

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6195684号
(P6195684)

(45) 発行日 平成29年9月13日(2017.9.13)

(24) 登録日 平成29年8月25日(2017.8.25)

(51) Int. Cl. F I
 C O 7 D 231/40 (2006.01) C O 7 D 231/40 C S P
 C O 7 D 401/06 (2006.01) C O 7 D 401/06
 C O 7 D 401/12 (2006.01) C O 7 D 401/12
 C O 7 D 401/14 (2006.01) C O 7 D 401/14
 C O 7 D 403/12 (2006.01) C O 7 D 403/12

請求項の数 26 (全 185 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-571138 (P2016-571138)
 (86) (22) 出願日 平成27年6月2日(2015.6.2)
 (65) 公表番号 特表2017-516830 (P2017-516830A)
 (43) 公表日 平成29年6月22日(2017.6.22)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2015/054164
 (87) 国際公開番号 W02015/186056
 (87) 国際公開日 平成27年12月10日(2015.12.10)
 審査請求日 平成29年1月19日(2017.1.19)
 (31) 優先権主張番号 PCT/IB2014/061901
 (32) 優先日 平成26年6月3日(2014.6.3)
 (33) 優先権主張国 国際事務局 (IB)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 500226786
 アクテリオン ファーマシューティカルズ
 リミテッド
 Actelion Pharmaceuticals Ltd
 スイス連邦共和国 シーエッチー4123
 アルシュビル ゲベルビーストラッセ
 16
 Gewerbestrass 16, CH
 -4123 Allschwil, Swi
 tzerland

(74) 代理人 100090398
 弁理士 大淵 美千栄

(74) 代理人 100090387
 弁理士 布施 行夫

最終頁に続く

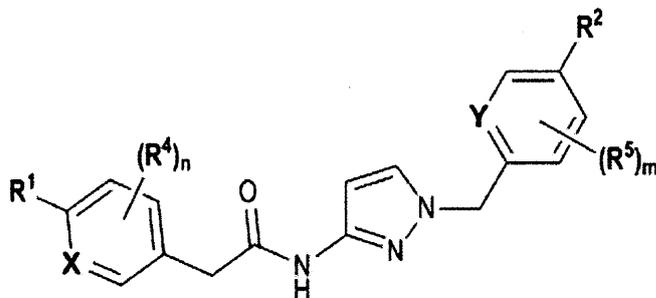
(54) 【発明の名称】 ピラゾール化合物及びT型カルシウムチャンネルブロッカーとしてのそれらの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物、又はそのような化合物の塩：

【化1】



式 (I)

式中、

Xは、環炭素又は環窒素原子を表し；

- R¹は、
- - (C₂₋₆)アルキル；
- - 1個のシアノ又は(C₁₋₃)アルコキシで置換された(C₂₋₄)アルキル；
- - (C₁₋₄)フルオロアルキル；

- - (C₁₋₃)フルオロアルコキシ；
 - - ペンタフルオロ-スルファニル；
 - - (C₃₋₆)シクロアルキル-L¹ -
 (- - - 当該(C₃₋₆)シクロアルキルは、1個の環酸素原子を任意に含み；当該(C₃₋₆)シクロアルキルは、未置換であるか、又は、1個のフルオロ、(C₁₋₃)アルキル、(C₁₋₃)アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ又は(C₁₋₃)フルオロアルキルで置換され、又は、2個のフルオロで置換され、又は、2個のフルオロ置換基並びに(C₁₋₃)アルキル及びシアノから選択される置換基の3個の置換基により置換され；
 - - - リンカー-L¹は、直接結合、(C₁₋₂)アルキレン、酸素又は(C₁₋₂)アルキレン-オキシを表す。)；

10

- - 独立に1個の(C₁₋₃)アルキルにより任意に置換された5又は6員のヘテロアリール；

- - - NR^{1 1}R^{1 2}

(- - - R^{1 1}及びR^{1 2}は、独立に、水素、(C₁₋₃)アルキル、(C₂₋₃)フルオロアルキル、(C₃₋₆)シクロアルキル、1又は2個のフルオロにより置換された(C₃₋₆)シクロアルキル、(C₃₋₆)シクロアルキル-(C₁₋₃)アルキル、(C₁₋₃)アルコキシ-(C₂₋₃)アルキルを表すか；

- - - 又は、R^{1 1}及びR^{1 2}は、それらが結合する窒素原子と一緒に、1又は2個のフルオロで任意に置換された4~6員環；2-オキソ-ピロリジニル基；又はモルフォリニル基を形成する。)；を表し；

20

かつ、(R⁴)_nは、(C₁₋₄)アルキル、(C₃₋₆)シクロアルキル、(C₁₋₄)アルコキシ、(C₁₋₃)フルオロアルキル、(C₁₋₃)フルオロアルコキシ、ハロゲン及びシアノから独立に選択される1又は2個の任意の置換基を表し；

- 又は、R¹は、(R⁴)_nと一緒に、フェニル/ピリジン環に縮合した5又は6員の非芳香族環を形成し；当該5又は6員環は、酸素及び窒素から独立に選択される1又は2個のヘテロ原子を任意に含み；当該縮合した5又は6員の非芳香族環は、独立に、1個のオキソ又は(C₁₋₃)アルキルにより任意にさらに置換され；2個の(C₁₋₃)アルキルにより置換され；又は、2、3又は4個の置換基により置換され、置換基の1つはオキソであり、置換基の残りは、(C₁₋₃)アルキルであるか；

- 又は、R¹は、(R⁴)_nと一緒に、フェニル/ピリジン環に縮合した5又は6員の芳香族環を形成し；当該5又は6員環は、窒素から選択される1又は2個のヘテロ原子を任意に含み、当該縮合した5又は6員の芳香族環は、独立に、1又は2個の置換基により任意にさらに置換され、当該置換基は、(C₁₋₃)アルキル、(C₃₋₆)シクロアルキル、(C₁)フルオロアルキル又はシアノから独立に選択されるか；

30

- 又は、R¹は、メチル又はハロゲンを表し；かつ、(R⁴)_nは、(C₁₋₃)フルオロアルコキシから選択される1個の置換基を表し、当該置換基は、-CH₂-CO-NH-基の結合点に対してオルト又はメタ位において、フェニル/ピリジニル環に結合し；Yは、環炭素又は環窒素原子を表し；

R²は、(C₁₋₄)アルキル；(C₃₋₆)シクロアルキル；(C₁₋₄)アルコキシ；(C₃₋₆)シクロアルキル-オキシ；(C₁₋₃)フルオロアルキル；(C₁₋₃)フルオロアルコキシ；(C₁₋₃)アルコキシ-(C₂₋₃)アルコキシ；ハロゲン；シアノ；又は-NR^{2 1}R^{2 2}(R^{2 1}及びR^{2 2}は、独立に、水素又は(C₁₋₃)アルキルを表すか、又は、R^{2 1}及びR^{2 2}は、それらが結合する窒素原子と一緒に、1又は2個のフルオロにより任意に置換された4~6員環、又はモルフォリニル基を形成する。)を表し；

40

(R⁵)_mは、(C₁₋₄)アルキル；(C₃₋₆)シクロアルキル；(C₁₋₄)アルコキシ；ハロゲン；シアノ；(C₁₋₃)フルオロアルキル；及び(C₁₋₃)フルオロアルコキシから独立に選択される1又は2個の任意の置換基を表す。

【請求項2】

Xが環炭素原子を表す、請求項1に記載の化合物、又はそのような化合物の塩。

50

【請求項3】

R¹が、

- - (C₂₋₆)アルキル；
- - 1個のシアノ又は(C₁₋₃)アルコキシで置換された(C₂₋₄)アルキル；
- - (C₁₋₄)フルオロアルキル；
- - (C₁₋₃)フルオロアルコキシ；
- - ペンタフルオロ-スルファニル；
- - (C₃₋₆)シクロアルキル-L¹-

(- - - 当該(C₃₋₆)シクロアルキルは、1個の環酸素原子を任意に含み；当該(C₃₋₆)シクロアルキルは、未置換であるか、又は、1個のフルオロ、(C₁₋₃)アルキル、(C₁₋₃)アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ又は(C₁₋₃)フルオロアルキルで置換され、又は、2個のフルオロで置換され、又は、2個のフルオロ置換基及び(C₁₋₃)アルキル置換基の3個の置換基により置換され；

- - - リンカー-L¹は、直接結合、(C₁₋₂)アルキレン、酸素又は(C₁₋₂)アルキレン-オキシを表す。)；

- - オキサジアゾリル、ピラジニル、ピリミジニル及びピリジニルから選択される5又は6員のヘテロアリールであって、独立に1個の(C₁₋₃)アルキルにより任意に置換された、5又は6員のヘテロアリール；又は、

- - - NR^{1 1}R^{1 2}

(- - - R^{1 1}及びR^{1 2}は、独立に、水素、(C₁₋₃)アルキル、(C₂₋₃)フルオロアルキル、(C₃₋₆)シクロアルキル、1又は2個のフルオロにより置換された(C₃₋₆)シクロアルキル、(C₃₋₆)シクロアルキル-(C₁₋₃)アルキル、(C₁₋₃)アルコキシ-(C₂₋₃)アルキルを表すか；

- - - 又は、R^{1 1}及びR^{1 2}は、それらが結合する窒素原子と一緒に、アゼチジニル若しくはピロリジニル環であって、独立に1若しくは2個のフルオロで任意に置換されたアゼチジニル若しくはピロリジニル環；又は2-オキソ-ピロリジニル基を形成する。)；を表し；

かつ、(R⁴)_nが、(C₁₋₄)アルキル、(C₁₋₄)アルコキシ、(C₁₋₃)フルオロアルキル、(C₁₋₃)フルオロアルコキシ、ハロゲン及びシアノから選択される1個の任意の置換基を表し；

- 又は、R¹が、(R⁴)_nと一緒に、フェニル/ピリジン環に縮合して二環系を形成する5又は6員の非芳香族環を形成し；当該二環系は、2,3-ジヒドロ-ベンゾオキサゾリル、3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジニル、2,3-ジヒドロ-1H-インドリル及び2,3-ジヒドロ-ベンゾフラニルから選択され；当該二環系の当該5又は6員の非芳香族環部分は、独立に、1個のオキソにより任意にさらに置換され；又は、2,3又は4個の置換基により置換され、置換基の1つはオキソであり、置換基の残りは、(C₁₋₃)アルキルであるか；

- 又は、R¹が、(R⁴)_nと一緒に、フェニル/ピリジン環に縮合して、ピロロ[2,3-b]ピリジニル、インドリル、インダゾリル、キノキサリニル、ベンゾイミダゾリル及びキノリニルから選択される二環式芳香族環系を形成する5又は6員の芳香族環を形成し；当該二環式芳香族環系の当該縮合した5又は6員の芳香族環部分は、独立に、1又は2個の置換基により任意にさらに置換され、当該置換基は、(C₁₋₃)アルキル、(C₃₋₆)シクロアルキル、(C₁)フルオロアルキル又はシアノから独立に選択されるか；

- 又は、R¹が、メチル又はハロゲンを表し；かつ、(R⁴)_nが、(C₁₋₃)フルオロアルコキシから選択される1個の置換基を表し、当該置換基は、-CH₂-CO-NH-基の結合点に対してオルト又はメタ位において、フェニル/ピリジニル環に結合する；

請求項1又は2に記載の化合物、又はそのような化合物の塩。

【請求項4】

10

20

30

40

50

R¹ が、

- - (C₂₋₆) アルキル；
 - - (C₁₋₄) フルオロアルキル；
 - - (C₁₋₃) フルオロアルコキシ；
 - - (C₃₋₆) シクロアルキル
- (- - - 当該 (C₃₋₆) シクロアルキルは、1 個の環酸素原子を任意に含み；当該 (C₃₋₆) シクロアルキルは、1 個のフルオロ若しくは (C₁₋₃) フルオロアルキルで置換され、又は、2 個のフルオロで置換される)；又は
- - (C₃₋₆) シクロアルキル - オキシ -
- (- - - 当該 (C₃₋₆) シクロアルキルは、1 個の環酸素原子を任意に含み；当該 (C₃₋₆) シクロアルキルは、未置換であるか、又は、2 個のフルオロにより置換される。)；を表し；

10

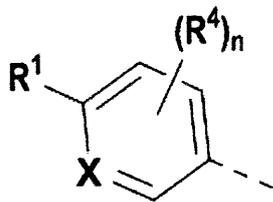
かつ、(R⁴)_n が、(C₁₋₄) アルキル又はハロゲンから選択される 1 個の任意の置換基を表す；

請求項 1 又は 2 に記載の化合物、又はそのような化合物の塩。

【請求項 5】

フラグメント、

【化 2】



20

が、4 - シクロプロピル - フェニル、4 - イソプロピル - フェニル、4 - ジメチルアミノ - フェニル、4 - トリフルオロメチル - フェニル、4 - tert - ブチル - フェニル、4 - イソブチル - フェニル、4 - (1 - メトキシ - エチル) - フェニル、4 - (1 - メチル - シクロプロピル) - フェニル、4 - (シクロプロピル - メチル) - フェニル、4 - (1 - ヒドロキシ - シクロプロピル) - フェニル、4 - (シクロプロピル - オキシ) - フェニル、4 - (アゼチジン - 1 - イル) - フェニル、4 - (オキセタン - 3 - イル - オキシ) - フェニル、4 - (3 - ヒドロキシ - オキセタン - 3 - イル) - フェニル、4 - (3 - フルオロ - オキセタン - 3 - イル) - フェニル、4 - (シクロブチル - オキシ) - フェニル、4 - (3 - メチル - オキセタン - 3 - イル) - フェニル、4 - ([1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル、4 - (5 - メチル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル、4 - (3 - フルオロ - アゼチジン - 1 - イル) - フェニル、4 - (1 - シアノ - シクロプロピル) - フェニル、4 - (1 - シアノ - 1 - メチル - エチル) - フェニル、4 - (ジエチルアミノ) - フェニル、4 - (ペンタフルオロ - スルファニル) - フェニル、4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - フェニル、3 - メチル - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - フェニル、3 - フルオロ - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - フェニル、4 - ((2 - メトキシエチル) - メチル - アミノ) - フェニル、4 - (3, 3 - ジフルオロ - シクロブチル) - フェニル、4 - (3 - メトキシ - オキセタン - 3 - イル) - フェニル、4 - (オキセタン - 3 - イル - メトキシ) - フェニル、4 - (ピラジン - 2 - イル) - フェニル、4 - (3 - メチル - ピラジン - 2 - イル) - フェニル、4 - (ピリミジン - 4 - イル) - フェニル、4 - (5 - メチル - ピリミジン - 4 - イル) - フェニル、4 - (ピリミジン - 2 - イル) - フェニル、4 - (ピリミジン - 5 - イル) - フェニル、4 - (ピリジン - 4 - イル) - フェニル、4 - (ピリジン - 3 - イル) - フェニル、4 - (ピリジン - 2 - イル) - フェニル、4 - (3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - イル) - フェニル、4 - (3, 3 - ジフルオロ - アゼチジン - 1 - イル) - フェニル、4 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル) - フェニル、4

30

40

50

- (2 - トリフルオロメチル - シクロプロピル) - フェニル、4 - (1 - トリフルオロメチル - シクロプロピル) - フェニル、4 - ((3 - フルオロ - オキセタン - 3 - イル) - メトキシ) - フェニル、4 - (3, 3 - ジフルオロ - シクロブチル - オキシ) - フェニル、4 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1, 1 - ジメチル - エチル) - フェニル、4 - ((3, 3 - ジフルオロ - シクロブチル) - メトキシ) - フェニル、4 - ((3, 3 - ジフルオロ - 1 - メチル - シクロブチル) - メトキシ) - フェニル; 2 - シクロプロピル - ピリジン - 5 - イル、2 - ジメチルアミノ - ピリジン - 5 - イル、2 - イソプロピル - ピリジン - 5 - イル、2 - (エチル - メチル - アミノ) - ピリジン - 5 - イル、2 - (3 - フルオロ - アゼチジン - 1 - イル) - ピリジン - 5 - イル、2 - (ピロリジン - 1 - イル) - ピリジン - 5 - イル、2 - (シクロプロピル - メチル - アミノ) - ピリジン - 5 - イル、2 - (3 - フルオロ - オキセタン - 3 - イル) - ピリジン - 5 - イル、2 - (ジエチルアミノ) - ピリジン - 5 - イル、2 - ((2, 2 - ジフルオロ - エチル) - メチル - アミノ) - ピリジン - 5 - イル、2 - ((2 - メトキシエチル) - メチル - アミノ) - ピリジン - 5 - イル、2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - ピリジン - 5 - イル、3 - フルオロ - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - ピリジン - 5 - イル、3 - フルオロ - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) - ピリジン - 5 - イル、2 - (3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - イル) - ピリジン - 5 - イル、2 - ((シクロプロピルメチル) - メチル - アミノ) - ピリジン - 5 - イル、2 - (3, 3 - ジフルオロ - アゼチジン - 1 - イル) - ピリジン - 5 - イル、2 - (3 - メトキシ - オキセタン - 3 - イル) - ピリジン - 5 - イル、2 - (3, 3 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イル) - ピリジン - 5 - イル; 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル、3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 7 - イル、4 - メチル - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 7 - イル、3 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル、3, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 5 - イル、1, 3, 3 - トリメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 5 - イル、2, 2 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 6 - イル、2, 2 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 5 - イル、3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 5 - イル; 1 - メチル - 1H - ピロロ[2, 3-b]ピリジン - 5 - イル、1, 3 - ジメチル - 1H - ピロロ[2, 3-b]ピリジン - 5 - イル、1H - インドール - 5 - イル、1H - インドール - 6 - イル、1 - メチル - 1H - インダゾール - 5 - イル、1 - メチル - 1H - インダゾール - 6 - イル、1 - エチル - 1H - インダゾール - 5 - イル、1 - エチル - 1H - インダゾール - 6 - イル、1, 3 - ジメチル - 1H - インダゾール - 5 - イル、1 - メチル - 1H - インドール - 5 - イル、1 - メチル - 1H - インドール - 6 - イル、1, 3 - ジメチル - 1H - インドール - 5 - イル、1, 3 - ジメチル - 1H - インドール - 6 - イル、3 - シアノ - 1 - メチル - 1H - インドール - 5 - イル、3 - イソプロピル - 1 - メチル - 1H - インドール - 5 - イル、3 - シクロブチル - 1 - メチル - 1H - インドール - 5 - イル、1 - メチル - 3 - トリフルオロメチル - 1H - インドール - 5 - イル、キノキサリン - 6 - イル、2 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 6 - イル、1 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル、1 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 6 - イル、キノリン - 7 - イル; 4 - メチル - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - フェニル; 又は 4 - フルオロ - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - フェニル; を表す;

請求項 1 又は 2 に記載の化合物、又はそのような化合物の塩。

【請求項 6】

- Y が、環窒素原子を表し; かつ

- R² が、(C₁₋₄)アルキル; (C₃₋₆)シクロアルキル; (C₁₋₄)アルコキシ; (C₁₋₃)フルオロアルキル; (C₁₋₃)フルオロアルコキシ; (C₁₋₃)アルコキシ - (C₂₋₃)アルコキシ; ハロゲン; 又はシアノを表し;

- (R⁵)_m が、(C₁₋₄)アルキル; (C₃₋₆)シクロアルキル; (C₁₋₄)アルコキシ; ハロゲン; シアノ; (C₁₋₃)フルオロアルキル; 及び (C₁₋₃)フ

ルオロアルコキシからなる群より独立に選択される1個の任意の置換基を表すか；又は、

- Yが、環炭素原子を表し；かつ
 - - R²が、(C₁₋₄)アルキル；(C₃₋₆)シクロアルキル；(C₁₋₄)アルコキシ；(C₃₋₆)シクロアルキル-オキシ；(C₁₋₃)フルオロアルキル；(C₁₋₃)フルオロアルコキシ；ハロゲン；又はシアノ；を表し；
 - - (R⁵)_mが、(C₁₋₄)アルキル；(C₁₋₄)アルコキシ；ハロゲン；シアノ；(C₁₋₃)フルオロアルキル；及び(C₁₋₃)フルオロアルコキシからなる群より独立に選択される1又は2個の任意の置換基を表す；
- 請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物、又はそのような化合物の塩。

【請求項7】

- Yが、環窒素原子を表し；かつ
 - - R²が、(C₁₋₄)アルキル；(C₃₋₆)シクロアルキル；(C₁₋₄)アルコキシ；(C₁₋₃)フルオロアルキル；(C₁₋₃)フルオロアルコキシ；(C₁₋₃)アルコキシ-(C₂₋₃)アルコキシ；ハロゲン；又はシアノ；を表し；
 - - (R⁵)_mが、(C₁₋₄)アルキル；(C₃₋₆)シクロアルキル；(C₁₋₄)アルコキシ；ハロゲン；シアノ；(C₁₋₃)フルオロアルキル；及び(C₁₋₃)フルオロアルコキシからなる群より独立に選択される1個の任意の置換基を表す；
- 請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物、又はそのような化合物の塩。

【請求項8】

- Xが、環炭素又は環窒素原子を表し；
- R¹が、
 - - (C₂₋₆)アルキル；
 - - 1個のシアノで置換された(C₂₋₄)アルキル；
 - - (C₁₋₄)フルオロアルキル；
 - - (C₃₋₆)シクロアルキル-L¹ -
 - (- - - 当該(C₃₋₆)シクロアルキルは、1個の環酸素原子を任意に含み；当該(C₃₋₆)シクロアルキルは、未置換であるか、又は、1個のフルオロ、(C₁₋₃)アルキル、(C₁₋₃)アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ又は(C₁₋₃)フルオロアルキルで置換され、又は、2個のフルオロで置換され；
 - - - リンカーL¹は、直接結合又は(C₁₋₂)アルキレンを表す。)；又は、
 - - 独立に1個の(C₁₋₃)アルキルにより任意に置換された5又は6員のヘテロアリール；を表し；
- かつ、(R⁴)_nが、(C₁₋₄)アルキル、(C₃₋₆)シクロアルキル、(C₁₋₃)フルオロアルキル、ハロゲン及びシアノから独立に選択される1又は2個の任意の置換基を表すか；

- 又は、R¹が、(R⁴)_nと一緒に、フェニル/ピリジン環に縮合して、インドリル、インダゾリル及びキノリニルから選択される二環式芳香族環系を形成する5又は6員の芳香族環を形成し；当該二環式芳香族環系の当該縮合した5又は6員の芳香族環部分は、独立に、1又は2個の置換基により任意にさらに置換され、当該置換基は、(C₁₋₃)アルキル、(C₃₋₆)シクロアルキル、(C₁)フルオロアルキル又はシアノから独立に

Yが、環炭素又は環窒素原子を表し；

- R²が、(C₁₋₄)アルキル；(C₃₋₆)シクロアルキル；(C₁₋₄)アルコキシ；(C₃₋₆)シクロアルキル-オキシ；(C₁₋₃)フルオロアルキル；(C₁₋₃)フルオロアルコキシ；ハロゲン；又はシアノを表し；
 - (R⁵)_mが、(C₁₋₄)アルキル；(C₃₋₆)シクロアルキル；(C₁₋₄)アルコキシ；ハロゲン；シアノ；(C₁₋₃)フルオロアルキル；及び(C₁₋₃)フルオロアルコキシから独立に選択される1又は2個の任意の置換基を表す；
- 請求項1に記載の化合物、又はそのような化合物の塩。

【請求項9】

10

20

30

40

50

X が、環炭素原子を表す、請求項 8 に記載の化合物、又はそのような化合物の塩。

【請求項 10】

R¹ がシクロプロピルを表し、当該シクロプロピルは、未置換であるか、又は、1 個のメチル、メトキシ、シアノ又はトリフルオロメチルにより置換される、請求項 8 又は 9 に記載の化合物、又はそのような化合物の塩。

【請求項 11】

Y が、環窒素原子を表し；

R² が、(C₁₋₄) アルキル；(C₃₋₆) シクロアルキル；(C₁₋₄) アルコキシ；(C₁₋₃) フルオロアルキル；(C₁₋₃) フルオロアルコキシ；ハロゲン；又はシアノを表し；

(R⁵)_m が、(C₁₋₄) アルキル；(C₃₋₆) シクロアルキル；(C₁₋₄) アルコキシ；ハロゲン；シアノ；(C₁₋₃) フルオロアルキル；及び(C₁₋₃) フルオロアルコキシからなる群より選択される 1 個の任意の置換基を表す、

請求項 8 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物、又はそのような化合物の塩。

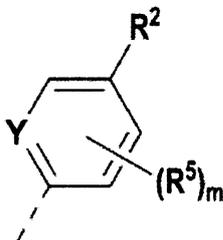
【請求項 12】

(R⁵)_m が存在しない、請求項 8 ~ 11 のいずれか一項に記載の化合物、又はそのような化合物の塩。

【請求項 13】

フラグメント、

【化 3】



が、4 - フルオロフェニル、4 - クロロフェニル、4 - ブロモフェニル、4 - メチルフェニル、4 - エチルフェニル、3 - フルオロ - 4 - メチル - フェニル、4 - フルオロ - 3 - メチル - フェニル、4 - フルオロ - 3 - シアノ - フェニル、4 - フルオロ - 3, 5 - ジメチルフェニル、4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル、3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル、3, 4 - ジフルオロフェニル、3, 5 - ジフルオロ - 4 - メトキシ - フェニル、4 - シアノ - 3, 5 - ジフルオロ - フェニル、4 - メトキシフェニル、4 - シアノフェニル、4 - シクロプロピル - フェニル、3, 4, 5 - トリフルオロフェニル、4 - tert - ブチル - フェニル、4 - イソプロピル - フェニル、4 - (シクロプロピル - オキシ) - フェニル、4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル、4 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル、4 - メトキシ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル、4 - ジフルオロメトキシ - フェニル、4 - トリフルオロメトキシ - フェニル、4 - クロロ - 3 - トリフルオロメトキシ - フェニル、4 - フルオロ - 3 - トリフルオロメトキシ - フェニル；5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル、5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル、5 - シアノ - ピリジン - 2 - イル、5 - メチル - ピリジン - 2 - イル、5 - エチル - ピリジン - 2 - イル、5 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル、6 - クロロ - 5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル、5 - シクロプロピル - ピリジン - 2 - イル、6 - シアノ - 5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル、5 - シアノ - 6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル、6 - クロロ - 5 - シアノ - ピリジン - 2 - イル、5 - クロロ - 6 - シアノ - ピリジン - 2 - イル、5 - シアノ - 6 - メチル - ピリジン - 2 - イル、5 - シアノ - 4 - メチル - ピリジン - 2 - イル、6 - シアノ - 5 - メチル - ピリジン - 2 - イル、5 - シアノ - 6 - イソブチル - ピリジン - 2 - イル、5 - シアノ - 6 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル、5 - シアノ - 6 - イソプロポキシ - ピリジン - 2 - イル、5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル、5 - (2, 2, 2 -

10

20

30

40

50

トリフルオロエトキシ) - ピリジン - 2 - イル、5 - シアノ - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - ピリジン - 2 - イル、5 - イソブチル - ピリジン - 2 - イル、5 - イソプロポキシ - ピリジン - 2 - イル、5 - ジメチルアミノ - ピリジン - 2 - イル、4 - シクロプロピル - 5 - シアノ - ピリジン - 2 - イル、5 - (2 - メトキシ - エトキシ) - ピリジン - 2 - イル又は 5 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) - ピリジン - 2 - イル ; を表す ;

請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物、又はそのような化合物の塩。

【請求項 1 4】

下記の化合物からなる群より選択される、請求項 1 に記載の化合物、又はそのような化合物の塩 :

N - [1 - (4 - クロロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - アセタミド ;

N - [1 - (4 - クロロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - ジメチルアミノ - フェニル) - アセタミド ;

2 - (4 - ジメチルアミノ - フェニル) - N - [1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;

N - [1 - (4 - クロロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (6 - ジメチルアミノ - ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;

N - [1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - アセタミド ;

2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - N - [1 - (4 - メトキシ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;

2 - (4 - ジメチルアミノ - フェニル) - N - [1 - (4 - メトキシ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;

2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - N - [1 - (4 - メチル - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;

2 - (4 - ジメチルアミノ - フェニル) - N - [1 - (4 - メチル - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;

N - [1 - (4 - シアノ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - アセタミド ;

N - [1 - (4 - シアノ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - ジメチルアミノ - フェニル) - アセタミド ;

2 - (4 - ジメチルアミノ - フェニル) - N - [1 - (4 - エチル - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;

2 - (4 - ジメチルアミノ - フェニル) - N - [1 - (4 - イソプロピル - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;

N - [1 - (4 - tert - ブチル - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - ジメチルアミノ - フェニル) - アセタミド ;

N - [1 - (4 - ジフルオロメトキシ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - ジメチルアミノ - フェニル) - アセタミド ;

2 - (4 - ジメチルアミノ - フェニル) - N - [1 - (4 - トリフルオロメトキシ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;

N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - ジメチルアミノ - フェニル) - アセタミド ;

2 - (4 - ジメチルアミノ - フェニル) - N - [1 - (4 - フルオロ - 3 - トリフルオロメトキシ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;

2 - (4 - ジメチルアミノ - フェニル) - N - [1 - (4 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチル - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;

2 - (4 - ジメチルアミノ - フェニル) - N - [1 - (3 , 4 , 5 - トリフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;

10

20

30

40

50

- 2 - (4 - ジメチルアミノ - フェニル) - N - [1 - (4 - フルオロ - 3, 5 - ジメチル - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド;
- N - [1 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - ジメチルアミノ - フェニル) - アセタミド;
- N - [1 - (4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - ジメチルアミノ - フェニル) - アセタミド;
- N - [1 - (3, 5 - ジフルオロ - 4 - メトキシ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - ジメチルアミノ - フェニル) - アセタミド;
- 2 - (4 - ジメチルアミノ - フェニル) - N - [1 - (4 - メトキシ - 3 - トリフルオロメチル - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド; 10
- 2 - (4 - ジメチルアミノ - フェニル) - N - [1 - (4 - フルオロ - 3 - メチル - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド;
- N - [1 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - ジメチルアミノ - フェニル) - アセタミド;
- 2 - (4 - ジメチルアミノ - フェニル) - N - [1 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド;
- 2 - (6 - ジメチルアミノ - ピリジン - 3 - イル) - N - [1 - (4 - エチル - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド;
- 2 - (6 - ジメチルアミノ - ピリジン - 3 - イル) - N - [1 - (4 - トリフルオロメトキシ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド; 20
- 2 - (6 - ジメチルアミノ - ピリジン - 3 - イル) - N - [1 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド;
- 2 - (6 - ジメチルアミノ - ピリジン - 3 - イル) - N - [1 - (4 - フルオロ - 3 - メチル - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド;
- N - [1 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (6 - ジメチルアミノ - ピリジン - 3 - イル) - アセタミド;
- 2 - (6 - ジメチルアミノ - ピリジン - 3 - イル) - N - [1 - (3, 4, 5 - トリフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド;
- N - [1 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (6 - ジメチルアミノ - ピリジン - 3 - イル) - アセタミド; 30
- N - [1 - (4 - メトキシ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - アセタミド;
- N - [1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - アセタミド;
- N - [1 - (4 - シアノ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - アセタミド;
- 2 - [4 - (3, 3 - ジフルオロ - アゼチジン - 1 - イル) - フェニル] - N - [1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド;
- N - [1 - (4 - シアノ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (3, 3 - ジフルオロ - アゼチジン - 1 - イル) - フェニル] - アセタミド; 40
- 2 - [4 - (3, 3 - ジフルオロ - アゼチジン - 1 - イル) - フェニル] - N - [1 - (4 - メトキシ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド;
- 2 - [4 - (3, 3 - ジフルオロ - アゼチジン - 1 - イル) - フェニル] - N - [1 - (3, 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド;
- 2 - (4 - アゼチジン - 1 - イル - フェニル) - N - [1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド;
- 2 - (4 - アゼチジン - 1 - イル - フェニル) - N - [1 - (4 - シアノ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド;
- 2 - (4 - アゼチジン - 1 - イル - フェニル) - N - [1 - (4 - メトキシ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド; 50

- N - [1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (5 - メチル - ピリジン - 4 - イル) - フェニル] - アセタミド ;
- 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - N - { 1 - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - ピリジン - 2 - イルメチル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } - アセタミド ;
- N - [1 - (5 - プロモ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - アセタミド ;
- N - [1 - (5 - シクロプロピル - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - アセタミド ;
- 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - N - [1 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;
- N - [1 - (5 - イソブチル - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - アセタミド ;
- 2 - (6 - アゼチジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル) - N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;
- N - [1 - (5 - エチル - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - アセタミド ;
- N - [1 - (5 - イソプロポキシ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - アセタミド ;
- N - [1 - (5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - アセタミド ;
- 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - N - [1 - (5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;
- N - [1 - (6 - クロロ - 5 - シアノ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - アセタミド ;
- 2 - (4 - ジエチルアミノ - フェニル) - N - [1 - (4 - メトキシ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;
- 2 - (4 - ジエチルアミノ - フェニル) - N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;
- N - [1 - (4 - シアノ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - ジエチルアミノ - フェニル) - アセタミド ;
- N - [1 - (5 - シアノ - 6 - エチル - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - アセタミド ;
- N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [6 - (3 , 3 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - アセタミド ;
- N - [1 - (4 - シアノ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [6 - (3 , 3 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - アセタミド ;
- 2 - [6 - (3 , 3 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - N - [1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;
- 2 - (6 - ジエチルアミノ - ピリジン - 3 - イル) - N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;
- N - [1 - (4 - メトキシ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - { 4 - [(2 - メトキシ - エチル) - メチル - アミノ] - フェニル } - アセタミド ;
- N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - { 4 - [(2 - メトキシ - エチル) - メチル - アミノ] - フェニル } - アセタミド ;
- N - [1 - (4 - シアノ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - { 4 - [(2 - メトキシ - エチル) - メチル - アミノ] - フェニル } - アセタミド ;
- N - [1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - { 4 - [(2 - メトキシ - エチル) - メチル - アミノ] - フェニル } - アセタミド ;

N - [1 - (5 - シアノ - 6 - メチル - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - アセタミド ;

N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [6 - ((R) - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - アセタミド ;

N - [1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [6 - ((R) - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - アセタミド ;

2 - [6 - (3 , 3 - ジフルオロ - アゼチジン - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;

2 - [6 - (3 , 3 - ジフルオロ - アゼチジン - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - N - [1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;

N - [1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - アセタミド ;

N - [1 - (5 - シアノ - 6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - アセタミド ;

N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [6 - ((S) - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - アセタミド ;

N - [1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [6 - ((S) - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - アセタミド ;

N - [1 - (4 - クロロ - 5 - シアノ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - アセタミド ;

2 - (4 - シクロプロピルメチル - フェニル) - N - [1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;

N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [6 - (3 - フルオロ - アゼチジン - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - アセタミド ;

2 - [6 - (3 - フルオロ - アゼチジン - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - N - [1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;

2 - [6 - (シクロプロピル (メチル) アミノ) - ピリジン - 3 - イル] - N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;

2 - [6 - (シクロプロピル (メチル) アミノ) - ピリジン - 3 - イル] - N - [1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;

N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [6 - (エチル - メチル - アミノ) - ピリジン - 3 - イル] - アセタミド ;

N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (6 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;

N - [1 - (4 - シアノ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (6 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;

N - [1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (6 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;

N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - { 6 - [(2 - メトキシ - エチル) - メチル - アミノ] - ピリジン - 3 - イル } - アセタミド ;

N - [1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - { 6 - [(2 - メトキシ - エチル) - メチル - アミノ] - ピリジン - 3 - イル } - アセタミド ;

2 - [6 - (シクロプロピルメチル - メチル - アミノ) - ピリジン - 3 - イル] - N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;

N - [1 - (4 - シアノ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [6 - (シクロプロピルメチル - メチル - アミノ) - ピリジン - 3 - イル] - アセタミド ;

10

20

30

40

50

- 2 - [6 - (シクロプロピルメチル - メチル - アミノ) - ピリジン - 3 - イル] - N - [1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;
- 2 - [6 - (シクロプロピルメチル - メチル - アミノ) - ピリジン - 3 - イル] - N - [1 - (4 - メトキシ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;
- 2 - (6 - ジエチルアミノ - ピリジン - 3 - イル) - N - [1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;
- N - [1 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (6 - シクロプロピル - ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;
- N - [1 - (4 - シクロプロポキシ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - アセタミド ; 10
- N - [1 - (4 - シアノ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - シクロブトキシ - フェニル) - アセタミド ;
- 2 - (4 - シクロブトキシ - フェニル) - N - [1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;
- 2 - (4 - シクロブトキシ - フェニル) - N - [1 - (4 - メトキシ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;
- 2 - (4 - シクロブトキシ - フェニル) - N - [1 - (5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;
- N - [1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (1 - メトキシ - エチル) - フェニル] - アセタミド ; 20
- N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (1 - メトキシ - エチル) - フェニル] - アセタミド ;
- N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - キノリン - 7 - イル - アセタミド ;
- N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (1 H - インドール - 6 - イル) - アセタミド ;
- N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - メチル - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 7 - イル) - アセタミド ;
- N - [1 - (6 - シアノ - 5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - アセタミド ; 30
- N - [1 - (6 - クロロ - 5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - アセタミド ;
- N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (1 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - アセタミド ;
- N - [1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (1 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - アセタミド ;
- N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - アセタミド ; 40
- N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (1 H - インドール - 5 - イル) - アセタミド ;
- N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - アセタミド ;
- N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イル) - アセタミド ;
- N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - アセタミド ;
- N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) - アセタミド ; 50

- N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (3 - フルオロ - オキセタン - 3 - イル) - フェニル] - アセタミド ;
- N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (3 - ヒドロキシ - オキセタン - 3 - イル) - フェニル] - アセタミド ;
- N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (3 - メチル - オキセタン - 3 - イル) - フェニル] - アセタミド ;
- N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - イル) - アセタミド ;
- N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (1 , 3 , 3 - トリメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - イル) - アセタミド ;
- N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (3 - メトキシ - オキセタン - 3 - イル) - フェニル] - アセタミド ;
- N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - ((R) - 1 - メトキシ - エチル) - フェニル] - アセタミド ;
- N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - ((S) - 1 - メトキシ - エチル) - フェニル] - アセタミド ;
- N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - アセタミド ;
- N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル] - アセタミド ;
- N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル - フェニル) - アセタミド ;
- N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (3 , 3 - ジフルオロ - シクロブチル) - フェニル] - アセタミド ;
- N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (オキセタン - 3 - イルオキシ) - フェニル] - アセタミド ;
- N - [1 - (4 - プロモ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - ジメチルアミノ - フェニル) - アセタミド ;
- N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (3 , 3 - ジフルオロ - シクロブトキシ) - フェニル] - アセタミド ;
- N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (3 - メチル - オキセタン - 3 - イルメトキシ) - フェニル] - アセタミド ;
- N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (オキセタン - 3 - イルメトキシ) - フェニル] - アセタミド ;
- N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (3 , 3 - ジフルオロ - 1 - メチル - シクロブチルメトキシ) - フェニル] - アセタミド ;
- N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (3 , 3 - ジフルオロ - シクロブチルメトキシ) - フェニル] - アセタミド ;
- N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (3 - フルオロ - オキセタン - 3 - イルメトキシ) - フェニル] - アセタミド ;
- N - [1 - (4 - シアノ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - アセタミド ;
- N - [1 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (3 - フルオロ - オキセタン - 3 - イル) - フェニル] - アセタミド ;
- N - [1 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - アセタミド ;

10

20

30

40

50

- N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (1 , 3 - ジメチル - 1 H - インドール - 6 - イル) - アセタミド ;
- N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (1 , 3 - ジメチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - アセタミド ;
- N - [1 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (3 , 3 - ジフルオロ - シクロブトキシ) - フェニル] - アセタミド ;
- 2 - (4 - tert - ブチル - フェニル) - N - [1 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;
- N - [1 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (1 - トリフルオロメチル - シクロプロピル) - フェニル] - アセタミド ; 10
- N - [1 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - アセタミド ;
- N - [1 - (3 - シアノ - 4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - アセタミド ;
- N - [1 - (3 - シアノ - 4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (3 - フルオロ - オキセタン - 3 - イル) - フェニル] - アセタミド ;
- 2 - (4 - tert - ブチル - フェニル) - N - [1 - (4 - シアノ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;
- 2 - (4 - tert - ブチル - フェニル) - N - [1 - (5 - シアノ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ; 20
- N - [1 - (4 - シアノ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (3 , 3 - ジフルオロ - シクロブトキシ) - フェニル] - アセタミド ;
- N - [1 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (6 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;
- N - [1 - (4 - シアノ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (1 - トリフルオロメチル - シクロプロピル) - フェニル] - アセタミド ;
- N - [1 - (5 - シアノ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (1 - トリフルオロメチル - シクロプロピル) - フェニル] - アセタミド ;
- N - [1 - (3 - シアノ - 4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (3 , 3 - ジフルオロ - シクロブトキシ) - フェニル] - アセタミド ; 30
- N - [1 - (3 - シアノ - 4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - アセタミド ;
- 2 - (4 - tert - ブチル - フェニル) - N - [1 - (3 - シアノ - 4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;
- N - [1 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (3 , 3 - ジフルオロ - シクロブチル) - フェニル] - アセタミド ;
- N - [1 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (3 , 3 - ジフルオロ - シクロブチルメトキシ) - フェニル] - アセタミド ;
- N - [1 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (3 , 3 - ジフルオロ - 1 - メチル - シクロブチルメトキシ) - フェニル] - アセタミド ; 40
- N - [1 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - アセタミド ;
- N - [1 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イル) - アセタミド ;
- N - [1 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [6 - (3 , 3 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - アセタミド ;
- N - [1 - (4 - シアノ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - アセタミド ; 50

- N - [1 - (3 - シアノ - 4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (3 - イソプロピル - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - アセタミド ;
- N - [1 - (3 - シアノ - 4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (1 , 3 - ジメチル - 1 H - インドール - 6 - イル) - アセタミド ;
- N - [1 - (5 - シアノ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (1 , 3 - ジメチル - 1 H - インドール - 6 - イル) - アセタミド ;
- N - (1 - (3 - シアノ - 4 - フルオロベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - (4 - (ペンタフルオロ - ⁶ - スルファニル) フェニル) アセタミド ;
- 2 - [4 - (シアノ - ジメチル - メチル) - フェニル] - N - [1 - (3 - シアノ - 4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ; 10
- N - (1 - ((5 - シアノピリジン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - (4 - (ペンタフルオロ - ⁶ - スルファニル) フェニル) アセタミド ;
- N - [1 - (5 - シアノ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセタミド ;
- N - [1 - (5 - シアノ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [3 - メチル - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - アセタミド ;
- N - [1 - (3 - シアノ - 4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (5 - フルオロ - 6 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;
- N - [1 - (5 - シアノ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (5 - フルオロ - 6 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ; 20
- N - [1 - (3 - シアノ - 4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセタミド ;
- N - [1 - (3 - シアノ - 4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [3 - メチル - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - アセタミド ;
- N - [1 - (4 - シアノ - 3 , 5 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (3 , 3 - ジフルオロ - シクロブトキシ) - フェニル] - アセタミド ;
- N - [1 - (4 - シアノ - 3 , 5 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (1 , 3 - ジメチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - アセタミド ; 30
- N - [1 - (4 - シアノ - 3 , 5 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [6 - (3 , 3 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - アセタミド ;
- N - [1 - (4 - シアノ - 3 , 5 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (6 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;
- 2 - (4 - tert - ブチル - フェニル) - N - [1 - (4 - シアノ - 3 , 5 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;
- N - [1 - (4 - シアノ - 3 , 5 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - アセタミド ; 40
- 2 - [4 - (1 - シアノ - シクロプロピル) - フェニル] - N - [1 - (3 - シアノ - 4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;
- N - [1 - (4 - シアノ - 3 , 5 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (1 - エチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - アセタミド ;
- N - [1 - (4 - シアノ - 3 , 5 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (1 , 3 - ジメチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - アセタミド ;
- N - [1 - (4 - シアノ - 3 , 5 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (3 , 3 - ジフルオロ - シクロブチルメトキシ) - フェニル] - アセタミド ;
- N - [1 - (6 - シアノ - 5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - (3 , 3 - ジフルオロ - シクロブチルメトキシ) - フェニル) - アセタミド ; 50

ル - 3 - イル] - 2 - [4 - (1 - トリフルオロメチル - シクロプロピル) - フェニル]
 - アセタミド ;
 N - [1 - (6 - シアノ - 5 - メチル - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール
 - 3 - イル] - 2 - [3 - メチル - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェ
 ニル] - アセタミド ;
 2 - (4 - tert - ブチル - フェニル) - N - [1 - (6 - シアノ - 5 - メチル - ピリ
 ジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;
 N - [1 - (6 - シアノ - 5 - メチル - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール
 - 3 - イル] - 2 - [4 - (1 - トリフルオロメチル - シクロプロピル) - フェニル] -
 アセタミド ;
 N - [1 - (5 - シアノ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル]
 - 2 - [4 - (1 - メチル - シクロプロピル) - フェニル] - アセタミド ;
 N - [1 - (5 - シアノ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル]
 - 2 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチル - エチル) - フェニル] -
 アセタミド ;
 N - [1 - (6 - シアノ - 5 - メチル - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール
 - 3 - イル] - 2 - [4 - (1 - メチル - シクロプロピル) - フェニル] - アセタミド ;
 N - [1 - (5 - シアノ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル]
 - 2 - [4 - メチル - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - アセ
 タミド ; 及び
 N - [1 - (5 - シアノ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル]
 - 2 - [4 - ((1 S * , 2 S *) - 2 - トリフルオロメチル - シクロプロピル) - フェ
 ニル] - アセタミド。

10

20

【請求項 15】

下記の化合物からなる群より選択される、請求項 1 に記載の化合物、又はそのような化合
 物の塩：

N - [1 - (5 - シアノ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル]
 - 2 - [4 - (1 - メトキシ - シクロプロピル) - フェニル] - アセタミド ;
 N - [1 - (5 - シアノ - 6 - ジフルオロメチル - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H -
 ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - アセタミド ;
 N - [1 - (5 - シアノ - 4 - ジフルオロメチル - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H -
 ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - アセタミド ;
 N - [1 - (5 - シアノ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル]
 - 2 - (3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 6 - イル) - アセタミド
 ;
 N - [1 - (5 - シアノ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル]
 - 2 - (3 - メチル - クロマン - 7 - イル) - アセタミド ;
 N - [1 - (5 - シアノ - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾー
 ル - 3 - イル] - 2 - [4 - (1 - トリフルオロメチル - シクロプロピル) - フェニル]
 - アセタミド ;
 2 - [4 - (1 - シアノ - 3 , 3 - ジフルオロ - シクロブチル) - フェニル] - N - [1
 - (5 - シアノ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタ
 ミド ;
 N - [1 - (6 - シアノ - 5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾー
 ル - 3 - イル] - 2 - [3 - メチル - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェ
 ニル] - アセタミド ;
 2 - (3 - シアノ - 4 - イソブチル - フェニル) - N - [1 - (5 - シアノ - ピリジン -
 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;
 2 - (3 - シアノ - 4 - イソブチル - フェニル) - N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベ
 ンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;

30

40

50

- N - [1 - (5 - アゼチジン - 1 - イル - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - アセタミド ;
- 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - N - [1 - (5 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;
- N - { 1 - [5 - (3 , 3 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イル) - ピリジン - 2 - イルメチル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } - 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - アセタミド ;
- N - [1 - (5 - シアノ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - シクロプロピルメトキシ - 3 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - アセタミド ;
- 2 - (4 - シクロプロピルメトキシ - 3 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;
- N - [1 - (4 - シアノ - 5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [3 - メチル - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - アセタミド ;
- 2 - (4 - tert - ブチル - フェニル) - N - [1 - (4 - シアノ - 5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;
- N - [1 - (4 - シアノ - 5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - アセタミド ;
- N - [1 - (4 - シアノ - 5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (1 - トリフルオロメチル - シクロプロピル) - フェニル] - アセタミド ;
- 2 - [4 - (1 - シアノ - シクロプロピル) - 3 - トリフルオロメチル - フェニル] - N - [1 - (5 - シアノ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;
- 2 - [4 - (1 - シアノ - シクロプロピル) - 3 - トリフルオロメチル - フェニル] - N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;
- N - [1 - (5 - シアノ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [3 - メチル - 4 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロ - プロポキシ) - フェニル] - アセタミド ;
- N - [1 - (5 - シアノ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [3 - シクロプロピル - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - アセタミド ;
- N - [1 - (5 - シアノ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (3 - メチル - 4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - アセタミド ;
- N - [1 - (6 - シアノ - 5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [3 - シクロプロピル - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - アセタミド ;
- N - [1 - (4 - シアノ - 5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [3 - シクロプロピル - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - アセタミド ;
- N - [1 - (6 - シアノ - 5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (3 - メチル - 4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - アセタミド ;
- N - [1 - (5 - シアノ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [3 - エチル - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - アセタミド ;
- N - [1 - (6 - シアノ - 5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [3 - エチル - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - アセタミド ;

エニル] - アセタミド ;

N - [1 - (4 - シアノ - 5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [3 - エチル - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - アセタミド ;

N - [1 - (5 - シアノ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [3 , 5 - ジメチル - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - アセタミド ;

N - [1 - (6 - シアノ - 5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [3 , 5 - ジメチル - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - アセタミド ;

10

N - [1 - (4 - シアノ - 5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [3 , 5 - ジメチル - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - アセタミド ;

N - [1 - (5 - シアノ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [5 - メチル - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - ピリジン - 3 - イル] - アセタミド ;

N - [1 - (6 - シアノ - 5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [5 - メチル - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - ピリジン - 3 - イル] - アセタミド ;

N - [1 - (6 - シアノ - 5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [3 - メチル - 4 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロ - プロポキシ) - フェニル] - アセタミド ; 及び

20

N - [1 - (4 - シアノ - 5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [3 - メチル - 4 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロ - プロポキシ) - フェニル] - アセタミド。

【請求項 16】

2 - (4 - tert - ブチル - フェニル) - N - [1 - (5 - シアノ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミドである、請求項 1 に記載の化合物、又はそのような化合物の塩。

【請求項 17】

N - [1 - (5 - シアノ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (1 - トリフルオロメチル - シクロプロピル) - フェニル] - アセタミドである、請求項 1 に記載の化合物、又はそのような化合物の塩。

30

【請求項 18】

N - [1 - (5 - シアノ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [3 - メチル - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - アセタミドである、請求項 1 に記載の化合物、又はそのような化合物の塩。

【請求項 19】

N - [1 - (5 - シアノ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [3 - メチル - 4 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロ - プロポキシ) - フェニル] - アセタミドである、請求項 1 に記載の化合物、又はそのような化合物の塩。

40

【請求項 20】

N - [1 - (5 - シアノ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [3 - メチル - 4 - トリフルオロメトキシ - フェニル] - アセタミドである、請求項 1 に記載の化合物、又はそのような化合物の塩。

【請求項 21】

N - [1 - (5 - シアノ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [3 - エチル - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - アセタミドである、請求項 1 に記載の化合物、又はそのような化合物の塩。

【請求項 22】

50

請求項 1 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、活性成分として、そして少なくとも 1 つの治療的に不活性な賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 2 3】

医薬として使用するための、請求項 1 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 4】

てんかん；睡眠障害；睡眠失調；疼痛；神経性障害；心血管障害；及び糖尿病性ニューロパシーの治療又は予防のための医薬の製造のための、請求項 1 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩の使用。

10

【請求項 2 5】

有効成分として請求項 1 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩を含む、てんかん；睡眠障害；睡眠失調；疼痛；神経性障害；心血管障害；及び糖尿病性ニューロパシーの治療用又は予防用の医薬。

【請求項 2 6】

有効成分として請求項 1 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩を含む、てんかんの治療用又は予防用の医薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規なピラゾール化合物、及びカルシウム T チャンネルが関与する様々な疾患又は障害の治療又は予防における T 型カルシウムチャンネルブロッカーとしてのそれらの使用、これらの誘導体を含む医薬組成物及びそれらの製造のための方法に関する。

20

【背景技術】

【0002】

細胞内カルシウム濃度は、シグナル伝達経路、ホルモン及び神経伝達物質の放出、筋収縮、遺伝子の発現並びに細胞分裂等の重要な生命プロセスを制御する。細胞膜を通過するカルシウム流入の制御は、部分的に、電位依存性 (voltage - gated) カルシウムチャンネル (VOC) と呼ばれる膜貫通タンパク質のファミリーにより制御される。これらは膜内外の電位差の変化により活性化され、生物物理学的及び薬理的考察に基づいてさらに異なるサブタイプに分類される： Cav 1 . x (長く持続する (Long - lasting) に由来する L - 型)、Cav 2 . x (N -、P / Q - 及び R - 型；神経細胞 (Neuronal) に由来する N、プルキンエ細胞に由来する P、Q (P の後) 及び Remaining 又は Resistant に由来する R) 及び Cav 3 . x (一過性 (Transient) に由来する T - 型)。L、N、P 及び Q - 型チャンネルは、より正の電位で活性化し (高電位活性化)、種々の動態及び電位依存特性を示す。T - 型クラス (又は、「低電位活性化」) は、速やかな不活性化 (一過性 (transient)) 及び低コンダクタンス (小) (small conductance (tiny)) により特徴づけられ、異なる主たるチャンネル孔形成 1 サブユニット：Cav 3 . 1 (1 G)、Cav 3 . 2 (1 H) 及び Cav 3 . 3 (1 I) に基づく 3 種のメンバーから構成される。

30

40

【0003】

中枢神経系 (CNS) の神経細胞、末梢神経細胞並びに、骨格筋、心筋及び静脈及び動脈平滑筋等の筋細胞等のほとんどすべての「興奮性」細胞は、電位依存性カルシウムチャンネルを有する。結果として、カルシウム T チャンネルは、特に、てんかん、疼痛、神経因性疼痛、睡眠障害、睡眠失調、統合失調症、本態性振戦、パーキンソン病、神経変性障害、鬱病、不安症、精神病、自閉症、薬物依存、高血圧、不整脈、心臓ブロック、癌、糖尿病、不妊症及び性機能障害等のヒトの種々の疾患及び障害と関連している (Bourinet、E . ; Allouï、A . ; Monteil、A . ; Barrere、C . ; Couette、B . ; Poirot、O . ; Pages、A . ; McRory、J . ; S

50

nutch, T. P.; Eschaliere, A.; Nargeot, J., EMBO J 2005, 24(2), 315-324; Flatters, S. J. L., Drugs Fut. 2005, 30(6), 573-580; Giordanetto, F.; Knerer, L.; Wallberg, A., Expert Opin Ther Pat 2011, 21(1), 85-101; Huguenard, J. R.; Prince, D. A., J Neurosci 1994, 14(9), 5485-502; Lory, P.; Mezghrani, A., IDrugs 2010, 13(7), 467-71; McGivern, J. G., Drug Discov Today 2006, 11(5-6), 245-53; Uslander, J. M.; Vardigan, J. D.; Drott, J. M.; Uebele, V. N.; Renger, J. J.; Lee, A.; Li, Z.; Le, A. D.; Hutson, P. H., Biol Psychiatry 2010, 68(8), 712-8; Wildburger, N. C.; Lin-Ye, A.; Baird, M. A.; Lei, D.; Bao, J., Mol Neurodegener 2009, 4, 44)。

10

【0004】

脳においては、T型カルシウムチャンネルは、本質的に、中枢及び抹消神経系の両方において、神経細胞の興奮性及びバースト発火を制御する(Lambert, R. C.; Bessaih, T.; Crunelli, V.; Leresche, N., Pflugers Arch 2014, 466(3), 415-23)。それらは、脳内において異常な振動活性(oscillatory activity)が生じる疾患又は障害、並びに特に視床を介して異常な活動カップリング(coupling of activity)が生じる疾患又は障害に関連する。それらは特に、てんかん性障害(epilepsy disorders)及び神経因性疼痛等の多くの神経性障害と関連する。

20

【0005】

T型カルシウムチャンネルは、睡眠リズムの間などの正常な生理学的条件下において、神経細胞発火パターンの制御を担っている(Anderson, M. P.; Mochizuki, T.; Xie, J.; Fischler, W.; Manger, J. P.; Talley, E. M.; Scammell, T. E.; Tonegawa, S., Proc Natl Acad Sci USA 2005, 102(5), 1743-8; Destexhe, A.; Contreras, D.; Sejnowski, T. J.; Steriade, M., J Neurophysiol 1994, 72(2), 803-18; Lee, J.; Kim, D.; Shin, H. S., Proc Natl Acad Sci USA 2004, 101(52), 18195-9; Steriade, M., Trends Neurosci 2005, 28(6), 317-24)。しかしながら、T型カルシウムチャンネルはまた、てんかん、自閉症、高血圧、心房細動、うっ血性心不全、疼痛、精神病及び癌等の病態生理学的条件にも関与している(概説については、Iftinca, M. C., J Med Life 2011, 4(2), 126-38を参照。)

30

【0006】

T型カルシウムチャンネルは、ヒト及び動物における突発性全般発作(idiopathic generalized seizures)の進行に重要な役割を担っている(Cheong, E.; Shin, H. S., Pflugers Arch 2014, 466(4), 719-34; Khosravani, H.; Zamponi, G. W., Physiol Rev 2006, 86(3), 941-66; Zamponi, G. W.; Lory, P.; Perez-Reyes, E., Pflugers Arch 2010, 460(2), 395-403)。動物において、Cav3.1カルシウムチャンネルのノックアウトは、マウスを欠神発作から保護する(Kim, D.; Song, I.; Keum, S.; Lee, T.; Jeong, M. J.; Kim, S. S.; McEnery, M. W.; Shin, H. S., Neuron 2001, 31(1), 35-45; Song, I.; Kim, D.; Choi, S.; Sun, M.; Kim,

40

50

Y. ; Shin, H. S., *J Neurosci* 2004, 24 (22), 5249 - 57)。欠神てんかんのラットモデル (GAERS又はWAG/Rij)において、Cav3.2遺伝子の機能獲得型変異 (Powell, K. L.; Cain, S. M.; Ng, C.; Sirdesai, S.; David, L. S.; Kyi, M.; Garcia, E.; Tyson, J. R.; Reid, C. A.; Bahlo, M.; Foote, S. J.; Snutch, T. P.; O'Brien, T. J., *J Neurosci* 2009, 29 (2), 371 - 80)並びに、正常なラットと比較して、Cav3.1及びCav3.2 mRNAのレベルの上昇及びT型カルシウム電流の量の増大が報告されている (Broicher, T.; Kanyshkova, T.; Meuth, P.; Pape, H. C.; Budde, T., *Mol Cell Neurosci* 2008, 39 (3), 384 - 99; Talley, E. M.; Solorzano, G.; Depaulis, A.; Perez-Reyes, E.; Bayliss, D. A., *Brain Res Mol Brain Res* 2000, 75 (1), 159 - 65; Tsakiridou, E.; Bertollini, L.; de Curtis, M.; Avanzini, G.; Pape, H. C., *J Neurosci* 1995, 15 (4), 3110 - 7; Powell, K. L.; Cain, S. M.; Ng, C.; Sirdesai, S.; David, L. S.; Kyi, M.; Garcia, E.; Tyson, J. R.; Reid, C. A.; Bahlo, M.; Foote, S. J.; Snutch, T. P.; O'Brien, T. J., *J Neurosci* 2009, 29 (2), 371 - 80)。ヒトにおいては、小児欠神及び他の形態の特発性全般てんかんの患者で、Cav3.2チャンネルの変異が多数記述されている (Heron, S. E.; Khosravani, H.; Varela, D.; Bladen, C.; Williams, T. C.; Newman, M. R.; Scheffer, I. E.; Berkovic, S. F.; Mulley, J. C.; Zamponi, G. W., *Ann Neurol* 2007, 62 (6), 560 - 8; Khosravani, H.; Zamponi, G. W., *Physiol Rev* 2006, 86 (3), 941 - 66; Zamponi, G. W.; Lory, P.; Perez-Reyes, E., *Pflugers Arch* 2010, 460 (2), 395 - 403)。これらの変異は、カルシウム電流の増大を伴う機能獲得を引き起こすと予測され、又は、興奮性及び抑制性神経細胞要素 (excitatory and inhibitory neuronal elements)間のバランスの変化を引き起こしえる。直接的な結果として、神経細胞におけるスパイク挙動 (spiking behavior)の増大が起こるため、このrebound burstingが現れ、それがてんかん様放電 (epileptiform discharges)の生成に寄与する。

