2-(1-(2-ヒドロキシプロピル)-1H-ピラゾール-4-イルアミノ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル)ベンゾニトリル	360.1
153		(R)-4-(2-(1-(1-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イルアミノ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル)ベンゾニトリル	360.1
154		(S)-4-(2-(1-(1-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イルアミノ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル)ベンゾニトリル	360.2
155		4-(8-(4-メキシフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)-2-メチル安息香酸	375.1
156		(S)-1-(4-(8-(4-メキシフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オール	365.1

10

20

30

40

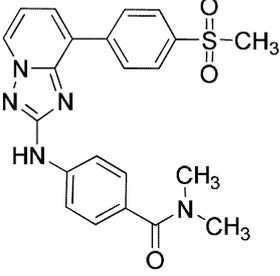
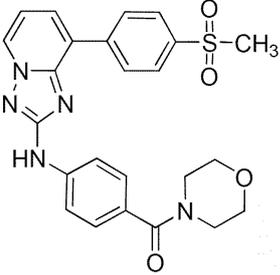
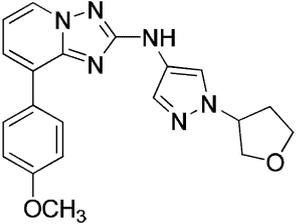
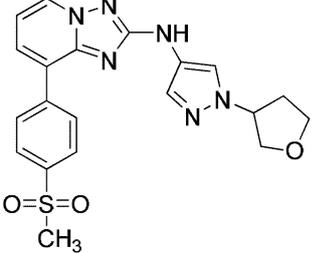
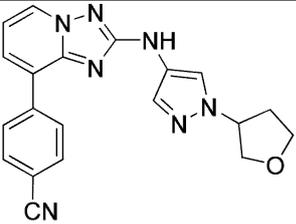
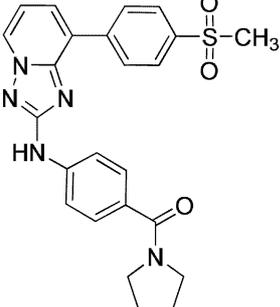
157		(R)-2-(4-(8-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1-オール	413.1
158		(S)-4-(2-(1-(2-ヒドロキシプロピル)-1H-ピラゾール-4-イルアミノ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル)ベンゾニトリル	360.1
159		(S)-1-(4-(8-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オール	413.2
160		(S)-2-(4-(8-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1-オール	413.1
161		2-クロロ-4-(8-(4-メトキシフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)安息香酸	395.1
162		2-クロロ-4-(8-(4-シアノフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)安息香酸	390.0

10

20

30

40

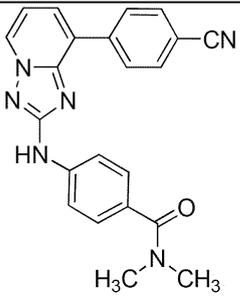
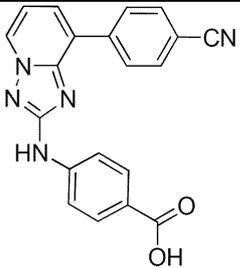
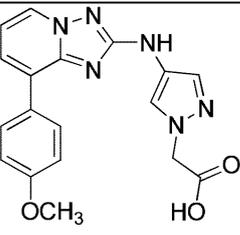
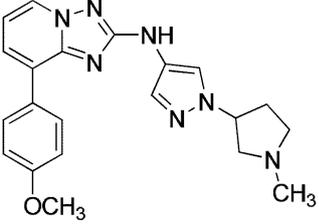
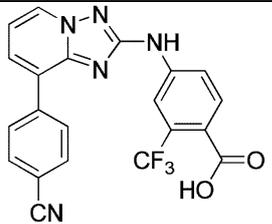
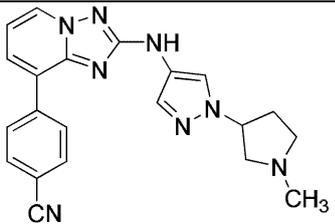
163		<p>N,N-ジメチル-4-(8-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)ベンズアミド</p>	436.4
164		<p>(4-(8-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)フェニル)(モルホリノ)メタン</p>	478.1
165		<p>8-(4-メトキシフェニル)-N-(1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン</p>	377.2
166		<p>8-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-N-(1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン</p>	425.1
167		<p>8-(4-イソシアノフェニル)-N-(1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン</p>	372.1
168		<p>(4-(8-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)フェニル)(ピロリジン-1-イル)メタン</p>	462.1

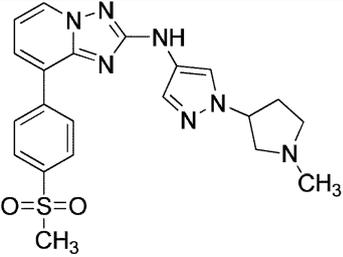
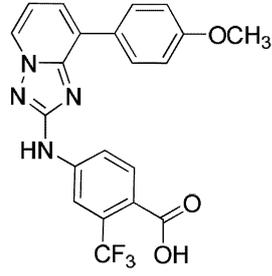
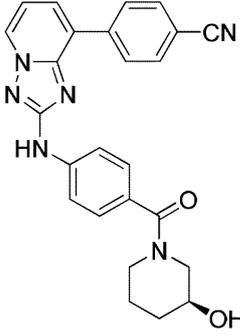
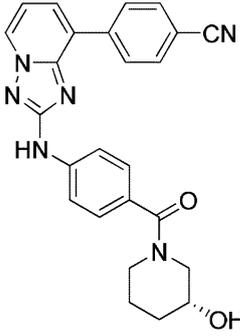
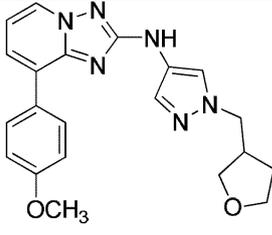
10

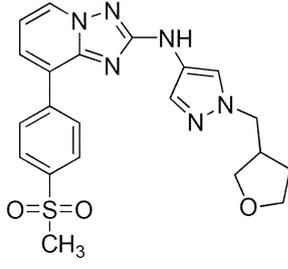
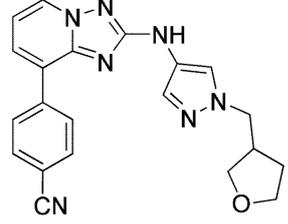
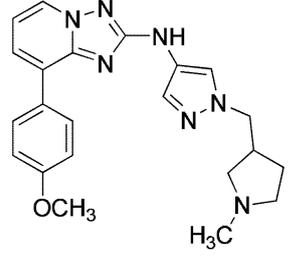
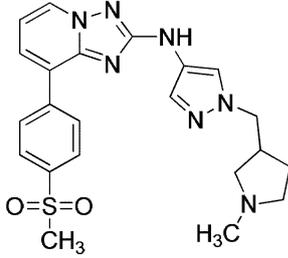
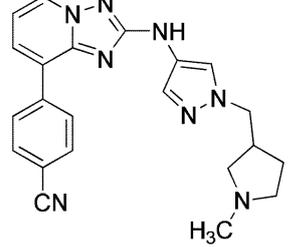
20