【0007】

別のタイプのでんかん、すなわち側頭葉てんかんでは、ピロカルピンげっ歯類モデルにおいて、T型カルシウム電流がてんかん重積状態 (status epilepticus)の後に上方制御されていることが示され、(バースト発火に対して規則的な)神経細胞発火モード (neuronal firing mode)の長期修飾 (long-lasting modification)におけるこのチャンネルの役割並びにSEの後のてんかん症状の進行及び発現への潜在的な寄与が示唆される (Yaari, Y.; Yue, C.; Su, H., *J Physiol* 2007, 580 (Pt. 2), 435 - 50; Becker, A. J.; Pitsch, J.; Sochivko, D.; Opitz, T.; Staniek, M.; Chen, C. C.; Campbell, K. P.; Schoch, S.; Yaari, Y.; Beck, H., *J Neurosci* 2008, 28 (49), 13341 - 53; Graef, J. D.; Nordskog, B. K.; Wiggins, W. F.; Godwin, D. W., *J Neurosci* 2009, 29 (14), 4430 - 41; Su, H.; Sochivko, D.; Becker, A.; Chen, J.; Jiang, Y.; Yaari, Y.; Beck, H., *J Neurosci* 2002, 22 (9), 3645 - 55)。

【0008】

T型カルシウムチャンネルの活性の増大は、神経因性及び炎症性疼痛の症状と関連している(概説については、Todorovic, S.M.; Jevtovic-Todorovic, V., *Br J Pharmacol* 2011, 163(3), 484-95を参照)。侵害受容器が応答増強状態(increased state of responsiveness)にある場合には、それらは、しばしば、正常感覚刺激(normal sensory stimuli)に対して痛みであるかのように応答し(アロディニア(allodynia))、微痛刺激(mildly painful stimuli)に対しては、急性の痛みであるかのように応答する(痛覚過敏(hyperalgesia))。痛みに対する応答のこれらの変化に対する電気生理学的回答は、活性化のスレッシュホールドの低下、閾値上刺激(suprathreshold stimuli)に反応する発火の頻度の増大及び自発的発火を含む(Coderre, T.J.; Katz, J.; Vaccarino, A.L.; Melzack, R., *Pain* 1993, 52(3), 259-85; Bhave, G.; Gereau, R.W.t., *J Neurobiol* 2004, 61(1), 88-106)。T型カルシウムチャンネルは、侵害受容器、脊髄後核及び視床ニューロン(thalamic neurons)において多量に発現されており(Talley, E.M.; Cribbs, L.L.; Lee, J.H.; Daud, A.; Perez-Reyes, E.; Bayliss, D.A., *J Neurosci* 1999, 19(6), 1895-911)、T型チャンネルの活性の増大は、動物及びヒトにおける神経因性及び炎症性疼痛症状と結びついている(Jagodac, M.M.; Pathirathna, S.; Nelson, M.T.; Mancuso, S.; Joksovic, P.M.; Rosenberg, E.R.; Bayliss, D.A.; Jevtovic-Todorovic, V.; Todorovic, S.M., *J Neurosci* 2007, 27(12), 3305-16; Todorovic, S.M.; Jevtovic-Todorovic, V., *Channels (Austin)* 2007, 1(4), 238-45; Jagodac, M.M.; Pathirathna, S.; Joksovic, P.M.; Lee, W.; Nelson, M.T.; Naik, A.K.; Su, P.; Jevtovic-Todorovic, V.; Todorovic, S.M., *J Neurophysiol* 2008, 99(6), 3151-6)。T-チャンネルは、T-チャンネルを発現する後根神経節(DRG)細胞における活動電位発火(action potential firing)に対するスレッシュホールドを低下させるのかもしれない(Nelson, M.T.; Todorovic, S.M.; Perez-Reyes, E., *Curr Pharm Des* 2006, 12(18), 2189-97; Jagodac, M.M.; Pathirathna, S.; Nelson, M.T.; Mancuso, S.; Joksovic, P.M.; Rosenberg, E.R.; Bayliss, D.A.; Jevtovic-Todorovic, V.; Todorovic, S.M., *J Neurosci* 2007, 27(12), 3305-16)。T型カルシウムチャンネルは、末梢性疼痛シグナルを増幅させるのだろう。DRGニューロンにおけるこれらのチャンネルの機能の薬理的及び分子的下方制御は、T-チャンネルが抹消性軸索損傷に関連する慢性痛に寄与するという考えを支持している(Bourinet, E.; Allouï, A.; Monteil, A.; Barrere, C.; Couette, B.; Poirot, O.; Pages, A.; McRory, J.; Snutch, T.P.; Eschalier, A.; Nargeot, J., *EMBO J* 2005, 24(2), 315-24; Wen, X.J.; Li, Z.J.; Chen, Z.X.; Fang, Z.Y.; Yang, C.X.; Li, H.; Zeng, Y.M., *Acta Pharmacol Sin* 2006, 27(12), 1547-52)(又は、概説については、(Jevtovic-Todorovic, V.; Todorovic, S.M., *Cell Calcium* 2006, 40(2), 197-203)を参照)。

10

20

30

40

50

【0009】

さらに、T型カルシウムチャンネル活性は、糖尿病性ニューロパシーの間において上方制御される (Hall, K. E. ; Sima, A. A. ; Wiley, J. W., *J Physiol* 1995, 486 (2), 313 - 22 ; Jagodic, M. M. ; Pathirathna, S. ; Nelson, M. T. ; Mancuso, S. ; Joksovic, P. M. ; Rosenberg, E. R. ; Bayliss, D. A. ; Jevtovic-Todorovic, V. ; Todorovic, S. M., *J Neurosci* 2007, 27 (12), 3305 - 16)。DRG Cav3.2電流の選択的ノックダウンは、イン ヴィヴオで、ラットのSTZ - 誘発糖尿病性ニューロパシーにおいて、機械的及び熱的痛覚過敏を効果的に反転した (Messinger, R. B. ; Naik, A. K. ; Jagodic, M. M. ; Nelson, M. T. ; Lee, W. Y. ; Choe, W. J. ; Orestes, P. ; Latham, J. R. ; Todorovic, S. M. ; Jevtovic-Todorovic, V., *Pain* 2009, 145 (1 - 2), 184 - 95)。さらに、DRG組織ホモジネートにおけるCav3.2 T - チャンネルmRNAの顕著な上方制御及び侵害受容DRG細胞におけるCav3.2 T - 電流の付随的上方制御が、疼痛性糖尿病性ニューロパシーの別のモデルであるレプチン - 欠損ob/obマウスにおいて報告された (Latham, J. R. ; Pathirathna, S. ; Jagodic, M. M. ; Choe, W. J. ; Levin, M. E. ; Nelson, M. T. ; Lee, W. Y. ; Krishnan, K. ; Covey, D. F. ; Todorovic, S. M. ; Jevtovic-Todorovic, V., *Diabetes* 2009, 58 (11), 2656 - 65)。ヒトにおいて、神経因性痛の患者の内側視床の細胞外レコーディングは、LTS - 介在バーストの異常性を示し、これは、少なくとも持続痛に寄与しえる (Jeanmonod, D. ; Magnin, M. ; Morel, A., *Brain* 1996, 119 (2), 363 - 75)。

10

20

【0010】

CNSのT型カルシウム (Ca) チャンネルは、反復バースト放電又はニューロン振動 (neuronal oscillations) と密接な関連があることが示された (Llinas, R. ; Yarom, Y., *J Physiol* 1986, 376, 163 - 82 ; Gutnick, M. J. ; Yarom, Y., *J Neurosci Methods* 1989, 28 (1 - 2), 93 - 9 ; Iftinca, M. C. ; Zamponi, G. W., *Trends Pharmacol Sci* 2009, 30 (1), 32 - 40)。振戦は、共通に現れる不随意運動であり、本態性振戦 (ET) 及びパーキンソン病 (PD) 等の様々な神経性疾患又は病理症状並びにその関連障害に関係する。振戦関連神経細胞活性は、CNSにおける反復又は振動活性と密接な関係があるのかもしれないので、T型Caチャンネルの制御は治療上の効果を有するのかもしれない。この仮説は、ETのげっ歯類薬理学モデルであるハルマリン誘発振戦の病態生理学的メカニズムに関係する領域におけるT型カルシウムチャンネル発現の神経解剖学的及び機能的発現によって支持されている (Llinas, R. ; Yarom, Y., *J Physiol* 1986, 376, 163 - 82 ; Cavelier, P. ; Lohof, A. M. ; Lonchamp, E. ; Beekenkamp, H. ; Mariani, J. ; Bossu, J. L., *Neuroreport* 2008, 19 (3), 299 - 303)。さらに、Cav3.1遺伝子の選択的ノックダウン又はCav3.1遺伝子欠失マウスによる動物データは、Cav3.1チャンネルが、ETにおいて特異的な役割を担うことを示した (Park, Y. G. ; Park, H. Y. ; Lee, C. J. ; Choi, S. ; Jo, S. ; Choi, H. ; Kim, Y. H. ; Shin, H. S. ; Llinas, R. R. ; Kim, D., *Proc Natl Acad Sci USA* 2010, 107 (23), 10731 - 6)。他方、T型カルシウムチャンネル (Cav3.2及びCav3.3) の他のアイソフォームのこの病理における役割は未知であるが、排除することはできない (Miwa, H. ; Kondo, T., *Cerebellum* 201

30

40

50

1、10(3)、563-9)。

【0011】

パーキンソン病(PD)患者において、視床下核の脳深部刺激が、パーキンソン病の症状に対する効果的な治療であることが示されており、PDの病因におけるこの領域の中心的な役割を示している：患者並びにPDの動物モデルにおいて、この領域は、バースト発火モードの増大を伴う異常な発火パターンを有するようである。そして、このバースト発火モードは、T型Ca²⁺チャンネルと関連していることが示されている(概説については、Yang、Y.C.; Tai、C.H.; Pan、M.K.; Kuo、C.C.; Pflugers Arch 2014、466(4)、747-55を参照。)

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0012】

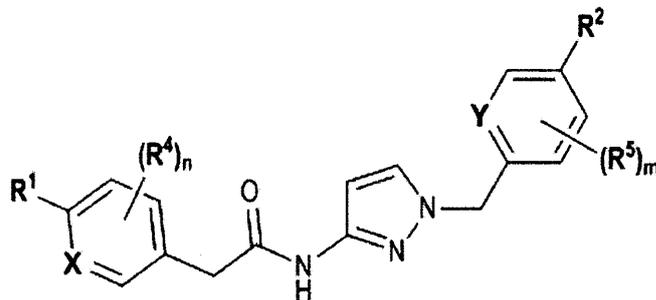
本発明の化合物は、強力なカルシウムTチャンネルブロッカーであり、従ってカルシウムTチャンネルが関与する疾患又は障害の予防又は治療に有用である。

【0013】

1) 本発明の第一の側面は式(I)の新規な化合物に関する。

【0014】

【化1】



式(I)

式中、

Xは、環炭素又は環窒素原子を表し；

- R¹は、

- (C₂₋₆)アルキル[特に、イソプロピル、tert.-ブチル又はイソブチル]；

- 1個のシアノ又は(C₁₋₃)アルコキシ(特に、メトキシ)で置換された(C₂₋₄)アルキル；[特に、そのような基は、1-メトキシ-エチル又は1-シアノ-1-メチル-エチルである。]；

- (C₁₋₄)フルオロアルキル[特に、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エチル]；

- (C₁₋₃)フルオロアルコキシ[特に、トリフルオロメトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、3,3,3-トリフルオロプロポキシ]；

- ペンタフルオロ-スルファニル；

- (C₃₋₆)シクロアルキル-L¹ -

(- - - 当該(C₃₋₆)シクロアルキルは、1個の環酸素原子を任意に含み；当該(C₃₋₆)シクロアルキルは、未置換であるか、又は、1個のフルオロ、(C₁₋₃)アルキル(特にメチル)、(C₁₋₃)アルコキシ(特にメトキシ)、ヒドロキシ、シアノ又は(C₁₋₃)フルオロアルキル(特にトリフルオロメチル)で置換され、又は、2個のフルオロで置換され、又は、2個のフルオロ置換基並びに(C₁₋₃)アルキル(特にメチル)及びシアノから選択される置換基の3個の置換基により置換され；

- - - リンカーL¹は、直接結合、(C₁₋₂)アルキレン、酸素又は(分子の残りの部分に酸素原子を介して結合する)(C₁₋₂)アルキレン-オキシを表す。)；[特に

10

20

30

40

50

、そのような基 (C₃₋₆) シクロアルキル - L¹ - は、シクロプロピル、3 - フルオロ - オキシタン - 3 - イル、3 - メトキシ - オキシタン - 3 - イル、3 - メチル - オキシタン - 3 - イル、3, 3 - ジフルオロ - シクロブチル、1 - シアノ - 3, 3 - ジフルオロ - シクロブチル、1 - トリフルオロメチル - シクロプロピル、2 - トリフルオロメチル - シクロプロピル、1 - メチル - シクロプロピル、1 - シアノ - シクロプロピル、1 - ヒドロキシ - シクロプロピル、1 - メトキシ - シクロプロピル又は 3 - ヒドロキシ - オキシタン - 3 - イルであり；又はシクロプロピル - メチルであり；又はシクロプロピル - オキシ、オキシタン - 3 - イル - オキシ、シクロブチル - オキシ又は 3, 3 - ジフルオロ - シクロブチル - オキシであり；又はシクロプロピル - メトキシ、オキシタン - 3 - イル - メトキシ、(3 - フルオロ - オキシタン - 3 - イル) - メトキシ、(3, 3 - ジフルオロ - シクロブチル) - メトキシ、(3 - メチル - オキシタン - 3 - イル) - メトキシ又は (3, 3 - ジフルオロ - 1 - メチル - シクロブチル) - メトキシである。]；

- - 独立に 1 個の (C₁₋₃) アルキル (特にメチル) により任意に置換された 5 又は 6 員のヘテロアリアル；[特に、オキサジアゾリル、ピラジニル、ピリミジニル又はピリジニル]；

- - - NR^{1 1} R^{1 2}

(- - - R^{1 1} 及び R^{1 2} は、独立に、水素、(C₁₋₃) アルキル、(C₂₋₃) フルオロアルキル、(C₃₋₆) シクロアルキル、1 又は 2 個のフルオロにより置換された (C₃₋₆) シクロアルキル、(C₃₋₆) シクロアルキル - (C₁₋₃) アルキル、(C₁₋₃) アルコキシ - (C₂₋₃) アルキルを表すか [特に、そのような基 - NR^{1 1} R^{1 2} は、ジメチルアミノ、エチル - メチル - アミノ、ジエチルアミノ、シクロプロピル - メチル - アミノ、(2 - メトキシエチル) - メチル - アミノ、(シクロプロピルメチル) - メチル - アミノ又は (2, 2 - ジフルオロ - エチル) - メチル - アミノである。]；

- - - 又は、R^{1 1} 及び R^{1 2} は、それらが結合する窒素原子と一緒に、1 又は 2 個のフルオロで任意に置換された 4 ~ 6 員環；2 - オキソ - ピロリジニル基；又はモルフォリニル基を形成する。) [特に、そのような基 - NR^{1 1} R^{1 2} は、アゼチジニル、3 - フルオロ - アゼチジニル、3, 3 - ジフルオロ - アゼチジニル、ピロリジニル、3 - フルオロ - ピロリジニル、3, 3 - ジフルオロ - ピロリジニル又は 2 - オキソ - ピロリジニルである。]；を表し；

かつ、(R⁴)_n は、(C₁₋₄) アルキル (特にメチル、エチル)、(C₃₋₆) シクロアルキル (特にシクロプロピル)、(C₁₋₄) アルコキシ (特にメトキシ)、(C₁₋₃) フルオロアルキル (特にトリフルオロメチル)、(C₁₋₃) フルオロアルコキシ (特にトリフルオロメトキシ)、ハロゲン (特にフルオロ) 及びシアノから独立に選択される 1 又は 2 個の任意の置換基 (すなわち、n は、整数の 0、1 又は 2 を表す。) を表し [特に (R⁴)_n は存在しないか (すなわち、n = 0)；又は (R⁴)_n は、1 個のハロゲン又はメチル置換基を表す。]；

- 又は、R¹ は、(R⁴)_n と一緒に、フェニル/ピリジン環に縮合した 5 又は 6 員の非芳香族環を形成し；当該 5 又は 6 員環は、酸素及び窒素から独立に選択される 1 又は 2 個のヘテロ原子を任意に含み；当該縮合した 5 又は 6 員の非芳香族環は、独立に、1 個のオキソ又は (C₁₋₃) アルキル (特にメチル) により任意にさらに置換され；2 個の (C₁₋₃) アルキル (特にメチル) により置換され；又は、2、3 又は 4 個の置換基により置換され、置換基の 1 つはオキソであり、置換基の残りは、(C₁₋₃) アルキル (特にメチル) であるか；[特に、フェニル/ピリジン環に縮合したそのような 5 又は 6 員の非芳香族環は、フェニル/ピリジン環と一緒に、2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル、3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 7 - イル、4 - メチル - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 7 - イル、3 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル、3, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - イル、1, 3, 3 - トリメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - イル、2, 2 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 6 - イル、2, 2

10

20

30

40

50

- ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 5 - イル、 3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 5 - イル、 3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 6 - イル又は 3 - メチルクロマン - 7 - イルから選択される基を形成する。] ;

- 又は、 R^1 は、 $(R^4)_n$ と一緒に、フェニル/ピリジン環に縮合した 5 又は 6 員の芳香族環を形成し；当該 5 又は 6 員環は、窒素から選択される 1 又は 2 個のヘテロ原子を任意に含み、当該縮合した 5 又は 6 員の芳香族環は、独立に、1 又は 2 個の置換基により任意にさらに置換され、当該置換基は、 (C_{1-3}) アルキル（特にメチル、エチル、イソプロピル）、 (C_{3-6}) シクロアルキル（特にシクロブチル）、 (C_1) フルオロアルキル（特にトリフルオロメチル）又はシアノから独立に選択されるか [特に、フェニル/ピリジン環に縮合したそのような 5 又は 6 員の芳香族環は、フェニル/ピリジン環と一
10
- 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル、 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル、 1 H - インドール - 5 - イル、 1 H - インドール - 6 - イル、 1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル、 1 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル、 1 - エチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル、 1 - エチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル、 1 , 3 - ジメチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル、 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル、 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イル、 1 , 3 - ジメチル - 1 H - インドール - 5 - イル、 1 , 3 - ジメチル - 1 H - インドール - 6 - イル、 3 - シアノ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル、 3 - イソプロピル - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル、 3 - シクロブチル - 1 - メチル - 1 H - イ
20
ンドール - 5 - イル、 1 - メチル - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - インドール - 5 - イル、キノキサリン - 6 - イル、 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 6 - イル、 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル、 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 6 - イル又はキノリン - 7 - イルから選択される基を形成する。] ;

- 又は、 R^1 は、メチル又はハロゲン（特にフルオロ）を表し；かつ、 $(R^4)_n$ は、 (C_{1-3}) フルオロアルコキシ（特に 2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ）から選択される 1 個の置換基を表し、当該置換基は、 $-CH_2-CO-NH-$ 基の結合点に対してオルト又はメタ位において、フェニル/ピリジン環に結合し；

Y は、環炭素又は環窒素原子を表し；

R^2 は、 (C_{1-4}) アルキル（特にメチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、*tert* - ブチル）； (C_{3-6}) シクロアルキル（特にシクロプロピル）； (C_{1-4}) アルコキシ（特にメトキシ、イソプロポキシ）； (C_{3-6}) シクロアルキル - オキシ（特にシクロプロピル - オキシ）； (C_{1-3}) フルオロアルキル（特にトリフルオロメチル）； (C_{1-3}) フルオロアルコキシ（特にジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、 2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ）； (C_{1-3}) アルコキシ - (C_{2-3}) アルコキシ（特に 2 - メトキシ - エトキシ）；ハロゲン；シアノ；又は $-NR^{21}R^{22}$ (R^{21} 及び R^{22} は、独立に、水素又は (C_{1-3}) アルキル（特にジメチルアミノ）を表すか、又は、 R^{21} 及び R^{22} は、それらが結合する窒素原子と一緒に、1 又は 2 個のフルオロにより任意に置換された 4 ~ 6 員環（特にアゼチジニル、ピロリジニル、3 - フル
30
オロ - ピロリジニル）、又はモルフォリニル基を形成する。) を表し；

$(R^5)_m$ は、 (C_{1-4}) アルキル（特にメチル、エチル、イソブチル）； (C_{3-6}) シクロアルキル（特にシクロプロピル）； (C_{1-4}) アルコキシ（特にメトキシ、イソプロポキシ）；ハロゲン；シアノ； (C_{1-3}) フルオロアルキル（特にジフルオロメチル、トリフルオロメチル）；及び (C_{1-3}) フルオロアルコキシ（特にトリフルオロメトキシ、 2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ）から独立に選択される 1 又は 2 個の任意の置換基（すなわち、*m* は、整数の 0、1 又は 2 を表す。）を表す； [特に $(R^5)_m$ は存在しないか（すなわち、*m* = 0）、又は、 $(R^5)_m$ は 1 個のハロゲン置換基を表し；好ましくは、 $(R^5)_m$ は存在しない。]。

【 0 0 1 5 】

式 (I) の化合物は、1 又は 2 以上の不斉炭素原子などの、1 又は 2 以上のキラル又は不斉中心を含んでいてもよい。従って、式 (I) の化合物は、立体異性体の混合物として
50

、又は好ましくは純粋な立体異性体として存在してもよい。立体異性体の混合物は当業者に知られた方法で分離してもよい。

【0016】

さらに、場合によっては、本発明の化合物は互変異性体として存在するかもしれない。いかなるそのような互変異性体も本発明の範囲に含まれる。例えば、ベンゾイミダゾール基が、遊離原子価を有する環窒素上で未置換である場合、そのようなベンゾイミダゾール基は互変異性体として存在すると理解される。従って、ベンゾイミダゾール基のさらなる置換基は、橋頭原子に対してオルト位に結合し（すなわち、4及び/又は7位に結合し）、及び/又は、橋頭原子に対してメタ位に結合する（すなわち、5及び/又は6位に結合する）。2つのオルト位、2つのメタ位はそれぞれ等価とみなされる。例えば、基、4 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルは、7 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル及び4 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル及び7 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルと同一であると解される。

10

【0017】

本発明はまた、同位体標識された、特に²H（デューテリウム）標識された、態様1）～29）に従う式（I）の化合物をも含み、当該同位体標識された化合物は、1又は2以上の原子が、同じ原子番号を有するが、自然において通常見出される原子量と異なる原子量を有する原子によってそれぞれ置き換えられていることを除いては、式（I）の化合物と同一である。同位体標識された、特に²H（デューテリウム）標識された式（I）の化合物、及びその塩は、本発明の範囲に含まれる。水素をより重い同位体²H（デューテリウム）に置換することにより代謝安定性が増大するため、例えば、*in vivo*での半減期が長くなり、あるいは、必要用量を減らすことができ、又は、チトクロームP450酵素の阻害が軽減され得るため、例えば、安全性プロファイルが改善される。本発明の1つの態様においては、式（I）の化合物は同位体標識されていないか、又は、それらは1若しくは2以上のデューテリウム原子によってのみ標識されている。副態様においては、式（I）の化合物は全く同位体標識されていない。同位体標識された式（I）の化合物は、適切な試薬又は出発物質の適宜な同位体種を用いることを除いては、下記の方法と同様に製造してもよい。

20

【0018】

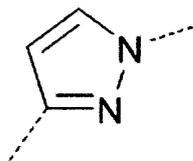
本特許出願においては、可变的に結合した結合（bonds）が、置換基又は基（例えば、 $(R^4)_n$ 及び $(R^5)_m$ ）に対して用いられるかもしれない。そのような場合は、可变的に結合した結合が書き込まれている環系のいずれかの炭素原子に、そのような置換基又は基のいずれかが結合してもよいことを意味するが、ただし、当該炭素原子が未だ置換されていないことを条件とする。

30

【0019】

本出願において、点線で描かれる結合は、記載された遊離基の結合点を示す。例えば、下記の遊離基

【化2】



40

は、1 H - ピラゾール - 1, 3 - ジイル基である。

【0020】

化合物、塩、医薬組成物、疾患等について複数形が使用される場合は、単数の化合物、塩、医薬組成物、疾患等をも意味することが意図されている。

【0021】

態様1）～31）に従う式（I）の化合物に対するいかなる言及も、適宜かつ好都合に

50

、そのような化合物の塩（及び、特に、薬学的に許容される塩）にも言及しているものと理解されるべきである。

【0022】

「薬学的に許容される塩」という用語は、対象化合物の所望の生物活性を保持し、かつ最小の望ましくない毒性作用を示す塩を意味する。そのような塩としては、対象化合物中の塩基性基及び/又は酸性基の存在に応じた、無機又は有機の酸及び/又は塩基付加塩が挙げられる。参考としては、例えば、「Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.」、P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.)、Wiley-VCH、2008；及び「Pharmaceutical Salts and Co-crystals」、Johan Wouters and Luc Quere (Eds.)、RSC Publishing、2012を参照されたい。

10

【0023】

ここに記載される定義は、態様1)~29)のいずれか1つに定義されるような式(I)の化合物に対して一律に適用されるものであり、特段の定義によってより広い又はより狭い定義が与えられない限り本明細書及び請求項を通じて準用される。当然ながら、ある用語の定義又は好ましい定義が、ここに定義されるいずれか又は他のすべての用語のいずれか又は好ましい定義におけるそれぞれの用語を、独立して（及びそれらと共に）定義し置き換えるものであってよい。

20

【0024】

「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素、好ましくはフッ素又は塩素、特にフッ素を意味する。

【0025】

「シアノ」という用語は基-CNを意味する。

【0026】

「アルキル」という用語は、単独で使用される場合も、組み合わせて使用される場合も、1~6個（特に1~4個）の炭素原子を含む、直鎖又は分枝鎖の飽和炭化水素鎖を意味する。「(C_{x-y})アルキル」（x及びyは、それぞれ整数である。）という用語は、x~y個の炭素原子を含む、前記部分で定義したアルキル基を意味する。(C_{1-y})アルキル基（又は、一般に(C_{x-y})アルキル基）が別の置換基と組み合わせて使用される場合には、この用語は、当該置換基が、(C_{1-y})アルキル基（又は、(C_{x-y})アルキル基）を介して、分子の残りの部分に結合することを意味する。場合によっては、そのような基は(C_{1-y})アルキレンとも呼ばれる。例えば、(C₁₋₆)アルキル基は、1~6個の炭素原子を含む。(C₁₋₆)アルキル基の例は、(C₁₋₄)アルキル基、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec.-ブチル、tert.-ブチル及びイソブチル、並びにn-ペンチル及びイソペンチルである。好ましくはメチル、エチル、n-プロピル及びイソプロピルである。最も好ましくはメチルである。置換基R¹としては、(C₂₋₆)アルキルの好ましい例はイソプロピル、tert.-ブチル及びイソブチルであり；特にtert.-ブチルである。

30

【0027】

R¹に対して使用される、1個のシアノ又は(C₁₋₃)アルコキシにより置換された(C₂₋₄)アルキル基の例は、1-メトキシ-エチル及び1-シアノ-1-メチル-エチルである。

40

【0028】

「アルコキシ」という用語は、用語、アルキルが前記の意味を有する、式、アルキル-O-の基を意味する。「(C_{x-y})アルコキシ」（x及びyは、それぞれ整数である。）という用語は、x~y個の炭素原子を含む、直鎖又は分枝鎖のアルコキシ基を意味する。アルコキシ基の例は、(C₁₋₄)アルコキシ基、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec.-ブトキシ及びtert.-ブトキシである。好ましくはメトキシである。

50

【0029】

「フルオロアルキル」という用語は、1又は2以上の(場合によってはすべての)水素原子がフッ素で置き換えられた、1～3個の炭素原子を含む、前記部分で定義したアルキル基を意味する。「 (C_{x-y}) フルオロアルキル」(x 及び y は、それぞれ整数である。)という用語は、 $x \sim y$ 個の炭素原子を含む、前記部分で定義したフルオロアルキル基を意味する。例えば、 (C_{1-3}) フルオロアルキル基は、1～3個の炭素原子を含み、1～7個の水素原子がフッ素で置き換えられている。好ましい例はトリフルオロメチルである。 (C_{2-3}) フルオロアルキル基の例は、2-フルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル及び2,2,2-トリフルオロエチル(特に、2-フルオロエチル及び2,2,2-トリフルオロエチル)を含む。 (C_{1-4}) フルオロアルキル基の具体的な場合において、フルオロアルキル基は、1～4個の炭素原子を含み、1～9個の水素原子がフッ素で置き換えられている。 R^1 に対して使用される (C_{1-4}) フルオロアルキル基の例は、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル及び2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エチル;特に、トリフルオロメチル及び2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エチルを含む。

10

【0030】

「フルオロアルコキシ」という用語は、1又は2以上の(場合によってはすべての)水素原子がフッ素で置き換えられた、1～3個の炭素原子を含む、前記部分で定義したアルコキシ基を意味する。「 (C_{x-y}) フルオロアルコキシ」(x 及び y は、それぞれ整数である。)という用語は、 $x \sim y$ 個の炭素原子を含む、前記部分で定義したフルオロアルコキシ基を意味する。例えば、 (C_{1-3}) フルオロアルコキシ基は、1～3個の炭素原子を含み、1～7個の水素原子がフッ素で置き換えられている。好ましい例はトリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ及び2,2,2-トリフルオロエトキシである。 R^1 に対して使用されるフルオロアルコキシ基の代表的な例は、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、2-フルオロエトキシ、2,2-ジフルオロエトキシ及び2,2,2-トリフルオロエトキシ、特に2,2,2-トリフルオロエトキシを含む。 R^1 に対して使用される (C_{1-3}) フルオロアルコキシ基のさらなる例は、3,3,3-トリフルオロプロポキシである。

20

【0031】

「シクロアルキル」という用語は、3から8個の炭素原子を含む単環式又は二環式の飽和炭素環を意味する。「 (C_x-C_y) シクロアルキル」(x 及び y はそれぞれ整数である。)という用語は、 $x \sim y$ 個の炭素原子を含む、前記部分で定義したシクロアルキル基を意味する。例えば、 (C_3-6) シクロアルキル基は、3～6個の炭素原子を含む、単環式又は飽和炭素環を意味する。シクロアルキル基の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルである。好ましくは、シクロプロピルである。

30

【0032】

「 (C_3-6) シクロアルキルであって、当該シクロアルキルは、環酸素原子を任意に含んでもよい (C_3-6) シクロアルキル」という用語は、前記部分で定義した単環式のシクロアルキル基を意味する。加えて、当該シクロアルキルの環炭素原子の1つが、酸素原子により置き換えられていてもよい。置換基 R^1 に対しては、そのような基の例は、特にシクロプロピル、シクロブチル、及びさらにオキセタン-3-イルである。当該基は、未置換であるか又は明示的に定義されるように置換される。

40

【0033】

「 (C_3-6) シクロアルキル- (C_{1-3}) アルキル」という用語は、前記部分で定義した (C_{1-3}) アルキレン基を介して分子の残り部分に結合している、明示的に定義した (C_3-6) シクロアルキル基を意味する。置換基 R^1 に対しては、 (C_3-6) シクロアルキル- (C_{1-2}) アルキルの (C_{1-2}) シクロアルキレン基部分は、特にメチレン基である。

【0034】

「 (C_3-6) シクロアルキル-オキシ」という用語は、酸素原子を介して分子の残り

50

部分に結合している、明示的に定義した(C₃₋₆)シクロアルキル基を意味する。

【0035】

「(C₃₋₆)シクロアルキル-(C₁₋₂)アルキレン-オキシ」という用語は、-(CH₂)₁₋₂-O-基を介して分子の残りに結合している、明示的に定義した(C₃₋₆)シクロアルキル基を意味する。置換基R¹に対しては、(C₃₋₆)シクロアルキル-(C₁₋₂)アルキレン-オキシの-(C₁₋₂)アルキレン-オキシ基部分は、特に-CH₂-O-基である。

【0036】

「(C₁₋₃)アルコキシ-(C₂₋₃)アルコキシ」という用語は、前記部分で定義した(C₂₋₃)アルコキシ基を介して分子の残りの部分に結合する、前記部分で定義した(C₁₋₃)アルコキシ基を意味する。例は、2-メトキシ-エトキシである。

10

【0037】

「(C₁₋₃)アルコキシ-(C₂₋₃)アルキル」という用語は、前記部分で定義した(C₂₋₃)アルキレン基を介して分子の残りの部分に結合する、前記部分で定義した(C₁₋₃)アルコキシ基を意味する。例は、2-メトキシ-エチルである。

【0038】

「アリール」という用語は、単独で使用される場合も、又は組み合わせて使用される場合も、フェニル又はナフチル、好ましくはフェニルを意味する。同様に、アリーレン基は、分子の各残りの部分に対する2つの結合点を有する、前記部分で定義したアリール基を意味する。上記のアリール/アリーレン基は、未置換であるか又は明示的に定義されるように置換される。

20

【0039】

「ヘテロアリール」という用語は、単独で使用される場合も、組み合わせて使用される場合も、それぞれが酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される、1個から最大で4個までのヘテロ原子を含む、5~10員の単環式又は二環式の芳香環を意味する。そのようなヘテロアリール基の例は、フラニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チオフェニル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル等の5員のヘテロアリール；ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル等の6員のヘテロアリール；及びインドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、ナフチリジニル、シノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ピロロピリジニル、ピラゾロピリジニル、ピラゾロピリミジニル、ピロロピラジニル、イミダゾピリジニル、イミダゾピリダジニル及びイミダゾチアゾリル等の二環式ヘテロアリールである。R¹に対して使用されるヘテロアリール基の例は、特にオキサジアゾリル、ピラジニル、ピリミジニル及びピリジニルである。上記のヘテロアリール基は、未置換であるか又は明示的に定義されるように置換されていてもよい。

30

【0040】

2つの置換基が、フェニル/ピリジン環に縮合した、1又は2個の窒素原子を任意に含む5又は6員の芳香族環を形成する場合には、このように形成された二環式ヘテロアリール環の例は、ピロロ[2,3-b]ピリジニル、インドリル、インダゾリル、キノキサリニル、ベンゾイミダゾリル及びキノリニルである。上記の基は、当該環のフェニル/ピリジン部分にさらなる置換基を有さず、一方、当該5又は6員の芳香族環は、未置換であるか又は明示的に定義されるように置換されていてもよい。

40

【0041】

2つの置換基が、フェニル/ピリジン環に縮合した、1又は2個のヘテロ原子を任意に含む5又は6員の非芳香族環を形成する場合には、このように形成された二環式部分芳香族環の例は、2,3-ジヒドロ-ベンゾオキサゾリル、3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジニル、2,3-ジヒドロ-1H-インドリル及び2,3-ジヒドロ-

50

ベンゾフラニルである。さらなる例は、クロマニルである。上記の基は、当該環のフェニル/ピリジン部分にさらなる置換基を有さず、一方、当該5又は6員の非芳香族環は、未置換であるか又は明示的に定義されるように置換されていてもよい。

【0042】

R^1 に対して使用される $-NR^{11}R^{12}$ 基の例は、特に2個の置換基により置換されたアミノ基であり、置換基の1つはメチル又はエチルであり、他の置換基は、(C₁₋₃)アルキル、(C₂₋₃)フルオロアルキル、(C₃₋₆)シクロアルキル、1又は2個のフルオロにより置換された(C₃₋₆)シクロアルキル、(C₃₋₆)シクロアルキル-(C₁₋₃)アルキル、(C₁₋₃)アルコキシ-(C₂₋₃)アルキルである。例は、ジメチルアミノ、エチル-メチル-アミノ、ジエチルアミノ、シクロプロピル-メチル-アミノ、(2-メトキシエチル)-メチル-アミノ、(シクロプロピルメチル)-メチル-アミノ及び(2,2-ジフルオロ-エチル)-メチル-アミノである。 R^1 に対して使用される $-NR^{11}R^{12}$ 基であって、 R^{11} 及び R^{12} が、それらが結合する窒素原子と一緒に、4~6員環を形成する $-NR^{11}R^{12}$ 基の例は、特に4及び5員環、アゼチジニル、3-フルオロ-アゼチジニル、3,3-ジフルオロ-アゼチジニル、ピロリジニル、3-フルオロ-ピロリジニル、3,3-ジフルオロ-ピロリジニルである。

10

【0043】

R^2 に対して使用される $-NR^{21}R^{22}$ 基の例は、ジメチルアミノである。 $-NR^{21}R^{22}$ 基であって、 R^{21} 及び R^{22} が、それらが結合する窒素原子と一緒に、 R^2 に対して使用される4~6員環を形成する $-NR^{21}R^{22}$ 基の例は、3-フルオロ-ピロリジニルである。さらなる例は、アゼチジニル及びピロリジニルである。

20

【0044】

以下に、本発明のさらなる態様を記載する。

【0045】

2) 第2の態様は、

Xが、環炭素又は環窒素原子を表し；

- R^1 が、

- (C₂₋₆)アルキル [特に、イソプロピル、tert.-ブチル又はイソブチル]；

- 1個のシアノ又は(C₁₋₃)アルコキシ(特に、メトキシ)で置換された(C₂₋₄)アルキル；[特に、そのような基は、1-メトキシ-エチル又は1-シアノ-1-メチル-エチルである。]；

30

- (C₁₋₄)フルオロアルキル [特に、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エチル]；

- (C₁₋₃)フルオロアルコキシ [特に、2,2,2-トリフルオロエトキシ]；

- ペンタフルオロ-スルファニル；

- (C₃₋₆)シクロアルキル-L¹-

(- - - 当該(C₃₋₆)シクロアルキルは、1個の環酸素原子を任意に含み；当該(C₃₋₆)シクロアルキルは、未置換であるか、又は、1個のフルオロ、(C₁₋₃)アルキル(特にメチル)、(C₁₋₃)アルコキシ(特にメトキシ)、ヒドロキシ、シアノ又は(C₁₋₃)フルオロアルキル(特にトリフルオロメチル)で置換され、又は、2個のフルオロで置換され、又は、2個のフルオロ置換基及び(C₁₋₃)アルキル(特にメチル)置換基の3個の置換基により置換され；

40

- - - リンカーL¹は、直接結合、(C₁₋₂)アルキレン、酸素又は(分子の残りの部分に酸素原子を介して結合する)(C₁₋₂)アルキレン-オキシを表す。)；[特に、そのような基、(C₃₋₆)シクロアルキル-L¹-は、シクロプロピル、3-フルオロ-オキセタン-3-イル、3-メトキシ-オキセタン-3-イル、3-メチル-オキセタン-3-イル、3,3-ジフルオロ-シクロブチル、1-トリフルオロメチル-シクロプロピル、2-トリフルオロメチル-シクロプロピル、1-メチル-シクロプロピル、1-シアノ-シクロプロピル、1-ヒドロキシ-シクロプロピル、1-シアノ-シクロプロ

50

ピル又は3-ヒドロキシ-オキセタン-3-イルであり；又はシクロプロピル-メチルであり；又はシクロプロピル-オキシ、オキセタン-3-イル-オキシ、シクロブチル-オキシ又は3,3-ジフルオロ-シクロブチル-オキシであり；又はオキセタン-3-イル-メトキシ、(3-フルオロ-オキセタン-3-イル)-メトキシ、(3,3-ジフルオロ-シクロブチル)-メトキシ、(3-メチル-オキセタン-3-イル)-メトキシ又は(3,3-ジフルオロ-1-メチル-シクロブチル)-メトキシである。]；

- - 独立に1個の(C_{1-3})アルキル(特にメチル)により任意に置換された5又は6員のヘテロアリアル；[特に、オキサジアゾリル、ピラジニル、ピリミジニル又はピリジニル]；

- - - $NR^{11}R^{12}$

(- - - R^{11} 及び R^{12} は、独立に、水素、(C_{1-3})アルキル、(C_{2-3})フルオロアルキル、(C_{3-6})シクロアルキル、1又は2個のフルオロにより置換された(C_{3-6})シクロアルキル、(C_{3-6})シクロアルキル-(C_{1-3})アルキル、(C_{1-3})アルコキシ-(C_{2-3})アルキルを表すか[特に、そのような基- $NR^{11}R^{12}$ は、ジメチルアミノ、エチル-メチル-アミノ、ジエチルアミノ、シクロプロピル-メチル-アミノ、(2-メトキシエチル)-メチル-アミノ、(シクロプロピルメチル)-メチル-アミノ又は(2,2-ジフルオロ-エチル)-メチル-アミノである。]；

- - - 又は、 R^{11} 及び R^{12} は、それらが結合する窒素原子と一緒に、1又は2個のフルオロで任意に置換された4~6員環；2-オキソ-ピロリジニル基；又はモルフォリニル基を形成する。)[特に、そのような基- $NR^{11}R^{12}$ は、アゼチジニル、3-フル

フルオロ-アゼチジニル、3,3-ジフルオロ-アゼチジニル、ピロリジニル、3-フルオロ-ピロリジニル、3,3-ジフルオロ-ピロリジニル又は2-オキソ-ピロリジニルである。]；を表し；

かつ、(R^4)_nが、(C_{1-4})アルキル(特にメチル)、(C_{1-4})アルコキシ(特にメトキシ)、(C_{1-3})フルオロアルキル(特にトリフルオロメチル)、(C_{1-3})フルオロアルコキシ(特にトリフルオロメトキシ)、ハロゲン(特にフルオロ)及びシアノから独立に選択される1又は2個の任意の置換基(すなわち、nは、整数の0、1又は2を表す。)を表し[特に(R^4)_nが存在しないか(すなわち、n=0)；又は(R^4)_nが、1個のハロゲン又はメチル置換基を表し]；

- 又は、 R^1 が、(R^4)_nと一緒に、フェニル/ピリジン環に縮合した5又は6員の非芳香族環を形成し；当該5又は6員環は、酸素及び窒素から独立に選択される1又は2個のヘテロ原子を任意に含み；当該縮合した5又は6員の非芳香族環は、独立に、1個のオキソにより任意にさらに置換され；又は、2、3又は4個の置換基により置換され、置換基の1つはオキソであり、置換基の残りは、(C_{1-3})アルキル(特にメチル)であるか；[特に、フェニル/ピリジン環に縮合したそのような5又は6員の非芳香族環は、フェニル/ピリジン環と一緒に、2-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾオキサゾール-6-イル、3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-7-イル、4-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-7-イル、3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾオキサゾール-6-イル、3,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル、1,3,3-トリメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル、2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-6-イル、2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-5-イル又は3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-5-イルから選択される基を形成する。]；

- 又は、 R^1 が、(R^4)_nと一緒に、フェニル/ピリジン環に縮合した5又は6員の芳香族環を形成し；当該5又は6員環は、窒素から選択される1又は2個のヘテロ原子を任意に含み、当該縮合した5又は6員の芳香族環は、独立に、1又は2個の置換基により任意にさらに置換され、当該置換基は、(C_{1-3})アルキル(特にメチル、イソプロピル)、(C_{3-6})シクロアルキル(特にシクロブチル)、(C_1)フルオロアルキル(特にトリフルオロメチル)又はシアノから独立に選択されるか[特に、フェニル/ピリジ

10

20

30

40

50

ン環に縮合したそのような5又は6員の芳香族環は、フェニル/ピリジン環と一緒に、1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル、1,3-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル、1H-インドール-5-イル、1H-インドール-6-イル、1-メチル-1H-インダゾール-5-イル、1-メチル-1H-インダゾール-6-イル、1-エチル-1H-インダゾール-5-イル、1-エチル-1H-インダゾール-6-イル、1,3-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル、1-メチル-1H-インドール-5-イル、1-メチル-1H-インドール-6-イル、1,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル、1,3-ジメチル-1H-インドール-6-イル、3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-5-イル、3-イソプロピル-1-メチル-1H-インドール-5-イル、3-シクロブチル-1-メチル-1H-インドール-5-イル、1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-インドール-5-イル、キノキサリン-6-イル、2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-6-イル、1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル、1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-6-イル又はキノリン-7-イルから選択される基を形成する。];

- 又は、 R^1 が、メチル又はハロゲン(特にフルオロ)を表し;かつ、 $(R^4)_n$ が、 (C_{1-3}) フルオロアルコキシ(特に2,2,2-トリフルオロエトキシ)から選択される1個の置換基を表し、当該置換基は、 $-CH_2-CO-NH-$ 基の結合点に対してオルト又はメタ位において、フェニル/ピリジニル環に結合し;

Yが、環炭素又は環窒素原子を表し;

R^2 が、 (C_{1-4}) アルキル(特にメチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、tert.-ブチル); (C_{3-6}) シクロアルキル(特にシクロプロピル); (C_{1-4}) アルコキシ(特にメトキシ、イソプロポキシ); (C_{3-6}) シクロアルキル-オキシ(特にシクロプロピル-オキシ); (C_{1-3}) フルオロアルキル(特にトリフルオロメチル); (C_{1-3}) フルオロアルコキシ(特にジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ); (C_{1-3}) アルコキシ- (C_{2-3}) アルコキシ(特に2-メトキシ-エトキシ);ハロゲン;シアノ;又は $-NR^{21}R^{22}$ (R^{21} 及び R^{22} は、独立に、水素又は (C_{1-3}) アルキル(特にジメチルアミノ)を表すか、又は、 R^{21} 及び R^{22} は、それらが結合する窒素原子と一緒に、1又は2個のフルオロにより任意に置換された4~6員環、又はモルフォリニル基(特に3-フルオロ-ピロリジニル)を形成する。)を表し;

$(R^5)_m$ が、 (C_{1-4}) アルキル(特にメチル、エチル、イソブチル); (C_{3-6}) シクロアルキル(特にシクロプロピル); (C_{1-4}) アルコキシ(特にメトキシ、イソプロポキシ);ハロゲン;シアノ; (C_{1-3}) フルオロアルキル(特にトリフルオロメチル);及び (C_{1-3}) フルオロアルコキシ(特にトリフルオロメトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ)から独立に選択される1又は2個の任意の置換基(すなわち、mは、整数の0、1又は2を表す。)を表す;[特に $(R^5)_m$ が存在しないか(すなわち、 $m=0$)、又は、 $(R^5)_m$ が1個のハロゲン置換基を表し;好ましくは、 $(R^5)_m$ が存在しない。];

態様1)に従う化合物に関する。

【0046】

3) 別の態様は、Xが環炭素原子を表す、態様1)又は2)のいずれか1つに従う化合物に関する。

【0047】

4) 別の態様は、Xが環窒素原子を表す、態様1)又は2)のいずれか1つに従う化合物に関する。

【0048】

5) 別の態様は、 R^1 が、

- (C_{2-6}) アルキル[特に、イソプロピル、tert.-ブチル又はイソブチル];

- 1個のシアノ又は (C_{1-3}) アルコキシ(特に、メトキシ)で置換された $(C_2$

10

20

30

40

50

- 4) アルキル; [特に、そのような基は、1 - メトキシ - エチル又は1 - シアノ - 1 - メチル - エチルである。];

- - (C₁₋₄)フルオロアルキル [特に、トリフルオロメチル、2, 2, 2 - トリフルオロ - 1, 1 - ジメチル - エチル];

- - (C₁₋₃)フルオロアルコキシ [特に、2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ];

- - ペンタフルオロ - スルファニル;

- - (C₃₋₆)シクロアルキル - L¹ -

(- - - 当該(C₃₋₆)シクロアルキルは、1個の環酸素原子を任意に含み; 当該(C₃₋₆)シクロアルキルは、未置換であるか、又は、1個のフルオロ、(C₁₋₃)アルキル(特にメチル)、(C₁₋₃)アルコキシ(特にメトキシ)、ヒドロキシ、シアノ又は(C₁₋₃)フルオロアルキル(特にトリフルオロメチル)で置換され、又は、2個のフルオロで置換され、又は、2個のフルオロ置換基及び(C₁₋₃)アルキル(特にメチル)置換基の3個の置換基により置換され;

- - - リンカー - L¹ は、直接結合、(C₁₋₂)アルキレン、酸素又は(分子の残りの部分に酸素原子を介して結合する)(C₁₋₂)アルキレン - オキシを表す。); [特に、そのような基(C₃₋₆)シクロアルキル - L¹ - は、シクロプロピル、3 - フルオロ - オキサタン - 3 - イル、3 - メトキシ - オキサタン - 3 - イル、3 - メチル - オキサタン - 3 - イル、3, 3 - ジフルオロ - シクロブチル、1 - トリフルオロメチル - シクロプロピル、2 - トリフルオロメチル - シクロプロピル、1 - メチル - シクロプロピル、1 - ヒドロキシ - シクロプロピル、1 - シアノ - シクロプロピル又は3 - ヒドロキシ - オキサタン - 3 - イルであり; 又はシクロプロピル - メチルであり; 又はシクロプロピル - オキシ、オキサタン - 3 - イル - オキシ、シクロブチル - オキシ又は3, 3 - ジフルオロ - シクロブチル - オキシであり; 又はオキサタン - 3 - イル - メトキシ、(3 - フルオロ - オキサタン - 3 - イル) - メトキシ、(3, 3 - ジフルオロ - シクロブチル) - メトキシ、(3 - メチル - オキサタン - 3 - イル) - メトキシ又は(3, 3 - ジフルオロ - 1 - メチル - シクロブチル) - メトキシである。];

- - オキサジアゾリル、ピラジニル、ピリミジニル及びピリジニルから選択される5又は6員のヘテロアリアルであって、独立に1個の(C₁₋₃)アルキル(特にメチル)により任意に置換された、5又は6員のヘテロアリアル; 又は、

- - - NR^{1 1}R^{1 2}

(- - - R^{1 1}及びR^{1 2}は、独立に、水素、(C₁₋₃)アルキル、(C₂₋₃)フルオロアルキル、(C₃₋₆)シクロアルキル、1又は2個のフルオロにより置換された(C₃₋₆)シクロアルキル、(C₃₋₆)シクロアルキル - (C₁₋₃)アルキル、(C₁₋₃)アルコキシ - (C₂₋₃)アルキルを表すか [特に、そのような基 - NR^{1 1}R^{1 2}は、ジメチルアミノ、エチル - メチル - アミノ、ジエチルアミノ、シクロプロピル - メチル - アミノ、(2 - メトキシエチル) - メチル - アミノ、(シクロプロピルメチル) - メチル - アミノ又は(2, 2 - ジフルオロ - エチル) - メチル - アミノである。];

- - - 又は、R^{1 1}及びR^{1 2}は、それらが結合する窒素原子と一緒に、アゼチジニル若しくはピロリジニル環であって、独立に1若しくは2個のフルオロで任意に置換されたアゼチジニル若しくはピロリジニル環; 又は2 - オキソ - ピロリジニル基を形成する。)

[特に、そのような基 - NR^{1 1}R^{1 2}は、アゼチジニル、3 - フルオロ - アゼチジニル、3, 3 - ジフルオロ - アゼチジニル、ピロリジニル、3 - フルオロ - ピロリジニル、3, 3 - ジフルオロ - ピロリジニル又は2 - オキソ - ピロリジニルである。]; を表し; かつ、(R⁴)_nが、(C₁₋₄)アルキル(特にメチル)、(C₁₋₄)アルコキシ(特にメトキシ)、(C₁₋₃)フルオロアルキル(特にトリフルオロメチル)、(C₁₋₃)フルオロアルコキシ(特にトリフルオロメトキシ)、ハロゲン(特にフルオロ)及びシアノから選択される1個の任意の置換基(すなわち、nは、整数の0又は1を表す。)を表し [特に(R⁴)_nが存在しないか(すなわち、n = 0); 又は(R⁴)_nが、1個のハロゲン又はメチル置換基を表し];

- 又は、R¹が、(R⁴)_nと一緒に、フェニル/ピリジン環に縮合して二環系を形成

10

20

30

40

50

する5又は6員の非芳香族環を形成し；当該二環系は、2,3-ジヒドロ-ベンゾオキサゾリル、3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジニル、2,3-ジヒドロ-1H-インドリル及び2,3-ジヒドロ-ベンゾフラニルから選択され；当該二環系の当該5又は6員の非芳香族環部分は、独立に、1個のオキソにより任意にさらに置換され；又は、2,3又は4個の置換基により置換され、置換基の1つはオキソであり、置換基の残りは、(C₁₋₃)アルキル(特にメチル)であるか；[特に、そのような二環系は、2-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾオキサゾール-6-イル、3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-7-イル、4-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-7-イル、3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾオキサゾール-6-イル、3,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル、1,3,3-トリメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル又は2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-6-イル、2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-5-イル又は3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-5-イルから選択される基である。]；

- 又は、R¹が、(R⁴)_nと一緒に、フェニル/ピリジン環に縮合して、ピロロ[2,3-b]ピリジニル、インドリル、インダゾリル、キノキサリニル、ベンゾイミダゾリル及びキノリニルから選択される二環式芳香族環系(特に、インドリル又はインダゾリル)を形成する5又は6員の芳香族環を形成し；当該二環式芳香族環系の当該縮合した5又は6員の芳香族環部分は、独立に、1又は2個の置換基により任意にさらに置換され、当該置換基は、(C₁₋₃)アルキル(特にメチル、イソプロピル)、(C₃₋₆)シクロアルキル(特にシクロブチル)、(C₁)フルオロアルキル(特にトリフルオロメチル)又はシアノから独立に選択されるか[特に、当該二環式芳香族環系のそのような芳香族部分は、1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル、1,3-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル、1H-インドール-5-イル、1H-インドール-6-イル、1-メチル-1H-インダゾール-5-イル、1-メチル-1H-インダゾール-6-イル、1-エチル-1H-インダゾール-5-イル、1-エチル-1H-インダゾール-6-イル、1,3-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル、1-メチル-1H-インドール-5-イル、1-メチル-1H-インドール-6-イル、1,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル、1,3-ジメチル-1H-インドール-6-イル、3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-5-イル、3-イソプロピル-1-メチル-1H-インドール-5-イル、3-シクロブチル-1-メチル-1H-インドール-5-イル、1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-インドール-5-イル、キノキサリン-6-イル、2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-6-イル、1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル、1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-6-イル又はキノリン-7-イルから選択される基である。]；

- 又は、R¹が、メチル又はハロゲン(特にフルオロ)を表し；かつ、(R⁴)_nが、(C₁₋₃)フルオロアルコキシ(特に2,2,2-トリフルオロエトキシ)から選択される1個の置換基を表し、当該置換基は、-CH₂-CO-NH-基の結合点に対してオルト又はメタ位において、フェニル/ピリジン環に結合する；
態様1)~4)のいずれか1つに従う化合物に関する。

【0049】

6) 別の態様は、R¹が、

- (C₂₋₆)アルキル[特に、イソプロピル、tert.-ブチル又はイソブチル]；

- 1個のシアノ又は(C₁₋₃)アルコキシ(特に、メトキシ)で置換された(C₂₋₄)アルキル；[特に、そのような基は、1-メトキシ-エチル又は1-シアノ-1-メチル-エチルである。]；

- (C₁₋₄)フルオロアルキル[特に、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エチル]；

10

20

30

40

50

- - (C₁₋₃)フルオロアルコキシ [特に、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ];
 - - ペンタフルオロ-スルファニル;
 - - (C₃₋₆)シクロアルキル-L¹-
 - (- - - 当該(C₃₋₆)シクロアルキルは、1個の環酸素原子を任意に含み; 当該(C₃₋₆)シクロアルキルは、未置換であるか、又は、1個のフルオロ、(C₁₋₃)アルキル(特にメチル)、(C₁₋₃)アルコキシ(特にメトキシ)、ヒドロキシ、シアノ又は(C₁₋₃)フルオロアルキル(特にトリフルオロメチル)で置換され、又は、2個のフルオロで置換され、又は、2個のフルオロ置換基及び(C₁₋₃)アルキル(特にメチル)置換基の3個の置換基により置換され;
 - - - リンカー-L¹は、直接結合、(C₁₋₂)アルキレン、酸素又は(分子の残りの部分に酸素原子を介して結合する)(C₁₋₂)アルキレン-オキシを表す。); [特に、そのような基(C₃₋₆)シクロアルキル-L¹-は、シクロプロピル、3-フルオロ-オキセタン-3-イル、3-メトキシ-オキセタン-3-イル、3-メチル-オキセタン-3-イル、3, 3-ジフルオロ-シクロブチル、1-トリフルオロメチル-シクロプロピル、2-トリフルオロメチル-シクロプロピル、1-メチル-シクロプロピル、1-ヒドロキシ-シクロプロピル、1-シアノ-シクロプロピル又は3-ヒドロキシ-オキセタン-3-イルであり; 又はシクロプロピル-メチルであり; 又はシクロプロピル-オキシ、オキセタン-3-イル-オキシ、シクロブチル-オキシ又は3, 3-ジフルオロ-シクロブチル-オキシであり; 又はオキセタン-3-イル-メトキシ、(3-フルオロ-オキセタン-3-イル)-メトキシ、(3, 3-ジフルオロ-シクロブチル)-メトキシ、(3-メチル-オキセタン-3-イル)-メトキシ又は(3, 3-ジフルオロ-1-メチル-シクロブチル)-メトキシである。];
 - - オキサジアゾリル、ピラジニル、ピリミジニル及びピリジニルから選択される5又は6員のヘテロアリールであって、独立に1個の(C₁₋₃)アルキル(特にメチル)により任意に置換された、5又は6員のヘテロアリール; 又は、
 - - - NR^{1 1}R^{1 2}
 - (- - - R^{1 1}及びR^{1 2}は、独立に、(C₁₋₃)アルキル、(C₂₋₃)フルオロアルキル、(C₃₋₆)シクロアルキル、1又は2個のフルオロにより置換された(C₃₋₆)シクロアルキル、(C₃₋₆)シクロアルキル-(C₁₋₃)アルキル、(C₁₋₃)アルコキシ-(C₂₋₃)アルキルを表すか [特に、そのような基-NR^{1 1}R^{1 2}は、ジメチルアミノ、エチル-メチル-アミノ、ジエチルアミノ、シクロプロピル-メチル-アミノ、(2-メトキシエチル)-メチル-アミノ、(シクロプロピルメチル)-メチル-アミノ又は(2, 2-ジフルオロ-エチル)-メチル-アミノである。];
 - - - 又は、R^{1 1}及びR^{1 2}は、それらが結合する窒素原子と一緒に、アゼチジニル若しくはピロリジニル環であって、独立に1若しくは2個のフルオロで任意に置換されたアゼチジニル若しくはピロリジニル環を形成する。)[特に、そのような基-NR^{1 1}R^{1 2}は、アゼチジニル、3-フルオロ-アゼチジニル、3, 3-ジフルオロ-アゼチジニル、ピロリジニル、3-フルオロ-ピロリジニル又は3, 3-ジフルオロ-ピロリジニルである。]; を表し;
 - かつ、(R⁴)_nが、(C₁₋₄)アルキル(特にメチル)、(C₁₋₄)アルコキシ(特にメトキシ)、(C₁₋₃)フルオロアルキル(特にトリフルオロメチル)、(C₁₋₃)フルオロアルコキシ(特にトリフルオロメトキシ)、ハロゲン(特にフルオロ)及びシアノから選択される1個の任意の置換基(すなわち、nは、整数の0又は1を表す。)を表す [特に(R⁴)_nが存在しないか(すなわち、n=0); 又は(R⁴)_nが、1個のハロゲン又はメチル置換基を表す];
- 態様1)~4)のいずれか1つに従う化合物に関する。