30

40

169		4-(8-(4-シアノフェニル)- [1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジ ン-2-イルアミノ)-N,N-ジメチ ルベンズアミド	383.2	
170		4-(8-(4-シアノフェニル)- [1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジ ン-2-イルアミノ)安息香酸	356.3	10
171		2-(4-(8-(4-メトキシフェニ ル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピ リジン-2-イルアミノ)-1H-ピラ ゾール-1-イル)酢酸	365.1	20
172		8-(4-メトキシフェニル)-N-(1- (1-メチルピロリジン-3-イル)- 1H-ピラゾール-4-イル)- [1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジ ン-2-アミン	390.2	30
173		4-(8-(4-シアノフェニル)- [1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジ ン-2-イルアミノ)-2-(トリフル オロメチル)安息香酸	424.0	
174		4-(2-(1-(1-メチルピロリジン- 3-イル)-1H-ピラゾール-4-イ ルアミノ)-[1,2,4]トリアゾロ [1,5-a]ピリジン-8-イル)ベン ゾニトリル	385.2	40

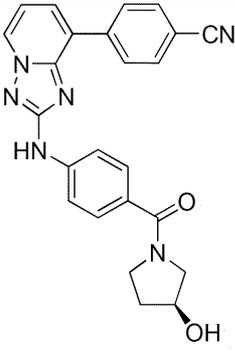
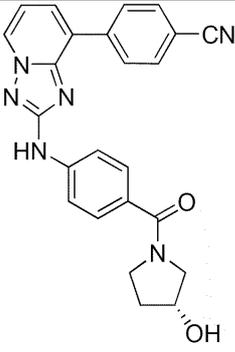
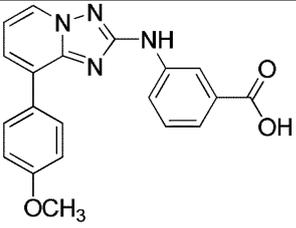
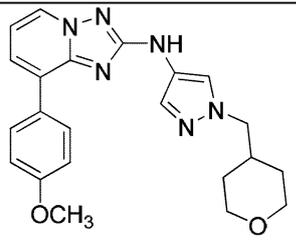
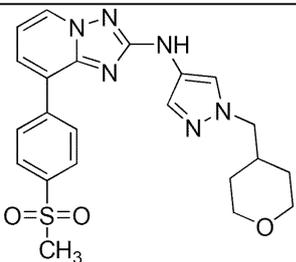
175		N-(1-(1-メチルピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-8-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン	438.1	
176		4-(8-(4-メトキシフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)-2-(トリフルオロメチル)安息香酸	429.1	10
177		(S)-4-(2-(4-(3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル)ベンゾニトリル	439.0	20
178		(R)-4-(2-(4-(3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル)ベンゾニトリル	439.0	30
179		8-(4-メトキシフェニル)-N-(1-((テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン	391.1	40

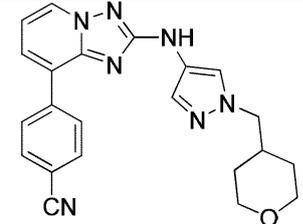
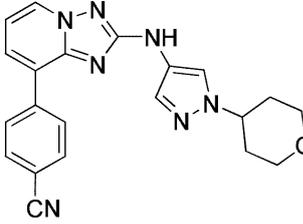
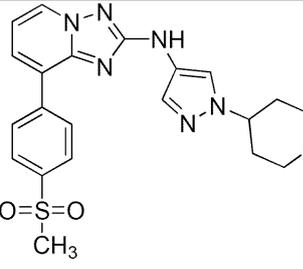
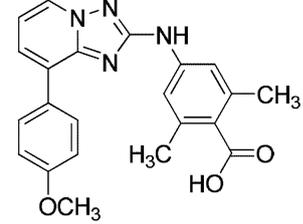
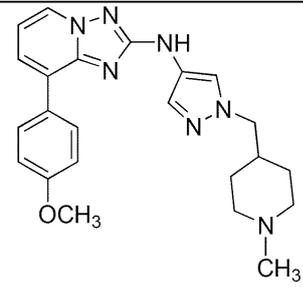
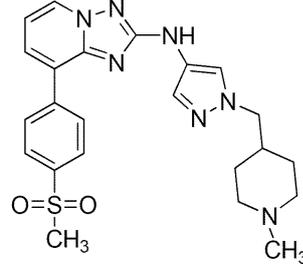
180		8-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-N-(1-((テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン	439.1
181		4-(2-(1-((テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イルアミノ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル)ベンゾニトリル	386.2
182		8-(4-メトキシフェニル)-N-(1-((1-メチルピロリジン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン	404.2
183		N-(1-((1-メチルピロリジン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-8-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン	452.1
184		4-(2-(1-((1-メチルピロリジン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イルアミノ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル)ベンゾニトリル	399.2

10

20

30

185		<p>(S)-4-(2-(4-(3-ヒドロキシピ ロリジン-1-カルボニル)フェニ ルアミノ)-[1,2,4]トリアゾロ [1,5-a]ピリジン-8-イル)ベン ゾニトリル</p>	424.9	10
186		<p>(R)-4-(2-(4-(3-ヒドロキシピ ロリジン-1-カルボニル)フェニ ルアミノ)-[1,2,4]トリアゾロ [1,5-a]ピリジン-8-イル)ベン ゾニトリル</p>	425.0	
187		<p>3-(8-(4-メキシフェニル)- [1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジ ン-2-イルアミノ)安息香酸</p>	361.1	30
188		<p>8-(4-メキシフェニル)-N-(1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イ ル)メチル)-1H-ピラゾール- 4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5- a]ピリジン-2-アミン</p>	405.2	
189		<p>8-(4-(メチルスルホニル)フェ ニル)-N-(1-((テトラヒドロ- 2H-ピラン-4-イル)メチル)- 1H-ピラゾール-4-イル)- [1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジ ン-2-アミン</p>	453.1	