【0050】

- 7) 別の態様は、R¹が、
- - (C₂₋₆)アルキル [特に、イソプロピル、tert.-ブチル又はイソブチル];

10

20

30

40

50

- - (C₁₋₄)フルオロアルキル [特に、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチル-エチル];

- - (C₁₋₃)フルオロアルコキシ [特に、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ];

- - (C₃₋₆)シクロアルキル-L¹-

(- - - 当該(C₃₋₆)シクロアルキルは、1個の環酸素原子を任意に含み; 当該(C₃₋₆)シクロアルキルは、未置換であるか、又は、1個のフルオロ、(C₁₋₃)アルキル(特にメチル)、(C₁₋₃)アルコキシ(特にメトキシ)、ヒドロキシ、シアノ又は(C₁₋₃)フルオロアルキル(特にトリフルオロメチル)で置換され、又は、2個のフルオロで置換され、又は、2個のフルオロ置換基及び(C₁₋₃)アルキル(特にメチル)置換基の3個の置換基により置換され;

- - - リンカー-L¹は、直接結合、(C₁₋₂)アルキレン、酸素又は(分子の残りの部分に酸素原子を介して結合する)(C₁₋₂)アルキレン-オキシを表す。); [特に、そのような基(C₃₋₆)シクロアルキル-L¹-は、シクロプロピル、3-フルオロ-オキセタン-3-イル、3-メトキシ-オキセタン-3-イル、3-メチル-オキセタン-3-イル、3, 3-ジフルオロ-シクロブチル、1-トリフルオロメチル-シクロプロピル、2-トリフルオロメチル-シクロプロピル、1-メチル-シクロプロピル、1-ヒドロキシ-シクロプロピル、1-シアノ-シクロプロピル又は3-ヒドロキシ-オキセタン-3-イルであり; 又はシクロプロピル-メチルであり; 又はシクロプロピル-オキシ、オキセタン-3-イル-オキシ、シクロブチル-オキシ又は3, 3-ジフルオロ-シクロブチル-オキシであり; 又はオキセタン-3-イル-メトキシ、(3-フルオロ-オキセタン-3-イル)-メトキシ、(3, 3-ジフルオロ-シクロブチル)-メトキシ、(3-メチル-オキセタン-3-イル)-メトキシ又は(3, 3-ジフルオロ-1-メチル-シクロブチル)-メトキシである。];

- - オキサジアゾリル、ピラジニル、ピリミジニル及びピリジニルから選択される5又は6員のヘテロアリアル(特にオキサジアゾリル、ピリジニル)であって、独立に1個の(C₁₋₃)アルキル(特にメチル)により任意に置換された、5又は6員のヘテロアリアル(特にオキサジアゾリル、ピリジニル); 又は、

- - - NR¹R²

(- - - R¹及びR²は、それらが結合する窒素原子と一緒に、アゼチジニル若しくはピロリジニル環であって、独立に1若しくは2個のフルオロで任意に置換されたアゼチジニル若しくはピロリジニル環を形成する。)[特に、アゼチジニル、3-フルオロ-アゼチジニル、3, 3-ジフルオロ-アゼチジニル、ピロリジニル、3-フルオロ-ピロリジニル又は3, 3-ジフルオロ-ピロリジニルである。]; を表し;

かつ、(R⁴)_nが、(C₁₋₄)アルキル(特にメチル)、(C₁₋₄)アルコキシ(特にメトキシ)、(C₁₋₃)フルオロアルキル(特にトリフルオロメチル)、(C₁₋₃)フルオロアルコキシ(特にトリフルオロメトキシ)、ハロゲン(特にフルオロ)及びシアノから選択される1個の任意の置換基(すなわち、nは、整数の0又は1を表す。)を表す[特に、(R⁴)_nが存在しないか(すなわち、n=0); 又は(R⁴)_nが、1個のハロゲン又はメチル置換基を表す];

態様1)~4)のいずれか1つに従う化合物に関する。

【0051】

8) 別の態様は、R¹が、

- - (C₂₋₆)アルキル [特に、イソプロピル、tert.-ブチル又はイソブチル];

- - (C₁₋₄)フルオロアルキル [特に、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチル-エチル];

- - (C₁₋₃)フルオロアルコキシ [特に、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ];

- - (C₃₋₆)シクロアルキル

(- - - 当該(C₃₋₆)シクロアルキルは、1個の環酸素原子を任意に含み; 当該(C₃₋₆)シクロアルキルは、未置換であるか、又は、1個のフルオロ、(C₁₋₃)ア

10

20

30

40

50

ルキル（特にメチル）、(C₁₋₃)アルコキシ（特にメトキシ）、ヒドロキシ、シアノ又は(C₁₋₃)フルオロアルキル（特にトリフルオロメチル）で置換され、又は、2個のフルオロで置換される）；[特に、シクロプロピル、3-フルオロ-オキセタン-3-イル、3-メトキシ-オキセタン-3-イル、3-メチル-オキセタン-3-イル、3,3-ジフルオロ-シクロブチル、1-トリフルオロメチル-シクロプロピル、2-トリフルオロメチル-シクロプロピル、1-メチル-シクロプロピル、1-ヒドロキシ-シクロプロピル、1-シアノ-シクロプロピル又は3-ヒドロキシ-オキセタン-3-イル]；
 - - (C₃₋₆)シクロアルキル-(C₁₋₂)アルキレン-[特にシクロプロピル-メチル]；

- - (C₃₋₆)シクロアルキル-オキシ-

10

(- - - 当該(C₃₋₆)シクロアルキルは、1個の環酸素原子を任意に含み；当該(C₃₋₆)シクロアルキルは、未置換であるか、又は、1若しくは2個のフルオロにより置換される。)；[特に、シクロプロピル-オキシ、オキセタン-3-イル-オキシ、シクロブチル-オキシ又は3,3-ジフルオロ-シクロブチル-オキシ]；

- - (C₃₋₆)シクロアルキル-(C₁₋₂)アルキレン-オキシ-

(- - - 当該(C₃₋₆)シクロアルキルは、1個の環酸素原子を任意に含み；当該(C₃₋₆)シクロアルキルは、未置換であるか、又は、1個のフルオロ又は(C₁₋₃)アルキル（特にメチル）で置換され、又は、2個のフルオロで置換される。)；[特にオキセタン-3-イル-メトキシ、(3-フルオロ-オキセタン-3-イル)-メトキシ、(3,3-ジフルオロ-シクロブチル)-メトキシ又は(3-メチル-オキセタン-3-イル)-メトキシ]；

20

- - オキサジアゾリル、ピラジニル、ピリミジニル及びピリジニルから選択される5又は6員のヘテロアリアル（特にオキサジアゾリル、ピリジニル）であって、独立に1個の(C₁₋₃)アルキル（特にメチル）により任意に置換された、5又は6員のヘテロアリアル（特にオキサジアゾリル、ピリジニル）；又は、

- - - NR¹1R¹2

(- - - R¹1及びR¹2は、それらが結合する窒素原子と一緒に、ピロリジニル環であって、1又は2個のフルオロで任意に置換されたピロリジニル環を形成する。) [特に、ピロリジニル、3-フルオロ-ピロリジニル、3,3-ジフルオロ-ピロリジニル]；を表し；

30

かつ、(R⁴)_nが、(C₁₋₄)アルキル（特にメチル）、(C₁₋₄)アルコキシ（特にメトキシ）、(C₁₋₃)フルオロアルキル（特にトリフルオロメチル）、(C₁₋₃)フルオロアルコキシ（特にトリフルオロメトキシ）、ハロゲン（特にフルオロ）及びシアノから選択される1個の任意の置換基（すなわち、nは、整数の0又は1を表す。）を表す[特に(R⁴)_nが存在しないか（すなわち、n=0）；又は(R⁴)_nが、1個のハロゲン又はメチル置換基を表す]；

態様1)~4)のいずれか1つに従う化合物に関する。

【0052】

9) 別の態様は、R¹が、

- - (C₂₋₆)アルキル[特に、イソプロピル、tert.-ブチル又はイソブチル、好ましくはtert.-ブチル]；

40

- - (C₁₋₄)フルオロアルキル[特に、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エチル、好ましくは2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エチル]；

- - (C₁₋₃)フルオロアルコキシ[特に、2,2,2-トリフルオロエトキシ]；

- - (C₃₋₆)シクロアルキル

(- - - 当該(C₃₋₆)シクロアルキルは、1個の環酸素原子を任意に含み；当該(C₃₋₆)シクロアルキルは、1個のフルオロ若しくは(C₁₋₃)フルオロアルキル（特にトリフルオロメチル）で置換され、又は、2個のフルオロで置換される)；[特に、3-フルオロ-オキセタン-3-イル、3,3-ジフルオロ-シクロブチル、1-トリフ

50

ルオロメチル - シクロプロピル又は 2 - トリフルオロメチル - シクロプロピル、特に、3 - フルオロ - オキシタン - 3 - イル、3, 3 - ジフルオロ - シクロブチル又は 1 - トリフルオロメチル - シクロプロピル；好ましくは、1 - トリフルオロメチル - シクロプロピル]；又は

- - (C₃₋₆)シクロアルキル - オキシ -

(- - - 当該 (C₃₋₆)シクロアルキルは、1個の環酸素原子を任意に含み；当該 (C₃₋₆)シクロアルキルは、未置換であるか、又は、2個のフルオロにより置換される。)；[特に、シクロプロピル - オキシ、オキシタン - 3 - イル - オキシ、シクロブチル - オキシ又は 3, 3 - ジフルオロ - シクロブチル - オキシ、特に 3, 3 - ジフルオロ - シクロブチル - オキシ]；を表し；

かつ、(R⁴)_nが、(C₁₋₄)アルキル（特にメチル）又はハロゲン（特にフルオロ）から選択される1個の任意の置換基（すなわち、nは、整数の0又は1を表す。）を表す[特に(R⁴)_nが存在しないか（すなわち、n = 0）；又は(R⁴)_nが、1個のハロゲン又はメチル置換基を表す]；

態様 1) ~ 4) のいずれか 1 つに従う化合物に関する。

【0053】

10) 別の態様は、

- R¹が、(R⁴)_nと一緒に、フェニル/ピリジン環に縮合して二環系を形成する5又は6員の非芳香族環を形成し；当該二環系は、2, 3 - ジヒドロ - ベンゾオキサゾリル、3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[1, 4]オキサジニル、2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドリル及び 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾフランから選択され；当該二環系の当該5又は6員の非芳香族環部分は、独立に、1個のオキソにより任意にさらに置換され；又は、2, 3又は4個の置換基により置換され、置換基の1つはオキソであり、置換基の残りは、(C₁₋₃)アルキル（特にメチル）であるか；[特に、そのような二環系は、2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル、3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 7 - イル、4 - メチル - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 7 - イル、3 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル、3, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 5 - イル、1, 3, 3 - トリメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 5 - イル、2, 2 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 6 - イル、2, 2 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 5 - イル又は 3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 5 - イルから選択される基である。]；

- 又は、(特に)R¹が、(R⁴)_nと一緒に、フェニル/ピリジン環に縮合して、ピロロ[2, 3 - b]ピリジニル、インドリル、インダゾリル、キノキサリニル、ベンゾイミダゾリル及びキノリニルから選択される二環式芳香族環系を形成する5又は6員の芳香族環を形成し；当該二環式芳香族環系の当該縮合した5又は6員の芳香族環部分は、独立に、1又は2個の置換基により任意にさらに置換され、当該置換基は、(C₁₋₃)アルキル（特にメチル、イソプロピル）、(C₃₋₆)シクロアルキル（特にシクロブチル）、(C₁)フルオロアルキル（特にトリフルオロメチル）又はシアノから独立に選択される[特に、そのような二環式芳香族環系は、インドリル又はインダゾリルであって、1個のメチルにより置換された、インドリル又はインダゾリルであり；とりわけ、そのような二環式芳香族環系は、1 - メチル - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イル、1, 3 - ジメチル - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イル、1H - インドール - 5 - イル、1H - インドール - 6 - イル、1 - メチル - 1H - インダゾール - 5 - イル、1 - メチル - 1H - インダゾール - 6 - イル、1 - エチル - 1H - インダゾール - 5 - イル、1 - エチル - 1H - インダゾール - 6 - イル、1, 3 - ジメチル - 1H - インダゾール - 5 - イル、1 - メチル - 1H - インドール - 5 - イル、1 - メチル - 1H - インドール - 6 - イル、1, 3 - ジメチル - 1H - インドール - 5 - イル、1, 3 - ジメチル - 1H - インドール - 6 - イル、3 - シアノ - 1 - メチル - 1H - インドール - 5 - イル、3

10

20

30

40

50

- イソプロピル - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル、3 - シクロブチル - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル、1 - メチル - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - インドール - 5 - イル、キノキサリン - 6 - イル、2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 6 - イル、1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル、1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 6 - イル又はキノリン - 7 - イルから選択される基である。] ;
態様 1) ~ 4) のいずれか 1 つに従う化合物に関する。

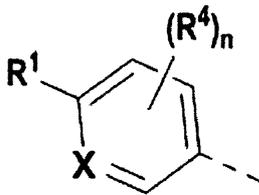
【 0 0 5 4 】

1 1) 別の態様は、 R^1 が、メチル又はハロゲン (特にフルオロ) を表し ; (R^4)_n が、(C_{1-3}) フルオロアルコキシ (特に 2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) から選択される 1 個の置換基を表し、当該置換基は、- $CH_2 - CO - NH -$ 基の結合点に対してオルト又はメタ位において、フェニル / ピリジニル環に結合する ;
態様 1) ~ 4) のいずれか 1 つに従う化合物に関する。

10

【 0 0 5 5 】

1 2) 別の態様は、フラグメント、
【化 3】



20

が、4 - シクロプロピル - フェニル、4 - イソプロピル - フェニル、4 - ジメチルアミノ - フェニル、4 - トリフルオロメチル - フェニル、4 - tert - ブチル - フェニル、4 - イソブチル - フェニル、4 - (1 - メトキシ - エチル) - フェニル、4 - (1 - メチル - シクロプロピル) - フェニル、4 - (シクロプロピル - メチル) - フェニル、4 - (1 - ヒドロキシ - シクロプロピル) - フェニル、4 - (シクロプロピル - オキシ) - フェニル、4 - (アゼチジン - 1 - イル) - フェニル、4 - (オキセタン - 3 - イル - オキシ) - フェニル、4 - (3 - ヒドロキシ - オキセタン - 3 - イル) - フェニル、4 - (3 - フルオロ - オキセタン - 3 - イル) - フェニル、4 - (シクロブチル - オキシ) - フェニル、4 - (3 - メチル - オキセタン - 3 - イル) - フェニル、4 - ([1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル、4 - (5 - メチル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル、4 - (3 - フルオロ - アゼチジン - 1 - イル) - フェニル、4 - (1 - シアノ - シクロプロピル) - フェニル、4 - (1 - シアノ - 1 - メチル - エチル) - フェニル、4 - (ジエチルアミノ) - フェニル、4 - (ペンタフルオロ - スルファニル) - フェニル、4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - フェニル、3 - メチル - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - フェニル、3 - フルオロ - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - フェニル、4 - ((2 - メトキシエチル) - メチル - アミノ) - フェニル、4 - (3, 3 - ジフルオロ - シクロブチル) - フェニル、4 - (3 - メトキシ - オキセタン - 3 - イル) - フェニル、4 - (オキセタン - 3 - イル - メトキシ) - フェニル、4 - (ピラジン - 2 - イル) - フェニル、4 - (3 - メチル - ピラジン - 2 - イル) - フェニル、4 - (ピリミジン - 4 - イル) - フェニル、4 - (5 - メチル - ピリミジン - 4 - イル) - フェニル、4 - (ピリミジン - 2 - イル) - フェニル、4 - (ピリミジン - 5 - イル) - フェニル、4 - (ピリジン - 4 - イル) - フェニル、4 - (ピリジン - 3 - イル) - フェニル、4 - (ピリジン - 2 - イル) - フェニル、4 - (3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - イル) - フェニル、4 - (3, 3 - ジフルオロ - アゼチジン - 1 - イル) - フェニル、4 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル) - フェニル、4 - (2 - トリフルオロメチル - シクロプロピル) - フェニル、4 - ((3 - フルオロ - オキセタン - 3 - イル) - メトキシ) - フェニル、4 - (3, 3 - ジフルオロ - シクロブチル - オキシ) - フェニル

30

40

50

、4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチル - エチル) - フェニル、4 - ((3 , 3 - ジフルオロ - シクロブチル) - メトキシ) - フェニル、4 - ((3 , 3 - ジフルオロ - 1 - メチル - シクロブチル) - メトキシ) - フェニル ; 2 - シクロプロピル - ピリジン - 5 - イル、2 - ジメチルアミノ - ピリジン - 5 - イル、2 - イソプロピル - ピリジン - 5 - イル、2 - (エチル - メチル - アミノ) - ピリジン - 5 - イル、2 - (3 - フルオロ - アゼチジン - 1 - イル) - ピリジン - 5 - イル、2 - (ピロリジン - 1 - イル) - ピリジン - 5 - イル、2 - (シクロプロピル - メチル - アミノ) - ピリジン - 5 - イル、2 - (3 - フルオロ - オキセタン - 3 - イル) - ピリジン - 5 - イル、2 - (ジエチルアミノ) - ピリジン - 5 - イル、2 - ((2 , 2 - ジフルオロ - エチル) - メチル - アミノ) - ピリジン - 5 - イル、2 - ((2 - メトキシエチル) - メチル - アミノ) - ピリジン - 5 - イル、2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - ピリジン - 5 - イル、3 - フルオロ - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - ピリジン - 5 - イル、3 - フルオロ - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) - ピリジン - 5 - イル、2 - (3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - イル) - ピリジン - 5 - イル、2 - ((シクロプロピルメチル) - メチル - アミノ) - ピリジン - 5 - イル、2 - (3 , 3 - ジフルオロ - アゼチジン - 1 - イル) - ピリジン - 5 - イル、2 - (3 - メトキシ - オキセタン - 3 - イル) - ピリジン - 5 - イル、2 - (3 , 3 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イル) - ピリジン - 5 - イル ; 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル、3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 7 - イル、4 - メチル - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 7 - イル、3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル、3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - イル、1 , 3 , 3 - トリメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - イル、2 , 2 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 6 - イル、2 , 2 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 5 - イル、3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 5 - イル ; 1 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル、1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル、1 H - インドール - 5 - イル、1 H - インドール - 6 - イル、1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル、1 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル、1 - エチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル、1 - エチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル、1 , 3 - ジメチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル、1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル、1 , 3 - ジメチル - 1 H - インドール - 6 - イル、3 - シアノ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル、3 - イソプロピル - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル、3 - シクロブチル - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル、1 - メチル - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - インドール - 5 - イル、キノキサリン - 6 - イル、2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 6 - イル、1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル、1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 6 - イル、キノリン - 7 - イル ; 4 - メチル - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - フェニル ; 又は 4 - フルオロ - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - フェニルを表す ;

態様 1) ~ 4) のいずれか 1 つに従う化合物に関する。

【 0 0 5 6 】

1 3) 別の態様は、

- Y が、環窒素原子を表し ; かつ
- R² が、(C₁ - 4) アルキル (特にメチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、tert - ブチル) ; (C₃ - 6) シクロアルキル (特にシクロプロピル) ; (C₁ - 4) アルコキシ (特にメトキシ、イソプロポキシ) ; (C₃ - 6) シクロアルキル - オキシ (特にシクロプロピル - オキシ) ; (C₁ - 3) フルオロアルキル (特にトリフルオロメチル) ; (C₁ - 3) フルオロアルコキシ (特にジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ; (C₁ - 3) アルコキシ - (C₂ - 3) アルコキシ (特に 2 - メトキシ - エトキシ) ; ハロゲン (特にフルオロ) ; シアノ ; 又

10

20

30

40

50

は $-NR^{21}R^{22}$ (R^{21} 及び R^{22} は、独立に、 (C_{1-3}) アルキル (特にジメチルアミノ) を表すか、又は、 R^{21} 及び R^{22} は、それらが結合する窒素原子と一緒に、1又は2個のフルオロにより任意に置換されたアゼチジニル、1又は2個のフルオロにより任意に置換されたピロリジニル又は1又は2個のフルオロにより任意に置換されたペリジニルから選択される環を形成する。) を表し;

- $(R^5)_m$ が、 (C_{1-4}) アルキル (特にメチル、エチル、イソブチル); (C_{3-6}) シクロアルキル (特にシクロプロピル); (C_{1-4}) アルコキシ (特にメトキシ、イソプロポキシ); ハロゲン (特にフルオロ); シアノ; (C_{1-3}) フルオロアルキル (特にトリフルオロメチル); 及び (C_{1-3}) フルオロアルコキシ (特にトリフルオロメトキシ、2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) からなる群より独立に選択される 1 又は 2 個の任意の置換基 (すなわち、 m は、整数の 0、1 又は 2 を表す。) を表すか; [特に $(R^5)_m$ が存在しないか (すなわち、 $m = 0$)、又は、 $(R^5)_m$ が 1 個のハロゲン置換基を表し; 好ましくは、 $(R^5)_m$ が存在しない。]; 又は、

- Y が、環炭素原子を表し; かつ

- R^2 が、 (C_{1-4}) アルキル (特にメチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、tert - ブチル); (C_{3-6}) シクロアルキル (特にシクロプロピル); (C_{1-4}) アルコキシ (特にメトキシ); (C_{3-6}) シクロアルキル - オキシ (特にシクロプロピル - オキシ); (C_{1-3}) フルオロアルキル (特にトリフルオロメチル); (C_{1-3}) フルオロアルコキシ (特にジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ); ハロゲン (特にフルオロ); 又はシアノ; を表し;

- $(R^5)_m$ が、 (C_{1-4}) アルキル (特にメチル); (C_{3-6}) シクロアルキル (特にシクロプロピル); (C_{1-4}) アルコキシ (特にメトキシ); ハロゲン (特にフルオロ); シアノ; (C_{1-3}) フルオロアルキル (特にトリフルオロメチル); 及び (C_{1-3}) フルオロアルコキシ (特にトリフルオロメトキシ) からなる群より独立に選択される 1 又は 2 個の任意の置換基 (すなわち、 m は、整数の 0、1 又は 2 を表す。) を表す; [特に $(R^5)_m$ が存在しないか (すなわち、 $m = 0$)、又は、 $(R^5)_m$ が 1 個のハロゲン置換基を表し; 好ましくは、 $(R^5)_m$ が存在しない];

態様 1) ~ 1 2) のいずれか 1 つに従う化合物に関する。

【0057】

1 4) 別の態様は、

- Y が、環窒素原子を表し; かつ

- R^2 が、 (C_{1-4}) アルキル (特にメチル、エチル、イソブチル); (C_{3-6}) シクロアルキル (特にシクロプロピル); (C_{1-4}) アルコキシ (特にメトキシ、イソプロポキシ); (C_{1-3}) フルオロアルキル (特にトリフルオロメチル); (C_{1-3}) フルオロアルコキシ (特に 2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ); (C_{1-3}) アルコキシ - (C_{2-3}) アルコキシ (特に 2 - メトキシ - エトキシ); ハロゲン (特にフルオロ); 又はシアノを表し [特に、 R^2 は、フルオロ又はシアノを表し];

- $(R^5)_m$ が、 (C_{1-4}) アルキル (特にメチル、エチル、イソブチル); (C_{3-6}) シクロアルキル (特にシクロプロピル); (C_{1-4}) アルコキシ (特にメトキシ、イソプロポキシ); ハロゲン (特にフルオロ); シアノ; (C_{1-3}) フルオロアルキル (特にジフルオロメチル、トリフルオロメチル); 及び (C_{1-3}) フルオロアルコキシ (特にトリフルオロメトキシ、2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) からなる群より独立に選択される 1 個の任意の置換基 (すなわち、 m は、整数の 0 又は 1 を表す。) を表すか; [特に $(R^5)_m$ が存在しないか (すなわち、 $m = 0$)、又は、 $(R^5)_m$ が 1 個のハロゲン置換基を表し; 好ましくは、 $(R^5)_m$ が存在しない。]; 又は、

- Y が、環炭素原子を表し; かつ

- R^2 が、 (C_{1-4}) アルキル (特にメチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、tert - ブチル); (C_{3-6}) シクロアルキル (特にシクロプロピル); (C_{1-4}) アルコキシ (特にメトキシ); (C_{3-6}) シクロアルキル - オキシ (特にシクロプロピル - オキシ); (C_{1-3}) フルオロアルキル (特にトリフルオロメチル); $(C$

10

20

30

40

50

$1 - 3$) フルオロアルコキシ (特にジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ); ハロゲン (特にフルオロ); 又はシアノ; を表し;

- - $(R^5)_m$ が、 (C_{1-4}) アルキル (特にメチル); (C_{1-4}) アルコキシ (特にメトキシ); ハロゲン (特にフルオロ); シアノ; (C_{1-3}) フルオロアルキル (特にトリフルオロメチル); 及び (C_{1-3}) フルオロアルコキシ (特にトリフルオロメトキシ) からなる群より独立に選択される 1 又は 2 個の任意の置換基 (すなわち、 m は、整数の 0、1 又は 2 を表す。) を表す; [特に $(R^5)_m$ が存在しないか (すなわち、 $m = 0$)、又は、 $(R^5)_m$ が 1 個のハロゲン置換基を表し; 好ましくは、 $(R^5)_m$ が存在しない];

態様 1) ~ 12) のいずれか 1 つに従う化合物に関する。

10

【0058】

15) 別の態様は、

- Y が、環窒素原子を表し; かつ

- - R^2 が、 (C_{1-4}) アルキル (特にメチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、tert.-ブチル); (C_{3-6}) シクロアルキル (特にシクロプロピル); (C_{1-4}) アルコキシ (特にメトキシ、イソプロポキシ); (C_{1-3}) フルオロアルキル (特にトリフルオロメチル); (C_{1-3}) フルオロアルコキシ (特にジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ); (C_{1-3}) アルコキシ - (C_{2-3}) アルコキシ (特に 2-メトキシ-エトキシ); ハロゲン (特にフルオロ); 又は (好ましくは) シアノ; を表し; [特に R^2 は、フルオロ又はシアノを表し];

20

- - $(R^5)_m$ が、 (C_{1-4}) アルキル (特にメチル、エチル、イソブチル); (C_{3-6}) シクロアルキル (特にシクロプロピル); (C_{1-4}) アルコキシ (特にメトキシ、イソプロポキシ); ハロゲン (特にフルオロ); シアノ; (C_{1-3}) フルオロアルキル (特にジフルオロメチル、トリフルオロメチル); 及び (C_{1-3}) フルオロアルコキシ (特にトリフルオロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) からなる群より独立に選択される 1 個の任意の置換基 (すなわち、 m は、整数の 0 又は 1 を表す。) を表す; [特に $(R^5)_m$ が存在しないか (すなわち、 $m = 0$)、又は、 $(R^5)_m$ が 1 個のハロゲン置換基を表し; 好ましくは、 $(R^5)_m$ が存在しない];

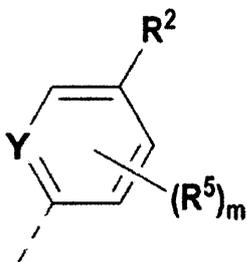
態様 1) ~ 12) のいずれか 1 つに従う化合物に関する。

30

【0059】

16) 別の態様は、フラグメント、

【化 4】



40

が、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-メチルフェニル、4-エチルフェニル、3-フルオロ-4-メチル-フェニル、4-フルオロ-3-メチル-フェニル、4-フルオロ-3-シアノ-フェニル、4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル、4-クロロ-3-フルオロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、3, 4-ジフルオロフェニル、3, 5-ジフルオロ-4-メトキシ-フェニル、4-シアノ-3, 5-ジフルオロ-フェニル、4-メトキシフェニル、4-シアノフェニル、4-シクロプロピル-フェニル、3, 4, 5-トリフルオロフェニル、4-tert.-ブチル-フェニル、4-イソプロピル-フェニル、4-(シクロプロピル-オキシ)-フェニル、4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル、4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル、4-メトキシ-3-トリフルオロメチル-フェニル、4-ジフル

50

オロメトキシ - フェニル、4 - トリフルオロメトキシ - フェニル、4 - クロロ - 3 - トリフルオロメトキシ - フェニル、4 - フルオロ - 3 - トリフルオロメトキシ - フェニル；5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル、5 - プロモ - ピリジン - 2 - イル、5 - シアノ - ピリジン - 2 - イル、5 - メチル - ピリジン - 2 - イル、5 - エチル - ピリジン - 2 - イル、5 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル、6 - クロロ - 5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル、5 - シクロプロピル - ピリジン - 2 - イル、6 - シアノ - 5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル、5 - シアノ - 6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル、6 - クロロ - 5 - シアノ - ピリジン - 2 - イル、5 - クロロ - 6 - シアノ - ピリジン - 2 - イル、5 - シアノ - 6 - メチル - ピリジン - 2 - イル、5 - シアノ - 4 - メチル - ピリジン - 2 - イル、6 - シアノ - 5 - メチル - ピリジン - 2 - イル、5 - シアノ - 6 - イソブチル - ピリジン - 2 - イル、5 - シアノ - 6 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル、5 - シアノ - 6 - イソプロポキシ - ピリジン - 2 - イル、5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル、5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - ピリジン - 2 - イル、5 - シアノ - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - ピリジン - 2 - イル、5 - イソブチル - ピリジン - 2 - イル、5 - イソプロポキシ - ピリジン - 2 - イル、5 - ジメチルアミノ - ピリジン - 2 - イル、4 - シクロプロピル - 5 - シアノ - ピリジン - 2 - イル、5 - (2 - メトキシ - エトキシ) - ピリジン - 2 - イル又は 5 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) - ピリジン - 2 - イルを表す；

態様 1) ~ 1 2) のいずれか 1 つに従う化合物に関する。

【 0 0 6 0 】

1 7) 別の態様は、

X が、環炭素又は環窒素原子を表し；

- R¹ が、
- (C₂ - 6) アルキル [特に、イソプロピル、tert - ブチル又はイソブチル] ；
- 1 個のシアノ又は (C₁ - 3) アルコキシ (特に、メトキシ) で置換された (C₂ - 4) アルキル ; [特に、そのような基は、1 - メトキシ - エチル又は 1 - シアノ - 1 - メチル - エチルである。] ；
- (C₁ - 4) フルオロアルキル [特に、トリフルオロメチル、2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチル - エチル] ；
- (C₁ - 3) フルオロアルコキシ [特に、トリフルオロメトキシ、2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ、3 , 3 , 3 - トリフルオロプロポキシ] ；
- (C₃ - 6) シクロアルキル - L¹ -
(- - - 当該 (C₃ - 6) シクロアルキルは、1 個の環酸素原子を任意に含み ; 当該 (C₃ - 6) シクロアルキルは、未置換であるか、又は、1 個のフルオロ、(C₁ - 3) アルキル (特にメチル)、(C₁ - 3) アルコキシ (特にメトキシ)、ヒドロキシ、シアノ又は (C₁ - 3) フルオロアルキル (特にトリフルオロメチル) で置換され、又は、2 個のフルオロで置換され ;
- - - リンカー L¹ は、直接結合、(C₁ - 2) アルキレン又は酸素を表す。) ; [特に、そのような基、(C₃ - 6) シクロアルキル - L¹ - は、シクロプロピル、3 - フルオロ - オキサタン - 3 - イル、3 - メトキシ - オキサタン - 3 - イル、3 - メチル - オキサタン - 3 - イル、3 , 3 - ジフルオロ - シクロブチル、1 - トリフルオロメチル - シクロプロピル、2 - トリフルオロメチル - シクロプロピル、1 - メチル - シクロプロピル、1 - シアノ - シクロプロピル、1 - ヒドロキシ - シクロプロピル、1 - メトキシ - シクロプロピル又は 3 - ヒドロキシ - オキサタン - 3 - イルであり ; 又はシクロプロピル - メチルであり ; 又はシクロプロピル - オキシ、オキサタン - 3 - イル - オキシ、シクロブチル - オキシ又は 3 , 3 - ジフルオロ - シクロブチル - オキシである。] ；
- 独立に 1 個の (C₁ - 3) アルキル (特にメチル) により任意に置換された 5 又は 6 員のヘテロアリール ; [特に、オキサジアゾリル、ピラジニル、ピリミジニル又はピリジニル] ；

10

20

30

40

50

- - - NR^{1 1}R^{1 2}

(- - - R^{1 1}及びR^{1 2}は、独立に、水素、(C₁₋₃)アルキル、(C₃₋₆)シクロアルキル、(C₃₋₆)シクロアルキル - (C₁₋₃)アルキル、(C₁₋₃)アルコキシ - (C₂₋₃)アルキルを表すか [特に、そのような基 - NR^{1 1}R^{1 2}は、ジメチルアミノ、エチル - メチル - アミノ、ジエチルアミノ、シクロプロピル - メチル - アミノ、(2 - メトキシエチル) - メチル - アミノ又は(シクロプロピルメチル) - メチル - アミノである。] ;

- - - 又は、R^{1 1}及びR^{1 2}は、それらが結合する窒素原子と一緒に、1又は2個のフルオロで任意に置換された4~6員環を形成する。) [特に、そのような基 - NR^{1 1}R^{1 2}は、アゼチジニル、3 - フルオロ - アゼチジニル、3, 3 - ジフルオロ - アゼチジニル、ピロリジニル、3 - フルオロ - ピロリジニル又は3, 3 - ジフルオロ - ピロリジニルである。] ; を表し;

かつ、(R⁴)_nは、(C₁₋₄)アルキル(特にメチル、エチル)、(C₃₋₆)シクロアルキル(特にシクロプロピル)、(C₁₋₃)フルオロアルキル(特にトリフルオロメチル)、(C₁₋₃)フルオロアルコキシ(特にトリフルオロメトキシ)、ハロゲン(特にフルオロ)及びシアノから独立に選択される1又は2個の任意の置換基(すなわち、nは、整数の0、1又は2を表す。)を表し [特に(R⁴)_nは存在しないか(すなわち、n = 0) ; 又は(R⁴)_nは、1個のハロゲン又はメチル置換基を表す。] ;

- 又は、R¹は、(R⁴)_nと一緒に、フェニル/ピリジン環に縮合した5又は6員の芳香族環を形成し; 当該5又は6員環は、窒素から選択される1又は2個のヘテロ原子を任意に含み、当該縮合した5又は6員の芳香族環は、独立に、1又は2個の置換基により任意にさらに置換され、当該置換基は、(C₁₋₃)アルキル(特にメチル、エチル、イソプロピル)、(C₃₋₆)シクロアルキル(特にシクロブチル)、(C₁)フルオロアルキル(特にトリフルオロメチル)又はシアノから独立に選択され [特に、フェニル/ピリジン環に縮合したそのような5又は6員の芳香族環は、フェニル/ピリジン環と一緒に、1 - メチル - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - イル、1, 3 - ジメチル - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - イル、1H - インドール - 5 - イル、1H - インドール - 6 - イル、1 - メチル - 1H - インダゾール - 5 - イル、1 - メチル - 1H - インダゾール - 6 - イル、1 - エチル - 1H - インダゾール - 5 - イル、1, 3 - ジメチル - 1H - インダゾール - 5 - イル、1 - メチル - 1H - インドール - 5 - イル、1 - メチル - 1H - インドール - 6 - イル、1, 3 - ジメチル - 1H - インドール - 5 - イル、1, 3 - ジメチル - 1H - インドール - 6 - イル、3 - シアノ - 1 - メチル - 1H - インドール - 5 - イル、3 - イソプロピル - 1 - メチル - 1H - インドール - 5 - イル、3 - シクロブチル - 1 - メチル - 1H - インドール - 5 - イル、1 - メチル - 3 - トリフルオロメチル - 1H - インドール - 5 - イル、キノキサリン - 6 - イル、2 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 6 - イル、1 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル、1 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 6 - イル又はキノリン - 7 - イルから選択される基を形成する。] ;

Yが、環炭素又は環窒素原子を表し;

R²が、(C₁₋₄)アルキル(特にメチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、tert - ブチル); (C₃₋₆)シクロアルキル(特にシクロプロピル); (C₁₋₄)アルコキシ(特にメトキシ、イソプロポキシ); (C₃₋₆)シクロアルキル - オキシ(特にシクロプロピル - オキシ); (C₁₋₃)フルオロアルキル(特にトリフルオロメチル); (C₁₋₃)フルオロアルコキシ(特にジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ); ハロゲン; 又はシアノを表し;

(R⁵)_mが、(C₁₋₄)アルキル(特にメチル、エチル、イソブチル); (C₃₋₆)シクロアルキル(特にシクロプロピル); (C₁₋₄)アルコキシ(特にメトキシ、イソプロポキシ); ハロゲン; シアノ; (C₁₋₃)フルオロアルキル(特にジフルオロメチル、トリフルオロメチル); 及び(C₁₋₃)フルオロアルコキシ(特にトリフルオロメトキシ、2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)から独立に選択される1又は2個の任意

10

20

30

40

50

の置換基（すなわち、 m は、整数の0、1又は2を表す。）を表す；[特に $(R^5)_m$ が存在しないか（すなわち、 $m=0$ ）、又は、 $(R^5)_m$ が1個のハロゲン置換基を表し；好ましくは、 $(R^5)_m$ が存在しない]、
態様1)に従う化合物に関する。

【0061】

18) 別の態様は、
 X が、環炭素又は環窒素原子を表し；
- R^1 が、
- - (C_{2-6}) アルキル [特に、イソプロピル、tert.-ブチル又はイソブチル]
]；

10

- - 1個のシアノで置換された (C_{2-4}) アルキル；[特に、そのような基は、1-シアノ-1-メチル-エチルである。]；

- - (C_{1-4}) フルオロアルキル [特に、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エチル]；

- - (C_{3-6}) シクロアルキル- L^1 -

(- - - 当該 (C_{3-6}) シクロアルキルは、1個の環酸素原子を任意に含み；当該 (C_{3-6}) シクロアルキルは、未置換であるか、又は、1個のフルオロ、 (C_{1-3}) アルキル（特にメチル）、 (C_{1-3}) アルコキシ（特にメトキシ）、ヒドロキシ、シアノ又は (C_{1-3}) フルオロアルキル（特にトリフルオロメチル）で置換され、又は、2個のフルオロで置換され；

20

- - - リンカー L^1 は、直接結合又は (C_{1-2}) アルキレンを表す。)；[特に、そのような基 (C_{3-6}) シクロアルキル- L^1 -は、シクロプロピル、3-フルオロ-オキセタン-3-イル、3-メトキシ-オキセタン-3-イル、3-メチル-オキセタン-3-イル、3,3-ジフルオロ-シクロブチル、1-トリフルオロメチル-シクロプロピル、2-トリフルオロメチル-シクロプロピル、1-メチル-シクロプロピル、1-シアノ-シクロプロピル、1-ヒドロキシ-シクロプロピル、1-メトキシ-シクロプロピル又は3-ヒドロキシ-オキセタン-3-イルであり；又はシクロプロピル-メチルである。]；

- - 独立に1個の (C_{1-3}) アルキル（特にメチル）により任意に置換された5又は6員のヘテロアリアル；[特に、オキサジアゾリル、ピラジニル、ピリミジニル又はピリジニル]；を表し；

30

かつ、 $(R^4)_n$ が、 (C_{1-4}) アルキル（特にメチル、エチル）、 (C_{3-6}) シクロアルキル（特にシクロプロピル）、 (C_{1-3}) フルオロアルキル（特にトリフルオロメチル）、ハロゲン（特にフルオロ）及びシアノから独立に選択される1又は2個の任意の置換基（すなわち、 n は、整数の0、1又は2を表す。）を表すか [特に $(R^4)_n$ が存在しないか（すなわち、 $n=0$ ）；又は $(R^4)_n$ が、1個のハロゲン又はメチル置換基を表す]；

- 又は、 R^1 が、 $(R^4)_n$ と一緒に、フェニル/ピリジン環に縮合して、インドリル、インダゾリル及びキノリニルから選択される二環式芳香族環系を形成する5又は6員の芳香族環を形成し；当該二環式芳香族環系の当該縮合した5又は6員の芳香族環部分は、独立に、1又は2個の置換基により任意にさらに置換され、当該置換基は、 (C_{1-3}) アルキル（特にメチル、エチル、イソプロピル）、 (C_{3-6}) シクロアルキル（特にシクロブチル）、 (C_1) フルオロアルキル（特にトリフルオロメチル）又はシアノから独立に選択され [特に、フェニル/ピリジン環に縮合したそのような5又は6員の芳香族環は、フェニル/ピリジン環と一緒に、1H-インドール-5-イル、1H-インドール-6-イル、1-メチル-1H-インダゾール-5-イル、1-メチル-1H-インダゾール-6-イル、1-エチル-1H-インダゾール-5-イル、1,3-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル、1-メチル-1H-インドール-5-イル、1-メチル-1H-インドール-6-イル、1,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル、1,3-ジメチル-1H-インドール-6-イル、3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-5

40

50

- イル、3 - イソプロピル - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル、3 - シクロブチル - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル、1 - メチル - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - インドール - 5 - イル又はキノリン - 7 - イルから選択される基を形成し] ;

Y が、環炭素又は環窒素原子を表し ;

R^2 が、(C_{1-4}) アルキル (特にメチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、tert - ブチル) ; (C_{3-6}) シクロアルキル (特にシクロプロピル) ; (C_{1-4}) アルコキシ (特にメトキシ、イソプロポキシ) ; (C_{3-6}) シクロアルキル - オキシ (特にシクロプロピル - オキシ) ; (C_{1-3}) フルオロアルキル (特にトリフルオロメチル) ; (C_{1-3}) フルオロアルコキシ (特にジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) ; ハロゲン ; 又はシアノを表し ;

(R^5)_m が、(C_{1-4}) アルキル (特にメチル、エチル、イソブチル) ; (C_{3-6}) シクロアルキル (特にシクロプロピル) ; (C_{1-4}) アルコキシ (特にメトキシ、イソプロポキシ) ; ハロゲン ; シアノ ; (C_{1-3}) フルオロアルキル (特にジフルオロメチル、トリフルオロメチル) ; 及び (C_{1-3}) フルオロアルコキシ (特にトリフルオロメトキシ、2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) から独立に選択される 1 又は 2 個の任意の置換基 (すなわち、m は、整数の 0、1 又は 2 を表す。) を表す ; [特に (R^5)_m が存在しないか (すなわち、m = 0)、又は、(R^5)_m が 1 個のハロゲン置換基を表し ; 好ましくは、(R^5)_m が存在しない] ;

態様 1) に従う化合物に関する。

【 0 0 6 2 】

1 9) 別の態様は、X が環炭素原子を表す、態様 1 7) 又は 1 8) のいずれか 1 つに従う化合物に関する。

【 0 0 6 3 】

2 0) 別の態様は、X が環窒素原子を表す、態様 1 7) 又は 1 8) のいずれか 1 つに従う化合物に関する。

【 0 0 6 4 】

2 1) 別の態様は、

- R^1 が (C_{3-6}) シクロアルキル - L^1 - を表し、当該 (C_{3-6}) シクロアルキルは、1 個の環酸素原子を任意に含み ; 当該 (C_{3-6}) シクロアルキルは、未置換であるか、又は、1 個のフルオロ、(C_{1-3}) アルキル (特にメチル)、(C_{1-3}) アルコキシ (特にメトキシ)、ヒドロキシ、シアノ又は (C_{1-3}) フルオロアルキル (特にトリフルオロメチル) で置換され、又は、2 個のフルオロで置換され ; リンカー L^1 は、直接結合、(C_{1-2}) アルキレン又は酸素を表す ; [特に、そのような基 (C_{3-6}) シクロアルキル - L^1 - は、シクロプロピル、3 - フルオロ - オキシタン - 3 - イル、3 - メトキシ - オキシタン - 3 - イル、3 - メチル - オキシタン - 3 - イル、3, 3 - ジフルオロ - シクロブチル、1 - トリフルオロメチル - シクロプロピル、2 - トリフルオロメチル - シクロプロピル、1 - メチル - シクロプロピル、1 - シアノ - シクロプロピル、1 - ヒドロキシ - シクロプロピル、1 - メトキシ - シクロプロピル又は 3 - ヒドロキシ - オキシタン - 3 - イルであり ; 又はシクロプロピル - メチルであり ; 又はシクロプロピル - オキシ、オキシタン - 3 - イル - オキシ、シクロブチル - オキシ又は 3, 3 - ジフルオロ - シクロブチル - オキシである] ;

態様 1) ~ 4)、1 3) ~ 1 7)、1 9) 又は 2 0) のいずれか 1 つに従う化合物に関する。

【 0 0 6 5 】

2 2) 別の態様は、

R^1 がシクロプロピルを表し、当該シクロプロピルは、未置換であるか、又は、1 個の (C_{1-3}) アルキル (特にメチル)、(C_{1-3}) アルコキシ (特にメトキシ)、シアノ又は (C_{1-3}) フルオロアルキル (特にトリフルオロメチル) により置換される ; [特に、シクロプロピル、1 - トリフルオロメチル - シクロプロピル、2 - トリフルオロメチル - シクロプロピル、1 - メチル - シクロプロピル、1 - シアノ - シクロプロピル又は 1

10

20

30

40

50

- メトキシ - シクロプロピル] ;

態様 1) ~ 4) 又は 13) ~ 20) のいずれか 1 つに従う化合物に関する。

【 0066 】

23) 別の態様は、

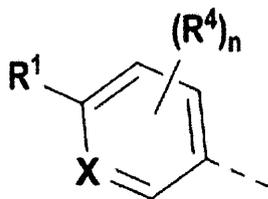
R^1 が、 $(R^4)_n$ と一緒に、フェニル / ピリジン環に縮合して、インドリル、インダゾリル及びキノリルから選択される二環式芳香族環系を形成する 5 又は 6 員の芳香族環を形成し ; 当該二環式芳香族環系の当該縮合した 5 又は 6 員の芳香族環部分は、独立に、1 又は 2 個の置換基により任意にさらに置換され、当該置換基は、 (C_{1-3}) アルキル (特にメチル、エチル、イソプロピル)、 (C_{3-6}) シクロアルキル (特にシクロブチル)、 (C_1) フルオロアルキル (特にトリフルオロメチル) 又はシアノから独立に選択される [特に、フェニル / ピリジン環に縮合したそのような 5 又は 6 員の芳香族環は、フェニル / ピリジン環と一緒に、1H - インドール - 5 - イル、1H - インドール - 6 - イル、1 - メチル - 1H - インダゾール - 5 - イル、1 - メチル - 1H - インダゾール - 6 - イル、1 - エチル - 1H - インダゾール - 5 - イル、1, 3 - ジメチル - 1H - インダゾール - 5 - イル、1 - メチル - 1H - インドール - 5 - イル、1 - メチル - 1H - インドール - 6 - イル、1, 3 - ジメチル - 1H - インドール - 5 - イル、1, 3 - ジメチル - 1H - インドール - 6 - イル、3 - シアノ - 1 - メチル - 1H - インドール - 5 - イル、3 - イソプロピル - 1 - メチル - 1H - インドール - 5 - イル、3 - シクロブチル - 1 - メチル - 1H - インドール - 5 - イル、1 - メチル - 3 - トリフルオロメチル - 1H - インドール - 5 - イル又はキノリン - 7 - イルから選択される基を形成する] ;

態様 1) ~ 4) 又は 13) ~ 20) のいずれか 1 つに従う化合物に関する。

【 0067 】

24) 別の態様は、フラグメント、

【 化 5 】



が、4 - (1 - メトキシ - シクロプロピル) - フェニル、4 - (1 - シアノ - シクロプロピル) - 3 - トリフルオロメチル - フェニル、4 - (1 - シアノ - 3, 3 - ジフルオロ - シクロブチル) - フェニル、4 - シクロプロピルメトキシ - 3 - トリフルオロメトキシ - フェニル、3 - シアノ - 4 - iso - ブチル - フェニル、3 - メチル - 4 - トリフルオロメトキシ - フェニル、3, 5 - ジメチル - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - フェニル、3 - エチル - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - フェニル、3 - メチル - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロポキシ) - フェニル、3 - シクロプロピル - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - フェニル、5 - メチル - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - ピリジン - 3 - イル、3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 6 - イル又は 3 - メチルクロマン - 7 - イルを表す ;

態様 1)、3)、4) 又は 13) ~ 16) のいずれか 1 つに従う化合物に関する。

【 0068 】

25) 別の態様は、

Y が、環窒素原子を表し ;

R^2 が、 (C_{1-4}) アルキル (特にメチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、tert - ブチル) ; (C_{3-6}) シクロアルキル (特にシクロプロピル) ; (C_{1-4}) アルコキシ (特にメトキシ、イソプロポキシ) ; (C_{1-3}) フルオロアルキル (特にトリフルオロメチル) ; (C_{1-3}) フルオロアルコキシ (特にジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) ; ハロゲン (特にフルオロ) ; 又はシアノを表し ;

(R^5)_m が、(C₁₋₄) アルキル (特にメチル、エチル、イソブチル) ; (C₃₋₆) シクロアルキル (特にシクロプロピル) ; (C₁₋₄) アルコキシ (特にメトキシ、イソプロポキシ) ; ハロゲン (特にフルオロ) ; シアノ ; (C₁₋₃) フルオロアルキル (特にジフルオロメチル) ; 及び (C₁₋₃) フルオロアルコキシ (特にトリフルオロメトキシ、2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) からなる群より選択される 1 個の任意の置換基 (すなわち、m は、整数の 0 又は 1 を表す。) を表す ; [特に (R^5)_m が存在しないか (すなわち、m = 0)、又は、(R^5)_m が 1 個のハロゲン置換基を表し ; 好ましくは、(R^5)_m が存在しない] ;
 態様 1) ~ 1 2) 又は 1 7) ~ 2 4) のいずれか 1 つに従う化合物に関する。

【0069】

2 6) 別の態様は、
 Y が、環炭素原子を表し ;
 R^2 が、(C₁₋₄) アルキル (特にメチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、tert - ブチル) ; (C₃₋₆) シクロアルキル (特にシクロプロピル) ; (C₁₋₄) アルコキシ (特にメトキシ) ; (C₃₋₆) シクロアルキル - オキシ (特にシクロプロピル - オキシ) ; (C₁₋₃) フルオロアルキル (特にトリフルオロメチル) ; (C₁₋₃) フルオロアルコキシ (特にジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ) ; ハロゲン (特にフルオロ) ; 又はシアノ ; を表し ;

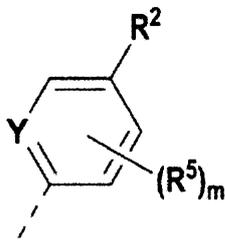
(R^5)_m が、(C₁₋₄) アルキル (特にメチル) ; ハロゲン (特にフルオロ) ; シアノ ; (C₁₋₃) フルオロアルキル (特にトリフルオロメチル) ; 及び (C₁₋₃) フルオロアルコキシ (特にトリフルオロメトキシ) からなる群より独立に選択される 1 又は 2 個の任意の置換基 (すなわち、m は、整数の 0、1 又は 2 を表す。) を表す ; [特に (R^5)_m が存在しないか (すなわち、m = 0)、又は、(R^5)_m が 1 個のハロゲン置換基を表し ; 好ましくは、(R^5)_m が存在しない] ;
 態様 1) ~ 1 2) 又は 1 7) ~ 2 4) のいずれか 1 つに従う化合物に関する。

【0070】

2 7) 別の態様は、(R^5)_m が存在しない (すなわち、m = 0)、態様 1) ~ 1 5) 又は 1 7) ~ 2 6) のいずれか 1 つに従う化合物に関する。

【0071】

2 8) 別の態様は、フラグメント、
 【化 6】



が、5 - シアノ - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル、4 - シアノ - 5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル、5 - シアノ - 6 - ジフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル、5 - シアノ - 4 - ジフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル、5 - (アゼチジン - 1 - イル) - ピリジン - 2 - イル、5 - (ピロリジン - 1 - イル) - ピリジン - 2 - イル又は 5 - (3, 3 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イル) - ピリジン - 2 - イルを表す ;
 態様 1) ~ 1 2) 又は 2 1) ~ 2 4) のいずれか 1 つに従う化合物に関する。

【0072】

2 9) 従って、本発明は、態様 1) に定義する式 (I) の化合物、又はそのような化合物であって、それぞれの従属関係に従って態様 2) ~ 2 8) のいずれか 1 つの特徴によってさらに限定される化合物 ; その薬学的に許容される塩 ; 及び特にカルシウム T チャンネルが関与する下記の疾患又は障害の治療における医薬としてのそのような化合物の使用に関する。従って、いかなる疑義をも避けるために、式 (I) の化合物に関して特に下記

10

20

30

40

50

の態様が可能であり、意図されており、そして個々の形態としてここに特に開示される：

1、2 + 1、3 + 1、3 + 2 + 1、4 + 1、4 + 2 + 1、5 + 2 + 1、5 + 3 + 2 + 1、
 5 + 4 + 2 + 1、6 + 2 + 1、6 + 3 + 2 + 1、6 + 4 + 2 + 1、7 + 2 + 1、7 + 3
 + 2 + 1、7 + 4 + 2 + 1、8 + 2 + 1、8 + 3 + 2 + 1、8 + 4 + 2 + 1、9 + 2 + 1
 、9 + 3 + 2 + 1、9 + 4 + 2 + 1、10 + 2 + 1、10 + 3 + 2 + 1、10 + 4 + 2 +
 1、11 + 2 + 1、11 + 3 + 2 + 1、11 + 4 + 2 + 1、12 + 2 + 1、12 + 3 + 2
 + 1、12 + 4 + 2 + 1、13 + 1、13 + 2 + 1、13 + 3 + 1、13 + 3 + 2 + 1、
 13 + 4 + 1、13 + 4 + 2 + 1、13 + 5 + 2 + 1、13 + 5 + 3 + 2 + 1、13 + 5
 + 4 + 2 + 1、13 + 6 + 2 + 1、13 + 6 + 3 + 2 + 1、13 + 6 + 4 + 2 + 1、13
 + 7 + 2 + 1、13 + 7 + 3 + 2 + 1、13 + 7 + 4 + 2 + 1、13 + 8 + 2 + 1、13
 + 8 + 3 + 2 + 1、13 + 8 + 4 + 2 + 1、13 + 9 + 2 + 1、13 + 9 + 3 + 2 + 1、
 13 + 9 + 4 + 2 + 1、13 + 10 + 2 + 1、13 + 10 + 3 + 2 + 1、13 + 10 + 4
 + 2 + 1、13 + 11 + 2 + 1、13 + 11 + 3 + 2 + 1、13 + 11 + 4 + 2 + 1、1
 3 + 12 + 2 + 1、13 + 12 + 3 + 2 + 1、13 + 12 + 4 + 2 + 1、14 + 1、14
 + 2 + 1、14 + 3 + 1、14 + 3 + 2 + 1、14 + 4 + 1、14 + 4 + 2 + 1、14 +
 5 + 2 + 1、14 + 5 + 3 + 2 + 1、14 + 5 + 4 + 2 + 1、14 + 6 + 2 + 1、14 +
 6 + 3 + 2 + 1、14 + 6 + 4 + 2 + 1、14 + 7 + 2 + 1、14 + 7 + 3 + 2 + 1、1
 4 + 7 + 4 + 2 + 1、14 + 8 + 2 + 1、14 + 8 + 3 + 2 + 1、14 + 8 + 4 + 2 + 1
 、14 + 9 + 2 + 1、14 + 9 + 3 + 2 + 1、14 + 9 + 4 + 2 + 1、14 + 10 + 2 +
 1、14 + 10 + 3 + 2 + 1、14 + 10 + 4 + 2 + 1、14 + 11 + 2 + 1、14 + 1
 1 + 3 + 2 + 1、14 + 11 + 4 + 2 + 1、14 + 12 + 2 + 1、14 + 12 + 3 + 2 +
 1、14 + 12 + 4 + 2 + 1、15 + 1、15 + 2 + 1、15 + 3 + 1、15 + 3 + 2 +
 1、15 + 4 + 1、15 + 4 + 2 + 1、15 + 5 + 2 + 1、15 + 5 + 3 + 2 + 1、15
 + 5 + 4 + 2 + 1、15 + 6 + 2 + 1、15 + 6 + 3 + 2 + 1、15 + 6 + 4 + 2 + 1、
 15 + 7 + 2 + 1、15 + 7 + 3 + 2 + 1、15 + 7 + 4 + 2 + 1、15 + 8 + 2 + 1、
 15 + 8 + 3 + 2 + 1、15 + 8 + 4 + 2 + 1、15 + 9 + 2 + 1、15 + 9 + 3 + 2 +
 1、15 + 9 + 4 + 2 + 1、15 + 10 + 2 + 1、15 + 10 + 3 + 2 + 1、15 + 10
 + 4 + 2 + 1、15 + 11 + 2 + 1、15 + 11 + 3 + 2 + 1、15 + 11 + 4 + 2 + 1
 、15 + 12 + 2 + 1、15 + 12 + 3 + 2 + 1、15 + 12 + 4 + 2 + 1、16 + 1、
 16 + 2 + 1、16 + 3 + 1、16 + 3 + 2 + 1、16 + 4 + 1、16 + 4 + 2 + 1、1
 6 + 5 + 2 + 1、16 + 5 + 3 + 2 + 1、16 + 5 + 4 + 2 + 1、16 + 6 + 2 + 1、1
 6 + 6 + 3 + 2 + 1、16 + 6 + 4 + 2 + 1、16 + 7 + 2 + 1、16 + 7 + 3 + 2 + 1
 、16 + 7 + 4 + 2 + 1、16 + 8 + 2 + 1、16 + 8 + 3 + 2 + 1、16 + 8 + 4 + 2
 + 1、16 + 9 + 2 + 1、16 + 9 + 3 + 2 + 1、16 + 9 + 4 + 2 + 1、16 + 10 +
 2 + 1、16 + 10 + 3 + 2 + 1、16 + 10 + 4 + 2 + 1、16 + 11 + 2 + 1、16
 + 11 + 3 + 2 + 1、16 + 11 + 4 + 2 + 1、16 + 12 + 2 + 1、16 + 12 + 3 +
 2 + 1、16 + 12 + 4 + 2 + 1、17 + 1、18 + 1、19 + 17 + 1、19 + 18 +
 1、20 + 17 + 1、20 + 18 + 1、21 + 1、21 + 17 + 1、21 + 19 + 17 +
 1、21 + 20 + 17 + 1、22 + 1、22 + 17 + 1、22 + 18 + 1、22 + 19 +
 17 + 1、22 + 19 + 18 + 1、22 + 20 + 17 + 1、22 + 20 + 18 + 1、23
 + 1、23 + 17 + 1、23 + 18 + 1、23 + 19 + 17 + 1、23 + 19 + 18 + 1
 、23 + 20 + 17 + 1、23 + 20 + 18 + 1、
 24 + 1、25 + 1、25 + 17 + 1、25 + 18 + 1、25 + 19 + 17 + 1、25 +
 19 + 18 + 1、25 + 20 + 17 + 1、25 + 20 + 18 + 1、25 + 21 + 1、25
 + 21 + 17 + 1、25 + 21 + 19 + 17 + 1、25 + 21 + 20 + 17 + 1、25 +
 22 + 1、25 + 22 + 17 + 1、25 + 22 + 18 + 1、25 + 22 + 19 + 17 + 1
 、25 + 22 + 19 + 18 + 1、25 + 22 + 20 + 17 + 1、25 + 22 + 20 + 18
 + 1、25 + 23 + 1、25 + 23 + 17 + 1、25 + 23 + 18 + 1、25 + 23 + 1
 9 + 17 + 1、25 + 23 + 19 + 18 + 1、25 + 23 + 20 + 17 + 1、25 + 23
 + 20 + 18 + 1、25 + 24 + 1、26 + 1、26 + 17 + 1、26 + 18 + 1、26