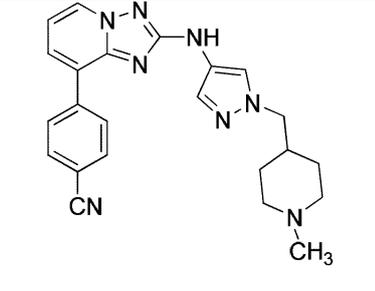
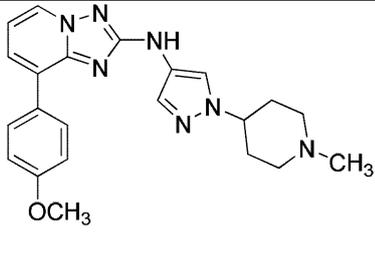
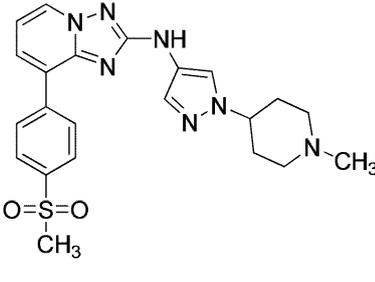
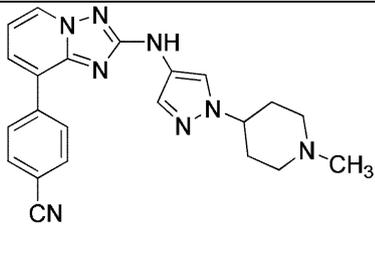
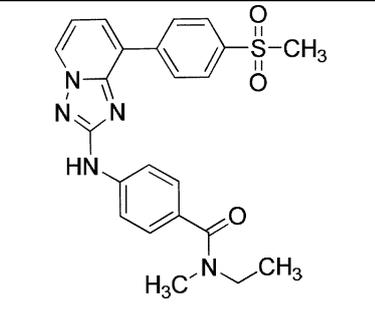
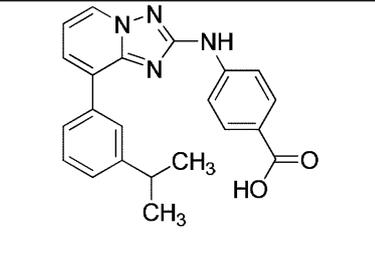
190		4-(2-(1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イルアミノ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル)ベンゾニトリル	400.2
191		4-(2-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イルアミノ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル)ベンゾニトリル	386.2
192		8-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-N-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン	439.1
193		4-(8-(4-メトキシフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)-2,6-ジメチル安息香酸	389.1
194		8-(4-メトキシフェニル)-N-(1-((1-メチルピペリジン-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン	418.2
195		N-(1-((1-メチルピペリジン-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-8-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン	466.2

10

20

30

40

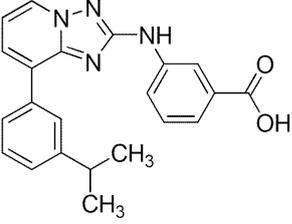
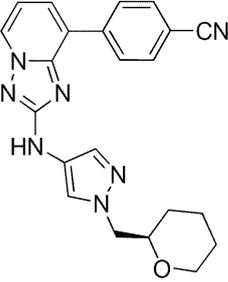
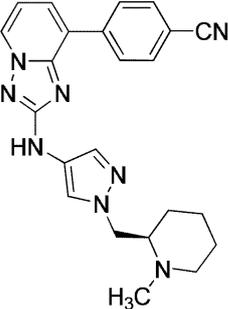
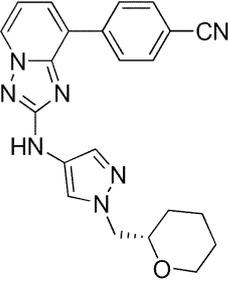
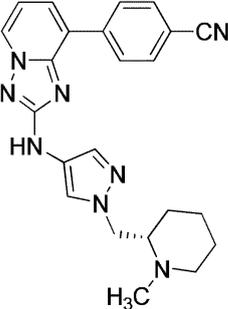
196		4-(2-(1-((1-メチルピペリジン-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イルアミノ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル)ベンゾニトリル	413.2
197		8-(4-メトキシフェニル)-N-(1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン	404.2
198		N-(1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-8-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン	452.1
199		4-(2-(1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イルアミノ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル)ベンゾニトリル	399.2
200		N-エチル-N-メチル-4-(8-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)ベンズアミド	450.1
201		4-(8-(3-イソプロピルフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)安息香酸	373.1

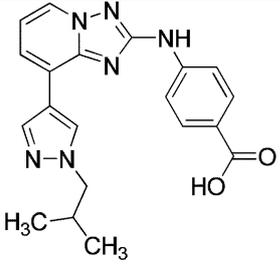
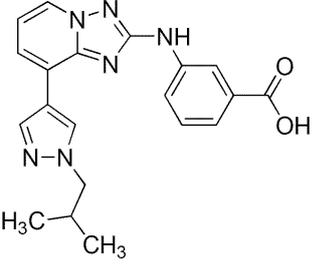
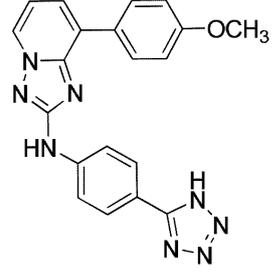
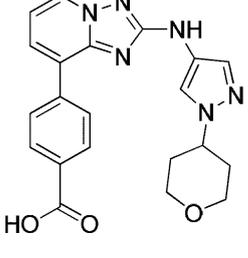
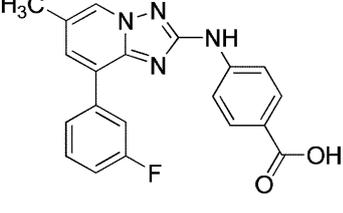
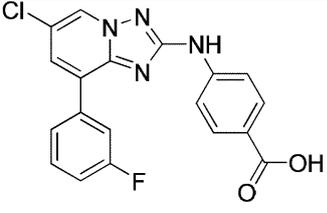
10

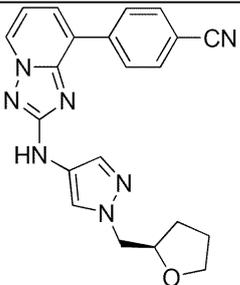
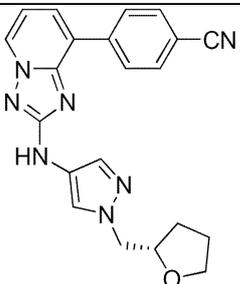
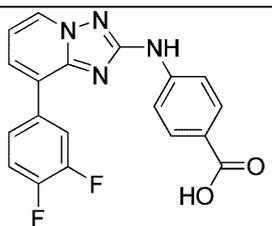
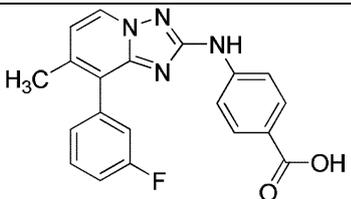
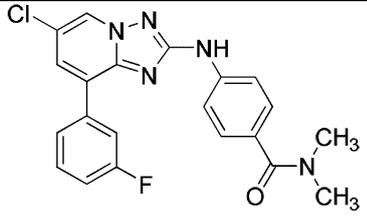
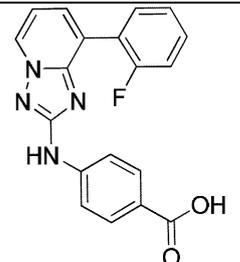
20

30

40

202		3-(8-(3-イソプロピルフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)安息香酸	373.1	
203		(R)-4-(2-(1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イルアミノ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル)ベンゾニトリル	400.0	10
204		(R)-4-(2-(1-((1-メチルピペリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イルアミノ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル)ベンゾニトリル	413.2	20
205		(S)-4-(2-(1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イルアミノ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル)ベンゾニトリル	400.0	30
206		(S)-4-(2-(1-((1-メチルピペリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イルアミノ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル)ベンゾニトリル	413.2	40

207		4-(8-(1-イソブチル-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)安息香酸	377.1	
208		3-(8-(1-イソブチル-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)安息香酸	377.2	10
209		N-(4-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-8-(4-メトキシフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン	384.9	20
210		4-(2-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イルアミノ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル)安息香酸	405.1	30
211		4-(8-(3-フルオロフェニル)-6-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)安息香酸	363.1	
212		4-(6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)安息香酸	383.0	40

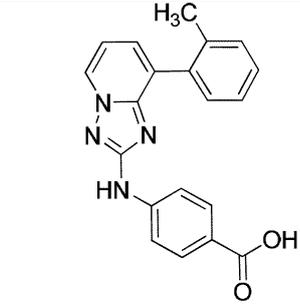
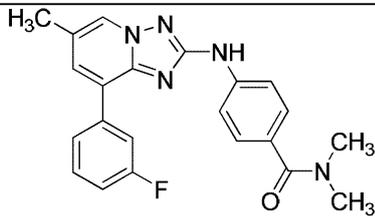
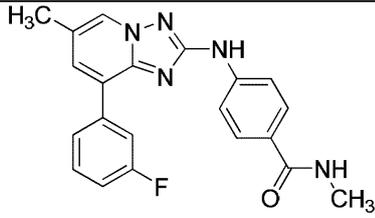
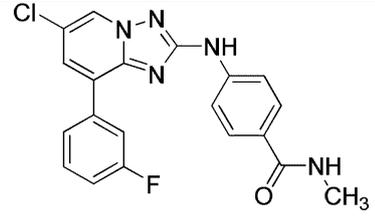
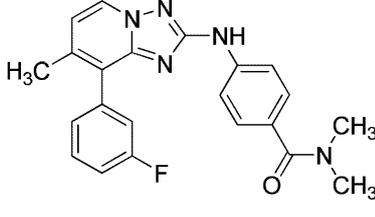
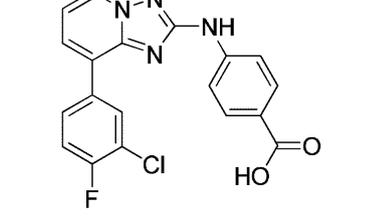
213		(R)-4-(2-(1-((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イルアミノ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル)ベンゾニトリル	386.3
214		(S)-4-(2-(1-((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イルアミノ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル)ベンゾニトリル	386.3
215		4-(8-(3,4-ジフルオロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)安息香酸	367.1
216		4-(8-(3-フルオロフェニル)-7-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)安息香酸	363.1
217		4-(6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)-N,N-ジメチルベンズアミド	410.1
218		4-(8-(2-フルオロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)安息香酸	349.3

10

20

30

40

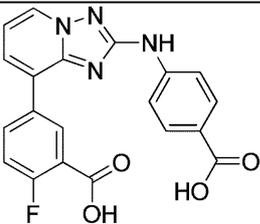
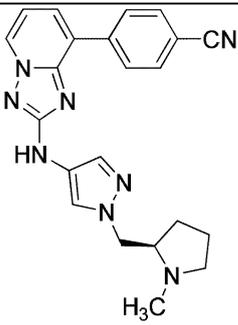
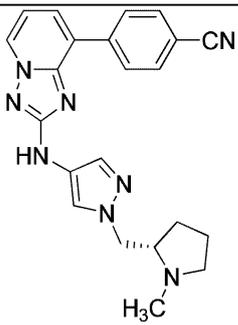
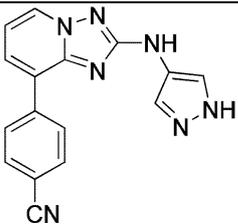
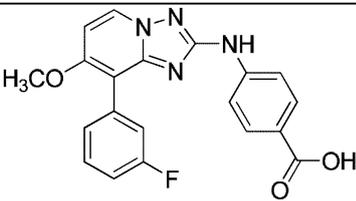
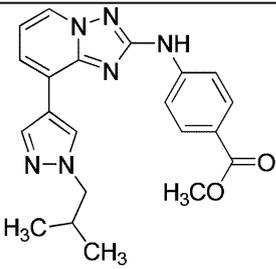
219		4-(8- <i>o</i> -トリル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5- <i>a</i>]ピリジン-2-イルアミノ)安息香酸	344.9
220		4-(8-(3-フルオロフェニル)-6-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5- <i>a</i>]ピリジン-2-イルアミノ)- <i>N,N</i> -ジメチルベンズアミド	390.1
221		4-(8-(3-フルオロフェニル)-6-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5- <i>a</i>]ピリジン-2-イルアミノ)- <i>N</i> -メチルベンズアミド	376.1
222		4-(6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5- <i>a</i>]ピリジン-2-イルアミノ)- <i>N</i> -メチルベンズアミド	396.1
223		4-(8-(3-フルオロフェニル)-7-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5- <i>a</i>]ピリジン-2-イルアミノ)- <i>N,N</i> -ジメチルベンズアミド	390.1
224		4-(8-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5- <i>a</i>]ピリジン-2-イルアミノ)安息香酸	383.1

10

20

30

40

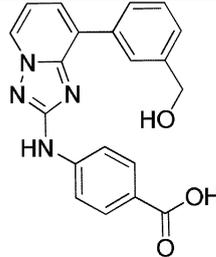
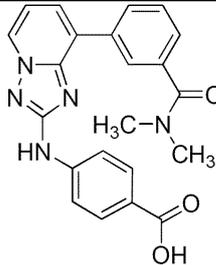
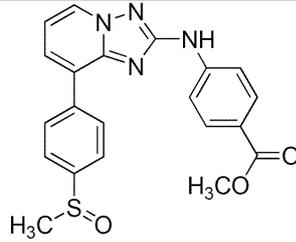
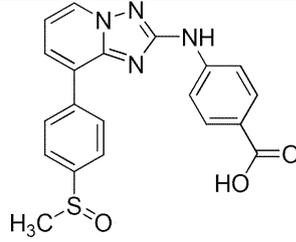
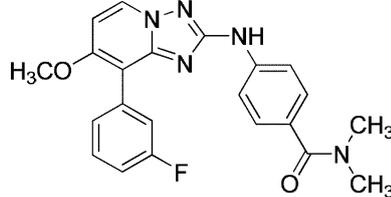
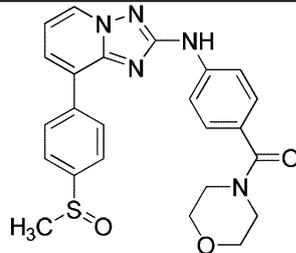
225		5-(2-(4-カルボキシフェニルアミノ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-2-フルオロ安息香酸	393.1
226		(R)-4-(2-(1-((1-メチルピロリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イルアミノ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル)ベンゾニトリル	399.1
227		(S)-4-(2-(1-((1-メチルピロリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イルアミノ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル)ベンゾニトリル	399.1
228		4-(2-(1H-ピラゾール-4-イルアミノ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル)ベンゾニトリル	302.1
229		4-(8-(3-フルオロフェニル)-7-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)安息香酸	379.1
230		4-(8-(1-イソブチル-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)安息香酸メチル	391.1