10

20

30

40

50

+ 1 9 + 1 7 + 1、2 6 + 1 9 + 1 8 + 1、2 6 + 2 0 + 1 7 + 1、2 6 + 2 0 + 1 8 + 1、2 6 + 2 1 + 1、2 6 + 2 1 + 1 7 + 1、2 6 + 2 1 + 1 9 + 1 7 + 1、2 6 + 2 1 + 2 0 + 1 7 + 1、2 6 + 2 2 + 1、2 6 + 2 2 + 1 7 + 1、2 6 + 2 2 + 1 8 + 1、2 6 + 2 2 + 1 9 + 1 7 + 1、2 6 + 2 2 + 1 9 + 1 8 + 1、2 6 + 2 2 + 2 0 + 1 7 + 1、2 6 + 2 2 + 2 0 + 1 8 + 1、2 6 + 2 3 + 1、2 6 + 2 3 + 1 7 + 1、2 6 + 2 3 + 1 8 + 1、2 6 + 2 3 + 1 9 + 1 7 + 1、2 6 + 2 3 + 1 9 + 1 8 + 1、2 6 + 2 3 + 2 0 + 1 7 + 1、2 6 + 2 3 + 2 0 + 1 8 + 1、2 6 + 2 4 + 1、2 7 + 1、2 7 + 1 7 + 1、2 7 + 1 8 + 1、2 7 + 1 9 + 1 7 + 1、2 7 + 1 9 + 1 8 + 1、2 7 + 2 0 + 1 7 + 1、2 7 + 2 0 + 1 8 + 1、2 7 + 2 1 + 1、2 7 + 2 1 + 1 7 + 1、2 7 + 2 1 + 1 9 + 1 7 + 1、2 7 + 2 1 + 2 0 + 1 7 + 1、2 7 + 2 2 + 1、2 7 + 2 2 + 1 7 + 1、2 7 + 2 2 + 1 8 + 1、2 7 + 2 2 + 1 9 + 1 7 + 1、2 7 + 2 2 + 1 9 + 1 8 + 1、2 7 + 2 2 + 2 0 + 1 7 + 1、2 7 + 2 2 + 2 0 + 1 8 + 1、2 7 + 2 3 + 1、2 7 + 2 3 + 1 7 + 1、2 7 + 2 3 + 1 8 + 1、2 7 + 2 3 + 1 9 + 1 7 + 1、2 7 + 2 3 + 1 9 + 1 8 + 1、2 7 + 2 3 + 2 0 + 1 7 + 1、2 7 + 2 3 + 2 0 + 1 8 + 1、2 7 + 2 4 + 1、2 7 + 2 5 + 1、2 7 + 2 5 + 1 7 + 1、2 7 + 2 5 + 1 8 + 1、2 7 + 2 5 + 1 9 + 1 7 + 1、2 7 + 2 5 + 1 9 + 1 8 + 1、2 7 + 2 5 + 2 0 + 1 7 + 1、2 7 + 2 5 + 2 0 + 1 8 + 1、2 7 + 2 5 + 2 1 + 1、2 7 + 2 5 + 2 1 + 1 7 + 1、2 7 + 2 5 + 2 1 + 1 9 + 1 7 + 1、2 7 + 2 5 + 2 1 + 1 9 + 1 8 + 1、2 7 + 2 5 + 2 1 + 2 0 + 1 7 + 1、2 7 + 2 5 + 2 1 + 2 0 + 1 8 + 1、2 7 + 2 5 + 2 2 + 1、2 7 + 2 5 + 2 2 + 1 7 + 1、2 7 + 2 5 + 2 2 + 1 8 + 1、2 7 + 2 5 + 2 2 + 1 9 + 1 7 + 1、2 7 + 2 5 + 2 2 + 1 9 + 1 8 + 1、2 7 + 2 5 + 2 2 + 2 0 + 1 7 + 1、2 7 + 2 5 + 2 2 + 2 0 + 1 8 + 1、2 7 + 2 5 + 2 3 + 1、2 7 + 2 5 + 2 3 + 1 7 + 1、2 7 + 2 5 + 2 3 + 1 8 + 1、2 7 + 2 5 + 2 3 + 1 9 + 1 7 + 1、2 7 + 2 5 + 2 3 + 1 9 + 1 8 + 1、2 7 + 2 5 + 2 3 + 2 0 + 1 7 + 1、2 7 + 2 5 + 2 3 + 2 0 + 1 8 + 1、2 7 + 2 5 + 2 4 + 1、2 7 + 2 6 + 1、2 7 + 2 6 + 1 7 + 1、2 7 + 2 6 + 1 8 + 1、2 7 + 2 6 + 1 9 + 1 7 + 1、2 7 + 2 6 + 1 9 + 1 8 + 1、2 7 + 2 6 + 2 0 + 1 7 + 1、2 7 + 2 6 + 2 0 + 1 8 + 1、2 7 + 2 6 + 2 1 + 1、2 7 + 2 6 + 2 1 + 1 7 + 1、2 7 + 2 6 + 2 1 + 1 9 + 1 7 + 1、2 7 + 2 6 + 2 1 + 2 0 + 1 7 + 1、2 7 + 2 6 + 2 2 + 1、2 7 + 2 6 + 2 2 + 1 7 + 1、2 7 + 2 6 + 2 2 + 1 8 + 1、2 7 + 2 6 + 2 2 + 1 9 + 1 7 + 1、2 7 + 2 6 + 2 2 + 1 9 + 1 8 + 1、2 7 + 2 6 + 2 2 + 2 0 + 1 7 + 1、2 7 + 2 6 + 2 2 + 2 0 + 1 8 + 1、2 7 + 2 6 + 2 3 + 1、2 7 + 2 6 + 2 3 + 1 7 + 1、2 7 + 2 6 + 2 3 + 1 8 + 1、2 7 + 2 6 + 2 3 + 1 9 + 1 7 + 1、2 7 + 2 6 + 2 3 + 1 9 + 1 8 + 1、2 7 + 2 6 + 2 3 + 2 0 + 1 7 + 1、2 7 + 2 6 + 2 3 + 2 0 + 1 8 + 1、2 7 + 2 6 + 2 4 + 1、2 8 + 1、2 8 + 2 1 + 1、2 8 + 2 2 + 1、2 8 + 2 3 + 1、2 8 + 2 4 + 1；

上記の表中、数字は上記の番号に応じた態様を意味し、「+」は他の態様への従属関係を表す。種々の態様は読点により個々に分けられている。換言すると、例えば「1 5 + 1 1 + 2 + 1」は、態様 1 5) であって、態様 1 1) に従属し、態様 2) に従属し、態様 1) に従属することを意味し、すなわち、態様「1 5 + 1 1 + 2 + 1」は、態様 2)、1 1) 及び 1 5) のすべての特徴によりさらに限定された態様 1) に従う式 (I) の化合物に相当する。

【 0 0 7 3 】

3 0) さらなる態様は、下記から選択される、式 (I) の化合物に関する：

N - [1 - (4 - クロロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - アセタミド；

N - [1 - (4 - クロロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - ジメチルアミノ - フェニル) - アセタミド；

2 - (4 - ジメチルアミノ - フェニル) - N - [1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド；

N - [1 - (4 - クロロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (6 - ジメ

10

20

30

40

50

- チルアミノ - ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;
 N - [1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - イ
 ソプロピル - フェニル) - アセタミド ;
 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - N - [1 - (4 - メトキシ - ベンジル) - 1 H -
 ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;
 2 - (4 - ジメチルアミノ - フェニル) - N - [1 - (4 - メトキシ - ベンジル) - 1 H
 - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;
 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - N - [1 - (4 - メチル - ベンジル) - 1 H - ピ
 ラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;
 2 - (4 - ジメチルアミノ - フェニル) - N - [1 - (4 - メチル - ベンジル) - 1 H - 10
 ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;
 N - [1 - (4 - シアノ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - イソ
 プロピル - フェニル) - アセタミド ;
 N - [1 - (4 - シアノ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - ジメ
 チルアミノ - フェニル) - アセタミド ;
 2 - (4 - ジメチルアミノ - フェニル) - N - [1 - (4 - エチル - ベンジル) - 1 H -
 ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;
 2 - (4 - ジメチルアミノ - フェニル) - N - [1 - (4 - イソプロピル - ベンジル) -
 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;
 N - [1 - (4 - tert - ブチル - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - 20
 (4 - ジメチルアミノ - フェニル) - アセタミド ;
 N - [1 - (4 - ジフルオロメトキシ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2
 - (4 - ジメチルアミノ - フェニル) - アセタミド ;
 2 - (4 - ジメチルアミノ - フェニル) - N - [1 - (4 - トリフルオロメトキシ - ベン
 ジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;
 N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4
 - ジメチルアミノ - フェニル) - アセタミド ;
 2 - (4 - ジメチルアミノ - フェニル) - N - [1 - (4 - フルオロ - 3 - トリフルオロ
 メトキシ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;
 2 - (4 - ジメチルアミノ - フェニル) - N - [1 - (4 - フルオロ - 3 - トリフルオロ 30
 メチル - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;
 2 - (4 - ジメチルアミノ - フェニル) - N - [1 - (3 , 4 , 5 - トリフルオロ - ベン
 ジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;
 2 - (4 - ジメチルアミノ - フェニル) - N - [1 - (4 - フルオロ - 3 , 5 - ジメチル
 - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;
 N - [1 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] -
 2 - (4 - ジメチルアミノ - フェニル) - アセタミド ;
 N - [1 - (4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3
 - イル] - 2 - (4 - ジメチルアミノ - フェニル) - アセタミド ;
 N - [1 - (3 , 5 - ジフルオロ - 4 - メトキシ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - 40
 イル] - 2 - (4 - ジメチルアミノ - フェニル) - アセタミド ;
 2 - (4 - ジメチルアミノ - フェニル) - N - [1 - (4 - メトキシ - 3 - トリフルオロ
 メチル - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;
 2 - (4 - ジメチルアミノ - フェニル) - N - [1 - (4 - フルオロ - 3 - メチル - ベン
 ジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;
 N - [1 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] -
 2 - (4 - ジメチルアミノ - フェニル) - アセタミド ;
 2 - (4 - ジメチルアミノ - フェニル) - N - [1 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - ベン
 ジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;
 2 - (6 - ジメチルアミノ - ピリジン - 3 - イル) - N - [1 - (4 - エチル - ベンジル 50

-) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;
- 2 - (6 - ジメチルアミノ - ピリジン - 3 - イル) - N - [1 - (4 - トリフルオロメトキシ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;
- 2 - (6 - ジメチルアミノ - ピリジン - 3 - イル) - N - [1 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;
- 2 - (6 - ジメチルアミノ - ピリジン - 3 - イル) - N - [1 - (4 - フルオロ - 3 - メチル - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;
- N - [1 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (6 - ジメチルアミノ - ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;
- 2 - (6 - ジメチルアミノ - ピリジン - 3 - イル) - N - [1 - (3 , 4 , 5 - トリフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ; 10
- N - [1 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (6 - ジメチルアミノ - ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;
- N - [1 - (4 - メトキシ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - アセタミド ;
- N - [1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - アセタミド ;
- N - [1 - (4 - シアノ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - アセタミド ;
- 2 - [4 - (3 , 3 - ジフルオロ - アゼチジン - 1 - イル) - フェニル] - N - [1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ; 20
- N - [1 - (4 - シアノ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (3 , 3 - ジフルオロ - アゼチジン - 1 - イル) - フェニル] - アセタミド ;
- 2 - [4 - (3 , 3 - ジフルオロ - アゼチジン - 1 - イル) - フェニル] - N - [1 - (4 - メトキシ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;
- 2 - [4 - (3 , 3 - ジフルオロ - アゼチジン - 1 - イル) - フェニル] - N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;
- 2 - (4 - アゼチジン - 1 - イル - フェニル) - N - [1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;
- 2 - (4 - アゼチジン - 1 - イル - フェニル) - N - [1 - (4 - シアノ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ; 30
- 2 - (4 - アゼチジン - 1 - イル - フェニル) - N - [1 - (4 - メトキシ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;
- N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (6 - ジメチルアミノ - ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;
- N - [1 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - ジメチルアミノ - フェニル) - アセタミド ;
- 2 - (4 - アゼチジン - 1 - イル - フェニル) - N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;
- N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - ((S) - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - イル) - フェニル] - アセタミド ; 40
- N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (3 - フルオロ - アゼチジン - 1 - イル) - フェニル] - アセタミド ;
- 2 - (4 - シクロプロポキシ - フェニル) - N - [1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;
- 2 - (4 - シクロプロポキシ - フェニル) - N - [1 - (4 - メトキシ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;
- 2 - (4 - シクロプロポキシ - フェニル) - N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;
- N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [50

- 4 - (3 , 3 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イル) - フェニル] - アセタミド ;
 N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - ((R) - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - イル) - フェニル] - アセタミド ;
 N - [1 - (4 - シアノ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - ((R) - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - イル) - フェニル] - アセタミド ;
 N - [1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - ((R) - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - イル) - フェニル] - アセタミド ;
 N - [1 - (5 - シアノ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - アセタミド ;
 N - [1 - (4 - シアノ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (3 - フルオロ - アゼチジン - 1 - イル) - フェニル] - アセタミド ;
 2 - [4 - (3 - フルオロ - アゼチジン - 1 - イル) - フェニル] - N - [1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;
 N - [1 - (4 - シアノ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - ((S) - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - イル) - フェニル] - アセタミド ;
 N - [1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - ((S) - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - イル) - フェニル] - アセタミド ;
 N - [1 - (4 - シアノ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (3 , 3 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イル) - フェニル] - アセタミド ;
 2 - [4 - (3 , 3 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イル) - フェニル] - N - [1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;
 N - [1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - ピリジン - 2 - イル - フェニル) - アセタミド ;
 N - [1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - ピリジン - 3 - イル - フェニル) - アセタミド ;
 N - [1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - ピリジン - 4 - イル - フェニル) - アセタミド ;
 N - [1 - (5 - シアノ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - ((R) - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - イル) - フェニル] - アセタミド ;
 N - [1 - (5 - シアノ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (3 , 3 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イル) - フェニル] - アセタミド ;
 N - [1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (5 - メチル - ピリミジン - 4 - イル) - フェニル] - アセタミド ;
 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - N - { 1 - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - ピリジン - 2 - イルメチル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } - アセタミド ;
 N - [1 - (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - アセタミド ;
 N - [1 - (5 - シクロプロピル - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - アセタミド ;
 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - N - [1 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;
 N - [1 - (5 - イソブチル - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - アセタミド ;
 2 - (6 - アゼチジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル) - N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;
 N - [1 - (5 - エチル - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - アセタミド ;

10

20

30

40

50

- N - [1 - (5 - イソプロポキシ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - アセタミド ;
- N - [1 - (5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - アセタミド ;
- 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - N - [1 - (5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;
- N - [1 - (6 - クロロ - 5 - シアノ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - アセタミド ;
- 2 - (4 - ジエチルアミノ - フェニル) - N - [1 - (4 - メトキシ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;
- 2 - (4 - ジエチルアミノ - フェニル) - N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;
- N - [1 - (4 - シアノ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - ジエチルアミノ - フェニル) - アセタミド ;
- N - [1 - (5 - シアノ - 6 - エチル - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - アセタミド ;
- N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [6 - (3 , 3 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - アセタミド ;
- N - [1 - (4 - シアノ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [6 - (3 , 3 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - アセタミド ;
- 2 - [6 - (3 , 3 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - N - [1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;
- 2 - (6 - ジエチルアミノ - ピリジン - 3 - イル) - N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;
- N - [1 - (4 - メトキシ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - { 4 - [(2 - メトキシ - エチル) - メチル - アミノ] - フェニル } - アセタミド ;
- N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - { 4 - [(2 - メトキシ - エチル) - メチル - アミノ] - フェニル } - アセタミド ;
- N - [1 - (4 - シアノ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - { 4 - [(2 - メトキシ - エチル) - メチル - アミノ] - フェニル } - アセタミド ;
- N - [1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - { 4 - [(2 - メトキシ - エチル) - メチル - アミノ] - フェニル } - アセタミド ;
- N - [1 - (5 - シアノ - 6 - メチル - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - アセタミド ;
- N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [6 - ((R) - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - アセタミド ;
- N - [1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [6 - ((R) - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - アセタミド ;
- 2 - [6 - (3 , 3 - ジフルオロ - アゼチジン - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;
- 2 - [6 - (3 , 3 - ジフルオロ - アゼチジン - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - N - [1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;
- N - [1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - アセタミド ;
- N - [1 - (5 - シアノ - 6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - アセタミド ;
- N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [

- 6 - ((S) - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - アセタミド ;
- N - [1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [6 - ((S) - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - アセタミド ;
- N - [1 - (4 - クロロ - 5 - シアノ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - アセタミド ;
- 2 - (4 - シクロプロピルメチル - フェニル) - N - [1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;
- N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [6 - (3 - フルオロ - アゼチジン - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - アセタミド ; 10
- 2 - [6 - (3 - フルオロ - アゼチジン - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - N - [1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;
- 2 - [6 - (シクロプロピル (メチル) アミノ) - ピリジン - 3 - イル] - N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;
- 2 - [6 - (シクロプロピル (メチル) アミノ) - ピリジン - 3 - イル] - N - [1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;
- N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [6 - (エチル - メチル - アミノ) - ピリジン - 3 - イル] - アセタミド ;
- N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (6 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ; 20
- N - [1 - (4 - シアノ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (6 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;
- N - [1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (6 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;
- N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - { 6 - [(2 - メトキシ - エチル) - メチル - アミノ] - ピリジン - 3 - イル } - アセタミド ;
- N - [1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - { 6 - [(2 - メトキシ - エチル) - メチル - アミノ] - ピリジン - 3 - イル } - アセタミド ;
- 2 - [6 - (シクロプロピルメチル - メチル - アミノ) - ピリジン - 3 - イル] - N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ; 30
- N - [1 - (4 - シアノ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [6 - (シクロプロピルメチル - メチル - アミノ) - ピリジン - 3 - イル] - アセタミド ;
- 2 - [6 - (シクロプロピルメチル - メチル - アミノ) - ピリジン - 3 - イル] - N - [1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;
- 2 - [6 - (シクロプロピルメチル - メチル - アミノ) - ピリジン - 3 - イル] - N - [1 - (4 - メトキシ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;
- 2 - (6 - ジエチルアミノ - ピリジン - 3 - イル) - N - [1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;
- N - [1 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (6 - シクロプロピル - ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ; 40
- N - [1 - (4 - シクロプロボキシ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - アセタミド ;
- N - [1 - (4 - シアノ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - シクロブトキシ - フェニル) - アセタミド ;
- 2 - (4 - シクロブトキシ - フェニル) - N - [1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;
- 2 - (4 - シクロブトキシ - フェニル) - N - [1 - (4 - メトキシ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;
- 2 - (4 - シクロブトキシ - フェニル) - N - [1 - (5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - アセタミド ; 50

- ルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;
- N - [1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (1 - メトキシ - エチル) - フェニル] - アセタミド ;
- N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (1 - メトキシ - エチル) - フェニル] - アセタミド ;
- N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - キノリン - 7 - イル - アセタミド ;
- N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (1 H - インドール - 6 - イル) - アセタミド ;
- N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - メチル - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 7 - イル) - アセタミド ;
- N - [1 - (6 - シアノ - 5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - アセタミド ;
- N - [1 - (6 - クロロ - 5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - アセタミド ;
- N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (1 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - アセタミド ;
- N - [1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (1 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - アセタミド ;
- N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - アセタミド ;
- N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (1 H - インドール - 5 - イル) - アセタミド ;
- N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - アセタミド ;
- N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イル) - アセタミド ;
- N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - アセタミド ;
- N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) - アセタミド ;
- N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (3 - フルオロ - オキセタン - 3 - イル) - フェニル] - アセタミド ;
- N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (3 - ヒドロキシ - オキセタン - 3 - イル) - フェニル] - アセタミド ;
- N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (3 - メチル - オキセタン - 3 - イル) - フェニル] - アセタミド ;
- N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - イル) - アセタミド ;
- N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (1 , 3 , 3 - トリメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - イル) - アセタミド ;
- N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (3 - メトキシ - オキセタン - 3 - イル) - フェニル] - アセタミド ;
- N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - ((R) - 1 - メトキシ - エチル) - フェニル] - アセタミド ;
- N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [

10

20

30

40

50

- 4 - ((S) - 1 - メトキシ - エチル) - フェニル] - アセタミド ;
 N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - アセタミド ;
 N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル] - アセタミド ;
 N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル - フェニル) - アセタミド ;
 N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (3 , 3 - ジフルオロ - シクロブチル) - フェニル] - アセタミド ; 10
 N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (オキセタン - 3 - イルオキシ) - フェニル] - アセタミド ;
 N - [1 - (4 - プロモ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - ジメチルアミノ - フェニル) - アセタミド ;
 N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (3 , 3 - ジフルオロ - シクロブトキシ) - フェニル] - アセタミド ;
 N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (3 - メチル - オキセタン - 3 - イルメトキシ) - フェニル] - アセタミド ;
 N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (オキセタン - 3 - イルメトキシ) - フェニル] - アセタミド ; 20
 N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (3 , 3 - ジフルオロ - 1 - メチル - シクロブチルメトキシ) - フェニル] - アセタミド ;
 N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (3 , 3 - ジフルオロ - シクロブチルメトキシ) - フェニル] - アセタミド ;
 N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (3 - フルオロ - オキセタン - 3 - イルメトキシ) - フェニル] - アセタミド ;
 N - [1 - (4 - シアノ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - アセタミド ;
 N - [1 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (3 - フルオロ - オキセタン - 3 - イル) - フェニル] - アセタミド ; 30
 N - [1 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - アセタミド ;
 N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (1 , 3 - ジメチル - 1 H - インドール - 6 - イル) - アセタミド ;
 N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (1 , 3 - ジメチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - アセタミド ;
 N - [1 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (3 , 3 - ジフルオロ - シクロブトキシ) - フェニル] - アセタミド ;
 2 - (4 - tert - ブチル - フェニル) - N - [1 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ; 40
 N - [1 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (1 - トリフルオロメチル - シクロプロピル) - フェニル] - アセタミド ;
 N - [1 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - アセタミド ;
 N - [1 - (3 - シアノ - 4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - アセタミド ;
 N - [1 - (3 - シアノ - 4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (3 - フルオロ - オキセタン - 3 - イル) - フェニル] - アセタミド ;
 2 - (4 - tert - ブチル - フェニル) - N - [1 - (4 - シアノ - ベンジル) - 1 H 50

- N - [1 - (3 - シアノ - 4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [6 - (3 , 3 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - アセタミド ;
- N - [1 - (3 - シアノ - 4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (6 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;
- N - [1 - (3 - シアノ - 4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イル) - アセタミド ;
- N - [1 - (3 - シアノ - 4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - アセタミド ;
- N - [1 - (3 - シアノ - 4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (3 , 3 - ジフルオロ - シクロブチル) - フェニル] - アセタミド ; 10
- N - [1 - (3 - シアノ - 4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (3 , 3 - ジフルオロ - シクロブチルメトキシ) - フェニル] - アセタミド ;
- N - [1 - (3 - シアノ - 4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (1 - トリフルオロメチル - シクロプロピル) - フェニル] - アセタミド ;
- N - [1 - (3 - シアノ - 4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (3 - メチル - オキセタン - 3 - イル) - フェニル] - アセタミド ;
- N - [1 - (4 - シアノ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (3 - メチル - オキセタン - 3 - イル) - フェニル] - アセタミド ;
- N - [1 - (3 - シアノ - 4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (1 - メトキシ - エチル) - フェニル] - アセタミド ; 20
- N - [1 - (3 - シアノ - 4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - アセタミド ;
- N - [1 - (5 - シアノ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (3 - シクロブチル - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - アセタミド ;
- N - [1 - (5 - シアノ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (3 - イソプロピル - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - アセタミド ;
- N - [1 - (5 - シアノ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (1 - メチル - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - アセタミド ; 30
- N - [1 - (3 - シアノ - 4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (3 - シクロブチル - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - アセタミド ;
- N - [1 - (3 - シアノ - 4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (3 - イソプロピル - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - アセタミド ;
- N - [1 - (3 - シアノ - 4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (1 , 3 - ジメチル - 1 H - インドール - 6 - イル) - アセタミド ;
- N - [1 - (5 - シアノ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (1 , 3 - ジメチル - 1 H - インドール - 6 - イル) - アセタミド ;
- N - (1 - (3 - シアノ - 4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - (4 - (ペンタフルオロ - ⁶ - スルファニル) フェニル) アセタミド ; 40
- 2 - [4 - (シアノ - ジメチル - メチル) - フェニル] - N - [1 - (3 - シアノ - 4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;
- N - (1 - ((5 - シアノピリジン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - (4 - (ペンタフルオロ - ⁶ - スルファニル) フェニル) アセタミド ;
- N - [1 - (5 - シアノ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセタミド ;
- N - [1 - (5 - シアノ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [3 - メチル - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - アセタミド ; 50

N - [1 - (3 - シアノ - 4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] -
 2 - (5 - フルオロ - 6 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;
 N - [1 - (5 - シアノ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] -
 2 - (5 - フルオロ - 6 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル) - アセタミド
 ;
 N - [1 - (3 - シアノ - 4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] -
 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセタミド ;
 N - [1 - (3 - シアノ - 4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] -
 2 - [3 - メチル - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - アセタ
 ミド ; 10
 N - [1 - (4 - シアノ - 3 , 5 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イ
 ル] - 2 - [4 - (3 , 3 - ジフルオロ - シクロプロキシ) - フェニル] - アセタミド ;
 N - [1 - (4 - シアノ - 3 , 5 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イ
 ル] - 2 - (1 , 3 - ジメチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - アセタミド ;
 N - [1 - (4 - シアノ - 3 , 5 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イ
 ル] - 2 - [6 - (3 , 3 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル
] - アセタミド ;
 N - [1 - (4 - シアノ - 3 , 5 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イ
 ル] - 2 - (6 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;
 2 - (4 - tert - ブチル - フェニル) - N - [1 - (4 - シアノ - 3 , 5 - ジフルオ
 ロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ; 20
 N - [1 - (4 - シアノ - 3 , 5 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イ
 ル] - 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - アセタミド ;
 2 - [4 - (1 - シアノ - シクロプロピル) - フェニル] - N - [1 - (3 - シアノ - 4
 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;
 N - [1 - (4 - シアノ - 3 , 5 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イ
 ル] - 2 - (1 - エチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - アセタミド ;
 N - [1 - (4 - シアノ - 3 , 5 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イ
 ル] - 2 - (1 , 3 - ジメチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - アセタミド ;
 N - [1 - (4 - シアノ - 3 , 5 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イ
 ル] - 2 - [4 - (3 , 3 - ジフルオロ - シクロブチルメトキシ) - フェニル] - アセタ
 ミド ; 30
 N - [1 - (6 - シアノ - 5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾー
 ル - 3 - イル] - 2 - [4 - (1 - トリフルオロメチル - シクロプロピル) - フェニル]
 - アセタミド ;
 N - [1 - (6 - シアノ - 5 - メチル - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール
 - 3 - イル] - 2 - [3 - メチル - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェ
 ニル] - アセタミド ;
 2 - (4 - tert - ブチル - フェニル) - N - [1 - (6 - シアノ - 5 - メチル - ピリ
 ジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ; 40
 N - [1 - (6 - シアノ - 5 - メチル - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール
 - 3 - イル] - 2 - [4 - (1 - トリフルオロメチル - シクロプロピル) - フェニル] -
 アセタミド ;
 N - [1 - (5 - シアノ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル]
 - 2 - [4 - (1 - メチル - シクロプロピル) - フェニル] - アセタミド ;
 N - [1 - (5 - シアノ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル]
 - 2 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチル - エチル) - フェニル] -
 アセタミド ;
 N - [1 - (6 - シアノ - 5 - メチル - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール
 - 3 - イル] - 2 - [4 - (1 - メチル - シクロプロピル) - フェニル] - アセタミド ; 50

N - [1 - (5 - シアノ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル]
 - 2 - [4 - メチル - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - アセ
 タミド ; 及び

N - [1 - (5 - シアノ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル]
 - 2 - [4 - ((1 S * , 2 S *) - 2 - トリフルオロメチル - シクロプロピル) - フェ
 ニル] - アセタミド。

【 0 0 7 4 】

3 1) さらなる態様は、下記から選択される、式 (I) の化合物に関する :

N - [1 - (5 - シアノ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル]
 - 2 - [4 - (1 - メトキシ - シクロプロピル) - フェニル] - アセタミド ;

10

N - [1 - (5 - シアノ - 6 - ジフルオロメチル - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H -
 ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - アセタミド ;

N - [1 - (5 - シアノ - 4 - ジフルオロメチル - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H -
 ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - アセタミド ;

N - [1 - (5 - シアノ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル]
 - 2 - (3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 6 - イル) - アセタミド
 ;

N - [1 - (5 - シアノ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル]
 - 2 - (3 - メチル - クロマン - 7 - イル) - アセタミド ;

N - [1 - (5 - シアノ - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾー
 ル - 3 - イル] - 2 - [4 - (1 - トリフルオロメチル - シクロプロピル) - フェニル]
 - アセタミド ;

20

2 - [4 - (1 - シアノ - 3 , 3 - ジフルオロ - シクロブチル) - フェニル] - N - [1
 - (5 - シアノ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタ
 ミド ;

N - [1 - (6 - シアノ - 5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾー
 ル - 3 - イル] - 2 - [3 - メチル - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フ
 ェニル] - アセタミド ;

2 - (3 - シアノ - 4 - イソブチル - フェニル) - N - [1 - (5 - シアノ - ピリジン -
 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;

30

2 - (3 - シアノ - 4 - イソブチル - フェニル) - N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベ
 ンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;

N - [1 - (5 - アゼチジン - 1 - イル - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾー
 ル - 3 - イル] - 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - アセタミド ;

2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - N - [1 - (5 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジ
 ン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;

N - { 1 - [5 - (3 , 3 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イル) - ピリジン - 2 - イル
 メチル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } - 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - アセ
 タミド ;

N - [1 - (5 - シアノ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル]
 - 2 - (4 - シクロプロピルメトキシ - 3 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - アセタ
 ミド ;

40

2 - (4 - シクロプロピルメトキシ - 3 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - N - [1
 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;

N - [1 - (4 - シアノ - 5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾー
 ル - 3 - イル] - 2 - [3 - メチル - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フ
 ェニル] - アセタミド ;

2 - (4 - tert - ブチル - フェニル) - N - [1 - (4 - シアノ - 5 - フルオロ - ピ
 リジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;

N - [1 - (4 - シアノ - 5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾー

50

- ル - 3 - イル] - 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - アセタミド ;
- N - [1 - (4 - シアノ - 5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (1 - トリフルオロメチル - シクロプロピル) - フェニル] - アセタミド ;
- 2 - [4 - (1 - シアノ - シクロプロピル) - 3 - トリフルオロメチル - フェニル] - N - [1 - (5 - シアノ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;
- 2 - [4 - (1 - シアノ - シクロプロピル) - 3 - トリフルオロメチル - フェニル] - N - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド ;
- N - [1 - (5 - シアノ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [3 - メチル - 4 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロ - プロポキシ) - フェニル] - アセタミド ;
- N - [1 - (5 - シアノ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [3 - シクロプロピル - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - アセタミド ;
- N - [1 - (5 - シアノ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (3 - メチル - 4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - アセタミド ;
- N - [1 - (6 - シアノ - 5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [3 - シクロプロピル - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - アセタミド ;
- N - [1 - (4 - シアノ - 5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [3 - シクロプロピル - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - アセタミド ;
- N - [1 - (6 - シアノ - 5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (3 - メチル - 4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - アセタミド ;
- N - [1 - (5 - シアノ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [3 - エチル - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - アセタミド ;
- N - [1 - (6 - シアノ - 5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [3 - エチル - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - アセタミド ;
- N - [1 - (4 - シアノ - 5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [3 - エチル - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - アセタミド ;
- N - [1 - (5 - シアノ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [3 , 5 - ジメチル - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - アセタミド ;
- N - [1 - (6 - シアノ - 5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [3 , 5 - ジメチル - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - アセタミド ;
- N - [1 - (4 - シアノ - 5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [3 , 5 - ジメチル - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - アセタミド ;
- N - [1 - (5 - シアノ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [5 - メチル - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - ピリジン - 3 - イル] - アセタミド ;
- N - [1 - (6 - シアノ - 5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [5 - メチル - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - ピ

リジン - 3 - イル] - アセタミド ;

N - [1 - (6 - シアノ - 5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [3 - メチル - 4 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロ - プロポキシ) - フェニル] - アセタミド ; 及び

N - [1 - (4 - シアノ - 5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [3 - メチル - 4 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロ - プロポキシ) - フェニル] - アセタミド。

【 0 0 7 5 】

上記に開示する化合物中の具体的に帰属されていないキラル中心は、絶対 (R) 配置にあっても、又は絶対 (S) 配置にあってもよいと解される ; 例えば、N - [1 - (5 - シアノ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (3 - メチル - クロマン - 7 - イル) - アセタミドとして記載される化合物は、N - [1 - (5 - シアノ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - ((R) - 3 - メチル - クロマン - 7 - イル) - アセタミドであっても、N - [1 - (5 - シアノ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - ((S) - 3 - メチル - クロマン - 7 - イル) - アセタミドであっても、又はそれらのいかなる混合物であってもよい。

10

【 0 0 7 6 】

態様 1) ~ 3 1) に従う式 (I) の化合物及びこれらの薬学的に許容される塩は、医薬として、例えば、(特に経口等の) 経腸又は (局所的適用又は吸入を含む) 非経口投与のための医薬組成物の形態で使用することができる。

20

【 0 0 7 7 】

医薬組成物の製造は、いずれの当業者にもよく知られた様式で (例えば、Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition (2005), Part 5, 「Pharmaceutical Manufacturing」[Lippincott Williams & Wilkins により出版] 参照。)、既述の式 (I) の化合物又はこれらの薬学的に許容される塩を、任意にその他の治療的に有益な物質と組み合わせて、適切な無毒の不活性な治療上許容される固体又は液体の担体材料及び必要に応じて、通常薬学的アジュバントと共に、製剤投与形態とすることにより遂行することができる。

30

【 0 0 7 8 】

本発明はまた、薬学的に活性な量の態様 1) ~ 3 1) のいずれか 1 つに定義する式 (I) の化合物を対象に投与することを含む、本明細書に記載した疾患又は障害の予防又は治療方法にも関する。

【 0 0 7 9 】

本発明の好ましい態様において、投与量は、1 mg から 1 0 0 0 mg / 日の間、特に 5 mg から 5 0 0 mg / 日の間、さらに 2 5 mg から 4 0 0 mg / 日の間、とりわけ 5 0 mg から 2 0 0 mg / 日の間に含まれる。

【 0 0 8 0 】

数値範囲を記述するために「間」という単語が使用される場合は常に、示された範囲の末端の点は明示的にその範囲に含まれると解される。これは、例えば、温度範囲が 4 0 から 8 0 の間であると記述される場合、末端の点である 4 0 と 8 0 はその範囲に含まれることを意味し、あるいは、可変数が 1 から 4 の間の整数であると定義される場合、可変数は整数の 1、2、3 又は 4 であることを意味する。

40

【 0 0 8 1 】

温度に関して使用されていない場合には、数値「X」の前に置かれる「約」(あるいは「付近」) という用語は、本出願において、 $X - 10\% X$ から $X + 10\% X$ の間、好ましくは $X - 5\% X$ から $X + 5\% X$ の間を表す。温度の場合には、温度「Y」の前に置かれる「約」という用語は、この出願において、 $Y - 10$ から $Y + 10$ の間、好ましくは $Y - 5$ から $Y + 5$ の間を表す。

50

【 0 0 8 2 】

いかなる疑義をも避けるために、化合物がある疾患の予防又は治療について有用であると記載されている場合には、そのような化合物は、同様に当該疾患の予防又は治療のための医薬の製造における使用に適している。

【 0 0 8 3 】

態様 1) ~ 3 1) のいずれか 1 つに定義する式 (I) の化合物は、カルシウム T チャンネルが関与する疾患又は障害の予防又は治療に有用である。

【 0 0 8 4 】

カルシウム T チャンネルが関与するそのような疾患又は障害は、特に、下記の疾患又は障害を含むものと定義してもよい：

- てんかん（特に、欠神てんかん、小児欠神及び他の形態の特発性全般てんかん、側頭葉てんかん）；
- 睡眠障害及び睡眠失調；
- 疼痛（特に、炎症性疼痛、神経因性疼痛、末梢性疼痛、抹消性軸索損傷に関連する慢性痛）；
- 神経性疾患又は障害（特に、本態性振戦、パーキンソン病、統合失調症、鬱病、不安症、精神病、神経変性障害、自閉症、薬物依存）；
- 心血管疾患及び障害（特に、高血圧、不整脈、心房細動、うっ血性心不全、心臓ブロック）；
- 癌；
- 糖尿病及び糖尿病性ニューロパシー；並びに
- 不妊症及び性機能障害。

【 0 0 8 5 】

特に、カルシウム T チャンネルが関与するそのような疾患又は障害は、てんかん、神経性障害及び疼痛を意味する。好ましくは、そのような疾患又は障害は、てんかん及び疼痛を意味する。

【 0 0 8 6 】

「てんかん」という用語は、反復非誘発発作を記述し、「発作」という用語は、過剰及び/又は過同期性電氣的神経細胞活性を意味する。異なるタイプの「てんかん」が、例えば、[Bergら、Epilepsia、2010；51(4)：676-685] に開示されており、これは、参考文献として本明細書に取り込まれる。本明細書において用いられる「てんかん」という用語は、好ましくは、欠神てんかん、小児欠神及び他の形態の特発性全般てんかん、側頭葉てんかんを意味する。

【 0 0 8 7 】

「疼痛」という用語は、好ましくは、炎症性疼痛、神経因性疼痛、末梢性疼痛及び抹消性軸索損傷に関連する慢性痛を意味する。

【 0 0 8 8 】

「神経性疾患又は障害」という用語は、好ましくは、本態性振戦、パーキンソン病、統合失調症、鬱病、不安症、精神病、神経変性障害、自閉症、薬物依存を意味する。

【 0 0 8 9 】

「心血管疾患及び障害」という用語は、好ましくは、高血圧、不整脈、心房細動、うっ血性心不全、心臓ブロックを意味する。

【 0 0 9 0 】

態様 1) ~ 3 1) に定義する式 (I) の化合物はまた、神経細胞中のカルシウムの濃度を減少させる方法において有用であり、当該カルシウムの減少は、そのような神経細胞中に存在するカルシウム T - チャンネルを遮断することにより達成され；当該方法は、態様 1) ~ 3 1) に定義する式 (I) の化合物を投与することを有する。

【 0 0 9 1 】

態様 1) ~ 3 1) に定義する式 (I) の化合物はまた、神経細胞におけるバースト発火放電 (burst firing discharges) を減少させる方法において有

10

20

30

40

50

用であり、バースト発火 (burst firing) の当該減少は、カルシウム T - チャンネルを遮断することにより達成され；当該方法は、態様 1) ~ 31) に定義する式 (I) の化合物を投与することを有する。

【0092】

式 (I) の化合物の製造：

式 (I) の化合物は、下記の方法により、下記の実験の部に記載された方法により、又は類似の方法により製造することができる。最適な反応条件は、使用される具体的な反応物質又は溶媒により変わるが、そのような条件は、当業者によるルーティンの最適化手順により決定することができる。下記のスキームにおいて、包括的な基、X、Y、R¹、R²、(R⁴)_n 及び (R⁵)_m は、式 (I) の化合物に対して定義した通りである。場合によっては、包括的な基 R¹、R²、(R⁴)_n 及び (R⁵)_m は、スキームに図示した構成に適合しないかもしれず、従って、保護基 (PG) の使用が必要になる。保護基の使用は、当該技術分野においてよく知られている (例えば、「Protective Groups in Organic Synthesis」、T.W. Greene、P.G. M. Wuts、Wiley - Interscience、1999 参照)。この目的のために、そのような保護基が必要に応じて適切に導入されているものと仮定する。場合によっては、最終生成物をさらに改変してもよく、例えば、置換基を操作することにより新たな最終生成物が得られる。こうした操作は、当業者に周知の還元、酸化、アルキル化、アシル化及び加水分解反応を含むが、これらに限定されるものではない。得られた化合物は、それ自体知られた方法により、塩、特に薬学的に許容される塩に変換してもよい。

10

20

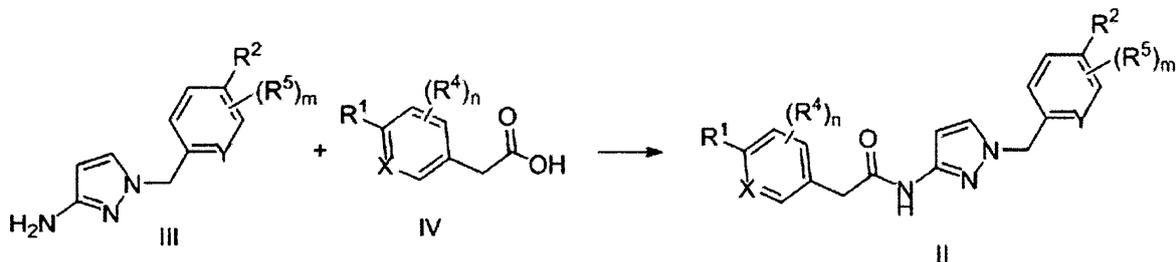
【0093】

一般式 (II) の化合物は、最終工程としてのアミドカップリングを介して製造することができる (スキーム 1)。概して、対応するカルボン酸 (IV) は、活性化して、対応する酸塩化物、典型的には塩化オキサリルとすることができる。あるいは、カルボン酸 (IV) は、カップリング試薬、典型的には HATU 又は HBTU を用いて、アミン (III) に直接カップリングすることができる。場合によっては、2 種のカップリング生成物が形成され、分取用 HPLC により分離される。

【0094】

【化 7】

スキーム 1



30

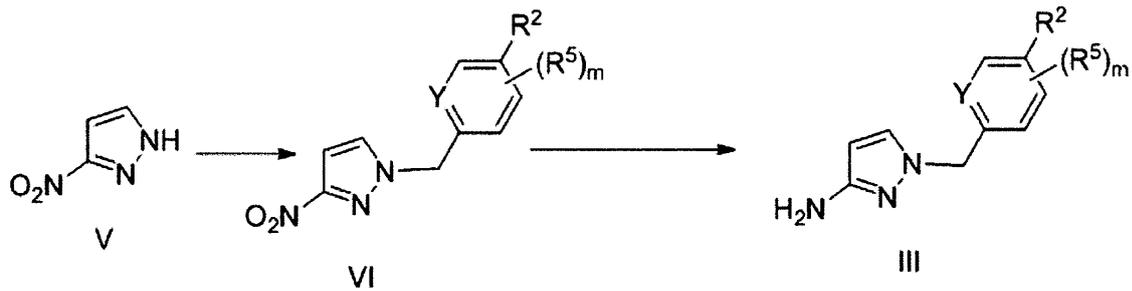
所望の 1 級アミノピラゾール (III) は、アルキル化 (タイプ (VI) の化合物) 及び還元工程により、ニトロピラゾール (V) から製造することができる。還元工程では、亜鉛、鉄又はパラジウムが好ましく用いられる。

40

【0095】

【化8】

スキーム2



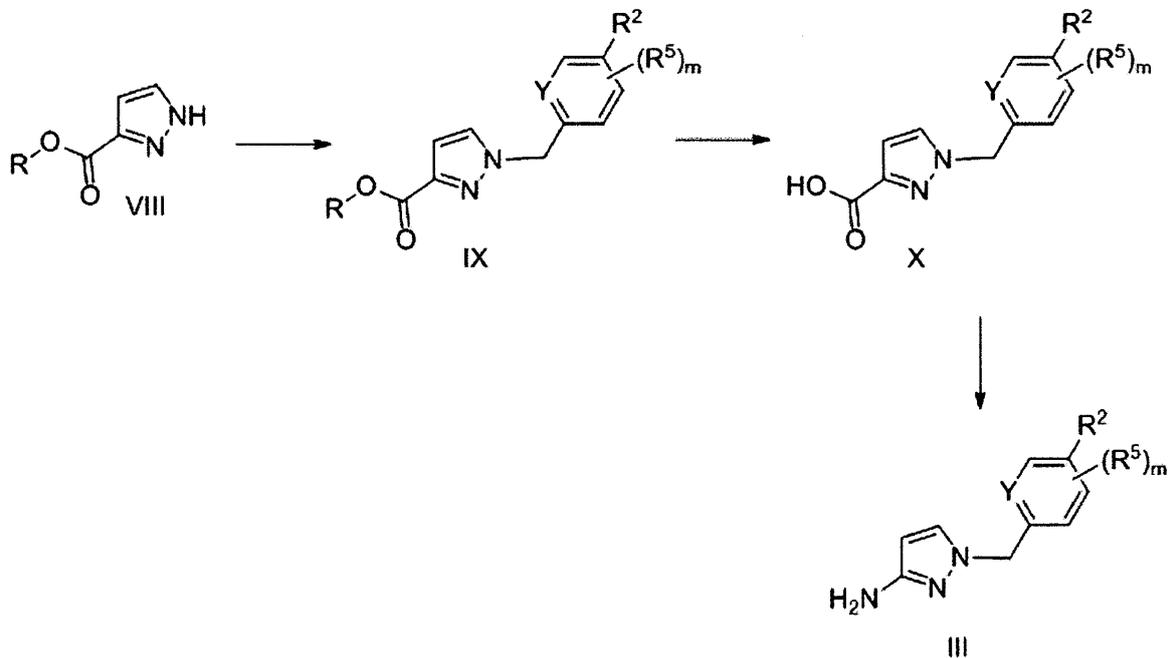
10

タイプ(III)のアミノピラゾールは、Curtius転移を介して製造することもできる(スキーム3)。ピラゾール-3-カルボン酸(VIII)からの適宜なエステルは、アルキル化して、化合物(IX)とすることができる。けん化によりカルボン酸(X)が得られ、その後のCurtius転移によりアミノピラゾール(III)が得られる。

【0096】

【化9】

スキーム3



20

30

スキーム2(V-VI)及び3(VIII-IX)に記載のアルキル化工程に必要な対応する塩化ベンジル、臭化ベンジル又はベンジルメシレートは、標準的な文献の手順に従って、又は、下記の実施例に記載の通りに製造することができる。

40

【0097】

タイプ(IV)のカルボン酸は、既知の手順に従って製造することができる。特に、Negishiカップリング(スキーム4)、又は、タイプ(XI)の臭化(ヘテロ)アールと(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)亜鉛(II)プロミドの間の類似の炭素-炭素カップリングにより、タイプ(XII)のエステルが得られる：一般的には酸性条件下における加水分解により、タイプ(IV)の酸が得られる。タイプ(XI)のプロミドは、市販されているか、又は既知の手順に従って製造することができる(実験の部を参照。)

【0098】

50

B n	ベンジル	
B u	ブチル	
C A S	ケミカル アブストラクツ システム (C h e m i c a l a b s t r a c t s y s t e m)	
c o m b .	合わせた	
c o n c .	濃縮した	
D a v e P h o s	2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2 ' - (N , N - ジメチルアミノ) ビフェニル (C A S 2 1 3 6 9 7 - 5 3 - 1)	
d b a	ジベンジリデンアセトン	
D B U	1 , 8 - ジアザビシクロ - [5 . 4 . 0] - ウンデカ - 7 - エン	10
D I B A L	水素化ジイソブチルアルミニウム	
D I P E A	ジイソプロピルエチルアミン	
D i - t B u X P h o s	2 - D i - t e r t - ブチルホスフィノ - 2 ' , 4 ' , 6 ' - トリイソプロピルビフェニル (C A S 5 6 4 4 8 3 - 1 9 - 8)	
D M E M	ダルベッコ変法イーグル培地	
D M F	N , N - ジメチルホルムアミド	
D M S O	ジメチルスルホキシド	
E D T A	エチレンジアミン四酢酸	
e q .	当量	20
E t	エチル	
F C	フラッシュクロマトグラフィー	
h	時間	
H A T U	1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジニウム 3 - オキシド ヘキサフルオロホスフェート (C A S 1 4 8 8 9 3 - 1 0 - 1)	
H B T U	O - ベンゾトリアゾール - 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 (C A S 9 4 7 9 0 - 3 7 - 1)	
H P L C	高速液体クロマトグラフィー	
ⁱ B u	イソブチル	30
ⁱ P r	イソプロピル	
L C	液体クロマトグラフィー	
M e	メチル	
M H +	プロトン化分子の質量	
m i n	分	
M S	質量分析	
N M R	核磁気共鳴	
o r g .	有機	
P B S	リン酸緩衝生理食塩水	
P E P P S I - I P r	1 , 3 - ビス (2 , 6 - ジイソプロピルフェニル) イミダゾリデン) - (3 - クロロピリジル) パラジウム (I I) ジクロリド (C A S 9 0 5 4 5 9 - 2 7 - 0)	40
P h	フェニル	
Q - P h o s	1 , 2 , 3 , 4 , 5 - ペンタフェニル - 1 ' - (ジ - t e r t - ブチルホスフィノ) フェロセン (C A S 3 1 2 9 5 9 - 2 4 - 3)	
r t	室温	
R u P h o s	2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2 ' , 6 ' - ジイソプロポキシビフェニル (C A S 7 8 7 6 1 8 - 2 2 - 8)	
s a t .	飽和	
s o l	溶液	50

T B D M S	t e r t - ブチルジメチルシリル	
t B u	t e r t - ブチル	
T E A	トリエチルアミン	
T F A	トリフルオロ酢酸	
T H F	テトラヒドロフラン	
T L C	薄層クロマトグラフィー	
t _R	保持時間	
X a n t p h o s	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 (C A S 1 6 1 2 6 5 - 0 3 - 8)	
X P h o s	2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 4', 6' -	10
	トリイソプロピルピフェニル (C A S 5 6 4 4 8 3 - 1 8 - 7)	

【 0 1 0 2 】

実施例の製造

一般的手順

酸塩化物の製造の一般的手順 1。所望のカルボン酸 (1 e q .) をトルエン (5 m L / m m o l) に溶解する。DMF (約 1 滴 / m m o l) 及び塩化オキサリル (1 . 5 e q .) を添加し、混合物を r t にて 2 h 攪拌する。減圧下で溶媒を除去する。減圧下で過剰の塩化オキサリルを、トルエンで数回共沸除去する。残渣を高真空化で乾燥し、所望の粗製酸塩化物を得る。

【 0 1 0 3 】

アミドカップリングの一般的手順 2。所望のアミン (1 e q .) をジオキサン (5 m L / m m o l) 中に溶解したものに、酸クロリド (粗製物、 1 . 1 e q .) を添加する。混合物を 6 0 ~ 9 0 に 1 h (又は、反応が未完結の場合はより長く) 加熱する。混合物を r t に冷却し、減圧下で溶媒を除去する。残渣を自動化 F C 又は H P L C で直接精製して、所望の生成物を得る。あるいは、生成物は結晶化により単離することができる。

【 0 1 0 4 】

アミドカップリングの一般的手順 3。特に断らない限り、所望のカルボン酸 (1 e q .)、所望のアミン (1 . 5 e q)、N - メチルモルフォリン (4 e q .) 及び H B T U (2 e q .) を DMF (約 2 0 m L / e q .) 中に混合したものを、反応が完了するまで (数時間から一晩) 攪拌する。他の塩基、カップリング試薬及び / 又は溶媒を用いることもできる (実験の詳細を参照。)。減圧下で溶媒を除去する。任意で水性後処理 (塩基及び / 又は酸性) を行う。残渣を自動化 F C 又は H P L C で精製して、所望の生成物を得る。あるいは、生成物は結晶化により単離することができる。

【 0 1 0 5 】

5 - ニトロ - 1 H - ピラゾールの N - アルキル化の一般的手順 4。K₂CO₃ 又は NaH を、5 - ニトロ - 1 H - ピラゾールをアセトン又は DMF 又は THF に溶解した溶液に加える。混合物を 1 5 - 3 0 m i n 攪拌する。所望の求電子試薬及び Bu₄NBr を添加する。混合物を、反応が完了するまで、r t にて効率的に攪拌する。任意で混合物をろ過し (K₂CO₃ を使用する場合)、又は水でクエンチし (NaH を使用する場合)、ろ液を減圧下で蒸発させる。残渣を水と EtOAc の間で分画する。有機層を MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で溶媒を除去する。粗製物を自動化 F C 又は H P L C により精製し、所望の生成物を得る。

【 0 1 0 6 】

ニトロ基の還元の一一般的手順 5。Fe 又は Zn を、出発物質を EtOH 又はアセトンに溶解したものに、飽和 NH₄Cl 水溶液を用いて加える。混合物を 7 5 に加熱し、反応が完了するまで (約 1 h) この温度にて攪拌する。混合物を r t に冷却し、C e l i t e (登録商標) を通してろ過する。溶媒を減圧下で除去し、所望の粗生成物を得る。

【 0 1 0 7 】

N e g i s h i カップリングの一般的手順 6。臭化アリール / 臭化ヘテロアリール、(2 - (t e r t - ブトキシ) - 2 - オキソエチル) 亜鉛 (I I) クロリド (E t₂O 中 0

20

30

40

50

、5 M)、パラジウム触媒及び任意でリガンドをTHF中に溶解したものを、rtから90の間で出発物質が消費されるまで攪拌する。混合物をrtに冷却し、減圧下で溶媒を除去する。クロマトグラフィーによる精製により、所望の化合物を得る。

【0108】

tert-ブチルエステルの加水分解の一般的手順7。エステル及び酸及び任意でCH₂Cl₂の溶液を、0にて調製する。この混合物を、出発物質が消費されるまで、0にて攪拌し、任意でrtまで温める。溶媒を減圧下で除去し、所望の粗製の化合物を得る。

【0109】

ピリジンのN-アルキル化の一般的手順9。2,5-ジブロモピリジン、アミン及びDBUをDMSO中に混合したものを、反応が完了するまで、80にて攪拌する。アミン及びDBUを数回添加しなければならないかもしれない。混合物をrtに冷却し、減圧下で溶媒を除去する。粗製物をFCにより精製し、所望の生成物を得る。

10

【0110】

LC-MSの分析条件

特に断らない限り、分析LC-MSデータに対し下記の条件を使用した：

条件1: Ascendis Express C18 2.7µm 2.1x30mm、2.0minに渡って、0.05%のNH₄OHを含む5%CH₃CN/95%H₂Oから95%CH₃CNへ、1.4mL/min。

【0111】

条件2: Waters Atlantis T3カラム、C18、5µm、4.6x30mm、1.0minに渡って、0.04%のTFAを含む5%CH₃CN/95%H₂Oから100%CH₃CNへ、4.5mL/min。

20

【0112】

条件3: Zorbax SB-Aqカラム、3.5µm、4.6x50mm、1.0minに渡って、0.04%のTFAを含む5%CH₃CN/95%H₂Oから100%CH₃CNへ、4.5mL/min。

【0113】

条件4: Waters XBridge C18、2.5µm、4.6x30mm、1.0minに渡って、0.04%のTFAを含む5%CH₃CN/95%H₂Oから100%CH₃CNへ、4.5mL/min。

30

【0114】

分取用HPLC

反応混合物は、しばしば分取用HPLCにより分離することができる。当業者は、それぞれの分離において、適切な条件を見いだすことができる。

【0115】

自動化FC

古典的なフラッシュクロマトグラフィーはしばしば自動化システムに置き換えられる。これは、分離方法自体を変更するものではない。当業者は、典型的なFC方法を自動化したものに置き換え、その逆を行うこともできる。例えばBuechi、Isco(Combi flash)又はBiotageより供給される通常の自動化システムを用いることができる。

40

【0116】

tert-ブチル 2-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)アセテート。THF中の5-ブromo-2-(ジメチルアミノ)ピリジン(600mg、3.00mmol)、2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル亜鉛クロリド(Et₂O中0.5M、9.0mL、4.5mmol)、Pd₂(dba)₃(275mg、0.300mmol)及びQ-Phos(215mg、0.300mmol)を用い、一般的手順6に従って。70にて4h後に反応を完了する。粗製物を自動化FC(Buechi、EtOAc/ヘプタン 1:99 3:97 5:95 8:92 15:85、20gシリカゲル、

50

流速 20 mL/min) により精製し、表題化合物を得る。LC-MS: $t_R = 0.51$ min、 $MH^+ = 237.09$ (条件2)。

【0117】

2-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)酢酸。0にて、tert-ブチル 2-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)アセテート(570 mg、2.41 mmol)、HCl(ジオキサン中4 M、10 mL)及びCH₂Cl₂(10 mL)を用い、一般的手順7に従って。混合物を0にて30 min、そしてrtにて9 h 攪拌する。減圧下で溶媒を除去することにより、粗製の表題化合物を得る。LC-MS: $t_R = 0.27$ min、 $MH^+ = 181.17$ (条件2)。

【0118】

1-(4-メトキシベンジル)-3-ニトロ-1H-ピラゾール。アセトン(15 mL)中のK₂CO₃(2.07 g、15.0 mmol)、1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼン(0.405 mL、3.00 mmol)、5-ニトロ-1H-ピラゾール(339 mg、3.00 mmol)及びBu₄NBr(197 mg、0.60 mmol)から、一般的手順4に従って製造。3.5 h後に反応を完了する。粗製物を自動化FC(Buechi、EtOAc/ヘプタン 1:99 5:95 10:90 15:85 25:75 35:65、20 gシリカゲル、流速20 mL/min)により精製し、表題生成物を得る。LC-MS: $t_R = 0.81$ min (条件3)。

【0119】

1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-3-アミン。Fe(粉末、592 mg、10.7 mmol)、1-(3-メトキシベンジル)-3-ニトロ-1H-ピラゾール(250 mg、1.07 mmol)、EtOH(10 mL)及び飽和NH₄Cl水溶液(1 mL)から、一般的手順5に従って製造。4 h後に反応を完了する。これにより粗製の表題化合物を得る。LC-MS: $t_R = 0.53$ min、 $MH^+ = 204.47$ (条件3)。

【0120】

1-(4-メチルベンジル)-3-ニトロ-1H-ピラゾール。アセトン(15 mL)中のK₂CO₃(2.07 g、15.0 mmol)、1-(クロロメチル)-4-メチルベンゼン(0.398 mL、3.00 mmol)、5-ニトロ-1H-ピラゾール(339 mg、3.00 mmol)及びBu₄NBr(197 mg、0.600 mmol)から、一般的手順4に従って製造。3.5 h後に反応を完了する。粗製物を自動化FC(Buechi、EtOAc/ヘプタン 1:99 5:95 10:90 15:85 25:75 35:65、20 gシリカゲル、流速20 mL/min)により精製し、表題生成物を得る。LC-MS: $t_R = 0.85$ min (条件3)。

【0121】

1-(4-メチルベンジル)-1H-ピラゾール-3-アミン。Fe(粉末、592 mg、10.7 mmol)、1-(4-メチルベンジル)-3-ニトロ-1H-ピラゾール(233 mg、1.07 mmol)、EtOH(10 mL)及び飽和NH₄Cl水溶液(1 mL)から、一般的手順5に従って製造。1 h後に反応を完了する。これにより表題化合物を得る。LC-MS: $t_R = 0.57$ min、 $MH^+ = 188.48$ (条件3)。

【0122】

4-(3-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ベンゾニトリル。アセトン(15 mL)中のK₂CO₃(2.07 g、15.0 mmol)、4-(プロモメチル)ベンゾニトリル(588 mg、3.00 mmol)、5-ニトロ-1H-ピラゾール(339 mg、3.00 mmol)及びBu₄NBr(197 mg、0.60 mmol)から、一般的手順4に従って製造。3.5 h後に反応を完了する。粗製物を自動化FC(Buechi、EtOAc/ヘプタン 1:99 5:95 10:90 15:85 25:75 35:65、20 gシリカゲル、流速20 mL/min)により精製し、表題生成物を得る。LC-MS: $t_R = 0.77$ min (条件3)。

【0123】

10

20

30

40

50

4 - ((3 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) ベンゾニトリル。Fe (粉末、592 mg、10.7 mmol)、4 - ((3 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) ベンゾニトリル (245 mg、1.07 mmol)、EtOH (10 mL) 及び飽和 NH₄Cl 水溶液 (1 mL) から、一般的手順 5 に従って製造。2.5 h 後に反応を完了する。これにより表題化合物を得る。LC - MS : t_R = 0.51 min、MH⁺ = 199.46 (条件 3)。

【 0 1 2 4 】

1 - (4 - エチルベンジル) - 3 - ニトロ - 1 H - ピラゾール。アセトン (45 mL) 中の K₂CO₃ (4.47 g、32.3 mmol)、4 - エチルベンジルクロリド (0.962 mL、6.47 mmol)、5 - ニトロ - 1 H - ピラゾール (731 mg、6.47 mmol) 及び Bu₄NBr (425 mg、1.29 mmol) から、一般的手順 4 に従って製造。24 h 後に反応を完了する。粗製物を自動化 FC (Buechi、EtOAc / ヘプタン 1 : 99 5 : 95 10 : 90 15 : 85 25 : 75 35 : 65、20 g シリカゲル、流速 20 mL / min) により精製し、表題化合物を得る。LC - MS : t_R = 0.89 min (条件 3)。

10

【 0 1 2 5 】

1 - (4 - エチルベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - アミン。EtOH (30 mL) 中の Fe (2.56 g、46.3 mmol) 及び 1 - (4 - エチルベンジル) - 3 - ニトロ - 1 H - ピラゾール (1.07 g、4.63 mmol)、及び飽和 NH₄Cl 水溶液 (4 mL) から、一般的手順 5 に従って製造。20 h 後に反応を完了し、粗製の表題化合物を得る。LC - MS : t_R = 0.63 min、MH⁺ = 202.29 (条件 3)。

20

【 0 1 2 6 】

1 - (4 - イソプロピルベンジル) - 3 - ニトロ - 1 H - ピラゾール。アセトン (45 mL) 中の K₂CO₃ (4.47 g、32.3 mmol)、4 - イソプロピルベンジルクロリド (0.718 mL、6.47 mmol)、5 - ニトロ - 1 H - ピラゾール (731 mg、6.47 mmol) 及び Bu₄NBr (425 mg、1.29 mmol) から、一般的手順 4 に従って製造。24 h 後に反応を完了する。粗製物を自動化 FC (Buechi、EtOAc / ヘプタン 1 : 99 5 : 95 10 : 90 15 : 85 25 : 75 35 : 65、20 g シリカゲル、流速 20 mL / min) により精製し、表題化合物を得る。LC - MS : t_R = 0.92 min (条件 3)。

30

【 0 1 2 7 】

1 - (4 - イソプロピルベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - アミン。EtOH (30 mL) 中の Fe (1.83 g、33.0 mmol) 及び 1 - (4 - イソプロピルベンジル) - 3 - ニトロ - 1 H - ピラゾール (810 mg、3.30 mmol)、及び飽和 NH₄Cl 水溶液 (4 mL) から、一般的手順 5 に従って製造。20 h 後に反応を完了し、粗製の表題化合物を得る。LC - MS : t_R = 0.67 min、MH⁺ = 216.28 (条件 3)。

【 0 1 2 8 】

1 - (4 - (tert - ブチル) ベンジル) - 3 - ニトロ - 1 H - ピラゾール。アセトン (45 mL) 中の K₂CO₃ (4.47 g、32.3 mmol)、4 - tert - ブチルベンジルクロリド (1.25 mL、6.47 mmol)、5 - ニトロ - 1 H - ピラゾール (731 mg、6.47 mmol) 及び Bu₄NBr (425 mg、1.29 mmol) から、一般的手順 4 に従って製造。24 h 後に反応を完了する。粗製物を自動化 FC (Buechi、EtOAc / ヘプタン 1 : 99 5 : 95 10 : 90 15 : 85 25 : 75 35 : 65、20 g シリカゲル、流速 20 mL / min) により精製し、表題化合物を得る。LC - MS : t_R = 0.95 min (条件 3)。

40

【 0 1 2 9 】

1 - (4 - (tert - ブチル) ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - アミン。EtOH (40 mL) 中の Fe (2.67 g、48.2 mmol) 及び 1 - (4 - (tert - ブチル) ベンジル) - 3 - ニトロ - 1 H - ピラゾール (1.25 g、4.82 mmol)

50

、及び飽和 NH_4Cl 水溶液 (5 mL) から、一般的手順 5 に従って製造。20 h 後に反応を完了し、粗製の表題化合物を得る。LC-MS: $t_R = 0.71 \text{ min}$ 、 $\text{MH}^+ = 230.21$ (条件 3)。

【0130】

1 - (4 - (ジフルオロメトキシ)ベンジル) - 3 - ニトロ - 1H - ピラゾール。アセトン (45 mL) 中の K_2CO_3 (4.47 g、32.3 mmol)、4 - ジフルオロメトキシベンジルクロリド (1.25 mL、6.47 mmol)、5 - ニトロ - 1H - ピラゾール (731 mg、6.47 mmol) 及び Bu_4NBr (425 mg、1.29 mmol) から、一般的手順 4 に従って製造。rt にて 5 h 後に反応を完了する。粗製物を自動化 FC (Buechi、EtOAc / ヘプタン 1 : 99 5 : 95 10 : 90 15 : 85 25 : 75 35 : 65、20 g シリカゲル、流速 20 mL / min) により精製し、表題化合物を得る。LC-MS: $t_R = 0.85 \text{ min}$ (条件 3)。

10

【0131】

1 - (4 - (ジフルオロメトキシ)ベンジル) - 1H - ピラゾール - 3 - アミン。EtOH (40 mL) 中の Fe (2.77 g、50.1 mmol) 及び 1 - (4 - (ジフルオロメトキシ)ベンジル) - 3 - ニトロ - 1H - ピラゾール (1.35 g、5.01 mmol)、及び飽和 NH_4Cl 水溶液 (5 mL) から、一般的手順 5 に従って製造。45 min 後に反応を完了し、粗製の表題化合物を得る。LC-MS: $t_R = 0.60 \text{ min}$ 、 $\text{MH}^+ = 240.09$ (条件 3)。

【0132】

3 - ニトロ - 1 - (4 - (トリフルオロメトキシ)ベンジル) - 1H - ピラゾール。アセトン (45 mL) 中の K_2CO_3 (4.47 g、32.3 mmol)、4 - トリフルオロメトキシベンジルクロリド (1.36 g、6.47 mmol)、5 - ニトロ - 1H - ピラゾール (731 mg、6.47 mmol) 及び Bu_4NBr (425 mg、1.29 mmol) から、一般的手順 4 に従って製造。rt にて 24 h 後に反応を完了する。粗製物を自動化 FC (Buechi、EtOAc / ヘプタン 1 : 99 5 : 95 10 : 90 15 : 85 25 : 75 35 : 65、20 g シリカゲル、流速 20 mL / min) により精製し、表題化合物を得る。LC-MS: $t_R = 0.90 \text{ min}$ (条件 3)。

20

【0133】

1 - (4 - (トリフルオロメトキシ)ベンジル) - 1H - ピラゾール - 3 - アミン。EtOH (40 mL) 中の Fe (2.25 g、40.7 mmol) 及び 3 - ニトロ - 1 - (4 - (トリフルオロメトキシ)ベンジル) - 1H - ピラゾール (1.17 g、4.07 mmol)、及び飽和 NH_4Cl 水溶液 (5 mL) から、一般的手順 5 に従って製造。75 min にて 20 h 後に反応を完了し、粗製の表題化合物を得る。LC-MS: $t_R = 0.67 \text{ min}$ 、 $\text{MH}^+ = 257.94$ (条件 3)。

30

【0134】

1 - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - 3 - ニトロ - 1H - ピラゾール。アセトン (45 mL) 中の K_2CO_3 (4.47 g、32.3 mmol)、4 - (クロロメチル) - 1, 2 - ジフルオロベンゼン (1.05 g、6.47 mmol)、5 - ニトロ - 1H - ピラゾール (731 mg、6.47 mmol) 及び Bu_4NBr (425 mg、1.29 mmol) から、一般的手順 4 に従って製造。rt にて 3 h 後に反応を完了する。粗製物を自動化 FC (Buechi、EtOAc / ヘプタン 1 : 99 5 : 95 10 : 90 15 : 85 25 : 75 35 : 65、20 g シリカゲル、流速 20 mL / min) により精製し、表題化合物を得る。LC-MS: $t_R = 0.83 \text{ min}$ (条件 3)。

40

【0135】

1 - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - 1H - ピラゾール - 3 - アミン。EtOH (40 mL) 中の Fe (2.73 g、49.3 mmol) 及び 1 - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - 3 - ニトロ - 1H - ピラゾール (1.18 g、4.93 mmol)、及び飽和 NH_4Cl 水溶液 (4 mL) から、一般的手順 5 に従って製造。75 min にて 5 日後に反応を完了し、粗製の表題化合物を得る。LC-MS: $t_R = 0.56 \text{ min}$ 、 $\text{MH}^+ = 210$

50

. 23 (条件3)。

【0136】

1 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)ベンジル) - 3 - ニトロ - 1H - ピラゾール。アセトン (45 mL) 中の K_2CO_3 (2.53 g、18.3 mmol)、4 - (ブromoメチル) - 2 - フルオロ - 1 - (トリフルオロメトキシ)ベンゼン (1.00 g、3.66 mmol)、5 - ニトロ - 1H - ピラゾール (414 mg、3.66 mmol) 及び Bu_4NBr (241 mg、0.733 mmol) から、一般的手順4に従って製造。rtにて5 h後に反応を完了する。粗製物を自動化FC (Buechi、EtOAc / ヘプタン 1 : 99 5 : 95 10 : 90 15 : 85 25 : 75 35 : 65、20 g シリカゲル、流速 20 mL / min) により精製し、表題化合物を得る。LC - MS : $t_R = 0.90$ min (条件3)。

10

【0137】

1 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)ベンジル) - 1H - ピラゾール - 3 - アミン。EtOH (40 mL) 中の Fe (1.70 g、30.8 mmol) 及び 1 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)ベンジル) - 3 - ニトロ - 1H - ピラゾール (940 mg、3.08 mmol)、及び飽和 NH_4Cl 水溶液 (4 mL) から、一般的手順5に従って製造。75 にて4 h後に反応を完了し、粗製の表題化合物を得る。LC - MS : $t_R = 0.69$ min、 $MH^+ = 276.13$ (条件3)。

【0138】

1 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)ベンジル) - 3 - ニトロ - 1H - ピラゾール。アセトン (45 mL) 中の K_2CO_3 (4.47 g、32.4 mmol)、4 - (クロロメチル) - 2 - フルオロ - 1 - (トリフルオロメチル)ベンゼン (1.38 g、6.47 mmol)、5 - ニトロ - 1H - ピラゾール (732 mg、6.47 mmol) 及び Bu_4NBr (426 mg、1.29 mmol) から、一般的手順4に従って製造。rtにて24 h後に反応を完了する。粗製物を自動化FC (Buechi、EtOAc / ヘプタン 1 : 99 5 : 95 10 : 90 15 : 85 25 : 75 35 : 65、20 g シリカゲル、流速 20 mL / min) により精製し、表題化合物を得る。LC - MS : $t_R = 0.89$ min (条件3)。

20

【0139】

1 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)ベンジル) - 1H - ピラゾール - 3 - アミン。EtOH (40 mL) 中の Fe (2.33 g、42.2 mmol) 及び 1 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)ベンジル) - 3 - ニトロ - 1H - ピラゾール (1.22 g、4.22 mmol)、及び飽和 NH_4Cl 水溶液 (4 mL) から、一般的手順5に従って製造。75 にて6 h後に反応を完了し、粗製の表題化合物を得る。LC - MS : $t_R = 0.67$ min、 $MH^+ = 260.11$ (条件3)。

30

【0140】

3 - ニトロ - 1 - (3, 4, 5 - トリフルオロベンジル) - 1H - ピラゾール。アセトン (45 mL) 中の K_2CO_3 (4.47 g、32.4 mmol)、3, 4, 5 - トリフルオロベンジルクロリド (1.17 g、6.47 mmol)、5 - ニトロ - 1H - ピラゾール (732 mg、6.47 mmol) 及び Bu_4NBr (426 mg、1.29 mmol) から、一般的手順4に従って製造。rtにて24 h後に反応を完了する。粗製物を自動化FC (Buechi、EtOAc / ヘプタン 1 : 99 5 : 95 10 : 90 15 : 85 25 : 75 35 : 65、20 g シリカゲル、流速 20 mL / min) により精製し、表題化合物を得る。LC - MS : $t_R = 0.85$ min (条件3)。

40

【0141】

1 - (3, 4, 5 - トリフルオロベンジル) - 1H - ピラゾール - 3 - アミン。EtOH (40 mL) 中の Fe (2.45 g、44.3 mmol) 及び 3 - ニトロ - 1 - (3, 4, 5 - トリフルオロベンジル) - 1H - ピラゾール (1.14 g、4.43 mmol)、及び飽和 NH_4Cl 水溶液 (4 mL) から、一般的手順5に従って製造。75 にて6 h後に反応を完了し、粗製の表題化合物を得る。LC - MS : $t_R = 0.60$ min、M

50

$H^+ = 228.16$ (条件3)。

【0142】

1 - (4 - フルオロ - 3 , 5 - ジメチルベンジル) - 3 - ニトロ - 1H - ピラゾール。
アセトン (45 mL) 中の K_2CO_3 (3.18 g, 23.0 mmol)、4 - フルオロ - 3 , 5 - ジメチルベンジルプロミド (1.00 g, 4.61 mmol)、5 - ニトロ - 1H - ピラゾール (521 mg, 4.61 mmol) 及び Bu_4NBr (303 mg, 0.921 mmol) から、一般的手順4に従って製造。rtにて30h後に反応を完了する。粗製物を自動化FC (Buechi、EtOAc / ヘプタン 1 : 99 5 : 95 10 : 90 15 : 85 25 : 75 35 : 65、20 g シリカゲル、流速 20 mL / min) により精製し、表題化合物を得る。LC - MS : $t_R = 0.90$ min (条件3)

10

【0143】

1 - (4 - フルオロ - 3 , 5 - ジメチルベンジル) - 1H - ピラゾール - 3 - アミン。
EtOH (40 mL) 中の Fe (2.44 g, 44.1 mmol) 及び 1 - (4 - フルオロ - 3 , 5 - ジメチルベンジル) - 3 - ニトロ - 1H - ピラゾール (1.10 g, 4.41 mmol)、及び飽和 NH_4Cl 水溶液 (4 mL) から、一般的手順5に従って製造。75 にて30h後に反応を完了し、粗製の表題化合物を得る。LC - MS : $t_R = 0.64$ min、 $MH^+ = 220.24$ (条件3)。

【0144】

1 - (4 - クロロ - 3 - フルオロベンジル) - 3 - ニトロ - 1H - ピラゾール。アセトン (11 mL) 中の K_2CO_3 (1.55 g, 11.2 mmol)、4 - クロロ - 3 - フルオロベンジルプロミド (500 mg, 2.24 mmol)、5 - ニトロ - 1H - ピラゾール (253 mg, 2.24 mmol) 及び Bu_4NBr (147 mg, 0.447 mmol) から、一般的手順4に従って製造。rtにて4h後に反応を完了する。粗製物を自動化FC (Buechi、EtOAc / ヘプタン 1 : 99 5 : 95 10 : 90 15 : 85 25 : 75 35 : 65、20 g シリカゲル、流速 20 mL / min) により精製し、表題化合物を得る。LC - MS : $t_R = 0.86$ min (条件2)。

20

【0145】

1 - (4 - クロロ - 3 - フルオロベンジル) - 1H - ピラゾール - 3 - アミン。EtOH (30 mL) 中の Fe (876 mg, 15.8 mmol) 及び 1 - (4 - クロロ - 3 - フルオロベンジル) - 3 - ニトロ - 1H - ピラゾール (405 mg, 1.58 mmol)、及び飽和 NH_4Cl 水溶液 (4 mL) から、一般的手順5に従って製造。75 にて18h後に反応を完了し、粗製の表題化合物を得る。LC - MS : $t_R = 0.61$ min、 $MH^+ = 226.13$ (条件3)。

30

【0146】

1 - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメトキシ)ベンジル) - 3 - ニトロ - 1H - ピラゾール。アセトン (11 mL) 中の K_2CO_3 (1.55 g, 11.2 mmol)、4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメトキシ)ベンジルプロミド (648 mg, 2.24 mmol)、5 - ニトロ - 1H - ピラゾール (253 mg, 2.24 mmol) 及び Bu_4NBr (147 mg, 0.447 mmol) から、一般的手順4に従って製造。Rtにて4h後に反応を完了する。粗製物を自動化FC (Buechi、EtOAc / ヘプタン 1 : 99 5 : 95 10 : 90 15 : 85 25 : 75 35 : 65、20 g シリカゲル、流速 20 mL / min) により精製し、表題化合物を得る。LC - MS : $t_R = 0.95$ min (条件2)。

40

【0147】

1 - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメトキシ)ベンジル) - 1H - ピラゾール - 3 - アミン。EtOH (30 mL) 中の Fe (1.01 g, 18.3 mmol) 及び 1 - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメトキシ)ベンジル) - 3 - ニトロ - 1H - ピラゾール (587 mg, 1.83 mmol)、及び飽和 NH_4Cl 水溶液 (4 mL) から、一般的手順5に従って製造。75 にて18h後に反応を完了し、粗製の表題化合物を得る。L

50

C - MS : $t_R = 0.73 \text{ min}$ 、 $MH^+ = 292.16$ (条件3)。

【0148】

1 - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジル) - 3 - ニトロ - 1H - ピラゾール。アセトン (11 mL) 中の K_2CO_3 (1.55 g、11.2 mmol)、4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチルベンジルプロミド (612 mg、2.24 mmol)、5 - ニトロ - 1H - ピラゾール (253 mg、2.24 mmol) 及び Bu_4NBr (147 mg、0.447 mmol) から、一般的手順4に従って製造。rtにて4h後に反応を完了する。粗製物を自動化FC (Buechi、EtOAc/ヘプタン 1:99 5:95 10:90 15:85 25:75 35:65、20gシリカゲル、流速 20 mL/min) により精製し、表題化合物を得る。LC - MS : $t_R = 0.92 \text{ min}$ (条件2)。

10

【0149】

1 - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジル) - 1H - ピラゾール - 3 - アミン。EtOH (30 mL) 中の Fe (1.24 g、22.4 mmol) 及び 1 - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジル) - 3 - ニトロ - 1H - ピラゾール (684 mg、2.24 mmol)、及び飽和 NH_4Cl 水溶液 (4 mL) から、一般的手順5に従って製造。75 にて18h後に反応を完了し、粗製の表題化合物を得る。LC - MS : $t_R = 0.71 \text{ min}$ 、 $MH^+ = 276.12$ (条件3)。

【0150】

1 - (3, 5 - ジフルオロ - 4 - メトキシベンジル) - 3 - ニトロ - 1H - ピラゾール。アセトン (11 mL) 中の K_2CO_3 (1.55 g、11.2 mmol)、3, 5 - ジフルオロ - 4 - メトキシベンジルプロミド (530 mg、2.24 mmol)、5 - ニトロ - 1H - ピラゾール (253 mg、2.24 mmol) 及び Bu_4NBr (147 mg、0.447 mmol) から、一般的手順4に従って製造。rtにて4h後に反応を完了する。粗製物を自動化FC (Buechi、EtOAc/ヘプタン 1:99 5:95 10:90 15:85 25:75 35:65、20gシリカゲル、流速 20 mL/min) により精製し、表題化合物を得る。LC - MS : $t_R = 0.83 \text{ min}$ (条件2)。

20

【0151】

1 - (3, 5 - ジフルオロ - 4 - メトキシベンジル) - 1H - ピラゾール - 3 - アミン。EtOH (30 mL) 中の Fe (980 mg、17.7 mmol) 及び 1 - (3, 5 - ジフルオロ - 4 - メトキシベンジル) - 3 - ニトロ - 1H - ピラゾール (477 mg、1.77 mmol)、及び飽和 NH_4Cl 水溶液 (4 mL) から、一般的手順5に従って製造。75 にて4h後に反応を完了し、粗製の表題化合物を得る。LC - MS : $t_R = 0.59 \text{ min}$ 、 $MH^+ = 240.11$ (条件3)。

30

【0152】

1 - (4 - メトキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジル) - 3 - ニトロ - 1H - ピラゾール。アセトン (11 mL) 中の K_2CO_3 (1.55 g、11.2 mmol)、4 - メトキシ - 3 - トリフルオロベンジルプロミド (530 mg、2.24 mmol)、5 - ニトロ - 1H - ピラゾール (253 mg、2.24 mmol) 及び Bu_4NBr (147 mg、0.447 mmol) から、一般的手順4に従って製造。rtにて17h後に反応を完了する。粗製物を自動化FC (Buechi、EtOAc/ヘプタン 1:99 5:95 10:90 15:85 25:75 35:65、20gシリカゲル、流速 20 mL/min) により精製し、表題化合物を得る。LC - MS : $t_R = 0.87 \text{ min}$ (条件2)。

40

【0153】

1 - (4 - メトキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジル) - 1H - ピラゾール - 3 - アミン。EtOH (30 mL) 中の Fe (947 mg、17.1 mmol) 及び 1 - (4 - メトキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジル) - 3 - ニトロ - 1H - ピラゾール (516 mg、1.71 mmol)、及び飽和 NH_4Cl 水溶液 (4 mL) から、一般的

50

手順5に従って製造。75にて1h後に反応を完了し、粗製の表題化合物を得る。LC-MS: $t_R = 0.66 \text{ min}$ 、 $MH^+ = 272.16$ (条件3)。

【0154】

1-(4-フルオロ-3-メチルベンジル)-3-ニトロ-1H-ピラゾール。アセトン(45mL)中の K_2CO_3 (3.51g、25.4mmol)、4-フルオロ-3-メチルベンジルプロミド(1.03g、5.08mmol)、5-ニトロ-1H-ピラゾール(574mg、5.08mmol)及び Bu_4NBr (334mg、1.02mmol)から、一般的手順4に従って製造。rtにて8h後に反応を完了する。粗製物を自動化FC(Buechi、EtOAc/ヘプタン 1:99 5:95 10:90 15:85 25:75 35:65、20gシリカゲル、流速20mL/min)により精製し、表題化合物を得る。LC-MS: $t_R = 0.86 \text{ min}$ (条件3)。

10

【0155】

1-(4-フルオロ-3-メチルベンジル)-1H-ピラゾール-3-アミン。EtOH(40mL)中のFe(2.45g、44.2mmol)及び1-(4-フルオロ-3-メチルベンジル)-3-ニトロ-1H-ピラゾール(1.04g、4.42mmol)、及び飽和 NH_4Cl 水溶液(4mL)から、一般的手順5に従って製造。75にて20h後に反応を完了し、粗製の表題化合物を得る。LC-MS: $t_R = 0.59 \text{ min}$ 、 $MH^+ = 206.27$ (条件3)。

【0156】

1-(3-クロロ-4-フルオロベンジル)-3-ニトロ-1H-ピラゾール。アセトン(45mL)中の K_2CO_3 (3.51g、25.4mmol)、3-クロロ-4-フルオロベンジルクロリド(909mg、5.08mmol)、5-ニトロ-1H-ピラゾール(574mg、5.08mmol)及び Bu_4NBr (334mg、1.02mmol)から、一般的手順4に従って製造。rtにて8h後に反応を完了する。粗製物を自動化FC(Buechi、EtOAc/ヘプタン 1:99 5:95 10:90 15:85 25:75 35:65、20gシリカゲル、流速20mL/min)により精製し、表題化合物を得る。LC-MS: $t_R = 0.86 \text{ min}$ (条件3)。

20

【0157】

1-(3-クロロ-4-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-アミン。EtOH(20mL)中のFe(433mg、7.82mmol)及び1-(3-クロロ-4-フルオロベンジル)-3-ニトロ-1H-ピラゾール(200mg、0.782mmol)、及び飽和 NH_4Cl 水溶液(2mL)から、一般的手順5に従って製造。75にて20h後に反応を完了し、粗製の表題化合物を得る。LC-MS: $t_R = 0.61 \text{ min}$ 、 $MH^+ = 226.12$ (条件3)。

30

【0158】

1-(3-フルオロ-4-メチルベンジル)-3-ニトロ-1H-ピラゾール。アセトン(45mL)中の K_2CO_3 (3.51g、25.4mmol)、3-フルオロ-4-メチルベンジルクロリド(805mg、5.08mmol)、5-ニトロ-1H-ピラゾール(574mg、5.08mmol)及び Bu_4NBr (334mg、1.02mmol)から、一般的手順4に従って製造。rtにて3h後に反応を完了する。粗製物を自動化FC(Buechi、EtOAc/ヘプタン 1:99 5:95 10:90 15:85 25:75 35:65、20gシリカゲル、流速20mL/min)により精製し、表題化合物を得る。LC-MS: $t_R = 0.86 \text{ min}$ (条件3)。

40

【0159】

1-(3-フルオロ-4-メチルベンジル)-1H-ピラゾール-3-アミン。EtOH(40mL)中のFe(2.21g、40.0mmol)及び1-(3-フルオロ-4-メチルベンジル)-3-ニトロ-1H-ピラゾール(940mg、4.00mmol)、及び飽和 NH_4Cl 水溶液(4mL)から、一般的手順5に従って製造。75にて2h後に反応を完了し、粗製の表題化合物を得る。LC-MS: $t_R = 0.59 \text{ min}$ 、 $MH^+ = 206.26$ (条件3)。

50

【0160】

6 - ((3 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) ニコチノニトリル。アセトン (45 mL) 中の K_2CO_3 (3.51 g、25.4 mmol)、6 - (プロモメチル) ニコチノニトリル (1000 mg、5.08 mmol)、5 - ニトロ - 1 H - ピラゾール (574 mg、5.08 mmol) 及び Bu_4NBr (334 mg、1.02 mmol) から、一般的手順 4 に従って製造。rt にて 3 日後に反応を完了する。粗製物を自動化 FC (Buechi、EtOAc / ヘプタン 1 : 99 5 : 95 10 : 90 15 : 85 25 : 75 35 : 65、20 g シリカゲル、流速 20 mL / min) により精製し、表題化合物を得る。LC - MS : $t_R = 0.67$ min (条件 3)。

【0161】

6 - ((3 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) ニコチノニトリル。EtOH (30 mL) 中の Fe (1.05 g、18.5 mmol) 及び 6 - ((3 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) ニコチノニトリル (425 mg、1.85 mmol)、及び飽和 NH_4Cl 水溶液 (3 mL) から、一般的手順 5 に従って製造。75 にて 1 h 後に反応を完了し、粗製の表題化合物を得る。LC - MS : $t_R = 0.40$ min、 $MH^+ = 200.28$ (条件 3)。

【0162】

5 - メトキシ - 2 - ((3 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) ピリジン。アセトン (45 mL) 中の K_2CO_3 (4.39 g、31.7 mmol)、2 - (クロロメチル) - 5 - メトキシピリジン (1000 mg、6.35 mmol)、5 - ニトロ - 1 H - ピラゾール (717 mg、6.35 mmol) 及び Bu_4NBr (417 mg、1.27 mmol) から、一般的手順 4 に従って製造。rt にて 3 日後に反応を完了する。粗製物を自動化 FC (Buechi、EtOAc / ヘプタン 1 : 99 5 : 95 10 : 90 15 : 85 25 : 75 35 : 65、20 g シリカゲル、流速 20 mL / min) により精製し、表題化合物を得る。LC - MS : $t_R = 0.66$ min (条件 3)。

【0163】

1 - ((5 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - アミン。EtOH (20 mL) 中の Fe (1.36 g、24.6 mmol) 及び 5 - メトキシ - 2 - ((3 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) ピリジン (575 mg、2.46 mmol)、及び飽和 NH_4Cl 水溶液 (3 mL) から、一般的手順 5 に従って製造。75 にて 18 h 後に反応を完了し、粗製の表題化合物を得る。LC - MS : $t_R = 0.38$ min、 $MH^+ = 205.28$ (条件 3)。

【0164】

下記の実施例を、適宜なカルボン酸及びアミノピラゾールから、一般的手順 1 及び 2 に従って製造した：

【0165】

10

20

30

【表 1】

実施例 番号	化合物名	LC-MS (t_R : MH^+ ; 条件)
1	N-[1-(4-クロロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(4-イソプロピルフェニル)-アセタミド	1. 42 min; 368. 16; 条件1
2	N-[1-(4-クロロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(4-ジメチルアミノフェニル)-アセタミド	1. 22 min; 369. 15; 条件1
3	2-(4-ジメチルアミノフェニル)-N-[1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	1. 13 min; 353. 18; 条件1
4	2-(6-ジメチルアミノピリジン-3-イル)-N-[1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	0. 53 min; 354. 18; 条件2
5	N-[1-(4-クロロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(6-ジメチルアミノピリジン-3-イル)-アセタミド	0. 57 min; 370. 11; 条件2
6	N-[1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(4-イソプロピルフェニル)-アセタミド	1. 33 min; 352. 18; 条件1
7	2-(4-イソプロピルフェニル)-N-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	0. 92 min; 364. 30; 条件3
8	2-(4-ジメチルアミノフェニル)-N-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	0. 62 min; 365. 25; 条件3
9	2-(4-イソプロピルフェニル)-N-[1-(4-メチルベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	0. 95 min; 348. 30; 条件3
10	2-(4-ジメチルアミノフェニル)-N-[1-(4-メチルベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	0. 65 min; 349. 30; 条件3
11	N-[1-(4-シアノベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(4-イソプロピルフェニル)-アセタミド	0. 90 min; 359. 26; 条件3
12	N-[1-(4-シアノベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(4-ジメチルアミノフェニル)-アセタミド	0. 59 min; 360. 31; 条件3
13	2-(6-ジメチルアミノピリジン-3-イル)-N-[1-(4-メチルベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	0. 64 min; 35 0. 26; 条件3
14	2-(6-ジメチルアミノピリジン-3-イル)-N-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	0. 61 min; 366. 32; 条件3
15	N-[1-(4-シアノベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(6-ジメチルアミノピリジン-3-イル)-アセタミド	0. 59 min; 361. 28; 条件3

10

20

30

40

【 0 1 6 6 】

【表2】

16	2-(4-ジメチルアミノフェニル)-N-[1-(4-エチルベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	0.69min; 363.19;条件3
17	2-(4-ジメチルアミノフェニル)-N-[1-(4-イソプロピルベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	0.72min; 377.16;条件3
18	N-[1-(4-tert-ブチルベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(4-ジメチルアミノフェニル)-アセタミド	0.75min; 391.21;条件3
19	N-[1-(4-ジフルオロメトキシベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(4-ジメチルアミノフェニル)-アセタミド	0.67min; 401.07;条件3
20	2-(4-ジメチルアミノフェニル)-N-[1-(4-トリフルオロメトキシベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	0.71min; 419.18;条件3
21	N-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(4-ジメチルアミノフェニル)-アセタミド	0.64min; 371.12;条件3
22	2-(4-ジメチルアミノフェニル)-N-[1-(4-フルオロ-3-トリフルオロメトキシベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	0.72min; 437.17;条件3
23	2-(4-ジメチルアミノフェニル)-N-[1-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチルベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	0.70min; 421.17;条件3
24	2-(4-ジメチルアミノフェニル)-N-[1-(3,4,5-トリフルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	0.66min; 389.10;条件3
25	2-(4-ジメチルアミノフェニル)-N-[1-(4-フルオロ-3,5-ジメチルベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	0.70min; 381.15;条件3
26	N-[1-(4-クロロ-3-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(4-ジメチルアミノフェニル)-アセタミド	0.67min; 387.04;条件3
27	N-[1-(4-クロロ-3-トリフルオロメチルベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(4-ジメチルアミノフェニル)-アセタミド	0.72min; 437.18;条件3
28	N-[1-(3,5-ジフルオロ-4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(4-ジメチルアミノフェニル)-アセタミド	0.65min; 401.08;条件3
29	2-(4-ジメチルアミノフェニル)-N-[1-(4-メトキシ-3-トリフルオロメチルベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	0.70min; 433.16;条件3
30	2-(4-ジメチルアミノフェニル)-N-[1-(4-フルオロ-3-メチルベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	0.66min; 367.1;条件3
31	N-[1-(3-クロロ-4-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(4-ジメチルアミノフェニル)-アセタミド	0.67min; 387.11;条件3

10

20

30

40

【表 3】

32	2-(4-ジメチルアミノフェニル)-N-[1-(3-フルオロ-4-メチルベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	0.66min; 367.13;条件3	
33	N-[1-(5-シアノピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(4-ジメチルアミノフェニル)-アセタミド	0.53min; 361.07;条件3	
34	N-[1-(4-クロロ-3-トリフルオロメトキシベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(4-ジメチルアミノフェニル)-アセタミド	0.74min; 453.17;条件3	10
35	2-(6-ジメチルアミノピリジン-3-イル)-N-[1-(4-エチルベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	0.68min; 364.18;条件3	
36	N-[1-(4-ジフルオロメトキシベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(6-ジメチルアミノピリジン-3-イル)-アセタミド	0.66min; 401.95;条件3	
37	2-(6-ジメチルアミノピリジン-3-イル)-N-[1-(4-トリフルオロメトキシベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	0.70min; 420.16;条件3	
38	2-(6-ジメチルアミノピリジン-3-イル)-N-[1-(3-フルオロ-4-メチルベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	0.66min; 368.13;条件3	20
39	2-(6-ジメチルアミノピリジン-3-イル)-N-[1-(4-フルオロ-3-メチルベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	0.65min; 368.13;条件3	
40	N-[1-(3-クロロ-4-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(6-ジメチルアミノピリジン-3-イル)-アセタミド	0.66min; 388.08;条件3	
41	2-(6-ジメチルアミノピリジン-3-イル)-N-[1-(3,4,5-トリフルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	0.65min; 390.09;条件3	
42	N-[1-(4-クロロ-3-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(6-ジメチルアミノピリジン-3-イル)-アセタミド	0.66min; 388.06;条件3	30
43	N-[1-(3,5-ジフルオロ-4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(6-ジメチルアミノピリジン-3-イル)-アセタミド	0.65min; 401.91;条件3	
44	2-(4-ジメチルアミノフェニル)-N-[1-(5-メトキシピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	0.51min; 366.12;条件3	
45	N-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-アセタミド	0.90min; 420.16;条件3	40
46	N-[1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-アセタミド	0.90min; 408.10;条件3	
47	N-[1-(4-シアノベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-アセタミド	0.88min; 415.15;条件3	

【0168】

2-(6-プロモピリジン-3-イル)酢酸。2-(6-プロモピリジン-3-イル)アセトニトリル(370mg、1.88mmol)を濃HCl水溶液(2.8mL)で希釈し、混合物を100にて90min攪拌した。混合物をrtに冷却し、減圧下で完全

に蒸発させた。水を添加する。混合物をろ過し、粗製の表題生成物を単離する。LC-MS: $t_R = 0.54 \text{ min}$ 、 $MH^+ = 214.96$ (条件3)。

【0169】

2-(6-プロモピリジン-3-イル)酢酸(286 mg、1.32 mmol)及び1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-アミン(253 mg、1.32 mmol)を出発物質として、一般的手順3に従い、2-(6-プロモピリジン-3-イル)-N-(1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル)アセタミドを製造した。LC-MS: $t_R = 0.80 \text{ min}$ 、 $MH^+ = 388.96$ (条件3)。

【0170】

実施例48、2-[6-(エチル-メチル-アミノ)-ピリジン-3-イル]-N-[1-(4-フルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド。2-(6-プロモピリジン-3-イル)-N-(1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル)アセタミド(50 mg、0.13 mmol)をトルエン(3.0 mL)に溶解し、溶液を100 に加熱する。Pd₂(dba)₃(2.4 mg、0.0026 mmol)、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジ-*i*-プロポキシ-1,1'-ビフェニル)[2-(2-アミノエチルフェニル)]パラジウム(II)、メチル-*t*-ブチルエーテル付加体(CAS 1028206-60-1、37 mg、0.051 mmol)、NaO^tBu(19 mg、0.19 mmol)及び、エチルメチルアミン(9.1 mg、0.15 mmol)をトルエン(1.0 mL)中に溶解した溶液を添加する。混合物を100 にて1.5 h 攪拌し、*rt* に冷却する。溶媒を減圧下で除去し、残渣をCH₃CN(1.0 mL)、水(2滴)及びEt₃N(2滴)と混合する。混合物をろ過し、ろ液をHPLCで精製して、実施例48を得る。LC-MS: $t_R = 0.64 \text{ min}$ 、 $MH^+ = 368.01$ (条件3)。

【0171】

エチル 2-(4-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)フェニル)アセテート。Xantphos(24 mg、0.041 mmol)、Pd(OAc)₂(7 mg、0.03 mmol)及びCs₂CO₃(670 mg、2.06 mmol)を、エチル 4-プロモフェニルアセテート(250 mg、1.03 mmol)をトルエン(8 mL)中に溶解したものに添加する。混合物を100 に速やかに加熱し、3,3-ジフルオロアゼチジン 塩酸塩(266 mg、2.06 mmol)を添加する。混合物を100 にて18 h 攪拌し、*rt* に冷却する。混合物をCelite(登録商標)を通してろ過し、減圧下で溶媒を除去する。粗製物を自動化FC(Buechi、EtOAc/ヘプタン 1:99 3:97 5:95 8:92 15:85、20 g シリカゲル、流速20 mL/min)により精製し、表題化合物を得る。LC-MS: $t_R = 0.89 \text{ min}$ 、 $MH^+ = 297.22$ (条件3)。

【0172】

2-(4-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)フェニル)酢酸。エチル 2-(4-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)フェニル)アセテート(115 mg、0.451 mmol)をEtOH(2 mL)及び2.5 M NaOH水溶液(2 mL)中に溶解した溶液を、*rt* にて18 h 攪拌する。溶媒を減圧下で部分的に除去し、残渣をCH₂Cl₂(50 mL)中に懸濁する。この混合物を、1 M HCl水溶液で洗浄し、相を分離する。有機層をMgSO₄上で乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で除去し、粗製の表題化合物を得る。LC-MS: $t_R = 0.72 \text{ min}$ 、 $MH^+ = 269.16$ (条件3)。

【0173】

エチル 2-(4-(アゼチジン-1-イル)フェニル)アセテート。

【0174】

Xantphos(48 mg、0.082 mmol)、Pd(OAc)₂(14 mg、0.062 mmol)及びCs₂CO₃(1.34 g、4.11 mmol)を、エチル 4-プロモフェニルアセテート(500 mg、2.06 mmol)をトルエン(8 mL)中

10

20

30

40

50

に溶解したものに添加する。混合物を100 に速やかに加熱し、アゼチジン 塩酸塩 (0.28 mL、4.11 mmol) を添加する。混合物を100 にて4 h 攪拌し、rt に冷却する。混合物を Celite (登録商標) を通してろ過し、減圧下で溶媒を除去する。粗製物を自動化 FC (Buechi、EtOAc / ヘプタン 1 : 99 3 : 97 5 : 95 8 : 92 15 : 85、20 g シリカゲル、流速 20 mL / min) により精製し、表題化合物を得る。LC-MS : $t_R = 0.60 \text{ min}$ 、 $MH^+ = 220.26$ (条件3)。

【0175】

2 - (4 - (アゼチジン - 1 - イル) フェニル) 酢酸。エチル 2 - (4 - (アゼチジン - 1 - イル) フェニル) アセテート (150 mg、0.684 mmol) を EtOH (1 mL) 及び 2.5 M NaOH 水溶液 (1 mL) 中に溶解した溶液を、rt にて18 h 攪拌する。溶媒を減圧下で部分的に除去し、残渣を CH_2Cl_2 (50 mL) 中に懸濁する。この混合物を、1 M HCl 水溶液で洗浄し、相を分離する。有機層を $MgSO_4$ 上で乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で除去し、粗製の表題化合物を得る。LC-MS : $t_R = 0.40 \text{ min}$ (条件3)。

【0176】

2 - フルオロ - 4 - ((3 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) ベンゾニトリル。アセトン (40 mL) 中の K_2CO_3 (3.23 g、23.4 mmol)、4 - シアノ - 3 - フルオロベンジルプロミド (1000 mg、4.67 mmol)、5 - ニトロ - 1 H - ピラゾール (528 mg、4.67 mmol) 及び Bu_4NBr (301 mg、0.934 mmol) から、一般的手順4に従って製造。rt にて20 h 後に反応を完了する。粗製物を自動化 FC (Buechi、EtOAc / ヘプタン 1 : 99 5 : 95 10 : 90 15 : 85 25 : 75 35 : 65、20 g シリカゲル、流速 20 mL / min) により精製し、表題化合物を得る。LC-MS : $t_R = 0.79 \text{ min}$ (条件3)。

【0177】

4 - ((3 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) - 2 - フルオロベンゾニトリル。EtOH (40 mL) 中の Fe (2.00 g、36.1 mmol) 及び 2 - フルオロ - 4 - ((3 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) ベンゾニトリル (890 mg、3.61 mmol)、及び飽和 NH_4Cl 水溶液 (8 mL) から、一般的手順5に従って製造。75 にて1 h 後に反応を完了し、粗製の表題化合物を得る。LC-MS : $t_R = 0.55 \text{ min}$ 、 $MH^+ = 217.24$ (条件3)。

【0178】

2 - (6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) ピリジン - 3 - イル) 酢酸。2 - クロロピリジン - 5 - 酢酸 (343 mg、2.00 mmol) を、NaH (オイル中 65%、400 mg、約 10 mmol) をトリフルオロエタノール (4 mL) に溶解したものに加える。混合物をマイクロ波オーブン中で160 にて7 h 攪拌し、rt に冷却する。混合物を水で希釈し、pH を3に調整する。溶媒を減圧下で除き、残渣を高真空下で乾燥して、粗製の表題生成物を得る。LC-MS : $t_R = 0.62 \text{ min}$ 、 $MH^+ = 236.18$ (条件2)。

【0179】

(S) - エチル 2 - (4 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) フェニル) アセテート。Xantphos (29 mg、0.049 mmol)、 $Pd(OAc)_2$ (9 mg、0.04 mmol) 及び Cs_2CO_3 (1.20 g、3.7 mmol) を、エチル 4 - ブロモフェニルアセテート (300 mg、1.23 mmol) をトルエン (10 mL) 中に溶解したものに、rt にて添加する。混合物を100 に速やかに加熱し、(S) - 3 - フルオロピロリジン (310 mg、2.47 mmol) を添加する。混合物を100 にて3 h 攪拌し、rt に冷却する。混合物を Celite (登録商標) を通してろ過し、減圧下で溶媒を除去する。残渣を自動化 FC (Buechi、EtOAc / ヘプタン 1 : 99 3 : 97 5 : 95 8 : 92 15 : 85、20 g シリカゲル、流速 16 m

10

20

30

40

50

L/min)により精製し、表題化合物を得る。LC-MS: $t_R = 0.88 \text{ min}$ 、 $MH^+ = 252.14$ (条件3)。

【0180】

(S)-2-(4-(3-フルオロピロリジン-1-イル)フェニル)酢酸。(S)-エチル 2-(4-(3-フルオロピロリジン-1-イル)フェニル)アセテート(76 mg、0.302 mmol)をEtOH(2.0 mL)及び1M NaOH水溶液(1.0 mL)中に混合したものを、rtにて2 h 攪拌する。溶媒を減圧下で除去し、残渣をCH₂Cl₂で希釈する。混合物を0 に冷却し、1M HCl水溶液を添加してpH3とする。相をSeparator(登録商標)(BiotaGe)中で分離し、粗製の表題生成物を得る。LC-MS: $t_R = 0.70 \text{ min}$ 、 $MH^+ = 224.22$ (条件3)。

10

【0181】

エチル 2-(4-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)フェニル)アセテート。Xantphos(29 mg、0.049 mmol)、Pd(OAc)₂(9 mg、0.04 mmol)及びCs₂CO₃(1.20 g、3.70 mmol)を、エチル 4-ブロモフェニルアセテート(300 mg、1.23 mmol)をトルエン(10 mL)中に溶解したものに、rtにて添加する。混合物を100 に速やかに加熱し、3-フルオロアゼチジン塩酸塩(275 mg、2.47 mmol)を添加する。混合物を100 にて24 h 攪拌し、rtに冷却する。混合物をCeliteを通してろ過し、減圧下で溶媒を除去する。残渣を自動化FC(Buechi、EtOAc/ヘプタン 1:99 3:97 5:95 8:92 15:85、20 gシリカゲル、流速16 mL/min)により精製し、表題化合物を得る。LC-MS: $t_R = 0.84 \text{ min}$ 、 $MH^+ = 238.14$ (条件3)。

20

【0182】

2-(4-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)フェニル)酢酸。エチル 2-(4-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)フェニル)アセテート(130 mg、0.548 mmol)をEtOH(2.0 mL)及び1M NaOH水溶液(1.0 mL)中に混合したものを、rtにて2 h 攪拌する。溶媒を減圧下で除去し、残渣をCH₂Cl₂で希釈する。混合物を0 に冷却し、1M HCl水溶液を添加してpH3とする。相をSeparator(登録商標)(BiotaGe)中で分離し、粗製の表題生成物を得る。LC-MS: $t_R = 0.64 \text{ min}$ 、 $MH^+ = 210.32$ (条件3)。

30

【0183】

メチル 2-(4-(ビニルオキシ)フェニル)アセテート。メチル-4-ヒドロキシフェニルアセテート(1.66 g、10 mmol)、酢酸ビニル(1.84 mL、20.0 mmol)、クロロ(1,5-シクロオクタジエン)イリジウム(I)二量体(133 mg、0.20 mmol)及びNa₂CO₃(636 mg、6.00 mmol)をトルエン(10 mL)中に混合したものを、100 にて2.5 h 攪拌する。次いで、水を添加し、混合物をEtOAcで抽出する。有機層を合わせたものを塩水(brine)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮する。自動化FC(BiotaGe、50 gシリカゲル、EtOAc/ヘプタン 1:9 4:6、50 mL/min)により精製し、表題化合物を得る。LC-MS: $t_R = 0.83 \text{ min}$ (条件3)。

40

【0184】

メチル 2-(4-シクロプロポキシフェニル)アセテート。-5 にて、Et₂Zn(ヘキサン中1.0M、4.8 mL、4.8 mmol)を、メチル 2-(4-(ビニルオキシ)フェニル)アセテート(384 mg、2.00 mmol)及びCH₂ClI(0.525 mL、7.20 mmol)をCH₂Cl₂(15.2 mL)に溶解したものに加える。混合物を、-5 から0 の間で4 h 攪拌し、飽和NH₄Cl水溶液でクエンチする。混合物をEtOAcで抽出する。有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧下で溶媒を除去する。粗製物を自動化FC(BiotaGe、25 gシリカゲル、EtOAc/ヘプタン 1:19 4:6、25 mL/min)により精製し、表題化合物を得る。LC-MS: $t_R = 0.84 \text{ min}$ (条件3)。

50

【0185】

2 - (4 - シクロプロポキシフェニル) 酢酸。メチル 2 - (4 - シクロプロポキシフェニル) アセテート (364 mg、1.76 mmol) 及び LiOH · H₂O (111 mg、2.65 mmol) を THF / MeOH / H₂O (3 : 1 : 1) (10 mL) 中に溶解したものを、0 °C にて 3 h 攪拌する。混合物を 1 M HCl 水溶液で pH 3 に酸性化し、EtOAc で抽出する。有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過する。溶媒を減圧下で除いて、粗製の表題化合物を得る。LC - MS : t_R = 0.71 min (条件 3)。

【0186】

エチル 2 - (4 - (3, 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) フェニル) アセテート。Xantphos (29 mg、0.049 mmol)、Pd(OAc)₂ (9 mg、0.04 mmol) 及び Cs₂CO₃ (1.20 g、3.70 mmol) を、エチル 4 - プロモフェニルアセテート (300 mg、1.23 mmol) をトルエン (10 mL) 中に溶解したものに、rt にて添加する。混合物を 100 °C に速やかに加熱し、3, 3 - ジフルオロピロリジン (354 mg、2.47 mmol) を添加する。混合物を 100 °C にて 48 h 攪拌し、rt に冷却する。混合物を Celite (登録商標) を通してろ過し、減圧下で溶媒を除去する。残渣を自動化 FC (Buechi、EtOAc / ヘプタン 1 : 99 3 : 97 5 : 95 8 : 92 15 : 85、20 g シリカゲル、流速 16 mL / min) により精製し、表題化合物を得る。LC - MS : t_R = 0.92 min、MH⁺ = 270.20 (条件 3)。

【0187】

2 - (4 - (3, 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) フェニル) 酢酸。エチル 2 - (4 - (3, 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) フェニル) アセテート (68 mg、0.25 mmol) を EtOH (2.0 mL) 及び 1 M NaOH 水溶液 (1.0 mL) 中に混合したものを、rt にて 1 h 攪拌する。溶媒を減圧下で除去し、残渣を CH₂Cl₂ で希釈する。混合物を 0 °C に冷却し、1 M HCl 水溶液を添加して pH 3 とする。相を Separator (登録商標) (Biotope) 中で分離し、粗製の表題生成物を得る。LC - MS : t_R = 0.77 min、MH⁺ = 241.92 (条件 3)。

【0188】

(R) - エチル 2 - (4 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) フェニル) アセテート。Xantphos (29 mg、0.049 mmol)、Pd(OAc)₂ (9 mg、0.04 mmol) 及び Cs₂CO₃ (1.20 g、3.70 mmol) を、エチル 4 - プロモフェニルアセテート (300 mg、1.23 mmol) をトルエン (10 mL) 中に溶解したものに、rt にて添加する。混合物を 100 °C に速やかに加熱し、(R) - 3 - フルオロピロリジン (310 mg、2.47 mmol) を添加する。混合物を 100 °C にて 18 h 攪拌し、rt に冷却する。混合物を Celite (登録商標) を通してろ過し、減圧下で溶媒を除去する。残渣を自動化 FC (Buechi、EtOAc / ヘプタン 1 : 99 3 : 97 5 : 95 8 : 92 15 : 85、20 g シリカゲル、流速 16 mL / min) により精製し、表題化合物を得る。LC - MS : t_R = 0.88 min、MH⁺ = 252.18 (条件 3)。

【0189】

(R) - 2 - (4 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) フェニル) 酢酸。(R) - エチル 2 - (4 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) フェニル) アセテート (250 mg、1.00 mmol) を EtOH (2.0 mL) 及び 1 M NaOH 水溶液 (1.0 mL) 中に混合したものを、rt にて 2 h 攪拌する。溶媒を減圧下で除去し、残渣を CH₂Cl₂ で希釈する。混合物を 0 °C に冷却し、1 M HCl 水溶液を添加して pH 3 とする。相を Separator (登録商標) (Biotope) 中で分離し、粗製の表題生成物を得る。LC - MS : t_R = 0.70 min、MH⁺ = 224.25 (条件 3)。

【0190】

下記の実施例を、適宜なカルボン酸及びアミノピラゾールから、一般的手順 3 に従って

10

20

30

40

50

製造した：

【0191】

【表4】

実施例 番号	化合物名	LC-MS (t_R ; MH^+ ; 条件)
49	2-[4-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-フェニル]-N-[1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	0.88min; 401.05; 条件3
50	N-[1-(4-シアノベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-フェニル]-アセタミド	0.86min; 408.16; 条件3
51	2-[4-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-フェニル]-N-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	0.88min; 413.18; 条件3
52	2-[4-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-フェニル]-N-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	0.90min; 419.17; 条件3
53	2-(4-アゼチジン-1-イル-フェニル)-N-[1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	0.67min; 365.15; 条件3
54	2-(4-アゼチジン-1-イル-フェニル)-N-[1-(4-シアノベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	0.64min; 372.12; 条件3
55	2-(4-アゼチジン-1-イル-フェニル)-N-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	0.67min; 377.05; 条件3
56	N-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(6-ジメチルアミノピリジン-3-イル)-アセタミド	0.63min; 372.09; 条件3
57	N-[1-(4-シアノ-3-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(4-ジメチルアミノ-フェニル)-アセタミド	0.62min; 378.11; 条件3
58	N-[1-(4-シアノ-3-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(6-ジメチルアミノピリジン-3-イル)-アセタミド	0.61min; 379.07; 条件3
59	N-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-ピリジン-3-イル]-アセタミド	0.81min; 427.09; 条件2
60	2-(4-アゼチジン-1-イル-フェニル)-N-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	0.69min; 383.07; 条件3
61	N-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(S)-3-フルオロピロリジン-1-イル]-フェニル]-アセタミド	0.89min; 415.16; 条件3
62	N-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)-フェニル]-アセタミド	0.86min; 401.03; 条件3

【0192】

10

20

30

40

【表5】

63	2-(4-シクロプロポキシフェニル)-N-[1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	0.79min; 366.31;条件2
64	N-[1-(4-シアノベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(4-シクロプロポキシフェニル)-アセタミド	0.75min; 373.34;条件2
65	2-(4-シクロプロポキシフェニル)-N-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	0.78min; 378.35;条件2
66	2-(4-シクロプロポキシフェニル)-N-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	0.81min; 384.32;条件2
67	N-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)-フェニル]-アセタミド	0.92min; 433.06;条件3
68	N-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]-フェニル]-アセタミド	0.89min; 415.16;条件3
69	N-[1-(4-シアノベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]-フェニル]-アセタミド	0.85min; 404.16;条件3
70	N-[1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]-フェニル]-アセタミド	0.88min; 397.12;条件3
71	N-[1-(5-シアノピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(4-イソプロピルフェニル)-アセタミド	0.83min; 360.04;条件2
72	N-[1-(4-シアノベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)-フェニル]-アセタミド	0.82min; 389.86;条件3
73	2-[4-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)-フェニル]-N-[1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	0.85min; 383.13;条件3
74	N-[1-(4-シアノベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(S)-3-フルオロピロリジン-1-イル]-フェニル]-アセタミド	0.86min; 403.98;条件3
75	N-[1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(S)-3-フルオロピロリジン-1-イル]-フェニル]-アセタミド	0.88min; 397.26;条件3
76	N-[1-(4-シアノベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)-フェニル]-アセタミド	0.89min; 421.99;条件3
77	2-[4-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)-フェニル]-N-[1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	0.91min; 414.84;条件3

【0193】

2-(4-シクロプロピルフェニル)アセチルクロリド。2-(4-シクロプロピルフェニル)酢酸 (Reger, T. S.; Yang, Z. - Q.; Schlegel, K. - A. S.; Shu, Y.; Mattern, C.; Cube, R.; Rittle, K. E.; McGaughey, G. B.; Hartman, G. D.; T., Cuyue

10

20

30

40

50

ら、Bioorg. Med. Chem. Lett., 2011, 21, 1692; 260 mg、1.48 mmol) 及び塩化オキサリル(0.192 mL、2.21 mmol) から、一般的手順1に従って製造し、粗製の表題化合物を得る。

【0194】

実施例78: N-[1-(5-シアノ-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(4-シクロプロピル-フェニル)-アセタミド。2-(4-シクロプロピルフェニル)アセチルクロリド(41 mg、0.21 mmol) 及び6-(3-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ニコチノニトリル(35 mg、0.18 mmol) から、一般的手順2に従って製造。17 h後に反応を完了する。HPLCにより精製し、実施例78を得る。LC-MS: $t_R = 0.79 \text{ min}$ 、 $MH^+ = 358.07$ (条件3)。

10

【0195】

2-(6-クロロピリジン-3-イル)-N-(1-(3,4-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル)アセタミド。DMF(5 mL)中の2-(6-クロロピリジン-3-イル)酢酸(257 mg、1.50 mmol)、1-(3,4-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-アミン(314 mg、1.50 mmol)、HATU(856 mg、2.25 mmol) 及びDIPEA(1.28 mL、7.50 mmol) から、一般的手順3に従って製造。1 h後に反応を完了する。混合物をEtOAc及び飽和NaHCO₃水溶液の間で分画する。有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、ろ過し、そして蒸発させる。粗製物を自動化FC(Biotage, CH₂Cl₂/MeOH中0.5% Et₃N、50 gシリカゲル)で精製する。さらにHPLCにより精製し、表題化合物を得る。LC-MS: $t_R = 0.70 \text{ min}$ 、 $MH^+ = 363.07$ (条件4)。