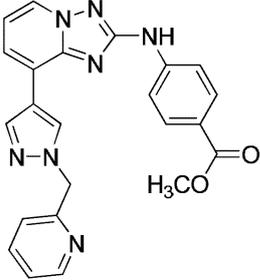
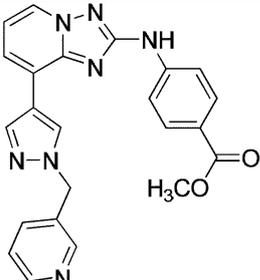
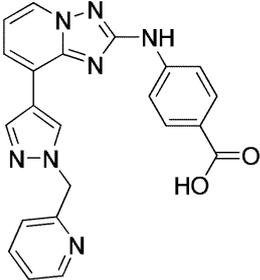
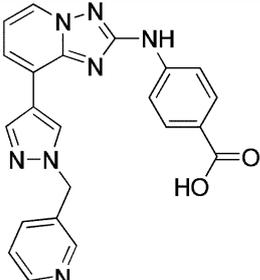
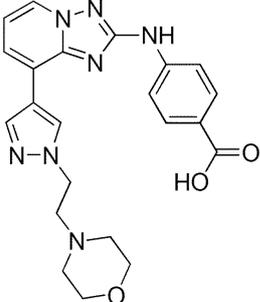
10

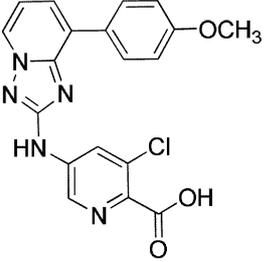
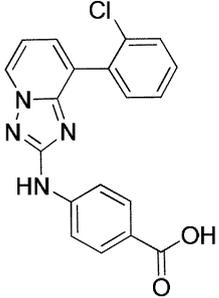
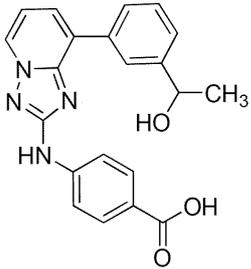
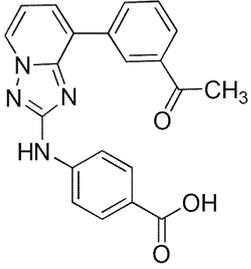
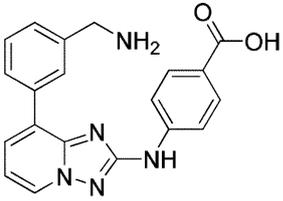
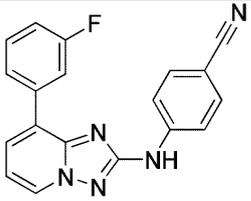
20

30

40

231		4-(8-(3-(ヒドロキシメチル)フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)安息香酸	361.0	10
232		4-(8-(3-(ジメチルカルバモイル)フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)安息香酸	402.0	20
233		4-(8-(4-(メチルスルフィニル)フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)安息香酸メチル	407.1	30
234		4-(8-(4-(メチルスルフィニル)フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)安息香酸	393.0	40
235		4-(8-(3-(フルオロフェニル)-7-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)-N,N-ジメチルベンズアミド	406.1	
236		(4-(8-(4-(メチルスルフィニル)フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)フェニル)(モルホリノ)メタンオン	462.1	

237		4-(8-(1-(ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)安息香酸メチル	426.1	
238		4-(8-(1-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)安息香酸メチル	426.1	10
239		4-(8-(1-(ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)安息香酸	412.1	20
240		4-(8-(1-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)安息香酸	412.1	30
241		4-(8-(1-(2-モルホリノエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)安息香酸	434.1	40

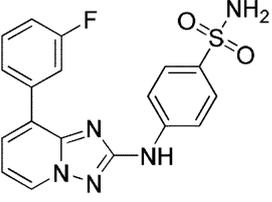
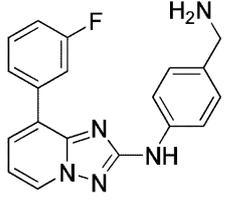
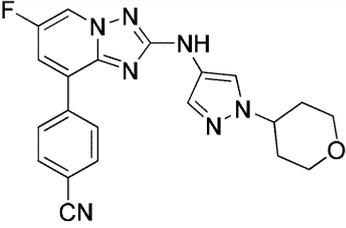
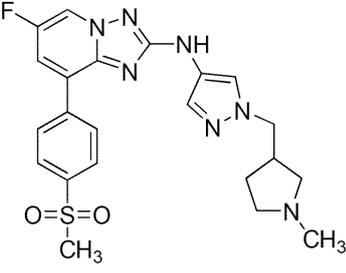
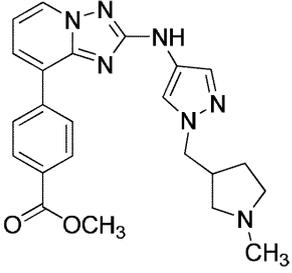
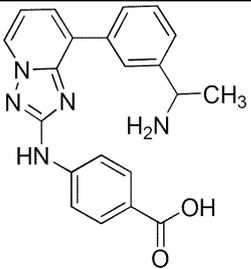
242		3-クロロ-5-(8-(4-メキシフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)ピコリン酸	395.9
243		4-(8-(2-クロロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)安息香酸	364.7
244		4-(8-(3-(1-ヒドロキシエチル)フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)安息香酸	375.0
245		4-(8-(3-アセチルフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)安息香酸	373.0
246		4-(8-(3-(アミノメチル)フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)安息香酸	359.9
247		4-(8-(3-フルオロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)ベンゾニトリル	329.9

10

20

30

40

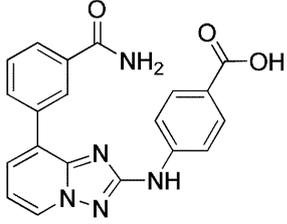
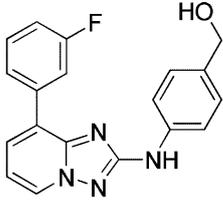
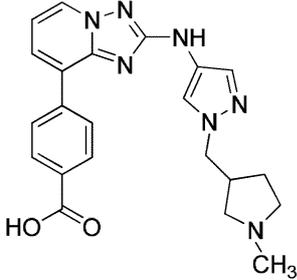
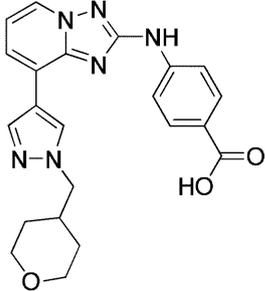
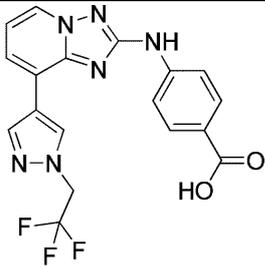
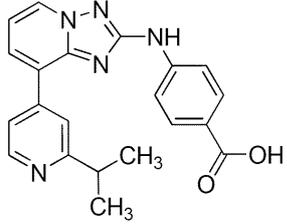
248		4-(8-(3-フルオロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)ベンゼンスルホンアミド	384.0
249		N-(4-(アミノメチル)フェニル)-8-(3-フルオロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン	334.2
250		4-(6-フルオロ-2-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イルアミノ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル)ベンゾニトリル	404.1
251		6-フルオロ-N-(1-((1-メチルピロリジン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-8-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン	470.1
252		4-(2-(1-((1-メチルピロリジン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イルアミノ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル)安息香酸メチル	432.1
253		4-(8-(3-(1-アミノエチル)フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)安息香酸	374.1