20

【0196】

実施例79: 2-(6-シクロプロピル-ピリジン-3-イル)-N-[1-(3,4-ジフルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド。2-(6-クロロピリジン-3-イル)-N-(1-(3,4-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル)アセタミド(100 mg、0.273 mmol)、シクロプロピルボロン酸(117 mg、1.36 mmol)、PEPPSI-IPr(27.9 mg、0.0409 mmol) 及びK₃PO₄(290 mg、1.36 mmol)の混合物をトルエン(3.4 mL)中に製造する。混合物を3回アルゴンでパーズし、充填する。次いで、混合物を100 にて一晚攪拌する。混合物をろ過し、そして蒸発させる。残渣をHPLCで直接精製して、実施例79を得る。LC-MS: $t_R = 0.54 \text{ min}$ 、 $MH^+ = 369.07$ (条件4)。

30

【0197】

N-(1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(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)フェニル)アセタミド。1-(4-フルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イルアミン(300 mg、1.57 mmol)をDMF(3.00 mL)に溶解する。2-(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)フェニル)酢酸(411 mg、1.57 mmol)、EDC HCl(361 mg、1.88 mmol)、HOBT(256 mg、1.88 mmol) 及びDIPEA(1.05 mL、6.12 mmol)連続的に加える。混合物をrtにて3 h攪拌し、減圧下で溶媒を除去する。粗製物を自動化FC(CombiFlash RF200、カラム 20 gシリカゲル、流速35 mL/min、EtOAc/ヘプタン 0:100 5:95 10:90)により精製し、表題生成物を得る。LC-MS: $t_R = 0.94 \text{ min}$ 、 $MH^+ = 436.18$ (条件2)。

40

【0198】

実施例80: N-[1-(4-フルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(3-メチル-ピラジン-2-イル)-フェニル]-アセタミド。N-(1

50

- (4 - フルオロベンジル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - (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)フェニル)アセタミド (90 mg、0.207 mmol) をジオキサン (0.55 mL) に溶解する。2 - クロロ - 3 - メチルピラジン (31.9 mg、0.248 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (1.45 mg、0.00517 mmol)、Pd₂(dba)₃ (1.89 mg、0.00207 mmol) 及び 1.7 M リン酸カリウム水溶液 (0.28 mL、0.48 mmol) を添加する。得られた混合物を 10 min 脱気し、150 にて 30 min マイクロ波オーブン中で加熱する。混合物を rt に冷却する。EtOAc を添加し、混合物を塩水で洗浄する。有機層を MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で溶媒を除去する。粗製物を HPLC により精製し、実施例 80 を得る。LC - MS : t_R = 0.74 min、MH⁺ = 401.97 (条件 2)。

10

【0199】

実施例 81 : N - [1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - ピラジン - 2 - イル - フェニル) - アセタミド。N - (1 - (4 - フルオロベンジル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - (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)フェニル)アセタミド (90 mg、0.207 mmol) をジオキサン (0.55 mL) に溶解する。2 - クロロピラジン (23.7 mg、0.248 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (1.45 mg、0.00517 mmol)、Pd₂(dba)₃ (1.89 mg、0.00207 mmol) 及び 1.7 M リン酸カリウム水溶液 (0.28 mL、0.48 mmol) を添加する。得られた混合物を 10 min 脱気し、150 にて 30 min マイクロ波オーブン中で加熱する。混合物を rt に冷却する。EtOAc を添加し、混合物を塩水で洗浄する。有機層を MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で溶媒を除去する。粗製物を HPLC により精製し、実施例 81 を得る。LC - MS : t_R = 0.76 min、MH⁺ = 387.87 (条件 2)。

20

【0200】

実施例 82 : N - [1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - ピリジン - 2 - イル - フェニル) - アセタミド。N - (1 - (4 - フルオロベンジル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - (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)フェニル)アセタミド (90 mg、0.207 mmol) をジオキサン (0.55 mL) に溶解する。2 - クロロピリジン (23.5 mg、0.248 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (1.45 mg、0.00517 mmol)、Pd₂(dba)₃ (1.89 mg、0.00207 mmol) 及び 1.7 M リン酸カリウム水溶液 (0.28 mL、0.48 mmol) を添加する。得られた混合物を 10 min 脱気し、150 にて 30 min マイクロ波オーブン中で加熱する。混合物を rt に冷却する。EtOAc を添加し、混合物を塩水で洗浄する。有機層を MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で溶媒を除去する。粗製物を HPLC により精製し、実施例 82 を得る。LC - MS : t_R = 0.60 min、MH⁺ = 386.86 (条件 2)。

30

【0201】

実施例 83 : N - [1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - ピリジン - 3 - イル - フェニル) - アセタミド。N - (1 - (4 - フルオロベンジル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - (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)フェニル)アセタミド (90 mg、0.207 mmol) をジオキサン (0.55 mL) に溶解する。3 - クロロピリジン (23.5 mg、0.248 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (1.45 mg、0.00517 mmol)、Pd₂(dba)₃ (1.89 mg、0.00207 mmol) 及び 1.7 M リン酸カリウム水溶液 (0.28 mL、0.48 mmol) を添加する。得られた混合物を 10 min 脱気し、150 にて 30 min マイクロ波オーブン中で加熱する。混合物を rt に冷却する。EtOAc を添加し、混合物を塩水で洗浄する。有機

40

50

層をMgSO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧下で溶媒を除去する。粗製物をHPLCにより精製し、実施例83を得る。LC-MS: t_R = 0.58 min、MH⁺ = 386.92 (条件2)。

【0202】

実施例84: N-[1-(4-フルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(4-ピリジン-4-イル-フェニル)-アセタミド。N-(1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(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)フェニル)アセタミド(90 mg、0.207 mmol)をジオキサン(0.55 mL)に溶解する。4-クロロピリジン(23.5 mg、0.248 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン(1.45 mg、0.00517 mmol)、Pd₂(dba)₃(1.89 mg、0.00207 mmol)及び1.7 M リン酸カリウム水溶液(0.28 mL、0.48 mmol)を添加する。得られた混合物を10 min脱気し、150 °Cにて30 minマイクロ波オーブン中で加熱する。混合物をrtに冷却する。EtOAcを添加し、混合物を塩水で洗浄する。有機層をMgSO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧下で溶媒を除去する。粗製物をHPLCにより精製し、実施例84を得る。LC-MS: t_R = 0.57 min、MH⁺ = 386.92 (条件2)。

10

【0203】

実施例85: N-[1-(4-フルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(4-ピリミジン-2-イル-フェニル)-アセタミド。N-(1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(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)フェニル)アセタミド(90 mg、0.207 mmol)をジオキサン(0.55 mL)に溶解する。2-クロロピリミジン(23.7 mg、0.248 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン(1.45 mg、0.00517 mmol)、Pd₂(dba)₃(1.89 mg、0.00207 mmol)及び1.7 M リン酸カリウム水溶液(0.28 mL、0.48 mmol)を添加する。得られた混合物を10 min脱気し、150 °Cにて30 minマイクロ波オーブン中で加熱する。混合物をrtに冷却する。EtOAcを添加し、混合物を塩水で洗浄する。有機層をMgSO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧下で溶媒を除去する。粗製物をHPLCにより精製し、実施例85を得る。LC-MS: t_R = 0.71 min、MH⁺ = 387.87 (条件2)。

20

30

【0204】

実施例86: N-[1-(4-フルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(4-ピリミジン-5-イル-フェニル)-アセタミド。N-(1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(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)フェニル)アセタミド(90 mg、0.207 mmol)をジオキサン(0.55 mL)に溶解する。5-プロモピリミジン(32.9 mg、0.248 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン(1.45 mg、0.00517 mmol)、Pd₂(dba)₃(1.89 mg、0.00207 mmol)及び1.7 M リン酸カリウム水溶液(0.28 mL、0.48 mmol)を添加する。得られた混合物を10 min脱気し、150 °Cにて30 minマイクロ波オーブン中で加熱する。混合物をrtに冷却する。EtOAcを添加し、混合物を塩水で洗浄する。有機層をMgSO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧下で溶媒を除去する。粗製物をHPLCにより精製し、実施例86を得る。LC-MS: t_R = 0.71 min、MH⁺ = 387.94 (条件2)。

40

【0205】

実施例87: N-[1-(4-フルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(4-ピリミジン-4-イル-フェニル)-アセタミド。N-(1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(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)フェニル)アセタミド(90 mg、0

50

207 mmol) をジオキサン (0.55 mL) に溶解する。4-クロロピリミジン (23.7 mg、0.248 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (1.45 mg、0.00517 mmol)、Pd₂(dba)₃ (1.89 mg、0.00207 mmol) 及び 1.7 M リン酸カリウム水溶液 (0.28 mL、0.48 mmol) を添加する。得られた混合物を 10 min 脱気し、150 °C にて 30 min マイクロ波オーブン中で加熱する。混合物を rt に冷却する。EtOAc を添加し、混合物を塩水で洗浄する。有機層を MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で溶媒を除去する。粗製物を HPLC により精製し、実施例 87 を得る。LC-MS: t_R = 0.72 min、MH⁺ = 387.96 (条件 2)。

【0206】

実施例 88: N-[1-(3,4-ジフルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(6-イソプロピル-ピリジン-3-イル)-アセタミド。2-(6-クロロピリジン-3-イル)-N-(1-(3,4-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル)アセタミド (95.6 mg、0.261 mmol)、鉄(III)アセチルアセトナート (5 mg、0.0142 mmol)、1-メチル-2-ピロリドン (0.174 mL) をトルエン (0.9 mL) 及び THF (0.9 mL) 中に混合したものを、Ar 下、5 min 攪拌する。rt にて、ⁱPrMgCl (THF 中 2 M、0.52 mL、1.04 mmol) を滴下して加える。混合物をさらに 1 h 攪拌する。ⁱPrMgCl (THF 中 2 M、0.26 mL、0.52 mmol) を再び添加し、混合物を 40 min 攪拌する。ⁱPrMgCl (THF 中 2 M、0.26 mL、0.52 mmol) を再び添加し、混合物を一晩攪拌する。混合物を 1 M HCl 水溶液でクエンチし、pH を 8 に調整する。水層を EtOAc (3x) で抽出する。有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で蒸発させる。粗製物を HPLC により精製し、表題化合物を得る。LC-MS: t_R = 0.56 min、MH⁺ = 371.13; 条件 4。

【0207】

下記の実施例を、適宜なカルボン酸及びアミノピラゾールから、一般的手順 3 に従って製造した:

【0208】

【表 6】

実施例番号	化合物名	LC-MS (t _R :MH ⁺ ;条件)
89	N-[1-(5-シアノ-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(R)-3-フルオロ-ピロリジン-1-イル]-フェニル]-アセタミド	0.80 min; 404.92; 条件 3
90	N-[1-(5-シアノ-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(S)-3-フルオロ-ピロリジン-1-イル]-フェニル]-アセタミド	0.80 min; 404.92; 条件 3
91	N-[1-(5-シアノ-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(3,3-ジフルオロ-ピロリジン-1-イル)-フェニル]-アセタミド	0.84 min; 422.91; 条件 3

【0209】

実施例 92: N-[1-(4-フルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(5-メチル-ピリミジン-4-イル)-フェニル]-アセタミド。N-(1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(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)フェニル)アセタミド (90 mg、0.207 mmol) をジオキサン (0.55 mL) に溶解する。4-クロロ-5-メチルピリミジン (31.7 mg、0.248 mmol)、トリシクロヘキシ

ルホスフィン (1.45 mg、0.00517 mmol)、Pd₂(dba)₃ (1.89 mg、0.00207 mmol) 及び 1.7 M リン酸カリウム水溶液 (0.28 mL、0.48 mmol) を添加する。得られた混合物を 10 min 脱気し、150 °C にて 30 min マイクロ波オーブン中で加熱する。混合物を rt に冷却する。EtOAc を添加し、混合物を塩水で洗浄する。有機層を MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で溶媒を除去する。粗製物を HPLC により精製し、実施例 92 を得る。LC-MS: t_R = 0.79 min、MH⁺ = 401.98 (条件 2)。

【0210】

メチル 5 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) ピコリネート。0 °C にて、tert - ブチルジメチルシリルクロリド (2.71 g、18.0 mmol) を、メチル 5 - ヒドロキシピリジン - 2 - カルボキシレート (2.30 g、15.0 mmol) 及び イミダゾール (1.53 g、22.5 mmol) を DMF (30 mL) に溶解した溶液に加える。混合物を rt まで温まるようにし、一晩攪拌する。イミダゾール (11.3 mmol) 及び TBDMS - Cl (9.00 mmol) をさらに添加し、混合物を rt にて 2 h 攪拌する。混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液でクエンチし、EtOAc で抽出する。有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で溶媒を除去する。粗製物を FC (EtOAc / ヘプタン 10 : 90 60 : 40) により精製し、表題化合物を得る。LC-MS: t_R = 0.96 min、MH⁺ = 268.34 (条件 3)。

【0211】

(5 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) メタノール。0 °C にて、DIBAL (トルエン中の 20 wt % 溶液、1.2 M、28.6 mL、34.1 mmol) を、メチル 5 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) ピコリネート (3.65 g、13.6 mmol) を CH₂Cl₂ (68 mL) 中に溶解したものにゆっくりと添加する。混合物を 0 °C にて 2 h 攪拌する。DIBAL (11.4 mL) をさらに添加し、混合物を 0 °C にてさらに 1 時間攪拌する。DIBAL (5.7 mL) をさらに添加し、混合物を 0 °C にてさらに 1 時間攪拌する。水 (2.24 mL)、次いで、15 % NaOH 水溶液 (2.24 mL) 及び水 (5.6 mL) をいくつかの THF とともに添加し、混合物を rt にて 30 min 攪拌する。MgSO₄ を添加し、混合物を 20 min 攪拌し、ろ過し、ろ液を減圧下で濃縮し、粗製の表題生成物を得る。LC-MS: t_R = 0.68 min、MH⁺ = 240.35 (条件 3)。

【0212】

(5 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) メチルメタンスルホネート。0 °C にて、Et₃N (0.835 mL、6.00 mmol) 及びメタンスルフォニルクロリド (0.341 mL、4.40 mmol) を、(5 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) メタノール (958 mg、4.00 mmol) を CH₂Cl₂ (20 mL) 中に溶解したものに添加する。混合物を 0 °C にて 20 min 攪拌する。飽和 NaHCO₃ 水溶液を添加し、混合物を EtOAc で抽出する。有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で除去し、粗製の表題化合物を得る。

【0213】

5 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 2 - ((3 - ニトロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) ピリジン。DMF (15 mL) 中の NaH (オイル中 60 %、76.5 mg、3.19 mmol)、(5 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) メチルメタンスルホネート (1.06 g、3.34 mmol) 及び 5 - ニトロ - 1H - ピラゾール (343 mg、3.03 mmol) から、一般的手順 4 に従って製造。rt にて 3 h 後に反応を完了する。粗製物を FC (EtOAc / ヘプタン 20 : 80 80 : 20) により精製し、表題化合物を得る。LC-MS: t_R = 0.97 min、MH⁺ = 337.24 (条件 3)。

【0214】

10

20

30

40

50

1 - ((5 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - アミン。アセトン (2 . 5 mL) 中の Zn (163 mg、2 . 50 mmol) 及び 5 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 2 - ((3 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) ピリジン (83 . 6 mg、0 . 25 mmol)、及び飽和 NH₄Cl 水溶液 (0 . 5 mL) から、一般的手順 5 に従って製造。rt にて 20 min 後に反応を完了し、粗製の表題化合物を得る。LC - MS : t_R = 0 . 75 min、MH⁺ = 305 . 24 (条件 3)。

【 0 2 1 5 】

N - (1 - ((5 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - (4 - イソプロピルフェニル) アセタミド。2 - (4 - イソプロピルフェニル) 酢酸 (234 mg、1 . 31 mmol) 及び 1 - ((5 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - アミン (400 mg、1 . 31 mmol) を出発物質として、一般的手順 3 に従って製造。LC - MS : t_R = 1 . 02 min、MH⁺ = 465 . 25 (条件 3)。

【 0 2 1 6 】

N - (1 - ((5 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - (4 - イソプロピルフェニル) アセタミド。0 にて、TB AF の溶液 (THF 中 1 M、0 . 545 mL、0 . 545 mmol) を、N - (1 - ((5 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - (4 - イソプロピルフェニル) アセタミド (211 mg、0 . 454 mmol) を THF (4 . 5 mL) に溶解したものに加える。混合物を 0 にて 20 min 攪拌し、飽和 NaHCO₃ 水溶液でクエンチし、EtOAc で抽出する。有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で溶媒を除去する。粗製物を FC (MeOH / CH₂Cl₂ 2 : 98 5 : 95) により精製し、表題化合物を得る。LC - MS : t_R = 0 . 71 min、MH⁺ = 351 . 32 (条件 3)。

【 0 2 1 7 】

実施例 93 : 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - N - { 1 - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - ピリジン - 2 - イルメチル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } - アセタミド。N - (1 - ((5 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - (4 - イソプロピルフェニル) アセタミド (28 mg、0 . 08 mmol)、Cs₂CO₃ (39 . 1 mg、0 . 12 mmol) 及び 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - ヨードエタン (0 . 00946 mL、0 . 096 mmol) を CH₃CN (1 mL) 中に混合したものを、70 にて、そして 100 にて 20 min マイクロ波オーブン中で攪拌する。減圧下で溶媒を除去する。残渣を HPLC により精製し、実施例 93 を得る。LC - MS : t_R = 0 . 91 min、MH⁺ = 333 . 20 (条件 3)。

【 0 2 1 8 】

(5 - プロモピリジン - 2 - イル) メチル メタンスルホネート。5 - プロモ - 2 - (ヒドロキシメチル) ピリジン (2 . 50 g、13 . 3 mmol) 及び Et₃N (2 . 78 mL、19 . 9 mmol) を CH₂Cl₂ (67 mL) 中に溶解したものに、0 にて、メタンスルフォニルクロリド (1 . 14 mL、14 . 6 mmol) を添加する。混合物を 0 にて 15 min 攪拌する。飽和 NaHCO₃ 水溶液を添加し、相を分離する。有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させる。粗製物を自動化 FC (Biotage、100 g KP カラム、EtOAc / ヘプタン 0 30 %) により精製し、表題生成物を得る。LC - MS : t_R = 0 . 57 min、MH⁺ = 268 . 15 (条件 4)。

【 0 2 1 9 】

5 - プロモ - 2 - ((3 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) ピリジン。DMF (25 mL) 中の NaH (オイル中 60 %、378 mg、9 . 45 mmol)、(

5 - プロモピリジン - 2 - イル)メチル メタンスルホネート (2.90 g、10.8 mmol) 及び 5 - ニトロ - 1 H - ピラゾール (1.07 g、9.00 mmol) から、一般的手順 4 に従って製造。rt にて 2 h 後に反応を完了する。粗製物を FC (EtOAc / ヘプタン 0 : 100 50 : 50) により精製し、表題化合物を得る。LC - MS : $t_R = 0.66 \text{ min}$ 、 $MH^+ = 285.02$ (条件 4)。

【0220】

1 - ((5 - プロモピリジン - 2 - イル)メチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - アミン。EtOH (50 mL) 中の Fe (2.42 g、43.8 mmol) 及び 5 - プロモ - 2 - ((3 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)メチル)ピリジン (1.24 g、4.38 mmol)、及び飽和 NH_4Cl 水溶液 (6.0 mL) から、一般的手順 5 に従って製造。70 にて一晩で反応を完了し、粗製の表題化合物を得る。LC - MS : $t_R = 0.39 \text{ min}$ 、 $MH^+ = 253.09$ (条件 4)。

10

【0221】

実施例 94 : N - [1 - ((5 - プロモ - ピリジン - 2 - イル)メチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - アセタミド。2 - (4 - イソプロピルフェニル)酢酸 (232 mg、1.30 mmol) 及び 1 - ((5 - プロモピリジン - 2 - イル)メチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - アミン (329 mg、1.30 mmol) を出発物質として、一般的手順 3 に従って製造。LC - MS : $t_R = 0.83 \text{ min}$ 、 $MH^+ = 413.08$ (条件 4)。

【0222】

tert - ブチル 2 - (5, 6 - ジフルオロピリジン - 3 - イル)アセテート。THF (18 mL) 中の 5 - プロモ - 2, 3 - ジフルオロピリジン (1.16 g、6.00 mmol)、2 - tert - ブトキシ - 2 - オキソエチル亜鉛クロリド (Et₂O 中 0.5 M、14.4 mL、7.20 mmol)、Q - Phos (432 mg、0.60 mmol) 及び Pd₂(dba)₃ (173 mg、0.30 mmol) から、一般的手順 6 に従って。粗製物を自動化 FC (Biotage、EtOAc / ヘプタン 20 : 80 40 : 60)、次いで、HPLC により精製し、表題生成物を得る。LC - MS : $t_R = 0.81 \text{ min}$ (条件 4)。

20

【0223】

2 - (5 - フルオロ - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)ピリジン - 3 - イル)酢酸。0 にて、NaH (オイル中 60%、69.1 mg、1.73 mmol) を 2, 2 - トリフルオロエタノール (8 mL) に加え、混合物を rt にて 15 min 攪拌する。tert - ブチル 2 - (5, 6 - ジフルオロピリジン - 3 - イル)アセテート (200 mg、0.864 mmol) を添加し、混合物を 120 にて 3 h、そして 140 (マイクロ波) にて 1 h 攪拌する。混合物を rt に冷却し、LiOH · H₂O (18.1 mg、0.432 mmol) 及び水 (2 mL) を添加した。混合物を rt にて 1 h 攪拌し、水を添加する。混合物を CH₂Cl₂ で洗浄する。水層を HCl 水溶液で pH 1 - 3 に調整し、CH₂Cl₂ で 3 回抽出する。有機層を合わせたものを Na₂SO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で溶媒を除去する。粗製物を分取用 HPLC で精製し、生成物を含む画分を合わせたものを、水及び CH₂Cl₂ の間で分画する。有機層を合わせたものを Na₂SO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で蒸発させ、表題化合物を得る。LC - MS : $t_R = 0.67 \text{ min}$ 、 $MH^+ = 254.08$ (条件 3)。

30

40

【0224】

実施例 95 : N - [1 - (3, 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [5 - フルオロ - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ) - ピリジン - 3 - イル] - アセタミド。2 - (5, 6 - ジフルオロピリジン - 3 - イル)酢酸 (50.6 mg、0.20 mmol) 及び 1 - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - アミン (41.8 mg、0.20 mmol) を出発物質として、一般的手順 3 に従って製造。LC - MS : $t_R = 0.84 \text{ min}$ 、 $MH^+ = 445.11$ (条件 4)。

【0225】

50

実施例 96 : N - [1 - (5 - シクロプロピル - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - アセタミド。実施例 94 (104 mg、0.25 mmol)、シクロプロピルボロン酸 (64.4 mg、0.75 mmol)、 K_2CO_3 (51.8 mg、0.375 mmol) 及び $Pd(PPh_3)_4$ (28.9 mg、0.025 mmol) をジオキサン (1 mL) 中に混合したものを、脱気し、封止したバイアル中で 110 にて一晚攪拌する。混合物を rt に冷却し、水で希釈し、EtOAc で抽出する。有機層を塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させる。粗製物を分取用 HPLC で精製して、実施例 96 を得る。LC - MS : $t_R = 0.72 \text{ min}$ 、 $MH^+ = 375.18$ (条件 4)。

【 0226 】

実施例 97 : - (4 - イソプロピル - フェニル) - N - [1 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド。実施例 94 (104 mg、0.25 mmol)、トリメチルボロキシン (31.4 mg、0.25 mmol)、 K_2CO_3 (51.8 mg、0.375 mmol) 及び $Pd(PPh_3)_4$ (28.9 mg、0.025 mmol) をジオキサン (1 mL) 中に混合したものを、脱気し、封止したバイアル中で 110 にて一晚攪拌する。混合物を rt に冷却し、水で希釈し、EtOAc で抽出する。有機層を塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させる。粗製物を分取用 HPLC で精製して、実施例 97 を得る。LC - MS : $t_R = 0.67 \text{ min}$ 、 $MH^+ = 349.15$ (条件 4)。

【 0227 】

実施例 98 : N - [1 - (5 - イソブチル - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - アセタミド。実施例 94 (60 mg、0.144 mmol)、(2 - メチルプロピル) ボロン酸 (44 mg、0.431 mmol)、 K_2CO_3 (30 mg、0.22 mmol) 及び $Pd(PPh_3)_4$ (16.6 mg、0.0144 mmol) をジオキサン (0.8 mL) 中に混合したものを、脱気し、封止したバイアル中で 110 にて一晚攪拌する。混合物を rt に冷却し、水で希釈し、EtOAc で抽出する。有機層を塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させる。粗製物を分取用 HPLC で精製して、実施例 98 を得る。LC - MS : $t_R = 0.80 \text{ min}$ 、 $MH^+ = 391.38$ (条件 4)。

【 0228 】

tert - ブチル 2 - (6 - (アゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) アセテート。THF (10.0 mL) 中の 2 - (アゼチジン - 1 - イル) - 5 - プロモピリジン (WO2010139731、545 mg、1.56 mmol)、2 - tert - ブトキシ - 2 - オキソエチル亜鉛クロリド (ジエチルエーテル中 0.5 M、5.62 mL、2.81 mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (117 mg、0.13 mmol) 及び Q - PHOS (182 mg、0.26 mmol) から、一般的手順 6 に従って。80 にて 1 h 後に反応を完了する。粗製物を自動化 FC (Combiflash、カラム 20 g、流速 35 mL/min、EtOAc / ヘプタン 0 / 100 10 : 90 30 70) により精製し、表題生成物を得る。LC - MS : $t_R = 0.60 \text{ min}$ 、 $MH^+ = 249.10$ (条件 3)。

【 0229 】

2 - (6 - (アゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) 酢酸。CH₂Cl₂ (10 mL) 中の tert - ブチル 2 - (6 - (アゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) アセテート (480 mg、1.93 mmol) 及び HCl (ジオキサン中 4 M、15 mL) から、一般的手順 7 に従って。rt にて 2 日後に反応を完了し、粗製の表題生成物を得る。

【 0230 】

実施例 99 : 2 - (6 - アゼチジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル) - N - [1 - (3,4 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド。2 - (6 - (アゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) 酢酸 (371 mg、1.93 mmol)

10

20

30

40

50

1) 及び 1 - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - 1H - ピラゾール - 3 - アミン (474 mg、2.03 mmol) を出発物質として、一般の手順 3 に従って製造。LC - MS : $t_R = 0.64 \text{ min}$ 、 $MH^+ = 383.95$ (条件 3)。

【0231】

実施例 100 : N - [1 - (5 - エチル - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - アセタミド。実施例 94 (60 mg、0.144 mmol)、エチルボロン酸 (31.9 mg、0.431 mmol)、 K_2CO_3 (30 mg、0.22 mmol) 及び $Pd(PPh_3)_4$ (16.6 mg、0.0144 mmol) をジオキサン (0.8 mL) 中に混合したものを脱気し、封止したバイアル中で 110 にて一晩攪拌する。エチルボロン酸 (31.9 mg、0.431 mmol)、 K_2CO_3 (29.8 mg、0.216 mmol) 及び $Pd(PPh_3)_4$ (16.6 mg、0.0144 mmol) を再び添加し、混合物を 110 にて 7 h 攪拌する。混合物を rt に冷却し、水で希釈し、EtOAc で抽出する。有機層を塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させる。粗製物を分取用 HPLC で精製して、実施例 100 を得る。LC - MS : $t_R = 0.71 \text{ min}$ 、 $MH^+ = 363.35$ (条件 4)。

10

【0232】

下記の実施例を、適宜なカルボン酸及びアミノピラゾールから、一般の手順 3 に従って製造した：

【表 7】

20

実施例番号	化合物名	LC-MS (t_R ; MH^+ ; 条件)
101	2 - (6 - アゼチジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル) - N - [1 - (4 - メトキシ - ベンジル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド	0.61 min ; 377.85 ; 条件 3
102	2 - (6 - アゼチジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル) - N - [1 - (5 - シアノ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド	0.53 min ; 373.99 ; 条件 3
103	2 - (6 - アゼチジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル) - N - [1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド	0.62 min ; 365.98 ; 条件 3

30

【0233】

実施例 104 : 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - N - {1 - [5 - (2 - メトキシ - エトキシ) - ピリジン - 2 - イルメチル] - 1H - ピラゾール - 3 - イル} - アセタミド。0 にて、N - (1 - ((5 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル)メチル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - (4 - イソプロピルフェニル)アセタミド (35 mg、0.10 mmol)、2 - メトキシエタノール (0.0118 mL、0.15 mmol) 及び PPh_3 (39.3 mg、0.15 mmol) を THF (2 mL) 中に混合したものを、ジイソプロピル アゾジカルボキシレート (0.0295 mL、0.15 mmol) に

40

より処理する。混合物を rt まで温まるようにし、一晩攪拌する。混合物を濃縮し、分取用 HPLC で精製して、実施例 104 を得る。LC - MS : $t_R = 0.72 \text{ min}$ 、 $MH^+ = 409.34$ (条件 4)。

【0234】

実施例 105 : N - [1 - (5 - イソプロポキシ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - アセタミド。0 にて、N - (1 - ((5 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル)メチル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - (4 - イソプロピルフェニル)アセタミド (35 mg、0.10 mmol)、2 - プロパノール (0.0115 mL、0.15 mmol) 及び PPh_3 (39.3 mg、0.15 mmol) を THF (2 mL) 中に混合したものを、ジイソプロピル

50

アゾジカルボキシレート (0.0295 mL、0.15 mmol) により処理する。混合物を r t まで温まるようにし、一晚攪拌する。混合物を濃縮し、分取用 H P L C で精製して、実施例 105 を得る。L C - M S : t_R = 0.79 min、M H⁺ = 393.36 (条件 4)。

【0235】

(5-フルオロピリジン-2-イル)メチルメタンスルホネート。(5-フルオロピリジン-2-イル)メタノール(339 mg、2.64 mmol)及び E t₃N (0.551 mL、3.96 mmol)を C H₂C l₂ (13 mL)中に溶解したものに、0 にて、メタンスルフォニルクロリド(225 μl、2.9 mmol)を添加する。混合物を 0 にて 10 min 攪拌する。飽和 N a H C O₃ 水溶液を添加し、相を分離する。水層を C H₂C l₂ で数回抽出する。有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、N a₂S O₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で蒸発させ、実施例 106 を得る。L C - M S : t_R = 0.45 min、M H⁺ = 206.22 (条件 4)。

10

【0236】

5-フルオロ-2-(3-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ピリジン。DMF (6.4 mL)中の N a H (オイル中 60%、100 mg、2.51 mmol)、(5-フルオロピリジン-2-イル)メチルメタンスルホネート(589 mg、2.87 mmol)及び 5-ニトロ-1H-ピラゾール(285 mg、2.39 mmol)から、一般的手順 4 に従って製造。2 h 後に反応を完了する。粗製物を自動化 F C (B i o t a g e、E t O A c / ヘプタン 0 : 100 50 : 50、100 g シリカゲル)により精製し、表題化合物を得る。L C - M S : t_R = 0.56 min、M H⁺ = 223.20 (条件 4)。

20

【0237】

1-(5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-3-アミン。E t O H (27 mL)中の F e (1.32 g、23.9 mmol)及び 5-フルオロ-2-(3-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ピリジン(531 mg、2.39 mmol)、及び飽和 N H₄C l 水溶液(3.3 mL)から、一般的手順 5 に従って製造。75 にて 5 h 後に反応を完了し、粗製の表題化合物を得る。L C - M S : t_R = 0.29 min、M H⁺ = 193.32 (条件 4)。

【0238】

実施例 106 : N - [1 - (5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - アセタミド。2 - (4 - イソプロピルフェニル) 酢酸 (154 mg、0.84 mmol) 及び 1 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - アミン (145 mg、0.747 mmol) を出発物質として、一般的手順 1 及び 2 に従って製造。L C - M S : t_R = 0.86 min、M H⁺ = 353.02 (条件 3)。

30

【0239】

実施例 107 : N - [1 - (5 - ジメチルアミノ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - アセタミド。実施例 94 (62.6 mg、0.15 mmol)、P d₂ (d b a)₃ (6.87 mg、0.0075 mmol)、R u P h o s (7 mg、0.015 mmol)、^tB u O N a (28.8 mg、0.3 mmol) 及びモレキュラー・シーヴ (4 粉末、スパチュラ) をトルエン (2 mL) 中に混合した脱気混合物に、M e₂N H (T H F 中 2 M、0.375 mL、0.75 mmol) を添加する。混合物を封止したバイアル中で 110 にて一晚攪拌する。混合物を r t に冷却する。混合物を E t O A c と飽和 N a H C O₃ 水溶液の間で分画し、有機層を塩水で洗浄し、M g S O₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で溶媒を除去する。粗製物を H P L C により精製し、実施例 107 を得る。L C - M S : t_R = 0.65 min、M H⁺ = 378.20 (条件 4)。

40

【0240】

実施例 108 : N - { 1 - [5 - ((S) - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - イル) -

50

ピリジン - 2 - イルメチル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル} - 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - アセタミド。実施例 9 4 (6 2 . 6 m g、0 . 1 5 m m o l)、P d₂ (d b a)₃ (6 . 8 7 m g、0 . 0 0 7 5 m m o l)、R u P h o s (7 m g、0 . 0 1 5 m m o l)、^tB u O N a (2 8 . 8 m g、0 . 3 m m o l) 及びモレキュラー・シーヴ (4 粉末、スパチュラ) をトルエン (2 m L) 中に混合した脱気混合物に、(S) - 3 - フルオロピロリジン (4 8 . 5 m g、0 . 3 7 5 m m o l) を添加する。混合物を封止したバイアル中で 1 1 0 にて一晩攪拌する。混合物を r t に冷却する。混合物を E t O A c と飽和 N a H C O₃ 水溶液の間で分画し、有機層を塩水で洗浄し、M g S O₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で溶媒を除去する。粗製物を H P L C により精製し、実施例 1 0 8 を得る。L C - M S : t_R = 0 . 6 8 m i n、M H⁺ = 4 2 2 . 2 2 (条件 4)。

10

【 0 2 4 1 】

(5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) メチル メタンスルホネート。 (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) メタノール (4 8 0 m g、2 . 7 1 m m o l) 及び E t₃N (0 . 5 6 6 m L、4 . 0 6 m m o l) を C H₂ C l₂ (1 3 m L) 中に溶解したものに、0 にて、メタンスルフォニルクロリド (2 3 1 μ L、2 . 9 8 m m o l) を添加する。混合物を 0 にて 1 0 m i n 攪拌する。飽和 N a H C O₃ 水溶液を添加し、相を分離する。水層を C H₂ C l₂ で数回抽出する。有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、N a₂ S O₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で蒸発させ、表題の粗生成物を得る。L C - M S : t_R = 0 . 6 3 m i n、M H⁺ = 2 5 6 . 0 8 (条件 4)。

20

【 0 2 4 2 】

2 - ((3 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン。D M F (6 . 0 m L) 中の N a H (オイル中 6 0 %、9 4 . 6 m g、2 . 3 6 m m o l)、(5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) メチル メタンスルホネート (6 9 0 m g、2 . 7 0 m m o l) 及び 5 - ニトロ - 1 H - ピラゾール (2 6 8 m g、2 . 2 5 m m o l) から、一般的手順 4 に従って製造。2 h 後に反応を完了する。粗製物を自動化 F C (B i o t a g e、E t O A c / ヘプタン 0 : 1 0 0 5 0 : 5 0、1 0 0 g シリカゲル) により精製し、表題化合物を得る。L C - M S : t_R = 0 . 7 0 m i n、M H⁺ = 2 7 3 . 1 0 (条件 4)。

【 0 2 4 3 】

1 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - アミン。E t O H (2 3 m L) 中の F e (1 . 1 0 g、2 0 . 0 m m o l) 及び 2 - ((3 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン (5 4 4 m g、2 . 0 0 m m o l)、及び飽和 N H₄ C l 水溶液 (2 . 8 m L) から、一般的手順 5 に従って製造。7 5 にて一晩で反応を完了し、粗製の表題化合物を得る。L C - M S : t_R = 0 . 4 4 m i n、M H⁺ = 2 4 3 . 1 2 (条件 4)。

30

【 0 2 4 4 】

実施例 1 0 9 : 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - N - [1 - (5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アセタミド。2 - (4 - イソプロピルフェニル) 酢酸 (3 5 . 6 m g、0 . 2 0 m m o l) 及び 1 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - アミン (4 8 . 4 m g、0 . 2 0 m m o l) を出発物質として、一般的手順 1 及び 2 に従って製造。L C - M S : t_R = 0 . 8 6 m i n、M H⁺ = 4 0 3 . 1 4 (条件 4)。

40

【 0 2 4 5 】

2 - クロロ - 6 - (ヒドロキシメチル) ニコチノニトリル。r t にて、濃 H₂ S O₄ (3 滴) を、2 - クロロ - 3 - シアノ - 6 - メチルピリジン 1 - オキシド (K i s s、L . E . ; F e r r e i r a、H . S . ; T o r r a o、L . ; B o n i f a c i o、M . J . ; P a l m a、P . N . ; S o a r e s - d a - S i l v a、P . ; L e a r m o n t h、D . A .、J . M e d . C h e m .、2 0 1 0、5 3、3 3 9 6、5 1 2 g、3 0 . 4 m m o l) を A c₂O (5 9 . 7 m L、6 2 6 m m o l) に溶解したものに加える。混合物を 1 1 0 にて 1 h 攪拌し、r t に冷却する。混合物をゆっくりと氷水の上に注ぎ、

50

飽和NaHCO₃水溶液とともに15min攪拌する。水層をEtOAc(3x)で抽出し、有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧下で溶媒を除去する。粗製物をMeOH(75mL)中に取り、水(38mL)及びK₂CO₃(13.8g、100mmol)を添加する。混合物をrtにて30min攪拌する。減圧下で溶媒を除去する。残渣をCH₂Cl₂(400mL)で希釈し、攪拌しながらNa₂SO₄上で60min乾燥する。混合物をろ過し、MeOHで洗浄し、減圧下で溶媒を除去する。粗製物を自動化FC(Biotage、100g KPカラム、MeOH/CH₂Cl₂ 1:99 3:97)により精製し、表題生成物を得る。LC-MS:t_R=0.42min、MH⁺=199.00(条件4)。

【0246】

10

(6-クロロ-5-シアノピリジン-2-イル)メチルメタンスルホネート。2-クロロ-6-(ヒドロキシメチル)ニコチノニトリル(1.95g、11.5mmol)及びEt₃N(2.41mL、17.3mmol)をCH₂Cl₂(60mL)中に溶解したものに、0にて、メタンスルフォニルクロリド(0.986mL、12.7mmol)を添加する。混合物を0にて10min攪拌する。飽和NaHCO₃水溶液を添加し、相を分離する。水層をCH₂Cl₂で数回抽出する。有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧下で蒸発させ、表題の粗生成物を得る。LC-MS:t_R=0.58min(条件4)。

【0247】

2-クロロ-6-(3-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)メチルニコチノニトリル。DMF(25mL)中のNaH(オイル中60%、402mg、10.1mmol)、(6-クロロ-5-シアノピリジン-2-イル)メチルメタンスルホネート(2.84g、11.5mmol)及び5-ニトロ-1H-ピラゾール(1.08g、9.58mmol)から、一般的手順4に従って製造。2h後に反応を完了する。粗製物を自動化FC(Biotage、EtOAc/ヘプタン 5:95 80:20、100gシリカゲル)により精製し、表題化合物を得る。LC-MS:t_R=0.66min(条件4)。

20

【0248】

6-(3-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-2-クロロニコチノニトリル。EtOH(82mL)中のFe(3.96g、71.6mmol)及び2-クロロ-6-(3-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)メチルニコチノニトリル(1.89g、7.16mmol)、及び飽和NH₄Cl水溶液(10mL)から、一般的手順5に従って製造。75にて一晩で反応を完了し、粗製の表題化合物を得る。LC-MS:t_R=0.41min、MH⁺=234.16(条件4)。

30

【0249】

実施例110:N-[1-(6-クロロ-5-シアノ-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(4-イソプロピルフェニル)-アセタミド。2-(4-イソプロピルフェニル)酢酸(831mg、4.66mmol)及び6-(3-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-2-クロロニコチノニトリル(1.09g、4.66mmol)を出発物質として、一般的手順1及び2に従って製造。LC-MS:t_R=0.83min、MH⁺=394.08(条件3)。

40

【0250】

エチル2-(4-(ジエチルアミノ)フェニル)アセテート。エチル4-プロモフェニルアセテート(500mg、2.06mmol)、Et₂NH(181mg、2.47mmol)、DavePhos(64.8mg、0.165mmol)、K₃PO₄(611mg、2.88mmol)及びPd₂(dba)₃(94.2mg、0.103mmol)を1,2-ジメトキシエタン(3mL)中に混合したものを、マイクロ波オーブン中で120にて20min加熱する。混合物をrtに冷却し、Et₂NH(181mg、2.47mmol)、DavePhos(64.8mg、0.165mmol)、K₃PO₄(611mg、2.88mmol)及びPd₂(dba)₃(94.2mg、0.

50

103 mmol) を再び添加する。混合物を 120 にて 54 h 攪拌し、rt に冷却する。懸濁液を Celite (登録商標) を通してろ過し、沈殿物を CH₂Cl₂ で洗浄する。減圧下で溶媒を除去する。粗製物を HPLC により精製し、表題生成物を得る。LC-MS: t_R = 0.54 min、MH⁺ = 236.34 (条件 3)。

【0251】

2-(4-(ジエチルアミノ)フェニル)酢酸。2.5 M NaOH 水溶液 (0.5 mL) を、エチル 2-(4-(ジエチルアミノ)フェニル)アセテート (73 mg、0.31 mmol) を EtOH (1 mL) に溶解した溶液に加える。混合物を rt にて 1 h 攪拌し、溶媒を減圧下で部分的に除去する。残渣を CH₂Cl₂ で希釈し、1 M HCl 水溶液を添加して pH を 3 に調整する。相を Separator (登録商標) (Biota 10
ge) で分離し、溶媒を減圧下で除いて、表題生成物を得る。LC-MS: t_R = 0.42 min、MH⁺ = 208.15 (条件 3)。

【0252】

下記の実施例を、適宜なカルボン酸及びアミノピラゾールから、一般の手順 3 に従って製造した:

【0253】

【表 8】

実施例番号	化合物名	LC-MS (t _R ; MH ⁺ ; 条件)
111	2-(6-アゼチジン-1-イル-ピリジン-3-イル)-N-[1-(4-シアノ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	0.60 min; 373.01; 条件 3
112	2-(4-ジエチルアミノ-フェニル)-N-[1-(4-メトキシ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	0.64 min; 392.89; 条件 3
113	2-(4-ジエチルアミノ-フェニル)-N-[1-(3,4-ジフルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	0.66 min; 398.98; 条件 3
114	N-[1-(4-シアノ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(4-ジエチルアミノ-フェニル)-アセタミド	0.62 min; 388.00; 条件 3

【0254】

実施例 115: N-[1-(5-シアノ-6-エチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(4-イソプロピル-フェニル)-アセタミド。実施例 110 (80 mg、0.203 mmol) を、エチルボロン酸 (45 mg、0.61 mmol)、K₂CO₃ (42.1 mg、0.305 mmol) 及びジオキサン (1 mL) 中の Pd(PPh₃)₄ (23.5 mg、0.0203 mmol) と混合し、混合物を脱気する。混合物を封止したバイアル中で 110 にて一晩攪拌し、rt に冷却する。混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出する。有機層を塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で溶媒を除去する。粗製物を、エチルボロン酸 (45 mg、0.60 40
9 mmol)、K₂CO₃ (42.1 mg、0.305 mmol) 及びジオキサン (1 mL) 中の Pd(PPh₃)₄ (23.5 mg、0.0203 mmol) と再び混合し、混合物を脱気する。混合物を封止したバイアル中で 110 にて一晩攪拌し、rt に冷却する。混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出する。有機層を塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で溶媒を除去する。粗製物を HPLC により精製し、実施例 115 を得る。LC-MS: t_R = 0.85 min、MH⁺ = 388.13 (条件 4)。

【0255】

実施例 116: N-[1-(5-シアノ-6-メトキシ-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(4-イソプロピル-フェニル)-アセタミド。NaH (オイル中 60%、11.6 mg、0.289 mmol) を MeOH (1.5 mL 50

)中に懸濁したものに、0 にて、実施例110(80mg、0.19mmol)を添加する。混合物を0 にて3h攪拌し、50 に温める。混合物を50 にて一晚攪拌する。混合物を水とEtOAcの間で分画し、有機層を塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧下で蒸発させる。粗製物をHPLCにより精製し、実施例116を得る。LC-MS: t_R = 0.84min、MH⁺ = 390.13(条件4)。

【0256】

実施例117: N-{1-[5-シアノ-6-(2,2,2-トリフルオロ-エトキシ)-ピリジン-2-イルメチル]-1H-ピラゾール-3-イル}-2-(4-イソプロピル-フェニル)-アセタミド。0 にて、NaH(オイル中60%、11.6mg、0.289mmol)をCF₃CH₂OH(1.5mL)中に懸濁したものに、実施例110(80mg、0.193mmol)を添加する。混合物を0 にて3h攪拌し、50 に温める。混合物を50 にて一晚攪拌する。混合物を水とEtOAcの間で分画し、有機層を塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧下で蒸発させる。粗製物をHPLCにより精製し、実施例117を得る。LC-MS: t_R = 0.89min、MH⁺ = 458.13(条件4)。

【0257】

実施例118: N-[1-(5-シアノ-6-イソプロポキシ-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(4-イソプロピル-フェニル)-アセタミド。0 にて、NaH(オイル中60%、11.6mg、0.289mmol)をⁱPrOH(1.5mL)中に懸濁したものに、実施例110(80mg、0.193mmol)を添加する。混合物を0 にて3h攪拌し、50 に温める。混合物を50 にて一晚攪拌する。混合物を水とEtOAcの間で分画し、有機層を塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧下で蒸発させる。粗製物をHPLCにより精製し、実施例118を得る。LC-MS: t_R = 0.90min、MH⁺ = 417.93(条件4)。

【0258】

5-プロモ-2-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)ピリジン。2,5-ジプロモピリジン(1.00g、4.22mmol)、3,3-ジフルオロピロリジン 塩酸塩(1.33g、9.04mmol)及びDBU(2.70mL、18.1mmol)をDMSO(30mL)中に混合したものを、80 にて72h攪拌する。混合物をrtに冷却し、減圧下で溶媒を除去する。粗製物を自動化FC(Buechi、20gシリカゲル、EtOAc/ヘプタン 2:98 3:97 5:95 10:90 15:85)により精製し、表題生成物を得る。LC-MS: t_R = 0.78min、MH⁺ = 264.91(条件3)。

【0259】

tert-ブチル 2-(6-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アセテート。THF(3mL)中の5-プロモ-2-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)ピリジン(300mg、1.14mmol)、2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル亜鉛クロリド(ジエチルエーテル中0.5M、3.1mL、1.25mmol)、Pd₂(dba)₃(52.2mg、0.057mmol)及びQ-PHOS(81mg、0.114mmol)から、一般の手順6に従って。90 にて3h後に反応を完了する。粗製物を自動化FC(Buechi、10gシリカゲル、流速10mL/min、EtOAc/ヘプタン 2:98 5:95 10:90)により精製し、表題生成物を得る。LC-MS: t_R = 0.65min、MH⁺ = 299.17(条件3)。

【0260】

2-(6-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)酢酸。CH₂Cl₂(1mL)中のtert-ブチル 2-(6-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アセテート(50mg、0.168mmol)及びHCl(ジオキサン中4M、1mL)から、一般の手順7に従って。rtにて50h後に反応を完了する。溶媒を減圧下で除いて、表題の粗生成物を得る。LC-MS: t_R =

10

20

30

40

50

0.42 min、 $MH^+ = 242.90$ (条件3)。

【0261】

5 - ブロモ - N , N - ジエチルピリジン - 2 - アミン。2 , 5 - ジブromoピリジン (1 . 00 g、4 . 22 mmol)、ジエチルアミン (0 . 469 mL、4 . 52 mmol) 及び DBU (0 . 674 mL、4 . 52 mmol) を DMSO (30 mL) 中に混合したものを、80 °C にて2週間攪拌しながら、ジエチルアミン (0 . 469 mL、4 . 52 mmol) 及び DBU (0 . 674 mL、4 . 52 mmol) を2日ごとに添加する。混合物を rt に冷却し、減圧下で溶媒を除去する。粗製物を自動化 FC (Buechi、20 g シリカゲル、EtOAc / ヘプタン 2 : 98 3 : 97 5 : 95 10 : 90 15 : 85 20 : 80) により精製し、表題生成物を得る。LC - MS : $t_R = 0.53$ min、 $MH^+ = 231.00$ (条件3)。

10

【0262】

tert - ブチル 2 - (6 - (ジエチルアミノ) ピリジン - 3 - イル) アセテート。THF (3 mL) 中の 5 - ブロモ - N , N - ジエチルピリジン - 2 - アミン (178 mg、0 . 726 mmol)、2 - tert - ブトキシ - 2 - オキソエチル亜鉛クロリド (ジエチルエーテル中 0 . 5 M、3 . 1 mL、1 . 25 mmol)、Pd₂ (dba)₃ (33 . 2 mg、0 . 0363 mmol) 及び Q - PHOS (51 . 6 mg、0 . 726 mmol) から、一般的手順6に従って。75 °C にて90 min 後に反応を完了する。粗製物を自動化 FC (Buechi、10 g シリカゲル、流速 10 mL / min、EtOAc / ヘプタン 2 : 98 5 : 95 10 : 90 20 : 80) により精製し、表題生成物を得る。LC - MS : $t_R = 0.66$ min、 $MH^+ = 265.17$ (条件3)。

20

【0263】

2 - (6 - (ジエチルアミノ) ピリジン - 3 - イル) 酢酸。CH₂Cl₂ (2 mL) 中の tert - ブチル 2 - (6 - (ジエチルアミノ) ピリジン - 3 - イル) アセテート (53 . 3 mg、0 . 179 mmol) 及び HCl (ジオキサン中 4 M、3 mL) から、一般的手順7に従って。rt にて40 h 後に反応を完了する。溶媒を減圧下で除いて、表題の粗生成物を得る。

【0264】

エチル 2 - (4 - ((2 - メトキシエチル) (メチル) アミノ) フェニル) アセテート。エチル - 4 - ブロモフェニルアセテート (500 mg、2 . 06 mmol)、N - (2 - メトキシエチル) メチルアミン (0 . 45 mL、4 . 11 mmol) 及び K₃PO₄ (1 . 75 g、8 . 23 mmol) を 1 , 2 - ジメトキシエタン (4 mL) 中に混合したものを、窒素で脱気する。DavePhos (130 mg、0 . 329 mmol) 及び Pd₂ (dba)₃ (188 mg、0 . 206 mmol) を添加し、混合物を 120 °C に加熱する。混合物を 120 °C にて48 h 攪拌し、rt に冷却する。混合物を Celite (登録商標) を通してろ過し、ろ液を減圧下で蒸発させる。粗製物を HPLC により精製し、表題生成物を得る。LC - MS : $t_R = 0.57$ min、 $MH^+ = 252.07$ (条件3)。

30

【0265】

2 - (4 - ((2 - メトキシエチル) (メチル) アミノ) フェニル) 酢酸。エチル 2 - (4 - ((2 - メトキシエチル) (メチル) アミノ) フェニル) アセテート (215 mg、0 . 855 mmol) を EtOH (1 mL) 及び 2 . 5 M NaOH 水溶液 (0 . 5 mL) 中に混合したものを、rt にて1 h 攪拌する。溶媒を減圧下で除去し、残渣を CH₂Cl₂ で希釈する。1 M HCl 水溶液を添加して pH を 3 に調整し、相を Separator (登録商標) (Biotage) 中で分離する。有機層を MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で除去し、粗製の表題生成物を得る。LC - MS : $t_R = 0.41$ min、 $MH^+ = 242.76$ (条件3)。

40

【0266】

エチル 2 - (4 - (エチル (メチル) アミノ) フェニル) アセテート。エチル 4 - ブロモフェニルアセテート (500 mg、2 . 06 mmol)、メチルエチルアミン (0

50

. 358 mL、4.11 mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ピフェニル(130 mg、0.33 mmol)、 K_3PO_4 (1.75 g、8.23 mmol)及び $Pd_2(dba)_3$ (188 mg、0.206 mmol)を1,2-ジメトキシエタン(4 mL)中に混合したものを、120 °にて2日間加熱し、rtに冷却する。混合物をCelite(登録商標)を通してろ過し、ケーキを CH_2Cl_2 で洗浄する。ろ液を減圧下で蒸発させる。粗製物をHPLCにより精製し、表題化合物を得る。LC-MS: $t_R = 0.53$ min、 $MH^+ = 222.22$ (条件3)。

【0267】

2-(4-(エチル(メチル)アミノ)フェニル)酢酸。エチル 2-(6-(エチル(メチル)アミノ)ピリジン-3-イル)アセテート(49 mg、0.22 mmol)をEtOH(1 mL)及び2.5 M NaOH水溶液(0.5 mL)中に混合したものを、rtにて1 h攪拌する。溶媒を減圧下で部分的に除去し、残渣を0 °に冷却する。 CH_2Cl_2 を添加し、混合物を1 M HCl水溶液でpH = 3に酸性化する。相をSeparator(登録商標)(Biotage)中で分離し、粗製の表題生成物を得る。LC-MS: $t_R = 0.39$ min、 $MH^+ = 194.12$ (条件3)。

【0268】

下記の実施例を、適宜なカルボン酸及びアミノピラゾールから、一般的手順3に従って製造した：

【表9】

実施例番号	化合物名	LC-MS (t_R ; MH^+ ; 条件)
119	N-[1-(5-シアノピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[6-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)-ピリジン-3-イル]-アセタミド	0.57min; 423.97; 条件3
120	N-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[6-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)-ピリジン-3-イル]-アセタミド	0.68min; 433.71; 条件3
121	N-[1-(4-シアノベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[6-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)-ピリジン-3-イル]-アセタミド	0.64min; 422.94; 条件3
122	2-[6-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)-ピリジン-3-イル]-N-[1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	0.66min; 416.22; 条件3
123	N-[1-(5-シアノピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(6-ジエチルアミノピリジン-3-イル)-アセタミド	0.58min; 390.02; 条件3
124	2-(6-ジエチルアミノピリジン-3-イル)-N-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	0.68min; 400.07; 条件3
125	N-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-[(2-メトキシエチル)-メチル-アミノ]-フェニル]-アセタミド	0.65min; 409.05; 条件3
126	N-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-[(2-メトキシエチル)-メチル-アミノ]-フェニル]-アセタミド	0.68min; 415.00; 条件3
127	N-[1-(4-シアノベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-[(2-メトキシエチル)-メチル-アミノ]-フェニル]-アセタミド	0.63min; 403.96; 条件3
128	N-[1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-[(2-メトキシエチル)-メチル-アミノ]-フェニル]-アセタミド	0.66min; 397.04; 条件3
129	2-[4-(エチル-メチル-アミノ)-フェニル]-N-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	0.62min; 379.02; 条件3
130	N-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(エチル-メチル-アミノ)-フェニル]-アセタミド	0.64min; 384.92; 条件3
131	2-(4-イソプロピルフェニル)-N-[1-(5-メトキシピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	0.72min; 365.09; 条件4

【0269】

実施例132: N-[1-(5-シアノ-6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(4-イソプロピル-フェニル)-アセタミド。実施例110(100mg、0.254mmol)、トリメチルボロキシン(32mg、0.25mmol)、 K_2CO_3 (53mg、0.38mmol)及びPd(PPh₃)₄(29mg、0.025mmol)をジオキサン(1mL)中に混合したものを、110

10

20

30

40

50

にて一晚攪拌する。混合物を *rt* に冷却し、水で希釈する。相を分離し、水層を EtOAc で抽出する。有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で溶媒を除去する。粗製物を HPLC により精製し、実施例 132 を得る。LC-MS: *t_R* = 0.80 min、MH⁺ = 374.12 (条件 4)。

【0270】

実施例 133: N-[1-(5-シアノ-6-シクロプロピル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(4-イソプロピル-フェニル)-アセタミド。実施例 110 (80 mg、0.20 mmol)、シクロプロピルボロン酸 (52 mg、0.60 mmol)、K₂CO₃ (42 mg、0.30 mmol) 及び Pd(PPh₃)₄ (24 mg、0.020 mmol) をジオキサン (1 mL) 中に混合したものを、
110 にて一晚攪拌する。混合物を *rt* に冷却し、水で希釈する。相を分離し、水層を EtOAc で抽出する。有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で溶媒を除去する。粗製物を HPLC により精製し、実施例 133 を得る。LC-MS: *t_R* = 0.89 min、MH⁺ = 400.16 (条件 4)。

10

【0271】

実施例 134: N-[1-(5-シアノ-6-イソブチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(4-イソプロピル-フェニル)-アセタミド。実施例 110 (80 mg、0.20 mmol)、2-メチルプロピルボロン酸 (62 mg、0.60 mmol)、K₂CO₃ (42 mg、0.30 mmol) 及び Pd(PPh₃)₄ (24 mg、0.020 mmol) をジオキサン (1 mL) 中に混合したものを、
110 にて一晚攪拌する。混合物を *rt* に冷却し、水で希釈する。相を分離し、水層を EtOAc で抽出する。有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で溶媒を除去する。粗製物を HPLC により精製し、実施例 134 を得る。LC-MS: *t_R* = 0.91 min、MH⁺ = 416.18 (条件 4)。

20

【0272】

(R)-5-ブromo-2-(3-フルオロピロリジン-1-イル)ピリジン。DMSO (20 mL) 中の 2,5-ジブromoピリジン (350 mg、1.48 mmol)、(R)-3-フルオロピロリジン塩酸塩 (199 mg、1.58 mmol) 及び DBU (0.472 mL、3.16 mmol) から、一般的手順 9 に従って製造。同量の (R)-3-フルオロピロリジン塩酸塩及び DBU を再び添加した後、72 h 後に反応を完了する。
粗製物を自動化 FC (Buechi、EtOAc/ヘプタン 2:98 3:97 5:95 10:90 15:85、20 g シリカゲル、流速 13 mL/min) により精製し、表題生成物を得る。LC-MS: *t_R* = 0.52 min、MH⁺ = 244.96 (条件 3)。

30

【0273】

(R)-tert-ブチル 2-(6-(3-フルオロピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アセテート。THF (3 mL) 中の (R)-5-ブromo-2-(3-フルオロピロリジン-1-イル)ピリジン (110 mg、0.449 mmol)、(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)亜鉛 (II) クロリド (Et₂O 中 0.5 M、1.00 mL、0.50 mmol)、Pd₂(dba)₃ (21 mg、0.024 mmol) 及び Q-Phos (32 mg、0.045 mmol) から、一般的手順 6 に従って製造。一晚で反応を完了する。粗製物を自動化 FC (Buechi、EtOAc/ヘプタン 2:98 5:95 10:90、10 g シリカゲル、流速 10 mL/min) により精製し、表題生成物を得る。LC-MS: *t_R* = 0.61 min、MH⁺ = 281.16 (条件 3)。

40

【0274】

(R)-2-(6-(3-フルオロピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)酢酸。CH₂Cl₂ (2 mL) 中の (R)-tert-ブチル 2-(6-(3-フルオロピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アセテート (54 mg、0.193 mmol) 及び HCl (ジオキサン中 4 M、3 mL) から、一般的手順 7 に従って製造。2 日後に