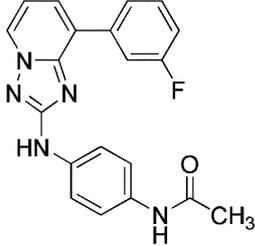
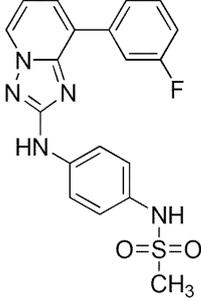
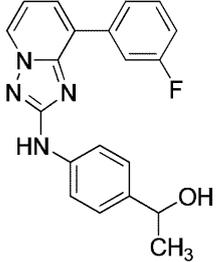
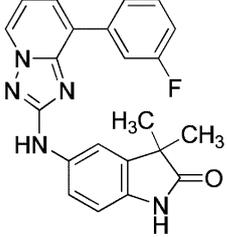
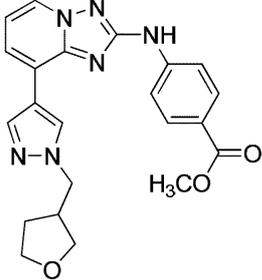
10

20

30

40

254		4-(8-(3-カルバモイルフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)安息香酸	373.8	
255		(4-(8-(3-フルオロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)フェニル)メタノール	334.8	10
256		4-(2-(1-((1-メチルピロリジン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イルアミノ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル)安息香酸	418.1	20
257		4-(8-(1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)安息香酸	419.1	30
258		4-(8-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)安息香酸	403.0	
259		4-(8-(2-イソプロピルピリジン-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)安息香酸	374.1	40

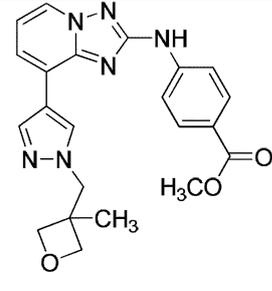
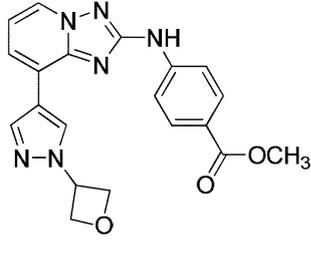
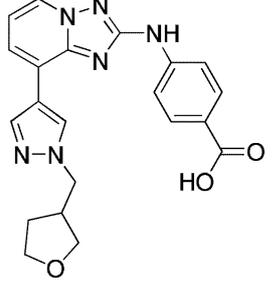
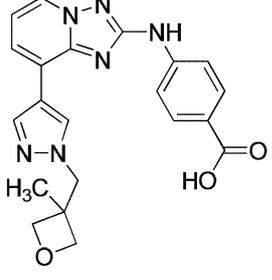
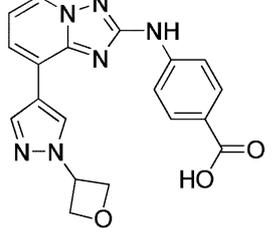
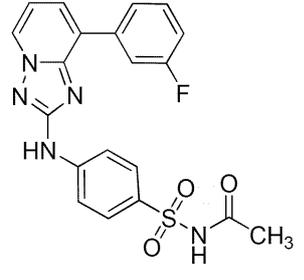
260		N-(4-(8-(3-フルオロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)フェニル)アセトアミド	383.8
261		N-(4-(8-(3-フルオロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)フェニル)メタンスルホンアミド	398.0
262		1-(4-(8-(3-フルオロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)フェニル)エタノール	348.8
263		5-(8-(3-フルオロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)-3,3-ジメチルインドリン-2-オン	388.3
264		4-(8-(1-((テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)安息香酸メチル	419.1

10

20

30

40

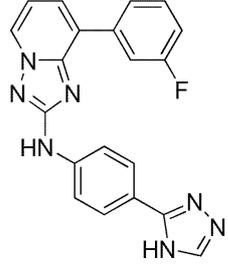
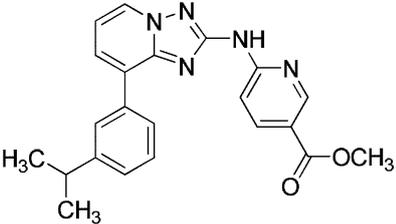
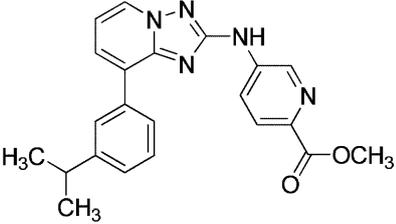
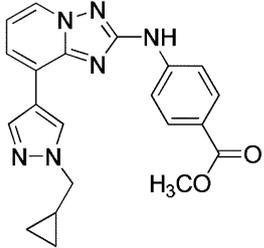
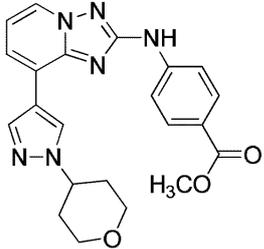
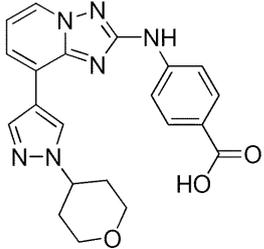
265		4-(8-(1-((3-メチルオキセタン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)安息香酸メチル	419.1
266		4-(8-(1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)安息香酸メチル	391.1
267		4-(8-(1-((テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)安息香酸	405.1
268		4-(8-(1-((3-メチルオキセタン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)安息香酸	405.1
269		4-(8-(1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)安息香酸	377.1
270		N-(4-(8-(3-フルオロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)フェニルスルホニル)アセトアミド	447.7 M+Na

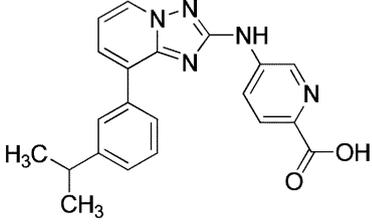
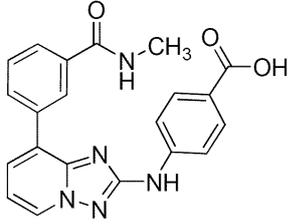
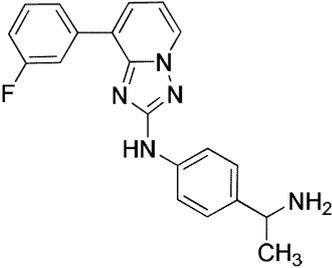
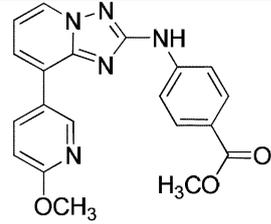
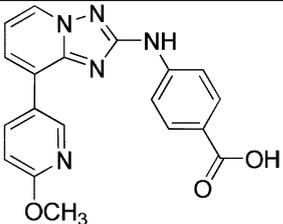
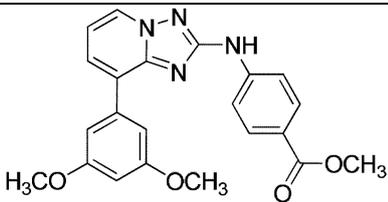
10