50

反応を完了する。溶媒を減圧下で除いて、粗製の表題生成物を得る。

【0275】

5 - ブロモ - 2 - (3 , 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - イル) ピリジン。DMSO (30 mL) 中の 2 , 5 - ジブロモピリジン (1.00 g、4.22 mmol)、3 , 3 - ジフルオロアゼチジン 塩酸塩 (485 mg、4.52 mmol) 及び DBU (1.35 mL、9.03 mmol) から、一般的手順 9 に従って製造。同量の 3 , 3 - ジフルオロアゼチジン 塩酸塩及び DBU を各日に再び添加し、3 日後に反応を完了する。粗製物を自動化 FC (Buechi、EtOAc / ヘプタン 2 : 98 3 : 97 5 : 95 10 : 90 15 : 85、20 g シリカゲル、流速 13 mL / min) により精製し、表題生成物を得る。LC - MS : $t_R = 0.78 \text{ min}$ 、 $MH^+ = 250.88$ (条件 3)。

10

【0276】

tert - ブチル 2 - (6 - (3 , 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) アセテート。THF (3 mL) 中の 5 - ブロモ - 2 - (3 , 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - イル) ピリジン (473 mg、1.90 mmol)、(2 - (tert - ブトキシ) - 2 - オキソエチル) 亜鉛 (II) クロリド (Et₂O 中 0.5 M、4.20 mL、2.10 mmol)、Pd₂ (dba)₃ (87 mg、0.095 mmol) 及び Q - Phos (135 mg、0.190 mmol) から、一般的手順 6 に従って製造。2 h 後に反応を完了する。粗製物を自動化 FC (Buechi、EtOAc / ヘプタン 2 : 98 5 : 95 10 : 90、10 g シリカゲル、流速 10 mL / min) により精製し、表題生成物を得る。LC - MS : $t_R = 0.64 \text{ min}$ 、 $MH^+ = 285.18$ (条件 3)。

20

【0277】

2 - (6 - (3 , 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) 酢酸。CH₂Cl₂ (10 mL) 中の tert - ブチル 2 - (6 - (3 , 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) アセテート (300 mg、1.06 mmol) 及び HCl (ジオキサン 中 4 M、12 mL) から、一般的手順 7 に従って製造。一晩で反応を完了する。溶媒を減圧下で除いて、粗製の表題生成物を得る。

【0278】

下記の実施例を、適宜なカルボン酸及びアミノピラゾールから、一般的手順 3 に従って製造した：

30

【表 10】

実施例 番号	化合物名	LC-MS (t_R ; MH^+ ; 条件)
135	N-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(2-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-アセタミド	0.62min; 381.99;条件3
136	N-[1-(4-シアノベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(2-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-アセタミド	0.58min; 370.77;条件3
137	N-[1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(2-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-アセタミド	0.61min; 363.93;条件3
138	N-[1-(5-シアノピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[6-(R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]-ピリジン-3-イル]-アセタミド	0.60min; 406.00;条件3
139	N-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[6-(R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]-ピリジン-3-イル]-アセタミド	0.65min; 416.04;条件3
140	N-[1-(4-シアノベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[6-(R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]-ピリジン-3-イル]-アセタミド	0.61min; 405.01;条件3
141	N-[1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[6-(R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]-ピリジン-3-イル]-アセタミド	0.64min; 397.90;条件3
142	N-[1-(5-シアノピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[6-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-ピリジン-3-イル]-アセタミド	0.56min; 409.99;条件3
143	2-[6-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-ピリジン-3-イル]-N-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	0.68min; 420.01;条件3
144	N-[1-(4-シアノベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[6-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-ピリジン-3-イル]-アセタミド	0.63min; 409.03;条件3
145	2-[6-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-ピリジン-3-イル]-N-[1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	0.66min; 401.69;条件3
146	2-[6-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-ピリジン-3-イル]-N-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	0.65min; 414.04;条件3

【0279】

2-(4-プロモフェニル)-N-(1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル)アセタミド。DMF(15mL)中の2-(4-プロモフェニル)酢酸(1.20g、5.58mmol)、1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-アミン(1.07g、5.58mmol)、HATU(3.18g、8.37mmol)

10

20

30

40

50

1) 及び DIPEA (4.78 mL、27.9 mmol) から、一般的手順 3 に従って製造。一晩で反応を完了する。混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液と EtOAc の間で分画する。有機層を塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で溶媒を除去する。粗製物を自動化 FC (Biota ge、50 g シリカゲル、EtOAc / ヘプタン 0 : 100 90 : 10) により精製し、表題生成物を得る。LC-MS : t_R = 0.81 min、MH⁺ = 387.98 (条件 4)。

【0280】

実施例 147 : N - [1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - イソブチル - フェニル) - アセタミド。2 - (4 - プロモフェニル) - N - (1 - (4 - フルオロベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アセタミド (60 mg、0.15 mmol)、(2 - メチルプロピル) ボロン酸 (47 mg、0.46 mmol)、K₂CO₃ (32 mg、0.23 mmol) 及び Pd (PPh₃)₄ (18 mg、0.016 mmol) をジオキサン (1.0 mL) 中に混合したものを、封止したバイアル中で 110 にて一晩攪拌する。混合物を r t に冷却し、水で希釈し、EtOAc で抽出する。有機層を塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させる。粗製物を HPLC により精製し、実施例 147 を得る。LC-MS : t_R = 0.92 min、MH⁺ = 366.09 (条件 4)。

10

【0281】

実施例 148 : N - [1 - (5 - シアノ - 6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - アセタミド。実施例 110 (30 mg、0.075 mmol)、KF (13 mg、0.23 mmol) 及び 4, 7, 13, 16, 21, 24 - ヘキサオキサ - 1, 10 - ジアザビシクロ [8.8.8] ヘキサコサン (42 mg、0.11 mmol) を DMSO (1 mL) 中に混合したものを、60 にて 2 h 攪拌する。混合物を H₂O で希釈し、EtOAc で抽出する。有機層を合わせたものを MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で溶媒を除去する。粗製物を HPLC により精製し、実施例 148 を得る。LC-MS : t_R = 0.82 min、MH⁺ = 378.31 (条件 4)。

20

【0282】

5 - プロモ - N - (2, 2 - ジフルオロエチル) - N - メチルピリジン - 2 - アミン。DMSO (30 mL) 中の 2, 5 - ジプロモピリジン (1.00 g、4.22 mmol)、(2, 2 - ジフルオロエチル) (メチル) アミン 塩酸塩 (2.78 g、21.1 mmol) 及び DBU (6.30 mL、42.2 mmol) から、一般的手順 9 に従って製造。6 日後に反応を完了する。粗製物を自動化 FC (Buechi、EtOAc / ヘプタン 2 : 98 3 : 97 5 : 95 10 : 90 15 : 85、20 g シリカゲル、流速 13 mL / min) により精製し、表題生成物を得る。LC-MS : t_R = 0.38 min (条件 3)。

30

【0283】

tert - ブチル 2 - (6 - ((2, 2 - ジフルオロエチル) (メチル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) アセテート。THF (3 mL) 中の 5 - プロモ - N - (2, 2 - ジフルオロエチル) - N - メチルピリジン - 2 - アミン (255 mg、1.02 mmol)、(2 - (tert - ブトキシ) - 2 - オキソエチル) 亜鉛 (II) クロリド (Et₂O 中 0.5 M、2.24 mL、1.12 mmol)、Pd₂(dba)₃ (47 mg、0.051 mmol) 及び Q - Phos (72 mg、0.102 mmol) から、一般的手順 6 に従って製造。7 日後に反応を完了する。粗製物を自動化 FC (Buechi、EtOAc / ヘプタン 2 : 98 5 : 95 10 : 90、10 g シリカゲル、流速 10 mL / min) により精製し、表題生成物を得る。LC-MS : t_R = 0.64 min、MH⁺ = 287.06 (条件 3)。

40

【0284】

2 - (6 - ((2, 2 - ジフルオロエチル) (メチル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) 酢酸。CH₂Cl₂ (3 mL) 中の tert - ブチル 2 - (6 - ((2, 2 - ジフルオ

50

ロエチル) (メチル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) アセテート (40 mg、0.14 mmol) 及び HCl (ジオキサン中 4 M、3 mL) から、一般的手順 7 に従って製造。一晩で反応を完了する。溶媒を減圧下で除いて、粗製の表題生成物を得る。

【0285】

(S) - 5 - ブロモ - 2 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) ピリジン。DMSO (30 mL) 中の 2, 5 - ジブロモピリジン (1.00 g、4.22 mmol)、(S) - 3 - フルオロピロリジン 塩酸塩 (567 mg、4.52 mmol) 及び DBU (1.35 mL、9.03 mmol) から、一般的手順 9 に従って製造。同量の (S) - 3 - フルオロピロリジン 塩酸塩及び DBU を 24 h 後に再び添加し、6 日後に反応を完了する。粗製物を自動化 FC (Buechi、EtOAc / ヘプタン 2 : 98 3 : 97 5 : 95 10 : 90 15 : 85、20 g シリカゲル、流速 13 mL / min) により精製し、表題生成物を得る。LC - MS : $t_R = 0.52 \text{ min}$ 、 $MH^+ = 244.96$ (条件 3)。

10

【0286】

(S) - tert - ブチル 2 - (6 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) アセテート。THF (3 mL) 中の、(S) - 5 - ブロモ - 2 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) ピリジン (110 mg、0.449 mmol)、(2 - (tert - ブトキシ) - 2 - オキソエチル) 亜鉛 (II) クロリド (Et₂O 中 0.5 M、1.00 mL、0.50 mmol)、Pd₂(dba)₃ (21 mg、0.024 mmol) 及び Q - Phos (32 mg、0.045 mmol) から、一般的手順 6 に従って製造。一晩で反応を完了する。粗製物を自動化 FC (Buechi、EtOAc / ヘプタン 2 : 98 5 : 95 10 : 90、10 g シリカゲル、流速 10 mL / min) により精製し、表題生成物を得る。LC - MS : $t_R = 0.61 \text{ min}$ 、 $MH^+ = 281.16$ (条件 3)。

20

【0287】

(S) - 2 - (6 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) 酢酸。CH₂Cl₂ (2 mL) 中の、(R) - tert - ブチル 2 - (6 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) アセテート (54 mg、0.193 mmol) 及び HCl (ジオキサン中 4 M、3 mL) から、一般的手順 7 に従って製造。2 日後に反応を完了する。溶媒を減圧下で除いて、粗製の表題生成物を得る。

30

【0288】

下記の実施例を、適宜なカルボン酸及びアミノピラゾールから、一般的手順 3 に従って製造した：

【表 11】

実施例 番号	化合物名	LC-MS (t_R ; MH^+ ; 条件)
149	2-(4-ジメチルアミノフェニル)-N-[1-(5-フルオロピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	0.42min; 353.84; 条件3
150	2-(6-ジメチルアミノピリジン-3-イル)-N-[1-(5-フルオロピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	0.41min; 355.03; 条件3
151	N-[1-(5-シアノピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[6-[(2,2-ジフルオロエチル)-メチルアミノ]-ピリジン-3-イル]-アセタミド	0.56min; 412.07; 条件3
152	N-[1-(5-シアノピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[6-((S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)-ピリジン-3-イル]-アセタミド	0.60min; 406.00; 条件3
153	N-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[6-((S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)-ピリジン-3-イル]-アセタミド	0.65min; 416.04; 条件3
154	N-[1-(4-シアノベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[6-((S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)-ピリジン-3-イル]-アセタミド	0.61min; 405.01; 条件3
155	N-[1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[6-((S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)-ピリジン-3-イル]-アセタミド	0.64min; 397.90; 条件3
156	2-[6-((S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)-ピリジン-3-イル]-N-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	0.64min; 409.99; 条件3

10

20

30

【0289】

4-クロロ-6-メチルニコチノニトリル。4-クロロ-6-メチルニコチンアミド(29.7g、195mmol)を $POCl_3$ (80.2mL、860mmol)中に懸濁したものを、110にて15min加熱する(気体の発生)。混合物をrtに冷却し、20minに渡って PCl_5 (57.0g、274mmol)により処理する。混合物を110にて1h再び加熱する。混合物をrtに冷却し、減圧下で蒸発させる。残渣をEtOAcで希釈し、0に冷却する。10% Na_2CO_3 水溶液を添加する。混合物をEtOAcで抽出する(3x)。有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で溶媒を除去する。粗製物を自動化FC(Biotage、EtOAc/ヘプタン 2:98 30:70)により精製し、表題化合物を得る。LC-MS: t_R =0.55min、 MH^+ =194.15(条件4)。

【0290】

4-クロロ-5-シアノ-2-メチルピリジン-1-オキシド。0にて、4-クロロ-6-メチルニコチノニトリル(10.0g、65.5mmol)及び H_2O_2 、 H_2NCONH_2 (18.5g、197mmol)を CH_2Cl_2 (80mL)中に溶解したものに、無水トリフルオロ酢酸(27.9mL、197mmol)を滴下する。混合物をrtにて3.5h撪拌する。10%KI水溶液(800mL)を注意深く加える。相を分離し、水層を CH_2Cl_2 で抽出する。有機層を合わせたものを飽和 $Na_2S_2O_3$ 水溶液

40

50

及び塩水で洗浄する。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で除去し、粗製の表題化合物を得る。LC-MS: $t_R = 0.34 \text{ min}$ 、 $\text{MH}^+ = 210.22$ (条件4)。

【0291】

4-クロロ-6-(ヒドロキシメチル)ニコチノニトリル。4-クロロ-5-シアノ-2-メチルピリジン 1-オキシド(11.3 g、66.9 mmol)を Ac_2O (132 mL)に溶解し、rtにて、濃 H_2SO_4 (3滴)を添加する。混合物を110 に加熱し、この温度にて1 h 攪拌する。混合物をアイス/水上にゆっくりと注ぎ、飽和 NaHCO_3 水溶液を添加する。得られた混合物を15 min 攪拌する。相を分離し、水層を EtOAc で抽出する(2x)。有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で溶媒を除去する。粗製物を MeOH (162 mL)で希釈する。水(82 mL)及び K_2CO_3 (30.5 g、221 mmol)を添加する。混合物をrtにて30 min 攪拌する。溶媒を減圧下で部分的に除去する。残渣を自動化FC(Biotage、 $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 1:99 3:97、340 g シリカゲル、次いで2回目に $\text{EtOAc}/$ ヘプタン 1:99 45:55、100 g シリカゲル)により精製し、表題生成物を得る。LC-MS: $t_R = 0.41 \text{ min}$ 、 $\text{MH}^+ = 168.95$ (条件4)。

10

【0292】

(4-クロロ-5-シアノピリジン-2-イル)メチル メタンスルホネート。0 にて、メタンスルフォニルクロリド(0.527 mL、6.79 mmol)を、4-クロロ-6-(ヒドロキシメチル)ニコチノニトリル(1.10 g、6.17 mmol)及び Et_3N (1.29 mL、9.26 mmol)を CH_2Cl_2 (32 mL)に溶解したものに加え、混合物を15 min 攪拌する。飽和 NaHCO_3 水溶液を添加し、相を分離する。有機層を CH_2Cl_2 で抽出し、有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で除去し、粗製の表題化合物を得る。LC-MS: $t_R = 0.56 \text{ min}$ 、 $\text{MH}^+ = 247.19$ (条件4)。

20

【0293】

4-クロロ-6-(3-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ニコチノニトリル。DMF(15 mL)中の、 NaH (オイル中の55%懸濁液、215 mg、約5.37 mmol)、(4-クロロ-5-シアノピリジン-2-イル)メチル メタンスルホネート(1.52 g、6.14 mmol)、5-メチル-3-ニトロ-1H-ピラゾール(609 mg、5.12 mmol)から、一般的手順4に従って製造。Rtにて2 h 後に反応を完了する。粗製物を自動化FC(Biotage、 $\text{EtOAc}/$ ヘプタン 5:95 20:80、50 g シリカゲル)により精製し、表題化合物を得る。LC-MS: $t_R = 0.63 \text{ min}$ (条件4)。

30

【0294】

6-(3-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-4-クロロニコチノニトリル。 EtOH (48 mL)中の Fe (2.32 g、42.1 mmol)及び4-クロロ-6-(3-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ニコチノニトリル(1.11 g、4.21 mmol)、及び飽和 NH_4Cl 水溶液(7 mL)から、一般的手順5に従って製造。75 にて2日後に反応を完了し、粗製の表題化合物を得る。LC-MS: $t_R = 0.38 \text{ min}$ 、 $\text{MH}^+ = 234.14$ (条件4)。

40

【0295】

N-(1-(4-(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)オキシ)-5-シアノピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(4-イソプロピルフェニル)アセタミド。DMF(5 mL)中の2-(4-イソプロピルフェニル)酢酸(407 mg、2.29 mmol)、6-(3-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-4-クロロニコチノニトリル(534 mg、2.29 mmol)、HATU(1.30 g、3.43 mmol)及びDIPEA(1.96 mL、11.4 mmol)から、一般的手順3に従って製造。一晩で反応を完了する

50

。HPLCにより精製し、表題化合物を得る。LC-MS: $t_R = 0.82 \text{ min}$ 、 $MH^+ = 494.18$ (条件4)。

【0296】

実施例157。N-[1-(4-クロロ-5-シアノ-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(4-イソプロピル-フェニル)-アセタミド。N-(1-(4-(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)オキシ)-5-シアノピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(4-イソプロピルフェニル)アセタミド(162mg、0.328mmol)を $POCl_3$ (0.65mL)中に溶解したものを、rtにて10min搅拌する。混合物を飽和 $NaHCO_3$ 水溶液でクエンチし、相を分離し、有機層をEtOAcで抽出する。有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で溶媒を除去する。粗製物をHPLCにより精製し、実施例157を得る。LC-MS: $t_R = 0.90 \text{ min}$ 、 $MH^+ = 394.26$ (条件4)。

10

【0297】

2-(4-アリルフェニル)-N-(1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル)アセタミド。2-(4-プロモフェニル)-N-(1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル)アセタミド(252mg、0.65mmol)、アリルポロン酸ピナコールエステル(0.366mL、1.95mmol)、 K_2CO_3 (135mg、0.975mmol)及び $Pd(PPh_3)_4$ (75.1mg、0.065mmol)をジオキサン(6.5mL)中に混合したものを、110にて4h搅拌する。混合物をrtにて一晩さらに搅拌する。混合物をろ過し、ろ液をEtOAcで希釈し、塩水で洗浄する。有機層を $MgSO_4$ 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で溶媒を除去する。粗製物を自動化FC(Biotage、25gシリカゲル、EtOAc/ヘプタン30:70 100:0)により精製し、表題生成物を得る。LC-MS: $t_R = 0.91 \text{ min}$ 、 $MH^+ = 350.26$ (条件3)。

20

【0298】

実施例158: 2-(4-シクロプロピルメチル-フェニル)-N-[1-(4-フルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド。2-(4-アリルフェニル)-N-(1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル)アセタミド(63mg、0.18mmol)及び CH_2ClI (0.0472mL、0.648mmol)を CH_2Cl_2 (1.8mL)中に溶解したものを、 Et_2Zn (ヘキサン中1.0M、0.43mL、0.432mmol)で0にて処理する。混合物を0にて1h搅拌し、rtまで温まるようにし、2h搅拌する。混合物を再び0に冷却し、そして CH_2ClI (0.0944mL、1.296mmol)、次いで、 Et_2Zn (ヘキサン中1.0M、0.86mL、0.864mmol)を添加する。混合物を0にて30min搅拌する。飽和 NH_4Cl 水溶液を添加し、混合物をEtOAcで抽出する。有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で溶媒を除去する。粗製物を自動化FC(Biotage、10gシリカゲル、EtOAc/ヘプタン20:80 65:35)、次いで、HPLCにより精製し、実施例158を得る。LC-MS: $t_R = 0.94 \text{ min}$ 、 $MH^+ = 364.30$ (条件3)。

30

40

【0299】

5-プロモ-2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)ピリジン。DMSO(30mL)中の2,5-ジプロモピリジン(1.00g、4.22mmol)、3-フルオロアゼチジン 塩酸塩(504mg、4.52mmol)及びDBU(1.35mL、9.03mmol)から、一般的手順9に従って製造。同量の3-フルオロアゼチジン 塩酸塩及びDBUを24h後に再び添加し、4日後に反応を完了する。粗製物を自動化FC(Buechi、EtOAc/ヘプタン2:98 3:97 5:95 10:90 15:85、20gシリカゲル、流速13mL/min)により精製し、表題生成物を得る。

【0300】

tert-ブチル 2-(6-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)ピリジン-3-

50

イル)アセテート。THF(3 mL)中の5-プロモ-2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)ピリジン(546 mg、2.36 mmol)、(2-(tert-ブチル)-2-オキソエチル)亜鉛(II)クロリド(Et₂O中0.5 M、5.20 mL、2.60 mmol)、Pd₂(dba)₃(108 mg、0.118 mmol)及びQ-Phos(168 mg、0.236 mmol)から、一般的手順6に従って製造。3 h後に反応を完了する。粗製物を自動化FC(Buechi、EtOAc/ヘプタン 2:98 5:95 10:90、20 gシリカゲル、流速18 mL/min)により精製し、表題生成物を得る。LC-MS:t_R=0.59 min、MH⁺=267.08(条件3)。

【0301】

2-(6-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)ピリジン-3-イル)酢酸。CH₂Cl₂(12 mL)中のtert-ブチル 2-(6-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アセテート(370 mg、1.39 mmol)及びHCl(ジオキサン中4 M、12 mL)から、一般的手順7に従って製造。20 h後に反応を完了する。溶媒を減圧下で除いて、粗製の表題生成物を得る。

10

【0302】

5-プロモ-N-シクロプロピル-N-メチルピリジン-2-アミン。DMSO(30 mL)中の2,5-ジプロモピリジン(1.00 g、4.22 mmol)、N-シクロプロピルメチルアミン塩酸塩(486 mg、4.52 mmol)及びDBU(1.35 mL、9.03 mmol)から、一般的手順9に従って製造。同量のN-シクロプロピルメチルアミン塩酸塩及びDBUを24 h後に再び添加し、7日後に反応を完了する。粗製物を自動化FC(Buechi、EtOAc/ヘプタン 2:98 3:97 5:95 10:90 15:85、20 gシリカゲル、流速13 mL/min)により精製し、表題生成物を得る。

20

【0303】

tert-ブチル 2-(6-(シクロプロピル(メチル)アミノ)ピリジン-3-イル)アセテート。THF(3 mL)中の5-プロモ-N-シクロプロピル-N-メチルピリジン-2-アミン(148 mg、0.652 mmol)、(2-(tert-ブチル)-2-オキソエチル)亜鉛(II)クロリド(Et₂O中0.5 M、1.24 mL、0.62 mmol)、Pd₂(dba)₃(30 mg、0.033 mmol)及びQ-Phos(46 mg、0.065 mmol)から、一般的手順6に従って製造。20 h後に反応を完了する。粗製物を自動化FC(Buechi、EtOAc/ヘプタン 2:98 5:95 10:90、10 gシリカゲル、流速10 mL/min)により精製し、表題生成物を得る。

30

【0304】

2-(6-(シクロプロピル(メチル)アミノ)ピリジン-3-イル)酢酸。CH₂Cl₂(15 mL)中のtert-ブチル 2-(6-(シクロプロピル(メチル)アミノ)ピリジン-3-イル)アセテート(459 mg、1.55 mmol)及びHCl(ジオキサン中4 M、15 mL)から、一般的手順7に従って製造。20 h後に反応を完了する。溶媒を減圧下で除いて、粗製の表題生成物を得る。

【0305】

下記の実施例を、適宜なカルボン酸及びアミノピラゾールから、一般的手順3に従って製造した：

40

【表 1 2】

実施例 番号	化合物名	LC-MS (t_R ; MH^+ ; 条件)
159	N-[1-(5-シアノピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[6-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)-ピリジン-3-イル]-アセタミド	0.53min; 392.30; 条件3
160	N-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[6-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)-ピリジン-3-イル]-アセタミド	0.59min; 401.73; 条件3
161	N-[1-(4-シアノベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[6-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)-ピリジン-3-イル]-アセタミド	0.59min; 391.18; 条件3
162	2-[6-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)-ピリジン-3-イル]-N-[1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	0.62min; 383.79; 条件3
163	2-[6-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)-ピリジン-3-イル]-N-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	0.62min; 396.01; 条件3
164	N-[1-(5-シアノピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[6-(シクロプロピル(メチル)アミノ)-ピリジン-3-イル]-アセタミド	0.56min; 387.75; 条件3
165	2-[6-(シクロプロピル(メチル)アミノ)-ピリジン-3-イル]-N-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	0.66min; 397.99; 条件3
166	N-[1-(4-シアノベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[6-(シクロプロピル(メチル)アミノ)-ピリジン-3-イル]-アセタミド	0.62min; 386.84; 条件3
167	2-[6-(シクロプロピル(メチル)アミノ)-ピリジン-3-イル]-N-[1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	0.64min; 380.02; 条件3
168	2-[6-(シクロプロピル(メチル)アミノ)-ピリジン-3-イル]-N-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	0.64min; 392.02; 条件3

【0306】

実施例 169: N-[1-(5-シアノ-4-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(4-イソプロピル-フェニル)-アセタミド。実施例 157 (30 mg、0.0762 mmol)、トリメチルボロキシン (9.56 mg、0.0762 mmol)、 K_2CO_3 (15.8 mg、0.114 mmol) 及び $Pd(PPh_3)_4$ (8.8 mg、0.00762 mmol) をジオキサン (0.5 mL) 中に混合したものを、脱気し、封止したバイアル中で 110 にて一晩攪拌する。混合物を rt に冷却し、水で希釈し、 $EtOAc$ で抽出する。有機層を塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で溶媒を除去する。粗製物を HPLC により精製し、実施例 169 を得る。LC-MS: $t_R = 0.79$ min、 $MH^+ = 374.31$ (条件 4)。

【0307】

実施例 170: N-[1-(5-シアノ-4-シクロプロピル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(4-イソプロピル-フェニル)-アセタミド。実施例 157 (30 mg、0.0762 mmol)、シクロプロピルボロン酸 (19.6 mg、0.228 mmol)、 K_2CO_3 (15.8 mg、0.114 mmol)

及び $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (8.8 mg、0.00762 mmol) をジオキサン (0.5 mL) 中に混合したものを、脱気し、封止したバイアル中で 110 にて一晩攪拌する。混合物を rt に冷却し、水で希釈し、EtOAc で抽出する。有機層を塩水で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で溶媒を除去する。粗製物を HPLC により精製し、実施例 170 を得る。LC-MS: $t_R = 0.83 \text{ min}$ 、 $\text{MH}^+ = 400.32$ (条件 4)。

【0308】

5 - ブロモ - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン。2, 5 - ジブロモピリジン (2.00 g、8.44 mmol)、ピロリジン (0.698 mL、8.44 mmol) 及び DBU (1.35 mL、9.03 mmol) を DMSO (30 mL) 中に混合したものを、80 にて 4 日間攪拌する。混合物を rt に冷却し、減圧下で溶媒を除去する。粗製物を自動化 FC (Buechi、20 g シリカゲル、EtOAc / ヘプタン 2 : 98 3 : 97 5 : 95 10 : 90 15 : 85) により精製し、表題生成物を得る。LC-MS: $t_R = 0.48 \text{ min}$ 、 $\text{MH}^+ = 229.01$ (条件 3)。

【0309】

tert - ブチル 2 - (6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) アセテート。THF (3 mL) 中の 5 - ブロモ - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン (1.63 g、7.18 mmol)、2 - tert - ブトキシ - 2 - オキソエチル亜鉛クロリド (ジエチルエーテル中 0.5 M、15.8 mL、7.90 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (329 mg、0.359 mmol) 及び Q - PHOS (510 mg、0.718 mmol) から、一般の手順 6 に従って。90 にて 3 h 後、反応を完了する。粗製物を自動化 FC (Buechi、10 g シリカゲル、流速 10 mL / min、EtOAc / ヘプタン 2 : 98 5 : 95 10 : 90) により精製し、表題生成物を得る。LC-MS: $t_R = 0.63 \text{ min}$ 、 $\text{MH}^+ = 263.14$ (条件 3)。

【0310】

2 - (6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) 酢酸。CH₂Cl₂ (15 mL) 中の tert - ブチル 2 - (6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) アセテート (410 mg、1.56 mmol) 及び HCl (ジオキサン中 4 M、15 mL) から、一般の手順 7 に従って。rt にて 21 h 後、反応を完了する。溶媒を減圧下で除いて、表題の粗生成物を得る。LC-MS: $t_R = 0.42 \text{ min}$ 、 $\text{MH}^+ = 207.22$ (条件 3)。

【0311】

5 - ブロモ - N - (2 - メトキシエチル) - N - メチルピリジン - 2 - アミン。2, 5 - ジブロモピリジン (2.00 g、8.44 mmol)、N - (2 - メトキシエチル) メチルアミン (0.97 mL、9.03 mmol) 及び DBU (1.35 mL、9.03 mmol) を DMSO (30 mL) 中に混合したものを、80 にて 5 日間攪拌する。混合物を rt に冷却し、減圧下で溶媒を除去する。粗製物を自動化 FC (Buechi、20 g シリカゲル、EtOAc / ヘプタン 2 : 98 3 : 97 5 : 95 10 : 90 15 : 85) により精製し、表題生成物を得る。LC-MS: $t_R = 0.50 \text{ min}$ 、 $\text{MH}^+ = 244.95$ (条件 3)。

【0312】

tert - ブチル 2 - (6 - ((2 - メトキシエチル) (メチル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) アセテート。THF (3 mL) 中の 5 - ブロモ - N - (2 - メトキシエチル) - N - メチルピリジン - 2 - アミン (1.47 g、6.00 mmol)、2 - tert - ブトキシ - 2 - オキソエチル亜鉛クロリド (ジエチルエーテル中 0.5 M、13.2 mL、6.60 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (275 mg、0.300 mmol) 及び Q - PHOS (426 mg、0.600 mmol) から、一般の手順 6 に従って。90 にて 4 日後に反応を完了する。粗製物を自動化 FC (Buechi、10 g シリカゲル、流速 10 mL / min、EtOAc / ヘプタン 2 : 98 5 : 95 10 : 90) により精製し、表題生成物を得る。LC-MS: $t_R = 0.60 \text{ min}$ 、 $\text{MH}^+ = 281.1$

10

20

30

40

50

4 (条件3)。

【0313】

2 - (6 - ((2 - メトキシエチル) (メチル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) 酢酸。
 CH_2Cl_2 (7 mL) 中の *tert*-ブチル 2 - (6 - ((2 - メトキシエチル) (メチル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) アセテート (197 mg、0.703 mmol) 及び HCl (ジオキサン中 4 M、7 mL) から、一般的手順7に従って、*rt*にて一晩で反応を完了する。溶媒を減圧下で除いて、表題の粗生成物を得る。LC-MS: $t_R = 0.39 \text{ min}$ 、 $\text{MH}^+ = 225.13$ (条件3)。

【0314】

5 - ブロモ - N - (シクロプロピルメチル) - N - メチルピリジン - 2 - アミン。2, 5 - ジブロモピリジン (2.00 g、8.44 mmol)、(シクロプロピルメチル) メチルアミン 塩酸塩 (1.10、9.03 mmol) 及び DBU (2.70 mL、18.1 mmol) を DMSO (30 mL) 中に混合したものを、80 °Cにて2日間攪拌する。混合物を *rt* に冷却し、減圧下で溶媒を除去する。粗製物を自動化 FC (Buechi、20 g シリカゲル、EtOAc/ヘプタン 2:98 3:97 5:95 10:90 15:85) により精製し、表題生成物を得る。LC-MS: $t_R = 0.59 \text{ min}$ 、 $\text{MH}^+ = 240.96$ (条件3)。

10

【0315】

tert-ブチル 2 - (6 - ((シクロプロピルメチル) (メチル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) アセテート。5 - ブロモ - N - (シクロプロピルメチル) - N - メチルピリジン - 2 - アミン (1.50 g、6.20 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (284 mg、0.31 mmol) 及び Q-PHOS (440 mg、0.620 mmol) を THF (3 mL) 中に混合したものを、90 °Cに加熱し、2-*tert*-ブトキシ-2-オキソエチル亜鉛クロリド (ジエチルエーテル中 0.5 M、13.6 mL、6.80 mmol) を添加する。混合物を 90 °Cにて5日間攪拌する。 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (284 mg、0.31 mmol)、Q-PHOS (440 mg、0.620 mmol) 及び 2-*tert*-ブトキシ-2-オキソエチル亜鉛クロリド (ジエチルエーテル中 0.5 M、13.6 mL、6.80 mmol) を再び添加し、混合物を 80 °Cにて6日間攪拌する。混合物を *rt* に冷却する。混合物をろ過し、ろ液を減圧下で蒸発させる。粗製物を自動化 FC (Buechi、10 g シリカゲル、流速 10 mL/min、EtOAc/ヘプタン 2:98 5:95 10:90 15:85 20:80 25:75) により精製し、表題生成物を得る。

20

30

【0316】

2 - (6 - ((シクロプロピルメチル) (メチル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) 酢酸。
 CH_2Cl_2 (6 mL) 中の *tert*-ブチル 2 - (6 - ((シクロプロピルメチル) (メチル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) アセテート (115 mg、0.416 mmol) 及び HCl (ジオキサン中 4 M、6 mL) から、一般的手順7に従って、*rt*にて一晩で反応を完了する。溶媒を減圧下で除いて、表題の粗生成物を得る。

【0317】

下記の実施例を、適宜なカルボン酸及びアミノピラゾールから、一般的手順3に従って製造した：

40

【表 13】

実施例 番号	化合物名	LC-MS (t_R ; MH^+ ; 条件)
171	N-[1-(5-シアノピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[6-(エチル-メチル-アミノ)-ピリジン-3-イル]-アセタミド	0.55min; 375.97; 条件3
172	N-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[6-(エチル-メチル-アミノ)-ピリジン-3-イル]-アセタミド	0.65min; 386.01; 条件3
173	N-[1-(4-シアノベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[6-(エチル-メチル-アミノ)-ピリジン-3-イル]-アセタミド	0.61min; 375.04; 条件3
174	2-[6-(エチル-メチル-アミノ)-ピリジン-3-イル]-N-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	0.63min; 380.02; 条件3
175	N-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(6-ピロリジン-1-イル-ピリジン-3-イル)-アセタミド	0.66min; 398.00; 条件3
176	N-[1-(4-シアノベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(6-ピロリジン-1-イル-ピリジン-3-イル)-アセタミド	0.62min; 387.00; 条件3
177	N-[1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(6-ピロリジン-1-イル-ピリジン-3-イル)-アセタミド	0.65min; 380.02; 条件3
178	N-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(6-ピロリジン-1-イル-ピリジン-3-イル)-アセタミド	0.64min; 392.01; 条件3
179	N-[1-(5-シアノピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[6-[(2-メトキシエチル)-メチル-アミノ]-ピリジン-3-イル]-アセタミド	0.54min; 405.99; 条件3
180	N-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[6-[(2-メトキシエチル)-メチル-アミノ]-ピリジン-3-イル]-アセタミド	0.65min; 415.98; 条件3
181	N-[1-(4-シアノベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[6-[(2-メトキシエチル)-メチル-アミノ]-ピリジン-3-イル]-アセタミド	0.61min; 404.98; 条件3
182	N-[1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[6-[(2-メトキシエチル)-メチル-アミノ]-ピリジン-3-イル]-アセタミド	0.64min; 398.01; 条件3
183	N-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[6-[(2-メトキシエチル)-メチル-アミノ]-ピリジン-3-イル]-アセタミド	0.63min; 410.00; 条件3

【0318】

【表 1 4】

184	N-[1-(5-シアノピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[6-(シクロプロピルメチル-メチル-アミノ)-ピリジン-3-イル]-アセタミド	0.60min; 402.02;条件3
185	2-[6-(シクロプロピルメチル-メチル-アミノ)-ピリジン-3-イル]-N-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	0.70min; 412.00;条件3
186	N-[1-(4-シアノベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[6-(シクロプロピルメチル-メチル-アミノ)-ピリジン-3-イル]-アセタミド	0.66min; 401.01;条件3
187	2-[6-(シクロプロピルメチル-メチル-アミノ)-ピリジン-3-イル]-N-[1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	0.68min; 394.01;条件3
188	2-[6-(シクロプロピルメチル-メチル-アミノ)-ピリジン-3-イル]-N-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	0.68min; 406.00;条件3
189	N-[1-(4-シアノベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(6-ジエチルアミノピリジン-3-イル)-アセタミド	0.64min; 388.94;条件3
190	2-(6-ジエチルアミノピリジン-3-イル)-N-[1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	0.66min; 382.00;条件3
191	2-(6-ジエチルアミノピリジン-3-イル)-N-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	0.66min; 394.00;条件3

10

20

【0319】

N-(1-(4-プロモベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(4-イソプロピルフェニル)アセタミド。1-(4-プロモベンジル)-1H-ピラゾール-3-アミン及び2-(4-イソプロピルフェニル)酢酸から、一般の手順3に従って。LC-MS: $t_R = 0.92 \text{ min}$ 、 $MH^+ = 412.21$ (条件4)。

30

【0320】

実施例192: N-[1-(4-シクロプロピル-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(4-イソプロピル-フェニル)-アセタミド。N-(1-(4-プロモベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(4-イソプロピルフェニル)アセタミド(109mg、0.25mmol)、シクロプロピルボロン酸(64.4mg、0.75mmol)、 K_2CO_3 (51.8mg、0.375mmol)及び $Pd(Ph_3)_4$ (28.9mg、0.025mmol)をジオキサン(1mL)中に混合したものを、脱気し、封止したバイアル中で110 にて一晩攪拌する。混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出する。有機層を塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で溶媒を除去する。粗製物をHPLCにより精製し、実施例192を得る。LC-MS: $t_R = 0.94 \text{ min}$ 、 $MH^+ = 374.35$ (条件4)。

40

【0321】

tert-ブチル 2-(6-クロロピリジン-3-イル)アセテート。 $BF_3 \cdot OEt_2$ (0.2mL)を、2-クロロピリジン-5-酢酸(1.72g、10mmol)及びtert-ブチル 2,2,2-トリクロロアセトイミダート(3.58mL、20mmol)をTHF(20mL)中に混合したものに加え、混合物を一晩攪拌する。混合物を飽和 $NaHCO_3$ 水溶液でクエンチし、EtOAcで抽出する。有機層を合わせたもの

50

を塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、減圧下で濃縮する。粗製物をFC(EtOAc/ヘプタン 5:95 40:60)により精製し、表題生成物を得る。LC-MS: $t_R = 0.85 \text{ min}$ 、 $MH^+ = 228.29$ (条件3)。

【0322】

tert-ブチル 2-(6-シクロプロピルピリジン-3-イル)アセテート。tert-ブチル 2-(6-クロロピリジン-3-イル)アセテート(250 mg、1.1 mmol)、シクロプロピルボロン酸(283 mg、3.29 mmol)、 K_2CO_3 (228 mg、1.65 mmol)及びPd(PPh₃)₄(127 mg、0.11 mmol)をジオキサン(11 mL)中に混合したものを、脱気する。混合物を封止したバイアル中で110にて一晩攪拌する。混合物をEtOAcと塩水の間で抽出し、有機層をMgSO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧下で溶媒を除去する。粗製物を自動化FC(Biotage、50 gシリカゲル、EtOAc/ヘプタン 2:98 90:10)により精製し、表題生成物を得る。LC-MS: $t_R = 0.50 \text{ min}$ 、 $MH^+ = 234.37$ (条件4)。

10

【0323】

2-(6-シクロプロピルピリジン-3-イル)酢酸。tert-ブチル 2-(6-シクロプロピルピリジン-3-イル)アセテート(148 mg、0.634 mmol)をHCl(ジオキサン中4 M、10 mL)中に混合したものを、rtにて7 h攪拌する。溶媒を減圧下で除去し、粗製の表題生成物を得る。LC-MS: $t_R = 0.22 \text{ min}$ 、 $MH^+ = 178.44$ (条件4)。

20

【0324】

下記の実施例を、適宜なカルボン酸及びアミノピラゾールから、一般的手順3に従って製造した:

【表15】

実施例番号	化合物名	LC-MS (t_R ; MH^+ ; 条件)
193	N-[1-(4-クロロ-3-フルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(6-シクロプロピルピリジン-3-イル)-アセタミド	0.59 min; 385.00; 条件4
194	N-[1-(3-クロロ-4-フルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(6-シクロプロピルピリジン-3-イル)-アセタミド	0.59 min; 385.17; 条件4

30

【0325】

1-(4-プロモベンジル)-3-ニトロ-1H-ピラゾール。アセトン(50 mL)中の K_2CO_3 (3.46 g、25.0 mmol)、4-プロモベンジルブロミド(2.50 g、10.0 mmol)、5-ニトロ-1H-ピラゾール(1.13 g、10.0 mmol)及びBu₄NBr(658 mg、2.00 mmol)から、一般的手順4に従って。一晩で反応を完了する。粗製物を自動化FC(Biotage、100 gシリカゲル、EtOAc/ヘプタン 20:80 80:20)により精製し、所望の生成物を得る。LC-MS: $t_R = 0.86 \text{ min}$ (条件3)。

40

【0326】

4-((3-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)フェノール。1-(4-プロモベンジル)-3-ニトロ-1H-ピラゾール(564 mg、2 mmol)、Pd₂(dba)₃(91.6 mg、0.1 mmol)、テトラメチルジ-tBuXPhos(96.2 mg、0.2 mmol)及びKOH(673 mg、12 mmol)をジオキサン(2 mL)とH₂O(4 mL)中に混合した脱気混合物を、100にて1 h攪拌する。混合物を1 M HCl水溶液でクエンチし、EtOAcで抽出する。有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧下で溶媒を除去する。自動化FC(Biotage、50 gシリカゲル、MeOH/CH₂Cl₂ 2:998 15

50

: 985)、次いで、HPLCにより精製し、表題生成物を得る。LC-MS: $t_R = 0.69 \text{ min}$ (条件3)。

【0327】

3-ニトロ-1-(4-(ビニルオキシ)ベンジル)-1H-ピラゾール。4-(3-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)フェノール(304 mg、1.39 mmol)、酢酸ビニル(0.256 mL、2.77 mmol)、クロロ(1,5-シクロオクタジエン)イリジウム(I)二量体(18.5 mg、0.0277 mmol)及び Na_2CO_3 (88.2 mg、0.832 mmol)をトルエン(2 mL)中に混合したものを、105にて4 h 攪拌する。混合物をrtに冷却し、 H_2O で希釈する。混合物をEtOAcで抽出する。有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、減圧下で溶媒を除去する。粗製物を自動化FC(Biotage、25 g シリカゲル、EtOAc/ヘプタン 2:8:8:2)により精製し、表題化合物を得る。LC-MS: $t_R = 0.86 \text{ min}$ (条件3)。

10

【0328】

1-(4-(ビニルオキシ)ベンジル)-1H-ピラゾール-3-アミン。アセトン(4 mL)中のZn(粉末、140 mg、2.14 mmol)、3-ニトロ-1-(4-(ビニルオキシ)ベンジル)-1H-ピラゾール(105 mg、0.428 mmol)、及び飽和 NH_4Cl 水溶液(1 mL)から、一般的手順5に従って製造。表題生成物を得る。LC-MS: $t_R = 0.60 \text{ min}$ 、 $\text{MH}^+ = 316.31$ (条件3)。

【0329】

2-(4-イソプロピルフェニル)-N-(1-(4-(ビニルオキシ)ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル)アセタミド。DMF(4 mL)中の2-(4-イソプロピルフェニル)酢酸(79 mg、0.44 mmol)、1-(4-(ビニルオキシ)ベンジル)-1H-ピラゾール-3-アミン(95 mg、0.44 mmol)、HATU(252 mg、0.662 mmol)及びDIPEA(0.227 mL、1.32 mmol)から、一般的手順3に従って製造。1 h後に反応を完了する。HPLCにより精製し、表題化合物を得る。LC-MS: $t_R = 0.96 \text{ min}$ 、 $\text{MH}^+ = 376.33$ (条件4)。

20

【0330】

実施例195: N-[1-(4-シクロプロポキシ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(4-イソプロピル-フェニル)-アセタミド。2-(4-イソプロピルフェニル)-N-(1-(4-(ビニルオキシ)ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル)アセタミド(65 mg、0.173 mmol)を CH_2Cl_2 (1.7 mL)中に溶解したものを、 CH_2ClI (0.0454 mL、0.623 mmol)及び Et_2Zn (ヘキサン中1.0 M、0.415 mL、0.415 mmol)で0にて処理する。混合物を0にて1 h 攪拌する。次いで、 CH_2ClI (0.0908 mL、1.246 mmol)及び Et_2Zn (ヘキサン中1.0 M、0.830 mL、0.830 mmol、4.8 eq)をさらに添加する。混合物をrtまで温まるようにし、30 min 攪拌する。飽和 NH_4Cl 水溶液を添加し、混合物をEtOAcで抽出する。有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で溶媒を除去する。HPLCにより精製し、実施例195を得る。LC-MS: $t_R = 0.97 \text{ min}$ 、 $\text{MH}^+ = 390.33$ (条件4)。

30

【0331】

(rac.)-1-ブromo-4-(1-メトキシエチル)ベンゼン。0にて、NaH(オイル中55%、197 mg、約4.51 mmol)を、(rac.)-1-(4-ブromoフェニル)エタノール(605 mg、3.01 mmol)をTHF(10 mL)に溶解した溶液に加える。混合物を0にて30 min 攪拌し、MeI(0.94 mL、15 mmol)を添加する。混合物をrtまで温め、4 h 攪拌する。水を少量添加し、減圧下で溶媒を除去する。残渣を CH_2Cl_2 で希釈し、 MgSO_4 で乾燥する。混合物をろ過し、減圧下で溶媒を除去する。残渣を自動化FC(Buechi、EtOAc/ヘプタン 1:99 3:97 5:95 8:92、20 g シリカゲル、流速18 mL/min

40

50

)により精製し、表題生成物を得る。

【0332】

(rac.) - tert - ブチル 2 - (4 - (1 - メトキシエチル) フェニル) アセテート。THF (5 mL) 中の (rac.) - 1 - プロモ - 4 - (1 - メトキシエチル) ベンゼン (470 mg、2.19 mmol)、2 - tert - ブトキシ - 2 - オキシエチル亜鉛クロリド (Et₂O 中 0.5 M、5.0 mL、2.5 mmol)、Pd₂(dba)₃ (100 mg、0.109 mmol) 及び Q - Phos (158 mg、0.219 mmol) から、一般的手順 6 に従って、90 にて 30 min 後に反応を完了する。残渣を自動化 FC (Buechi、EtOAc / ヘプタン 2 : 98 4 : 96 10 : 90、20 g シリカゲル、流速 18 mL / min) により精製し、表題生成物を得る。LC - MS : t_R = 0.93 min (条件 3)。

10

【0333】

(rac.) - 2 - (4 - (1 - メトキシエチル) フェニル) 酢酸。CH₂Cl₂ (10 mL) 中の (rac.) - tert - ブチル 2 - (4 - (1 - メトキシエチル) フェニル) アセテート (240 mg、0.959 mmol) 及び HCl (ジオキサン 中 4 M、5 mL) から、一般的手順 7 に従って、rt にて一晩で反応を完了する。溶媒を減圧下で除去し、粗製の表題化合物を得、それをさらに精製することなく使用する。LC - MS : t_R = 0.65 min (条件 3)。

【0334】

メチル 2 - (4 - メチル - 3 - オキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) アセテート。NaH (オイル 中 55%、12 mg、0.27 mmol) を、メチル (3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキシ - 2 H - 1, 4 - ベンゾ オキサジン - 6 - イル) アセテート (50 mg、0.22 mmol) を THF (2 mL) 中に溶解したものに、0 にて添加する。混合物を 15 min 攪拌し、MeI (0.030 mL、0.34 mmol) を添加する。混合物を 0 にて 30 min 攪拌し、減圧下で溶媒を除去する。HPLC により精製し、表題生成物を得る。LC - MS : t_R = 0.71 min、MH⁺ = 277.12 (条件 3)。

20

【0335】

2 - (4 - メチル - 3 - オキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) 酢酸。メチル 2 - (4 - メチル - 3 - オキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) アセテート (7.0 mg、0.030 mmol) を 2.5 M NaOH 水溶液 (0.5 mL) 及び MeOH (1.5 mL) 中に混合したものを、rt にて 30 min 攪拌する。溶媒を減圧下で部分的に除去し、1 M HCl 水溶液で pH を 3 に調整する。混合物を CH₂Cl₂ で抽出する。有機層を合わせたものを MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で除去し、表題の粗生成物を得る。LC - MS : t_R = 0.59 min、MH⁺ = 263.00 (条件 3)。

30

【0336】

下記の実施例を、適宜なカルボン酸及びアミノピラゾールから、一般的手順 3 に従って製造した：

【表 16】

実施例番号	化合物名	LC-MS (t_R ; MH^+ ; 条件)
196 ¹	N-[1-(5-シアノピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(4-シクロブトキシフェニル)-アセタミド	0.84min; 387.73; 条件3
197 ¹	N-[1-(4-シアノベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(4-シクロブトキシフェニル)-アセタミド	0.89min; 386.71; 条件3
198 ¹	2-(4-シクロブトキシフェニル)-N-[1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	0.92min; 380.01; 条件3
199 ¹	2-(4-シクロブトキシフェニル)-N-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	0.91min; 392.04; 条件3
200 ¹	2-(4-シクロブトキシフェニル)-N-[1-(5-フルオロピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	0.84min; 380.87; 条件3
201	rac-N-[1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(1-メトキシエチル)フェニル]-アセタミド	0.85min; 368.02; 条件3
202	rac-N-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(1-メトキシエチル)フェニル]-アセタミド	0.87min; 385.87; 条件3
203	rac-N-[1-(5-シアノピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(1-メトキシエチル)フェニル]-アセタミド	0.76min; 376.03; 条件3
204	N-[1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル]-アセタミド	0.78min; 392.99; 条件3
205	N-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-キノキサリン-6-イル-アセタミド	0.80min; 379.95; 条件3
206	N-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-キノリン-7-イル-アセタミド	0.64min; 378.95; 条件3
207	N-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(1H-インドール-6-イル)-アセタミド	0.84min; 367.25; 条件3
208	N-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-7-イル)-アセタミド	0.76min; 398.97; 条件3

10

20

30

40

【0337】

【表 17】

209	N-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(4-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジンを7-イル)-アセタミド	0.81min; 412.99;条件3
-----	--	------------------------

¹ カルボン酸の製造については、Page, D.; Balaux, E.; Boisvert, L.; Liu, Z.; Milburn, C.; Tremblay, M.; Wei, Zhongyong; W., Simon; L., Xuehong; Cheng, Yら、Bioorg. Med. Chem. Lett., 2008, 18, 3695を参照。

10

【0338】

5-フルオロ-2-(3-(2-(4-イソプロピルフェニル)アセタミド)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ピリジン 1-オキシド。実施例106(350mg、0.993mmol)をCH₂Cl₂(3.5mL)中に溶解したものに、3-クロロ過安息香酸(343mg、1.99mmol)を添加する。混合物をrtにて一晩攪拌する。混合物をEtOAcで希釈し、有機層を飽和Na₂S₂O₃水溶液、飽和NaHCO₃水溶液及び塩水で洗浄する。有機層をMgSO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧下で溶媒を除去する。粗製物を自動化FC(Biotage、50gシリカゲル、MeOH/CH₂Cl₂ 0:1000 15:985)により精製し、表題生成物を得る。LC-MS: t_R = 0.70min、MH⁺ = 369.21(条件4)。

20

【0339】

実施例210: N-[1-(6-シアノ-5-フルオロ-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(4-イソプロピル-フェニル)-アセタミド。5-フルオロ-2-(3-(2-(4-イソプロピルフェニル)アセタミド)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ピリジン 1-オキシド(175mg、0.475mmol)をCH₃CN(10mL)中に溶解したものに、rtにて、Me₃SiCN(0.119mL、0.95mmol)を添加する。混合物を5min攪拌し、ジエチルカルバモイルクロリド(0.0903mL、0.713mmol)を滴下して加える。混合物を85℃にて一晩攪拌する。混合物を飽和NaHCO₃水溶液とEtOAcの間で分画する。有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧下で溶媒を除去する。粗製物をHPLCにより精製し、実施例210を得る。LC-MS: t_R = 0.82min、MH⁺ = 378.31(条件4)。

30

【0340】

実施例211: N-[1-(6-クロロ-5-フルオロ-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(4-イソプロピル-フェニル)-アセタミド。0℃にて、5-フルオロ-2-(3-(2-(4-イソプロピルフェニル)アセタミド)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ピリジン 1-オキシド(37.7mg、0.102mmol)をPOCl₃(1mL)に加え、混合物を0℃にて10min、次いで、rtにて2.5h攪拌する。混合物を60℃に加熱し、この温度にて2h攪拌する。混合物を0℃にて飽和NaHCO₃水溶液にゆっくりと滴下する。混合物をEtOAcで抽出し、有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧下で溶媒を除去する。HPLCにより精製し、実施例211を得る。LC-MS: t_R = 0.86min、MH⁺ = 387.26(条件4)。

40

【0341】

5-プロモ-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン。0℃にて、NaH(オイル中の55%懸濁液、95mg、約2.13mmol)を、5-プロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(350mg、1.78mmol)をTHF(2mL)に溶解したものに加える。混合物を15min攪拌し、MeI(0.17mL、2.7mmol)を添加する。混合物を0℃にて30min攪拌し、少量の水を添加した。溶媒を減圧下で除去する。残渣を自動化FC(Buechi、EtOAc/ヘプタン 1:99 3:9

50

7 5 : 9 5 8 : 9 2、20 g シリカゲル、流速 18 mL / min) により精製し、表題生成物を得る。LC - MS : $t_R = 0.81 \text{ min}$ 、 $MH^+ = 211.02$ (条件 3)

【0342】

tert - ブチル 2 - (1 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) アセテート。THF (1 mL) 中の 5 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (100 mg、0.474 mmol)、(2 - (tert - ブトキシ) - 2 - オキソエチル) 亜鉛 (II) クロリド (Et₂O 中 0.5 M、1.90 mL、0.95 mmol)、Pd₂ (dba)₃ (22 mg、0.024 mmol) 及び Q - Phos (34 mg、0.048 mmol) から、一般的手順 6 に従って製造。90 min 後に反応を完了する。粗製物を自動化 FC (Buechi、EtOAc / ヘプタン 1 : 99 3 : 97 5 : 95 8 : 92、20 g シリカゲル、流速 16 mL / min) により精製し、表題生成物を得る。LC - MS : $t_R = 0.78 \text{ min}$ 、 $MH^+ = 247.15$ (条件 3)。

10

【0343】

2 - (1 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) 酢酸。CH₂Cl₂ (10 mL) 中の tert - ブチル 2 - (1 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) アセテート (235 mg、0.954 mmol) 及び HCl (ジオキサン中 4 M、10 mL) から、一般的手順 7 に従って製造。一晩で反応を完了する。溶媒を減圧下で除いて、粗製の表題生成物を得る。

20

【0344】

tert - ブチル 2 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [d] オキサゾール - 6 - イル) アセテート。ジオキサン (5 mL) 中の 6 - ブロモ - 3 - メチルベンゾ [d] オキサゾール - 2 (3 H) - オン (230 mg、1.01 mmol)、(2 - (tert - ブトキシ) - 2 - オキソエチル) 亜鉛 (II) クロリド (Et₂O 中 0.5 M、4.00 mL、2.00 mmol)、Pd₂ (dba)₃ (46 mg、0.051 mmol) 及び Q - Phos (73 mg、0.10 mmol) から、一般的手順 6 に従って製造。90 にて 1 h 後に反応を完了する。粗製物を自動化 FC (Buechi、EtOAc / ヘプタン 1 : 99 3 : 97 5 : 95 8 : 92 15 : 85、10 g シリカゲル、流速 10 mL / min) により精製し、表題生成物を得る。LC - MS : $t_R = 0.85 \text{ min}$ 、 $MH^+ = 305.12$ (条件 3)。

30

【0345】

2 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [d] オキサゾール - 6 - イル) 酢酸。CH₂Cl₂ (4 mL) 中の tert - ブチル 2 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [d] オキサゾール - 6 - イル) アセテート (198 mg、0.752 mmol) 及び HCl (ジオキサン中 4 M、4 mL) から、一般的手順 7 に従って製造。一晩で反応を完了する。溶媒を減圧下で除いて、粗製の表題生成物を得る。LC - MS : $t_R = 0.57 \text{ min}$ (条件 3)。

【0346】

tert - ブチル 2 - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [d] オキサゾール - 6 - イル) アセテート。ジオキサン (5 mL) 中の 6 - ブロモベンゾ [d] オキサゾール - 2 (3 H) - オン (216 mg、1.01 mmol)、(2 - (tert - ブトキシ) - 2 - オキソエチル) 亜鉛 (II) クロリド (Et₂O 中 0.5 M、4.00 mL、2.00 mmol)、Pd₂ (dba)₃ (46 mg、0.051 mmol) 及び Q - Phos (73 mg、0.10 mmol) から、一般的手順 6 に従って製造。90 にて 1 h 後に反応を完了する。粗製物を自動化 FC (Buechi、EtOAc / ヘプタン 1 : 99 3 : 97 5 : 95 8 : 92 15 : 85、10 g シリカゲル、流速 10 mL / min) により精製し、表題生成物を得る。LC - MS : $t_R = 0.78 \text{ min}$ 、 $MH^+ = 291.18$ (条件 3)。

40

【0347】

50

2 - (2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] オキサゾール - 6 - イル) 酢酸。C₂H₅Cl₂ (3 mL) 中の tert - ブチル 2 - (2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] オキサゾール - 6 - イル) アセテート (100 mg、0.401 mmol) 及び HCl (ジオキサン中 4 M、3 mL) から、一般の手順 7 に従って製造。一晩で反応を完了する。溶媒を減圧下で除いて、粗製の表題生成物を得る。LC - MS : t_R = 0.50 min (条件 3)。

【0348】

tert - ブチル 2 - (1H - インドール - 5 - イル) アセテート。ジオキサン (5 mL) 中の 5 - プロモインドール (300 mg、1.53 mmol)、(2 - (tert - ブトキシ) - 2 - オキソエチル) 亜鉛 (II) クロリド (Et₂O 中 0.5 M、6.00 mL、3.00 mmol)、Pd₂(dba)₃ (70 mg、0.077 mmol) 及び Q - Phos (110 mg、0.15 mmol) から、一般の手順 6 に従って製造。90 にて 1 h 後に反応を完了する。粗製物を自動化 FC (Buechi、EtOAc / ヘプタン 1 : 99 3 : 97 5 : 95 8 : 92 15 : 85、10 g シリカゲル、流速 10 mL / min) により精製し、表題生成物を得る。LC - MS : t_R = 0.89 min、MH⁺ = 232.19 (条件 3)。