20

30

40

271		N-(4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-8-(3-フルオロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン	372.2	
272		6-(8-(3-イソプロピルフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)ニコチン酸メチル	388.1	10
273		5-(8-(3-イソプロピルフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)ニコチン酸メチル	388.1	20
274		4-(8-(1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)安息香酸メチル	389.1	
275		4-(8-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)安息香酸メチル	419.1	30
276		4-(8-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)安息香酸	405.1	40

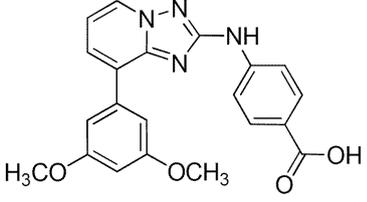
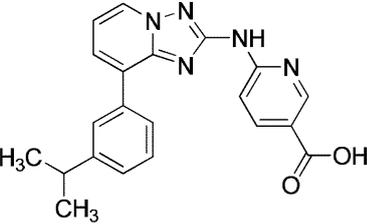
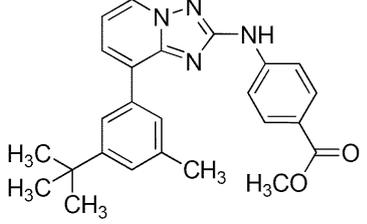
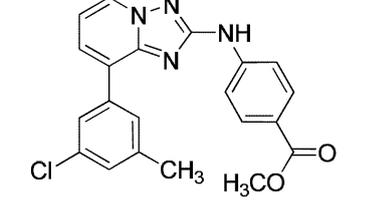
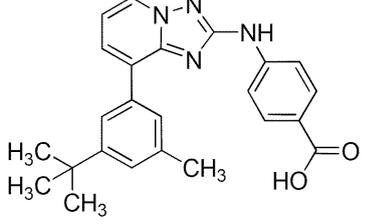
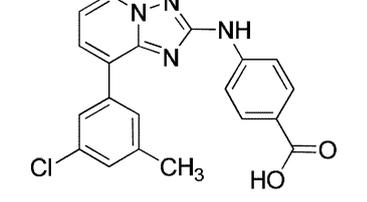
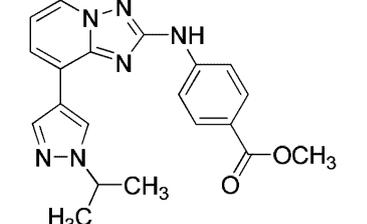
277		5-(8-(3-イソプロピルフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)ピコリン酸	374.1
278		4-(8-(3-(メチルカルバモイル)フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)安息香酸	388.1
279		N-(4-(1-アミノエチル)フェニル)-8-(3-フルオロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン	331 M-NH ₂
280		4-(8-(6-メトキシピリジン-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)安息香酸メチル	376.1
281		4-(8-(6-メトキシピリジン-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)安息香酸	362.1
282		4-(8-(3,5-ジメトキシフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)安息香酸メチル	405.1

10

20

30

40

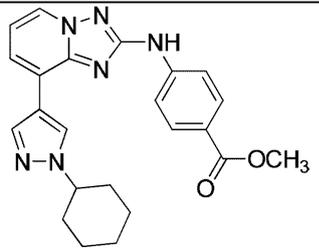
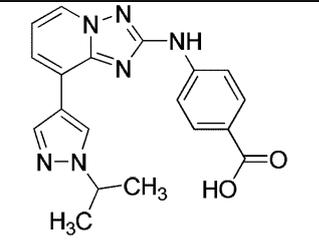
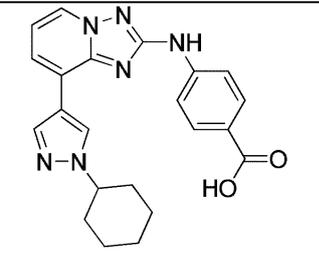
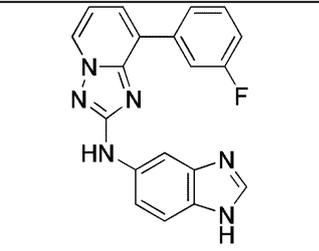
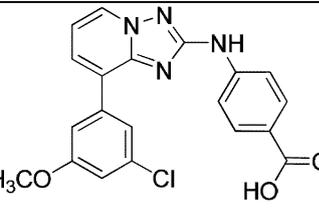
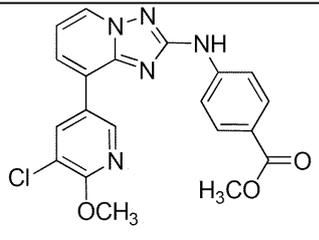
283		4-(8-(3,5-ジメトキシフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)安息香酸	391.1
284		6-(8-(3-イソプロピルフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)ニコチン酸	374.2
285		4-(8-(3-tert-ブチル-5-メチルフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)安息香酸メチル	415.1
286		4-(8-(3-クロロ-5-メチルフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)安息香酸メチル	393.0
287		4-(8-(3-tert-ブチル-5-メチルフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)安息香酸	401.2
288		4-(8-(3-クロロ-5-メチルフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)安息香酸	379.0
289		4-(8-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)安息香酸メチル	377.1

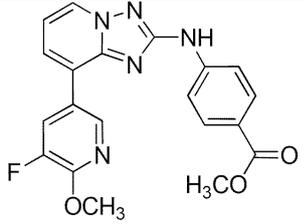
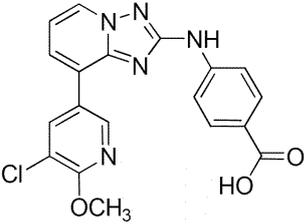
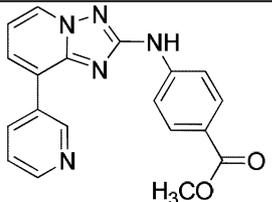
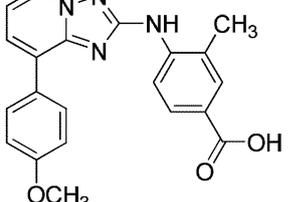
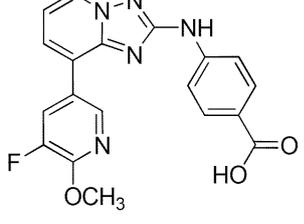
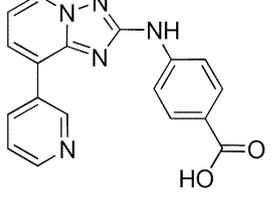
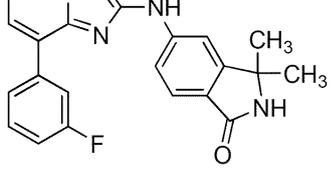
10

20

30

40

290		4-(8-(1-シクロヘキシル-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)安息香酸メチル	417.1	
291		4-(8-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)安息香酸	363.1	10
292		4-(8-(1-シクロヘキシル-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)安息香酸	403.1	20
293		N-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-8-(3-フルオロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン	344.8	
294		4-(8-(3-クロロ-5-メトキシフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)安息香酸	395.0	30
295		4-(8-(5-クロロ-6-メチルピリジン-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)安息香酸メチル	410.1	40

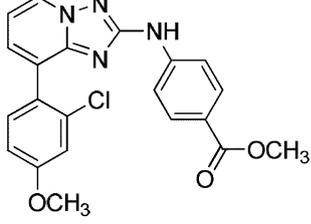
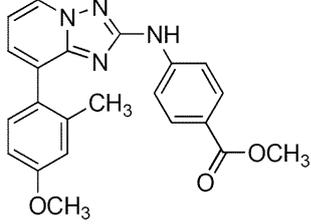
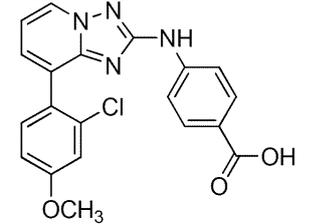
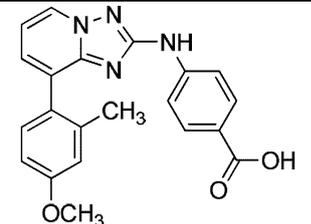
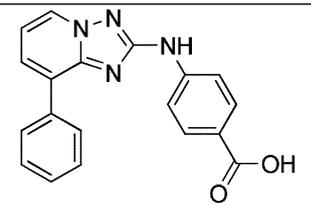
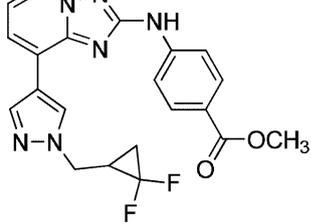
296		4-(8-(5-フルオロ-6-メキシピリジン-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)アミノ安息香酸メチル	394.1
297		4-(8-(5-クロロ-6-メキシピリジン-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)アミノ安息香酸	396.2
298		4-(8-(ピリジン-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)アミノ安息香酸メチル	346.4
299		4-(8-(4-メキシフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)アミノ-3-メチル安息香酸	375.1
300		4-(8-(5-フルオロ-6-メキシピリジン-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)アミノ安息香酸	380.3
301		4-(8-(ピリジン-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)アミノ安息香酸	332.3
302		5-(8-(3-フルオロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)アミノ-3,3-ジメチルイソインドリン-1-オン	388.2

10

20

30

40

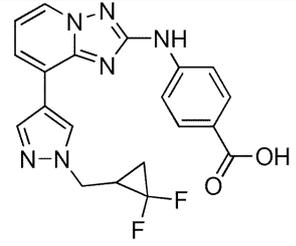
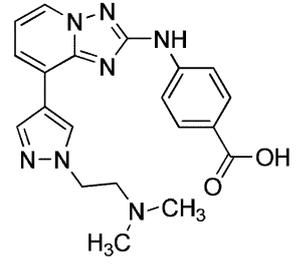
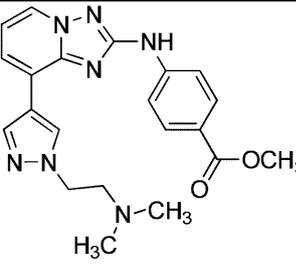
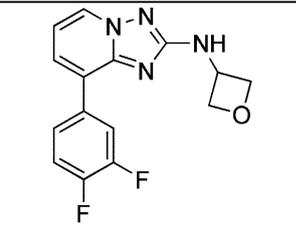
303		4-(8-(2-クロロ-4-メキシフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)安息香酸メチル	409.1
304		4-(8-(4-メキシ-2-メチルフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)安息香酸メチル	389.1
305		4-(8-(2-クロロ-4-メキシフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)安息香酸	395.1
306		4-(8-(4-メキシ-2-メチルフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)安息香酸	375.1
307		4-(8-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)安息香酸	331.1
308		4-(8-(1-((2,2-ジフルオロシクロプロピル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)安息香酸メチル	425.1

10

20

30

40

309		4-(8-(1-((2,2-ジフルオロシクロプロピル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ安息香酸	411.1
310		4-(8-(1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ安息香酸	392.1
311		4-(8-(1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ安息香酸メチル	406.2
312		8-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-(オキセタン-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン	303.0

10

20

30

【 0 2 1 5 】

本発明をある程度の特异性で記載し例証したが、本開示は単に例示のためになしたもので、部分の組合せ及び配置の数多くの変化が、特許請求の範囲によって定まる本発明の精神及び範囲から逸脱することなく当業者によってなされうることが理解される。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/496
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 1/16
A 6 1 P 7/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 7/02 (2006.01)	A 6 1 P 7/00
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 7/02
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 21/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 21/00
A 6 1 P 31/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/00
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00 1 0 1
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 31/12
A 6 1 P 37/04 (2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/02
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/04
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 37/06
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 37/08
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 5/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/10 1 0 1
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 9/10 1 0 3
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 17/06
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 5/00
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02
A 6 1 P 17/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/10
	A 6 1 P 25/16
	A 6 1 P 25/14
	A 6 1 P 19/02
	A 6 1 P 17/04

(72)発明者 シュウ, マイケル

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94010, バーリングゲーム, チャタム ロード 454

(72)発明者 マグナソン, スティーヴン, アール.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94568, ダブリン, エス.ブリッジポイント レーン 3288

(72)発明者 パスター, リチャード

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94102, サンフランシスコ, ウォーラー ストリート 243

(72)発明者 ハイニング, ヘ

中華人民共和国 200240, シャンハイ, ミンハン, ク, 102 シ, 20 八オ, アンリン ル 458 ロング

(72)発明者 イソン, シャオ

中華人民共和国 200433, シャンハイ, ヤンプー ク, 203 シ, 20 八オ, グオシュン ル 80 ロング

(72)発明者 ジフ, チェン

- 中華人民共和国 200131, シャンハイ, ブドンク, 102シ, 3ハオ,
グアンミンル 221 ロング
- (72)発明者 シン, スー
中華人民共和国 200120, シャンハイ, ブドンク, 502シ, 67ハオ,
ジヤンル 757 ロング
- (72)発明者 ジュンビン, チャオ
中華人民共和国 716000, シャンシー, ヤンアン, ユイン ミドル スクール オ
ブ ヤンアン シティ
- (72)発明者 ハーリー, クリストファー エー.
イギリス国 エセックス, シーエム19 5ティアール, ハーロー, フレックス メドウ,
スパイア グリーン センター 8/9, アルジェンタ ディスカバリー リミテッド内
- (72)発明者 リアン, ジュン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94306, パロアルト, ドリスコール プレイス 5
57
- (72)発明者 リュー, ウェンディ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, カタマラン ストリー
ト 343
- (72)発明者 リッシカトス, ジョゼフ ピー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94611, ピードモント, アルタ アヴェニュー 42

審査官 井上 千弥子

- (56)参考文献 特表2006-515313(JP,A)
特表2011-518219(JP,A)
特表2011-514909(JP,A)
特表2010-524911(JP,A)
特表2009-519340(JP,A)
特表2008-525463(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D
A61K
A61P
CAplus/REGISTRY(STN)