10

【0349】

2 - (1H - インドール - 5 - イル) 酢酸。tert - ブチル 2 - (1H - インドール - 5 - イル) アセテート (50 mg、0.22 mmol) 及び NaOH (11 mg、0.26 mmol) を MeOH (4 mL) 中に混合したものを、55 に加熱し、この温度にて 2 h 攪拌する。混合物を rt に冷却し、減圧下で溶媒を除去する。残渣を CH₂Cl₂ で希釈し、1 M HCl 水溶液を添加して pH 2 - 3 とする。相を分離し、有機層を MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過する。溶媒を減圧下で除去し、粗製の表題化合物を得る。LC - MS : t_R = 0.89 min (条件 3)。

20

【0350】

tert - ブチル 2 - (1 - メチル - 1H - インドール - 5 - イル) アセテート。ジオキサン (5 mL) 中の 5 - プロモ - 1 - メチルインドール (321 mg、1.53 mmol)、(2 - (tert - ブトキシ) - 2 - オキソエチル) 亜鉛 (II) クロリド (Et₂O 中 0.5 M、6.00 mL、3.00 mmol)、Pd₂(dba)₃ (70 mg、0.077 mmol) 及び Q - Phos (110 mg、0.15 mmol) から、一般の手順 6 に従って製造。90 にて 1 h 後に反応を完了する。粗製物を自動化 FC (Buechi、EtOAc / ヘプタン 1 : 99 3 : 97 5 : 95 8 : 92 15 : 85、10 g シリカゲル、流速 10 mL / min) により精製し、表題生成物を得る。LC - MS : t_R = 0.94 min、MH⁺ = 246.28 (条件 3)。

30

【0351】

2 - (1 - メチル - 1H - インドール - 5 - イル) 酢酸。tert - ブチル 2 - (1H - インドール - 5 - イル) アセテート (53 mg、0.22 mmol) 及び NaOH (11 mg、0.26 mmol) を MeOH (4 mL) 中に混合したものを、55 に加熱し、この温度にて 2 h 攪拌する。混合物を rt に冷却し、減圧下で溶媒を除去する。残渣を CH₂Cl₂ で希釈し、1 M HCl 水溶液を添加して pH 2 - 3 とする。相を分離し、有機層を MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過する。溶媒を減圧下で除去し、粗製の表題化合物を得る。LC - MS : t_R = 0.69 min (条件 3)。

40

【0352】

tert - ブチル 2 - (1 - メチル - 1H - インドール - 6 - イル) アセテート。ジオキサン (5 mL) 中の 6 - プロモ - 1 - メチルインドール (321 mg、1.53 mmol)、(2 - (tert - ブトキシ) - 2 - オキソエチル) 亜鉛 (II) クロリド (Et₂O 中 0.5 M、6.00 mL、3.00 mmol)、Pd₂(dba)₃ (70 mg、0.077 mmol) 及び Q - Phos (110 mg、0.15 mmol) から、一般の手順 6 に従って製造。90 にて 1 h 後に反応を完了する。粗製物を自動化 FC (Buechi、EtOAc / ヘプタン 1 : 99 3 : 97 5 : 95 8 : 92 15 : 8

50

5、10gシリカゲル、流速10mL/min)により精製し、表題生成物を得る。LC-MS: $t_R = 0.95 \text{ min}$ 、 $MH^+ = 246.25$ (条件3)。

【0353】

2-(1-メチル-1H-インドール-6-イル)酢酸。tert-ブチル 2-(1H-インドール-6-イル)アセテート(53mg、0.22mmol)及びNaOH(11mg、0.26mmol)をMeOH(4mL)中に混合したものを、55に加熱し、この温度にて2h攪拌する。混合物をrtに冷却し、減圧下で溶媒を除去する。残渣を CH_2Cl_2 で希釈し、1M HCl水溶液を添加してpH2-3とする。相を分離し、有機層を $MgSO_4$ 上で乾燥し、ろ過する。溶媒を減圧下で除去し、粗製の表題化合物を得る。LC-MS: $t_R = 0.69 \text{ min}$ (条件3)。

10

【0354】

tert-ブチル 2-(1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)アセテート。ジオキサン(4mL)中の6-ブロモ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(490mg、2.32mmol)、(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)亜鉛(II)クロリド(Et_2O 中0.5M、5.10mL、2.55mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (106mg、0.116mmol)及びQ-Phos(167mg、0.232mmol)から、一般的手順6に従って製造。rtにて1h後に反応を完了する。粗製物を自動化FC(Buechi、EtOAc/ヘプタン 1:99 3:97 5:95 8:92 15:85、10gシリカゲル、流速10mL/min)により精製し、表題生成物を得る。LC-MS: $t_R = 0.59 \text{ min}$ 、 $MH^+ = 247.11$ (条件3)。

20

【0355】

2-(1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)酢酸。 CH_2Cl_2 (4mL)中のtert-ブチル 2-(1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)アセテート(50mg、0.203mmol)及びHCl(ジオキサン中4M、2mL)から、一般的手順7に従って製造。90min後に反応を完了する。溶媒を減圧下で除いて、粗製の表題生成物を得る。LC-MS: $t_R = 0.36 \text{ min}$ (条件3)。

【0356】

tert-ブチル 2-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)アセテート。ジオキサン(4mL)中の5-ブロモ-1-メチル-1H-インダゾール(490mg、2.32mmol)、(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)亜鉛(II)クロリド(Et_2O 中0.5M、5.10mL、2.55mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (106mg、0.116mmol)及びQ-Phos(167mg、0.232mmol)から、一般的手順6に従って製造。rtにて1h後に反応を完了する。粗製物を自動化FC(Buechi、EtOAc/ヘプタン 1:99 3:97 5:95 8:92 15:85、10gシリカゲル、流速10mL/min)により精製し、表題生成物を得る。LC-MS: $t_R = 0.88 \text{ min}$ 、 $MH^+ = 247.14$ (条件3)。

30

【0357】

2-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)酢酸。 CH_2Cl_2 (4mL)中のtert-ブチル 2-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)アセテート(50mg、0.20mmol)及びHCl(ジオキサン中4M、2mL)から、一般的手順7に従って製造。4.5h後に反応を完了する。溶媒を減圧下で除いて、粗製の表題生成物を得る。LC-MS: $t_R = 0.60 \text{ min}$ (条件3)。

40

【0358】

tert-ブチル 2-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アセテート。ジオキサン(4mL)中の6-ブロモ-1-メチル-1H-インダゾール(490mg、2.32mmol)、(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)亜鉛(II)クロリド(Et_2O 中0.5M、5.10mL、2.55mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (106mg、0.116mmol)及びQ-Phos(167mg、0.232mmol)から、一般的手順6に従って製造。rtにて1h後に反応を完了する。粗製物を自動化FC(Buechi、EtOAc/ヘプタン 1:99 3:97 5:95 8:92 15:85、10gシリカゲル、流速10mL/min)により精製し、表題生成物を得る。LC-MS: $t_R = 0.59 \text{ min}$ 、 $MH^+ = 247.11$ (条件3)。

50

o 1) から、一般的手順 6 に従って製造。rt にて 1 h 後に反応を完了する。粗製物を自動化 FC (Buechi、EtOAc / ヘプタン 1 : 99 3 : 97 5 : 95 8 : 92 15 : 85、10 g シリカゲル、流速 10 mL / min) により精製し、表題生成物を得る。LC - MS : $t_R = 0.88 \text{ min}$ 、 $MH^+ = 247.14$ (条件 3)。

【0359】

2 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) 酢酸。CH₂Cl₂ (4 mL) 中の tert - ブチル 2 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) アセテート (50 mg、0.20 mmol) 及び HCl (ジオキサン中 4 M、2 mL) から、一般的手順 7 に従って製造。6.5 h 後に反応を完了する。溶媒を減圧下で除いて、粗製の表題生成物を得る。LC - MS : $t_R = 0.60 \text{ min}$ (条件 3)。

10

【0360】

tert - ブチル 2 - (4 - (3 - フルオロオキシタン - 3 - イル) フェニル) アセテート。THF (4 mL) 中の 3 - (4 - プロモフェニル) - 3 - フルオロオキシタン (WO2008156726、150 mg、0.649 mmol)、(2 - (tert - ブトキシ) - 2 - オキソエチル) 亜鉛 (II) クロリド (Et₂O 中 0.5 M、1.43 mL、0.714 mmol)、Pd₂(dba)₃ (29.7 mg、0.033 mmol) 及び Q - Phos (46 mg、0.065 mmol) から、一般的手順 6 に従って製造。85 にて 2 h 後に反応を完了する。粗製物を自動化 FC (Buechi、EtOAc / ヘプタン 10 : 90 30 : 70 50 : 50 75 : 25) により精製し、表題生成物を得る。LC - MS : $t_R = 0.90 \text{ min}$ (条件 3)。

20

【0361】

2 - (4 - (3 - フルオロオキシタン - 3 - イル) フェニル) 酢酸。tert - ブチル 2 - (4 - (3 - フルオロオキシタン - 3 - イル) フェニル) アセテート (10 mg、0.038 mmol) を HCOOH (1 mL) 中に混合したものを、rt にて 1 h 撪拌する。減圧下で溶媒を除去する。残渣を CH₂Cl₂ に溶解し、混合物を 0.01 M HCl 水溶液で洗浄する。層を Separator (登録商標) (Biotage) 中で分画した後、有機層を減圧下で濃縮し、粗製の表題生成物を得る。LC - MS : $t_R = 0.63 \text{ min}$ (条件 3)。

【0362】

tert - ブチル 2 - (4 - (3 - ヒドロキシオキシタン - 3 - イル) フェニル) アセテート。THF (4 mL) 中の 3 - (4 - プロモフェニル) オキシタン - 3 - オール (WO2008156726、200 mg、0.873 mmol)、(2 - (tert - ブトキシ) - 2 - オキソエチル) 亜鉛 (II) クロリド (Et₂O 中 0.5 M、3.66 mL、1.83 mmol)、Pd₂(dba)₃ (40 mg、0.044 mmol) 及び Q - Phos (62 mg、0.087 mmol) から、一般的手順 6 に従って製造。85 にて 2 h 後に反応を完了する。粗製物を自動化 FC (Buechi、EtOAc / ヘプタン 10 : 90 30 : 70 50 : 50 75 : 25) により精製し、表題生成物を得る。LC - MS : $t_R = 0.76 \text{ min}$ (条件 3)。

30

【0363】

2 - (4 - (3 - ヒドロキシオキシタン - 3 - イル) フェニル) 酢酸。HCOOH (1 mL) 中の tert - ブチル 2 - (4 - (3 - ヒドロキシオキシタン - 3 - イル) フェニル) アセテート (20 mg、0.076 mmol) から、一般的手順 7 に従って製造。rt にて 1 h 後に反応を完了する。溶媒を減圧下で除いて、粗製の表題生成物を得る。LC - MS : $t_R = 0.48 \text{ min}$ (条件 3)。

40

【0364】

tert - ブチル 2 - (4 - (3 - メチルオキシタン - 3 - イル) フェニル) アセテート。THF (2.5 mL) 中の 3 - (4 - プロモフェニル) - 3 - メチルオキシタン (105 mg、0.462 mmol)、(2 - (tert - ブトキシ) - 2 - オキソエチル) 亜鉛 (II) クロリド (Et₂O 中 0.5 M、1.02 mL、0.509 mmol)、Pd₂(dba)₃ (21 mg、0.023 mmol) 及び Q - Phos (33 mg、0

50

. 046 mmol) から、一般的手順6に従って製造。85 にて1 h後に反応を完了する。粗製物を自動化FC (Buechi、EtOAc/ヘプタン 10:90 30:70 50:50 75:25) により精製し、表題生成物を得る。LC-MS: $t_R = 0.91 \text{ min}$ (条件3)。

【0365】

2 - (4 - (3 - メチルオキシタン - 3 - イル) フェニル) 酢酸。HCOOH (1 mL) 中の tert - ブチル 2 - (4 - (3 - メチルオキシタン - 3 - イル) フェニル) アセテート (25 mg、0.095 mmol) から、一般的手順7に従って製造。rt にて1 h後に反応を完了する。溶媒を減圧下で除いて、粗製の表題生成物を得る。LC-MS: $t_R = 0.64 \text{ min}$ (条件3)。

10

【0366】

tert - ブチル 2 - (3, 3 - ジメチル - 2 - オキシインドリン - 5 - イル) アセテート。ジオキサン (5 mL) 中の5 - プロモ - 3, 3 - ジメチルインドリン - 2 - オン (367 mg、1.53 mmol)、(2 - (tert - ブトキシ) - 2 - オキソエチル) 亜鉛 (II) クロリド (Et₂O中0.5 M、6.0 mL、3.0 mmol)、Pd₂ (dba)₃ (70 mg、0.077 mmol) 及びQ - Phos (110 mg、0.153 mmol) から、一般的手順6に従って製造。90 にて1.5 h後に反応を完了する。粗製物を自動化FC (Buechi、EtOAc/ヘプタン 1:99 3:97 5:95 10:90 25:75 50:50) により精製し、表題生成物を得る。LC-MS: $t_R = 0.83 \text{ min}$ 、MH⁺ = 276.28 (条件3)。

20

【0367】

2 - (3, 3 - ジメチル - 2 - オキシインドリン - 5 - イル) 酢酸。HCl (ジオキサン中4 M、2 mL) 及びCH₂Cl₂ (4 mL) 中の tert - ブチル 2 - (3, 3 - ジメチル - 2 - オキシインドリン - 5 - イル) アセテート (56 mg、0.20 mmol) から、一般的手順7に従って製造。rt にて一晩で反応を完了する。溶媒を減圧下で除いて、粗製の表題生成物を得る。

【0368】

tert - ブチル 2 - (1, 3, 3 - トリメチル - 2 - オキシインドリン - 5 - イル) アセテート。ジオキサン (4 mL) 中の5 - プロモ - 1, 3, 3 - トリメチルインドリン - 2 - オン (170 mg、0.669 mmol)、(2 - (tert - ブトキシ) - 2 - オキソエチル) 亜鉛 (II) クロリド (Et₂O中0.5 M、2.6 mL、1.3 mmol)、Pd₂ (dba)₃ (31 mg、0.033 mmol) 及びQ - Phos (48 mg、0.077 mmol) から、一般的手順6に従って製造。90 にて20 min後に反応を完了する。粗製物を自動化FC (Buechi、EtOAc/ヘプタン 1:99 3:97 5:95 10:90 25:75 50:50) により精製し、表題生成物を得る。LC-MS: $t_R = 0.89 \text{ min}$ 、MH⁺ = 290.01 (条件3)。

30

【0369】

2 - (1, 3, 3 - トリメチル - 2 - オキシインドリン - 5 - イル) 酢酸。HCl (ジオキサン中4 M、2 mL) 及びCH₂Cl₂ (4 mL) 中の tert - ブチル 2 - (1, 3, 3 - トリメチル - 2 - オキシインドリン - 5 - イル) アセテート (90 mg、0.31 mmol) から、一般的手順7に従って製造。rt にて一晩で反応を完了する。溶媒を減圧下で除いて、粗製の表題生成物を得る。LC-MS: $t_R = 0.63 \text{ min}$ 、MH⁺ = 275.23 (条件3)。

40

【0370】

tert - ブチル 2 - (1 - メチル - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) アセテート。ジオキサン (4 mL) 中の5 - プロモ - 1 - メチル - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール (490 mg、2.32 mmol)、(2 - (tert - ブトキシ) - 2 - オキソエチル) 亜鉛 (II) クロリド (Et₂O中0.5 M、5.1 mL、2.55 mmol)、Pd₂ (dba)₃ (106 mg、0.116 mmol) 及びQ - Phos (167 mg、0.232 mmol) から、一般的手順6に従って製造。90 にて2 h後に反

50

応を完了する。粗製物を自動化FC (Buechi、EtOAc/ヘプタン 1:99 3:97 5:95 10:90 25:75 50:50)により精製し、表題生成物を得る。LC-MS: $t_R = 0.60 \text{ min}$ 、 $MH^+ = 246.99$ (条件3)。

【0371】

2-(1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)酢酸。HCl (ジオキサン中4M、2mL)及び CH_2Cl_2 (4mL)中のtert-ブチル 2-(1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)アセテート(44mg、0.17mmol)から、一般的手順7に従って製造。rtにて3h後に反応を完了する。溶媒を減圧下で除いて、粗製の表題生成物を得る。LC-MS: $t_R = 0.37 \text{ min}$ 、 $MH^+ = 191.16$ (条件3)。

10

【0372】

3-(4-ブロモフェニル)-3-メトキシオキセタン。3-(4-ブロモフェニル)オキセタン-3-オール(WO2008156726、150mg、0.65mmol)をDMF(2.00mL)に溶解する。混合物を0℃に冷却し、NaH(29mg、0.72mmol)を添加する。混合物を0℃にて1h攪拌し、MeI(0.05mL、0.79mmol)を添加する。混合物をrtにて3日間に渡って攪拌する。水を添加する。混合物をエーテルで抽出する。有機抽出物を合わせたものを $MgSO_4$ 上で乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で除去する。粗製物を自動化FC (Combiflash、カラム24g、流速35mL/min、EtOAc/ヘプタン 0:100 10:90 30:70)により精製し、表題生成物を得る。LC-MS: $t_R = 0.80 \text{ min}$ 、 $MH^+ = 205.30$ (条件3)。

20

【0373】

tert-ブチル 2-(4-(3-メトキシオキセタン-3-イル)フェニル)アセテート。ジオキサン(3mL)中の3-(4-ブロモフェニル)-3-メトキシオキセタン(100mg、0.41mmol)、(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)亜鉛(II)クロリド(Et_2O 中0.5M、0.9mL、0.45mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (19mg、0.021mmol)及びQ-Phos(29mg、0.041mmol)から、一般的手順6に従って製造。90℃にて2h後に反応を完了する。粗製物を自動化FC (Buechi、EtOAc/ヘプタン 1:99 3:97 5:95 10:90 25:75 50:50)により精製し、表題生成物を得る。LC-MS: $t_R = 0.87 \text{ min}$ (条件3)。

30

【0374】

2-(4-(3-メトキシオキセタン-3-イル)フェニル)酢酸。HCOOH(1mL)中のtert-ブチル 2-(4-(3-メトキシオキセタン-3-イル)フェニル)アセテート(40mg、0.14mmol)から、一般的手順7に従って製造。rtにて1h後に反応を完了する。溶媒を減圧下で除いて、粗製の表題生成物を得る。LC-MS: $t_R = 0.59 \text{ min}$ (条件3)。

【0375】

下記の実施例を、適宜なカルボン酸及びアミノピラゾールから、一般的手順3に従って製造した：

40

【表 18】

実施例 番号	化合物名	LC-MS (t_R ; MH^+ ; 条件)
212	N-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-アセタミド	0.75min; 382.26; 条件3
213	N-[1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-アセタミド	0.73min; 364.22; 条件3
214	N-[1-(4-シアノベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-アセタミド	0.70min; 371.25; 条件3
215	N-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-アセタミド	0.73min; 376.29; 条件3
216	N-[1-(4-シアノ-3-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(6-シクロプロピルピリジン-3-イル)-アセタミド	0.51min; 376.33; 条件4
217	N-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾオキサゾール-6-イル)-アセタミド	0.80min; 399.25; 条件3
218	N-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾオキサゾール-6-イル)-アセタミド	0.75min; 385.18; 条件3
219	N-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(1H-インドール-5-イル)-アセタミド	0.83min; 367.23; 条件3
220	N-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-アセタミド	0.88min; 381.29; 条件3
221	N-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(1-メチル-1H-インドール-6-イル)-アセタミド	0.88min; 381.27; 条件3
222	N-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-アセタミド	0.62min; 382.29; 条件3
223	N-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-アセタミド	0.83min; 382.30; 条件3
224	N-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-アセタミド	0.83min; 382.28; 条件3
225	N-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(3-フルオロオキサタン-3-イル)-フェニル]-アセタミド	0.85min; 402.82; 条件3

【0376】

10

20

30

40

【表 19】

226	N-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(3-ヒドロキシオキセタン-3-イル)-フェニル]-アセタミド	0.73min; 400.11;条件3
227	N-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(3-メチルオキセタン-3-イル)-フェニル]-アセタミド	0.85min; 398.02;条件3
228	N-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(3,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アセタミド	0.78min; 411.29;条件3
229	N-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(1,3,3-トリメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アセタミド	0.83min; 425.27;条件3
230	N-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-アセタミド	0.62min; 382.29;条件3
231	N-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(3-メトキシオキセタン-3-イル)-フェニル]-アセタミド	0.82min; 414.28;条件3

10

20

【0377】

実施例232及び233：N-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(R)-1-メトキシエチル]-フェニル]-アセタミド及びN-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(S)-1-メトキシエチル]-フェニル]-アセタミド

実施例202からのエナンチオマーのキラルHPLCによる分離により、実施例232及び233を得る。各エナンチオマーの絶対配置を任意に(arbitrarily)帰属した。

【0378】

4-シアノフェネチル酢酸。ピリジン(1.1mL、13.6mmol)及びAc₂O(0.51mL、5.44mmol)を、4-(2-ヒドロキシエチル)ベンゾニトリル(200mg、1.36mmol)をCH₂Cl₂(3mL)中に溶解したものに添加する。混合物をrtにて一晩攪拌する。溶媒を減圧下で除去し、残渣をEt₂Oと1M HCl水溶液の間で分画する。有機層を1M HCl水溶液、10%Na₂CO₃水溶液及び塩水で洗浄する。有機層をMgSO₄上で乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で除去し、粗製の表題生成物を得る。LC-MS：t_R=0.77min(条件3)。

【0379】

4-(N-ヒドロキシカルバミミドイル)フェネチルアセテート。H₂NOH HCl(97.2mg、1.4mmol)を、4-シアノフェネチルアセテート(241mg、1.27mmol)をMeOH(4.2mL)に溶解したものに加える。溶液を45にて45h攪拌し、rtに冷却する。減圧下で溶媒を除去する。粗製物を自動化FC(Combiflash、24gシリカゲル、MeOH/CH₂Cl₂ 0:100 5:95)により精製し、表題生成物を得る。LC-MS：t_R=0.45min、MH⁺=223.08(条件3)。

【0380】

4-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェネチルアセテート。4-(N-ヒドロキシカルバミミドイル)フェネチルアセテート(50mg、0.225mmol)をAc₂O(0.225mL)中に混合したものを、100にて2h攪拌する。混合物をrtに冷却し、減圧下で溶媒を除去する。残渣をオーブン中で乾燥する。

30

40

50

粗製物を自動化FC (CombiFlash、4gシリカゲル、MeOH/CH₂Cl₂ 0:100 0.5:99.5)により精製し、表題生成物を得る。LC-MS: t_R = 0.81min、MH⁺ = 247.22 (条件3)。

【0381】

2-(4-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エタン-1-オール。4-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェネチルアセテート(38.5mg、0.156mmol)、K₂CO₃(216mg、1.56mmol)をMeOH(1.35mL)及び水(0.15mL)中に混合したものを、rtにて一晩攪拌する。混合物をEtOAc中に取り、水で2回洗浄する。有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧下で溶媒を除去する。LC-MS: t_R = 0.65min (条件3)。

10

【0382】

2-(4-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)酢酸。rtにて、2-(4-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エタン-1-オール(23.5mg、0.115mmol)をアセトン(1.5mL)中に溶解したものに、CrO₃(H₂SO₄中2M、0.288mL、0.575mmol)を添加する。得られた混合物をrtにて6min攪拌し、水を添加する。混合物をCH₂Cl₂で抽出する(5x)。有機層を合わせたものをNa₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧下で溶媒を除去する。LC-MS: t_R = 0.65min、MH⁺ = 260.23 (条件3)。

20

【0383】

4-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェネチルアセテート。4-(N-ヒドロキシカルバミミドイル)フェネチルアセテート(50mg、0.225mmol)をHC(OEt)₃(0.225mL)中に混合したものを、100にて5h攪拌する。混合物をrtに冷却し、減圧下で溶媒を除去する。残渣をKugelrohrオーヴン中で乾燥し、粗製の表題生成物を得る。LC-MS: t_R = 0.80min (条件3)。

【0384】

2-(4-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エタン-1-オール。4-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェネチルアセテート(52.2mg、0.225mmol)、K₂CO₃(311mg、2.25mmol)をMeOH(1.94mL)及び水(0.22mL)中に混合したものを、rtにて一晩攪拌する。混合物をEtOAc中に取り、水で2回洗浄する。有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧下で溶媒を除去する。LC-MS: t_R = 0.59min (条件3)。

30

【0385】

2-(4-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)酢酸。rtにて、2-(4-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エタン-1-オール(44.5mg、0.234mmol)をアセトン(3mL)中に溶解したものに、CrO₃(H₂SO₄中2M、0.585mL、1.17mmol)を添加する。得られた混合物をrtにて20min攪拌し、水を添加する。混合物をCH₂Cl₂で抽出する(5x)。有機層を合わせたものをNa₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧下で溶媒を除去する。LC-MS: t_R = 0.62min (条件3)。

40

【0386】

tert-ブチル 2-(4-(3,3-ジフルオロシクロブチル)フェニル)アセテート。ジオキサン(1mL)中の1-ブromo-4-(3,3-ジフルオロシクロブチル)ベンゼン(US20100197591、22mg、0.089mmol)、(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)亜鉛(II)クロリド(Et₂O中0.5M、0.2mL、0.1mmol)、Pd₂(dba)₃(4.1mg、0.045mmol)及びQ-Phos(6.3mg、0.089mmol)から、一般的手順6に従って製造。60にて3h後に反応を完了する。粗製物を自動化FC(CombiFlash、EtOAc/ヘプタン 0:100 80:20)により精製し、表題生成物を得る。L

50

C - MS : $t_R = 1.00 \text{ min}$ (条件3)。

【0387】

2 - (4 - (3, 3 - ジフルオロシクロブチル)フェニル)酢酸。HCOOH (0.5 mL) 中の tert - ブチル 2 - (4 - (3, 3 - ジフルオロシクロブチル)フェニル)アセテート (12 mg、0.050 mmol) から、一般的手順7に従って製造。rtにて2h後に反応を完了する。溶媒を減圧下で除いて、粗製の表題生成物を得る。LC - MS : $t_R = 0.78 \text{ min}$ (条件3)。

【0388】

tert - ブチル 2 - (4 - (オキセタン - 3 - イルオキシ)フェニル)アセテート。THF (1.85 mL) 中の 3 - (4 - ブロモフェノキシ)オキセタン (WO2012120397、68 mg、0.30 mmol)、(2 - (tert - ブトキシ) - 2 - オキソエチル)亜鉛 (II) クロリド (Et₂O中0.5 M、0.70 mL、0.35 mmol)、Pd₂(dba)₃ (14 mg、0.015 mmol) 及び X - Phos (7.1 mg、0.015 mmol) から、一般的手順6に従って製造。反応を50℃にて一晩で完了する。粗製物を自動化FC (Combiflash、MeOH/CH₂Cl₂ 0 : 100 2 : 98) により精製し、表題生成物を得る。LC - MS : $t_R = 0.88 \text{ min}$ (条件3)。

10

【0389】

2 - (4 - (オキセタン - 3 - イルオキシ)フェニル)酢酸。HCOOH (1.5 mL) 中の tert - ブチル 2 - (4 - (オキセタン - 3 - イルオキシ)フェニル)アセテート (40 mg、0.15 mmol) から、一般的手順7に従って製造。rtにて2.5h後に反応を完了する。溶媒を減圧下で除いて、粗製の表題生成物を得る。LC - MS : $t_R = 0.60 \text{ min}$ (条件3)。

20

【0390】

1 - ブロモ - 4 - (3, 3 - ジフルオロシクロブトキシ)ベンゼン。PPh₃ (267 mg、1.02 mmol) を乾燥トルエン (2 mL) に溶解し、0℃に冷却する。ジエチルアゾジカルボキシレート (0.165 mL、1.02 mmol) を滴下し、明黄色の溶液を0℃にて10min攪拌する。3, 3 - ジフルオロシクロブタノール (100 mg、0.925 mmol) をトルエン (0.8 mL) 中に溶解したものを添加する。rtにてさらに10min攪拌した後、4 - ブロモフェノール (160 mg、0.925 mmol) を添加し、溶液を100℃にて一晩攪拌する。混合物をrtに冷却し、減圧下で溶媒を除去する。粗製物を自動化FC (Combiflash、40gシリカゲル、EtOAc/ヘプタン 0 : 100 5 : 95) により精製し、表題生成物を得る。LC - MS : $t_R = 0.94 \text{ min}$ (条件3)。

30

【0391】

tert - ブチル 2 - (4 - (3, 3 - ジフルオロシクロブトキシ)フェニル)アセテート。THF (1.85 mL) 中の 1 - ブロモ - 4 - (3, 3 - ジフルオロシクロブトキシ)ベンゼン (78 mg、0.30 mmol)、(2 - (tert - ブトキシ) - 2 - オキソエチル)亜鉛 (II) クロリド (Et₂O中0.5 M、0.74 mL、0.37 mmol)、Pd₂(dba)₃ (14 mg、0.015 mmol) 及び X - Phos (7.1 mg、0.015 mmol) から、一般的手順6に従って製造。反応を50℃にて一晩で完了する。粗製物を自動化FC (Combiflash、MeOH/CH₂Cl₂ 0 : 100 2 : 98) により精製し、表題生成物を得る。LC - MS : $t_R = 0.98 \text{ min}$ (条件3)。

40

【0392】

2 - (4 - (3, 3 - ジフルオロシクロブトキシ)フェニル)酢酸。HCOOH (2.2 mL) 中の tert - ブチル 2 - (4 - (3, 3 - ジフルオロシクロブトキシ)フェニル)アセテート (66 mg、0.22 mmol) から、一般的手順7に従って製造。rtにて40min後に反応を完了する。溶媒を減圧下で除いて、粗製の表題生成物を得る。LC - MS : $t_R = 0.77 \text{ min}$ (条件3)。

50

【0393】

(3-メチルオキシタン-3-イル)メチル 4-メチルベンゼンスルホネート。p-トルエンスルフォニルクロリド(2.17g、11.4mmol)をrtにてCH₂Cl₂(9.5mL)に溶解する。ピリジン(1.53mL、19mmol)、次いで、3-メチル-3-オキシタンメタノール(0.977mL、9.5mmol)を添加する。溶液をrtにて4h攪拌する。溶液をCH₂Cl₂で希釈し、0.1M HCl水溶液及び飽和NaHCO₃水溶液で洗浄する。有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧下で溶媒を除去する。粗製物を自動化FC(CombiFlash、EtOAc/ヘプタン 0:100 60:40)により精製し、表題生成物を得る。LC-MS: t_R = 0.80min、MH⁺ = 257.17(条件3)。

10

【0394】

3-(4-ブロモフェノキシ)メチル)-3-メチルオキシタン。(3-メチルオキシタン-3-イル)メチル 4-メチルベンゼンスルホネート(500mg、1.95mmol)、4-ブロモフェノール(371mg、2.15mmol)、KI(139mg、0.839mmol)及びK₂CO₃(539mg、3.9mmol)をDMF(2.8mL)中に混合したものを、130℃にて1.5h攪拌する。混合物をrtに冷却し、EtOAcと水の間で分画する。有機層を水で洗浄し(3x)、Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧下で溶媒を除去する。粗製物をFC(CombiFlash、12gc cartridge、EtOAc/ヘプタン 0:100 30:70)により精製し、表題生成物を得る。LC-MS: t_R = 0.87min(条件3)。

20

【0395】

tert-ブチル 2-(4-((3-メチルオキシタン-3-イル)メトキシ)フェニル)アセテート。THF(4.9mL)中の3-(4-ブロモフェノキシ)メチル)-3-メチルオキシタン(200mg、0.778mmol)、(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)亜鉛(II)クロリド(Et₂O中0.5M、2.34mL、1.17mmol)、Pd₂(dba)₃(36mg、0.039mmol)及びX-Phos(19mg、0.039mmol)から、一般的手順6に従って製造。rtにて1.5h後に反応を完了する。粗製物を自動化FC(CombiFlash、MeOH/CH₂Cl₂ 0:100 2:98)により精製し、表題生成物を得る。LC-MS: t_R = 0.93min(条件3)。

30

【0396】

2-(4-((3-メチルオキシタン-3-イル)メトキシ)フェニル)酢酸。HCOOH(3.4mL)中のtert-ブチル 2-(4-((3-メチルオキシタン-3-イル)メトキシ)フェニル)アセテート(105mg、0.36mmol)から、一般的手順7に従って製造。rtにて1.5h後に反応を完了する。溶媒を減圧下で除いて、粗製の表題生成物を得る。LC-MS: t_R = 0.68min(条件3)。

【0397】

オキシタン-3-イルメチル 4-メチルベンゼンスルホネート。p-トルエンスルフォニルクロリド(370mg、1.94mmol)をピリジン(1.62mL、20mmol)に溶解する。3-オキシタンメタノール(150mg、1.62mmol)を添加する。溶液をrtにて3h攪拌する。溶液をEtOAcで希釈し、0.1M HCl水溶液及び飽和NaHCO₃水溶液で洗浄する。有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧下で溶媒を除去する。粗製物を自動化FC(CombiFlash、EtOAc/ヘプタン 0:100 50:50)により精製し、表題生成物を得る。LC-MS: t_R = 0.75min、MH⁺ = 243.12(条件3)。

40

【0398】

3-(4-ブロモフェノキシ)メチル)-3-オキシタン。オキシタン-3-イルメチル 4-メチルベンゼンスルホネート(300mg、1.24mmol)、4-ブロモフェノール(236mg、1.36mmol)、KI(88mg、0.43mmol)及びK₂CO₃(342mg、2.48mmol)をDMF(1.8mL)中に混合したも

50

のを、130 にて1.5 h 攪拌する。混合物を rt に冷却し、EtOAc と水の間で分画する。有機層を水で洗浄し(3x)、Na₂SO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で溶媒を除去する。粗製物を FC (Combiflash、12 g シリカゲル、EtOAc / ヘプタン 0 : 100 30 : 70) により精製し、表題生成物を得る。LC-MS : t_R = 0.82 min (条件3)。

【0399】

tert-ブチル 2-(4-(オキセタン-3-イルメトキシ)フェニル)アセテート。THF (4.7 mL) 中の 3-(4-(4-ブロモフェノキシ)メチル)-3-オキセタン(182 mg、0.749 mmol)、(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)亜鉛(II)クロリド(Et₂O 中 0.5 M、2.2 mL、1.1 mmol)、Pd₂(dba)₃ (34 mg、0.037 mmol) 及び X-Phos (18 mg、0.037 mmol) から、一般的手順6に従って製造。rt にて2.5 h 後に反応を完了する。粗製物を自動化 FC (Combiflash、MeOH / CH₂Cl₂ 0 : 100 2 : 98) により精製し、表題生成物を得る。LC-MS : t_R = 0.89 min (条件3)。

10

【0400】

2-(4-(オキセタン-3-イルメトキシ)フェニル)酢酸。HCOOH (1.3 mL) 中の tert-ブチル 2-(4-(オキセタン-3-イルメトキシ)フェニル)アセテート(95 mg、0.34 mmol) から、一般的手順7に従って製造。rt にて2 h 後に反応を完了する。溶媒を減圧下で除いて、粗製の表題生成物を得る。LC-MS : t_R = 0.62 min (条件3)。

20

【0401】

(3,3-ジフルオロ-1-メチルシクロブチル)メチル 4-メチルベンゼンスルホネート。p-トルエンсульフォニルクロリド(252 mg、1.32 mmol) をピリジン(1.1 mL) に溶解する。(3,3-ジフルオロ-1-メチル-シクロブチル)メタノール(150 mg、1.10 mmol) を添加する。溶液を rt にて一晩攪拌する。溶液を EtOAc で希釈し、0.1 M HCl 水溶液及び飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄する。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で除去し、粗製の表題生成物を得る。LC-MS : t_R = 0.93 min、MH⁺ = 243.12 (条件3)。

【0402】

1-ブロモ-4-(3,3-ジフルオロ-1-メチルシクロブチル)メトキシ)ベンゼン。(3,3-ジフルオロ-1-メチルシクロブチル)メチル 4-メチルベンゼンスルホネート(232 mg、0.799 mmol)、4-ブロモフェノール(152 mg、0.879 mmol)、KI (57 mg、0.34 mmol) 及び K₂CO₃ (221 mg、1.60 mmol) を DMF (1.2 mL) 中に混合したものを、130 にて2.5 h 攪拌する。混合物を rt に冷却し、EtOAc と水の間で分画する。有機層を水で洗浄し(3x)、Na₂SO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で溶媒を除去する。粗製物を FC (Combiflash、12 g シリカゲル、EtOAc / ヘプタン 0 : 100 30 : 70) により精製し、表題生成物を得る。LC-MS : t_R = 1.01 min (条件3)。

30

40

【0403】

tert-ブチル 2-(4-(3,3-ジフルオロ-1-メチルシクロブチル)メトキシ)フェニル)アセテート。THF (3.3 mL) 中の 1-ブロモ-4-(3,3-ジフルオロ-1-メチルシクロブチル)メトキシ)ベンゼン(152 mg、0.522 mmol)、(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)亜鉛(II)クロリド(Et₂O 中 0.5 M、1.57 mL、0.78 mmol)、Pd₂(dba)₃ (24 mg、0.026 mmol) 及び X-Phos (12.4 mg、0.026 mmol) から、一般的手順6に従って製造。rt にて2.5 h 後に反応を完了する。粗製物を自動化 FC (Combiflash、MeOH / CH₂Cl₂ 0 : 100 2 : 98) により精製し、表題生成物を得る。LC-MS : t_R = 1.04 min (条件3)。

50

【0404】

2 - (4 - ((3, 3 - ジフルオロ - 1 - メチルシクロブチル)メトキシ)フェニル)酢酸。HCOOH (1.2 mL) 中の tert - ブチル 2 - (4 - ((3, 3 - ジフルオロ - 1 - メチルシクロブチル)メトキシ)フェニル)アセテート (100 mg、0.306 mmol) から、一般的手順7に従って製造。rtにて2 h後に反応を完了する。溶媒を減圧下で除いて、粗製の表題生成物を得る。LC - MS : t_R = 0.85 min (条件3)。

【0405】

(3, 3 - ジフルオロシクロブチル)メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート。p - トルエン sulfonilクロリド (281 mg、1.47 mmol) をピリジン (1.23 mL) に溶解する。(3, 3 - ジフルオロシクロブチル)メタノール (150 mg、1.23 mmol) を添加する。溶液をrtにて一晩攪拌する。溶液をEtOAcで希釈し、0.1 M HCl水溶液及び飽和NaHCO₃水溶液で洗浄する。有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で除去し、粗製の表題生成物を得る。LC - MS : t_R = 0.90 min (条件3)。

10

【0406】

1 - ブロモ - 4 - ((3, 3 - ジフルオロシクロブチル)メトキシ)ベンゼン。(3, 3 - ジフルオロシクロブチル)メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (227 mg、0.822 mmol)、4 - ブロモフェノール (156 mg、0.904 mmol)、KI (59 mg、0.35 mmol) 及びK₂CO₃ (227 mg、1.64 mmol) をDMF (1.2 mL) 中に混合したものを、130 にて2.5 h攪拌する。混合物をrtに冷却し、EtOAcと水の間で分画する。有機層を水で洗浄し(3x)、Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧下で溶媒を除去する。粗製物をFC (Combiflash、12 gシリカゲル、EtOAc / ヘプタン 0 : 100 30 : 70) により精製し、表題生成物を得る。LC - MS : t_R = 0.97 min (条件3)。

20

【0407】

tert - ブチル 2 - (4 - ((3, 3 - ジフルオロシクロブチル)メトキシ)フェニル)アセテート。THF (2.3 mL) 中の1 - ブロモ - 4 - ((3, 3 - ジフルオロシクロブチル)メトキシ)ベンゼン (102 mg、0.368 mmol)、(2 - (tert - ブトキシ) - 2 - オキソエチル)亜鉛 (II) クロリド (Et₂O中0.5 M、1.52 mL、0.76 mmol)、Pd₂(dba)₃ (17 mg、0.018 mmol) 及びX - Phos (8.8 mg、0.018 mmol) から、一般的手順6に従って製造。Rtにて2.5 h後に反応を完了する。粗製物を自動化FC (Combiflash、EtOAc / ヘプタン 0 : 100 10 : 90) により精製し、表題生成物を得る。LC - MS : t_R = 1.00 min (条件3)。

30

【0408】

2 - (4 - ((3, 3 - ジフルオロシクロブチル)メトキシ)フェニル)酢酸。HCOOH (0.87 mL) 中の tert - ブチル 2 - (4 - ((3, 3 - ジフルオロシクロブチル)メトキシ)フェニル)アセテート (72 mg、0.231 mmol) から、一般的手順7に従って製造。rtにて2 h後に反応を完了する。溶媒を減圧下で除いて、粗製の表題生成物を得る。LC - MS : t_R = 0.80 min (条件3)。

40

【0409】

(3 - フルオロオキシタン - 3 - イル)メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート。p - トルエン sulfonilクロリド (216 mg、1.13 mmol) をCH₂Cl₂ (0.95 mL) に溶解する。ピリジン (0.152 mL、1.89 mmol) 及び(3 - フルオロオキシタン - 3 - イル)メタノール (WO2011084402、100 mg、0.943 mmol) を添加する。溶液をrtにて6 h攪拌する。溶液をCH₂Cl₂で希釈し、0.1 M HCl水溶液及び飽和NaHCO₃水溶液で洗浄する。有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で除去し、粗製の表題生成物を得る。LC - MS : t_R = 0.80 min、MH⁺ = 261.13 (条件3)。

50

【0410】

3 - ((4 - プロモフェノキシ) メチル) - 3 - フルオロオキシタン。 (3 - フルオロオキシタン - 3 - イル) メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (138 mg、0.530 mmol)、4 - プロモフェノール (101 mg、0.583 mmol)、KI (38 mg、0.23 mmol) 及び K_2CO_3 (147 mg、1.06 mmol) を DMF (0.75 mL) 中に混合したものを、130 にて 1.5 h 攪拌する。混合物を rt に冷却し、EtOAc と水の間で分画する。有機層を水で洗浄し (3 x)、 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で溶媒を除去する。粗製物を FC (Combiflash、12 g シリカゲル、EtOAc / ヘプタン 0 : 100 30 : 70) により精製し、表題生成物を得る。LC - MS : $t_R = 0.84 \text{ min}$ (条件 3)。

10

【0411】

tert - ブチル 2 - (4 - ((3 - フルオロオキシタン - 3 - イル) メトキシ) フェニル) アセテート。THF (2.0 mL) 中の 3 - ((4 - プロモフェノキシ) メチル) - 3 - フルオロオキシタン (84 mg、0.32 mmol)、(2 - (tert - ブトキシ) - 2 - オキソエチル) 亜鉛 (II) クロリド (Et₂O 中 0.5 M、1.28 mL、0.64 mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (15 mg、0.016 mmol) 及び X - Phos (7.6 mg、0.016 mmol) から、一般的手順 6 に従って製造。rt にて 3 h 後に反応を完了する。粗製物を自動化 FC (Combiflash、MeOH / CH_2Cl_2 0 : 100 2 : 98) により精製し、表題生成物を得る。LC - MS : $t_R = 0.91 \text{ min}$ (条件 3)。

20

【0412】

2 - (4 - ((3 - フルオロオキシタン - 3 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸。HCOOH (0.80 mL) 中の tert - ブチル 2 - (4 - ((3 - フルオロオキシタン - 3 - イル) メトキシ) フェニル) アセテート (63 mg、0.21 mmol) から、一般的手順 7 に従って製造。rt にて 3 h 後に反応を完了する。溶媒を減圧下で除いて、粗製の表題生成物を得る。LC - MS : $t_R = 0.65 \text{ min}$ (条件 3)。

【0413】

5 - プロモ - 2 - (3 - メトキシオキシタン - 3 - イル) ピリジン。3 - (5 - プロモピリジン - 2 - イル) オキシタン - 3 - オール (US 14 / 018, 993、1.34 g、5.82 mmol) を DMF (30 mL) 中に溶解した氷冷溶液に、NaH (オイル中 60%、303 mg、7.57 mmol) を添加し、混合物を 0 にて 30 min 攪拌する。MeI (0.44 mL、6.99 mmol) を添加し、混合物を rt にて一晩攪拌する。混合物を水 (100 mL) 及び EtOAc (100 mL) で希釈する。層を分離する。水相を EtOAc で抽出する (2 x 50 mL)。有機層を合わせたものを水及び塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で溶媒を除去する。粗製物を自動化 FC (Flash master、カラム 100 g、流速 : 45 mL / min、EtOAc / ヘプタン 0 : 100 50 : 50) により精製し、表題生成物を得る。LC - MS : $t_R = 0.66 \text{ min}$ 、 $MH^+ = 244.06$ (条件 3)。

30

【0414】

tert - ブチル 2 - (6 - (3 - メトキシオキシタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) アセテート。THF (20 mL) 中の 5 - プロモ - 2 - (3 - メトキシオキシタン - 3 - イル) ピリジン (366 mg、1.50 mmol)、(2 - (tert - ブトキシ) - 2 - オキソエチル) 亜鉛 (II) クロリド (Et₂O 中 0.5 M、6.0 mL、3.0 mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (69 mg、0.075 mmol) 及び X - Phos (37 mg、0.075 mmol) から、一般的手順 6 に従って製造。反応を 45 にて一晩で完了する。粗製物を HPLC により精製し、表題生成物を得る。LC - MS : $t_R = 0.71 \text{ min}$ 、 $MH^+ = 280.29$ (条件 3)。

40

【0415】

2 - (6 - (3 - メトキシオキシタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) 酢酸。HCOOH (2.0 mL) 中の tert - ブチル 2 - (6 - (3 - メトキシオキシタン - 3 -

50

イル)ピリジン-3-イル)アセテート(50 mg、0.18 mmol)から、一般的手順7に従って製造。rtにて一晩で反応を完了する。溶媒を減圧下で除いて、粗製の表題生成物を得る。LC-MS: $t_R = 0.40 \text{ min}$ 、 $MH^+ = 224.20$ (条件3)。

【0416】

6-ブロモ-1,3-ジメチル-1H-インドール。6-ブロモ-3-メチルインドール(1.00 g、4.76 mmol)をDMF(20 mL)中に溶解した氷冷溶液に、NaH(オイル中60%、381 mg、9.52 mmol)を添加し、混合物を0にて30 min 攪拌する。MeI(0.449 mL、7.14 mmol)を添加し、混合物をrtにて2 h 攪拌する。混合物を水(100 mL)及びEtOAc(100 mL)で希釈する。層を分離する。水相をEtOAc(2×50 mL)で抽出する。有機層を合わせたものを水及び塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で除去し、粗製の表題生成物を得る。LC-MS: $t_R = 0.95 \text{ min}$ (条件3)。

10

【0417】

tert-ブチル 2-(1,3-ジメチル-1H-インドール-6-イル)アセテート。THF(20 mL)中の6-ブロモ-1,3-ジメチル-1H-インドール(300 mg、1.34 mmol)、(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)亜鉛(II)クロリド(Et₂O中0.5 M、5.4 mL、2.7 mmol)、Pd₂(dba)₃(61 mg、0.067 mmol)及びX-Phos(33 mg、0.067 mmol)から、一般的手順6に従って製造。反応を45にて一晩で完了する。粗製物をHPLCにより精製し、表題生成物を得る。LC-MS: $t_R = 0.98 \text{ min}$ 、 $MH^+ = 260.29$ (条件3)。

20

【0418】

2-(1,3-ジメチル-1H-インドール-6-イル)酢酸。HCOOH(2.0 mL)中のtert-ブチル 2-(1,3-ジメチル-1H-インドール-6-イル)アセテート(50 mg、0.19 mmol)から、一般的手順7に従って製造。rtにて3 h後に反応を完了する。溶媒を減圧下で除いて、粗製の表題生成物を得る。LC-MS: $t_R = 0.75 \text{ min}$ 、 $MH^+ = 204.28$ (条件3)。

【0419】

tert-ブチル 2-(1,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)アセテート。THF(20 mL)中の5-ブロモ-1,3-ジメチル-1H-インドール(Repka, L.M.; Ni, J.; Reisman, S.E. J. Am. Chem. Soc., 2010, 132, 14418, 300 mg、1.34 mmol)、(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)亜鉛(II)クロリド(Et₂O中0.5 M、5.4 mL、2.7 mmol)、Pd₂(dba)₃(61 mg、0.067 mmol)及びX-Phos(33 mg、0.067 mmol)から、一般的手順6に従って製造。反応を45にて一晩で完了する。粗製物をHPLCにより精製し、表題生成物を得る。LC-MS: $t_R = 0.98 \text{ min}$ 、 $MH^+ = 260.30$ (条件3)。

30

【0420】

2-(1,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)酢酸。HCOOH(2.0 mL)中のtert-ブチル 2-(1,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)アセテート(50 mg、0.19 mmol)から、一般的手順7に従って製造。rtにて3 h後に反応を完了する。溶媒を減圧下で除いて、粗製の表題生成物を得る。LC-MS: $t_R = 0.75 \text{ min}$ 、 $MH^+ = 204.30$ (条件3)。

40

【0421】

tert-ブチル 2-(4-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)フェニル)アセテート。THF(20 mL)中の1-ブロモ-4-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゼン(1.00 g、3.77 mmol)、(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)亜鉛(II)クロリド(Et₂O中0.5 M、10.6 mL、5.3 mmol)、Pd₂(dba)₃(69 mg、0.076 mmol)及びX-Phos(37 mg、0.076 mmol)から、一般的手順6に従って製造。rtにて

50

一晩で反応を完了する。粗製物を自動化FC (CombiFlash、EtOAc/ヘプタン 0:100から45:55へ)により精製し、表題生成物を得る。LC-MS: $t_R = 1.02 \text{ min}$ (条件3)。

【0422】

2-(4-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)フェニル)酢酸。HCOOH (2.3 mL)中のtert-ブチル 2-(4-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)フェニル)アセテート(100 mg、0.33 mmol)から、一般的手順7に従って製造。rtにて2.5 h後に反応を完了する。溶媒を減圧下で除いて、粗製の表題生成物を得る。LC-MS: $t_R = 0.82 \text{ min}$ (条件3)。

【0423】

5-プロモ-2-(3-フルオロオキシタン-3-イル)ピリジン。3-(5-プロモピリジン-2-イル)オキシタン-3-オール(2.50 g、10.9 mmol)を CH_2Cl_2 (60 mL)中に溶解した-78に冷却した溶液に、(ジエチルアミノ)サルファートリフルオリド(1.72 mL、13 mmol)を滴下する。得られた混合物を-78にて90 min、次いで、0にて20 min攪拌する。混合物を飽和 NaHCO_3 水溶液(100 mL)で注意深くクエンチする。層を分離し、水相を CH_2Cl_2 で抽出する(2x100 mL)。有機層を合わせたものを塩水で洗浄し(1x100 mL)、 MgSO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で溶媒を除去する。残渣を自動化FC (Flash master、カラム100 g、流速45 mL/min、EtOAc/ヘプタン 0:100 25:75)により精製し、表題生成物を得る。LC-MS: $t_R = 0.72 \text{ min}$ 、 $\text{MH}^+ = 232.04$ (条件3)。

【0424】

tert-ブチル 2-(6-(3-フルオロオキシタン-3-イル)ピリジン-3-イル)アセテート。THF (20 mL)中の5-プロモ-2-(3-フルオロオキシタン-3-イル)ピリジン(600 mg、2.59 mmol)、(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)亜鉛(II)クロリド(Et_2O 中0.5 M、10.4 mL、5.2 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (118 mg、0.129 mmol)及びX-Phos (64 mg、0.129 mmol)から、一般的手順6に従って製造。反応を45にて一晩で完了する。粗製物を自動化FC (CombiFlash、EtOAc/ヘプタン 0:100 20:80)により精製し、表題生成物を得る。LC-MS: $t_R = 0.80 \text{ min}$ 、 $\text{MH}^+ = 268.20$ (条件3)。

【0425】

2-(6-(3-フルオロオキシタン-3-イル)ピリジン-3-イル)酢酸。HCOOH (5.0 mL)中のtert-ブチル 2-(6-(3-フルオロオキシタン-3-イル)ピリジン-3-イル)アセテート(200 mg、0.748 mmol)から、一般的手順7に従って製造。rtにて一晩で反応を完了する。溶媒を減圧下で除いて、粗製の表題生成物を得る。LC-MS: $t_R = 0.50 \text{ min}$ 、 $\text{MH}^+ = 212.12$ (条件3)。

【0426】

5-プロモ-1,3-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン。NaH (オイル中60、284 mg、7.11 mmol)を、5-プロモ-3-メチル-7-アザインドル(1.0 g、4.74 mmol)をTHF (12 mL)中に溶解した氷冷溶液に添加する。混合物をrtにて15 min攪拌し、次いで、再び0に冷却する。MeI (1.19 mL、19 mmol)を添加し、得られた混合物を0にて10 min、次いで、rtにて一晩攪拌する。水、次いで、 MgSO_4 をゆっくりと添加する。混合物をろ過し、減圧下で溶媒を除去する。残渣を自動化FC (CombiFlash、カラム40 g、流速40 mL/min、EtOAc/ヘプタン 0:100 20:80)により精製し、表題生成物を得る。LC-MS: $t_R = 0.87 \text{ min}$ 、 $\text{MH}^+ = 226.94$ (条件3)。

【0427】

10

20

30

40

50

tert-ブチル 2-(1,3-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)アセテート。THF(30 mL)中の5-プロモ-1,3-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(450 mg、1.98 mmol)、(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)亜鉛(II)クロリド(Et₂O中0.5 M、8.00 mL、4.00 mmol)、Pd₂(dba)₃(91 mg、0.099 mmol)及びX-Phos(49 mg、0.099 mmol)から、一般的手順6に従って製造。反応を75 にて一晩で完了する。粗製物を自動化FC(CombiFlash、EtOAc/ヘプタン 0:100 30:70)により精製し、表題生成物を得る。LC-MS: t_R = 0.76 min、MH⁺ = 261.16 (条件3)。

【0428】

2-(1,3-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)酢酸。HCOOH(9.3 mL)中のtert-ブチル 2-(1,3-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)アセテート(375 mg、1.41 mmol)から、一般的手順7に従って製造。rtにて一晩で反応を完了する。溶媒を減圧下で除いて、粗製の表題生成物を得る。LC-MS: t_R = 0.50 min、MH⁺ = 205.18 (条件3)。

【0429】

5-プロモ-3-シクロブチル-1H-インドール。Et₃SiH(2.45 mL、15 mmol)及びトリクロロ酢酸(0.75 mL、7.36 mmol)をトルエン(5 mL)中に溶解したものに、70 にて、5-プロモインドール(990 mg、5 mmol)及びシクロブタノン(0.374 mL、5 mmol)をトルエン(2.5 mL)中に溶解したものを滴下して加える。得られた混合物をこの温度にて一晩攪拌する。混合物をrtに冷却し、10% Na₂CO₃水溶液を添加する。Et₂Oを添加し、層を分離する。水層をEt₂Oで抽出し(2x)、有機層を合わせたものをMgSO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧下で溶媒を除去する。粗製物を自動化FC(CombiFlash、カラム24 g、流速35 mL/min、EtOAc/ヘプタン 0:100 20:80)により精製し、表題生成物を得る。LC-MS: t_R = 0.96 min、MH⁺ = 250.07 (条件3)。

【0430】

5-プロモ-3-シクロブチル-1-メチル-1H-インドール。NaH(オイル中60%、175 mg、4.38 mmol)を、5-プロモ-3-シクロブチル-1H-インドール(820 mg、2.92 mmol)をTHF(7.1 mL)中に溶解した氷冷溶液に添加する。反応混合物をrtにて15 min攪拌し、再び0 に冷却する。MeI(0.734 mL、11.7 mmol)を添加し、得られた混合物を0 にて10 min、次いで、rtにて一晩攪拌する。水をゆっくりと添加し、次いで、EtOAcを添加する。層を分離し、水層をEtOAcで抽出する(2x)。有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧下で溶媒を除去する。残渣をFC(CombiFlash、カラム24 g、流速35 mL/min、EtOAc/ヘプタン 0:100 15:85)により精製し、表題生成物を得る。LC-MS: t_R = 1.02 min、MH⁺ = 264.08 (条件3)。

【0431】

tert-ブチル 2-(3-シクロブチル-1-メチル-1H-インドール-5-イル)アセテート。THF(36 mL)中の5-プロモ-3-シクロブチル-1-メチル-1H-インドール(790 mg、2.39 mmol)、(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)亜鉛(II)クロリド(Et₂O中0.5 M、9.7 mL、4.85 mmol)、Pd₂(dba)₃(94 mg、0.102 mmol)及びX-Phos(59 mg、0.119 mmol)から、一般的手順6に従って製造。反応を45 にて一晩で完了する。粗製物を自動化FC(CombiFlash、EtOAc/ヘプタン 0:100 15:85)により精製し、表題生成物を得る。LC-MS: t_R = 1.04 min、MH⁺ = 300.14 (条件3)。

10

20

30

40

50

【0432】

2 - (3 - シクロブチル - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) 酢酸。HCOOH (9.3 mL) 中の tert - ブチル 2 - (3 - シクロブチル - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) アセテート (538 mg、1.41 mmol) から、一般的手順 7 に従って製造。rt にて 3 h 後に反応を完了する。溶媒を減圧下で除いて、粗製の表題生成物を得る。LC - MS : $t_R = 0.84 \text{ min}$ 、 $MH^+ = 244.21$ (条件 3)。

【0433】

5 - プロモ - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール。Et₃SiH (2.45 mL、15 mmol) 及びトリクロロ酢酸 (0.75 mL、7.36 mmol) をトルエン (5 mL) 中に溶解したものに、70 °C にて、5 - プロモインドール (990 mg、5 mmol) 及びアセトン (0.532 mL、7.25 mmol) をトルエン (2.5 mL) 中に溶解したものを滴下して加える。得られた混合物をこの温度にて一晩攪拌する。混合物を rt に冷却し、10% Na₂CO₃ 水溶液を添加する。Et₂O を添加し、層を分離する。水層を Et₂O で抽出し (2x)、有機層を合わせたものを MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で溶媒を除去する。粗製物を自動化 FC (Combiflash、カラム 24 g、流速 35 mL/min、EtOAc/ヘプタン 0:100 35:65) により精製し、表題生成物を得る。LC - MS : $t_R = 0.94 \text{ min}$ 、 $MH^+ = 238.11$ (条件 3)。

【0434】

5 - プロモ - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - 1 H - インドール。NaH (オイル中 60%、782 mg、7.06 mmol) を、5 - プロモ - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール (1.12 g、4.70 mmol) を THF (11.5 mL) 中に溶解した氷冷溶液に添加する。反応混合物を rt にて 15 min 攪拌し、再び 0 °C に冷却する。MeI (1.18 mL、18.8 mmol) を添加し、得られた混合物を 0 °C にて 10 min、次いで、rt にて一晩攪拌する。水、次いで、EtOAc をゆっくりと添加する。層を分離し、水層を EtOAc で抽出する (2x)。有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で溶媒を除去する。残渣を FC (Combiflash、カラム 24 g、流速 35 mL/min、EtOAc/ヘプタン 0:100 30:70) により精製し、表題生成物を得る。LC - MS : $t_R = 1.00 \text{ min}$ 、 $MH^+ = 252.14$ (条件 3)。

【0435】

tert - ブチル 2 - (3 - イソプロピル - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) アセテート。THF (31 mL) 中の 5 - プロモ - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - 1 H - インドール (570 mg、2.05 mmol)、(2 - (tert - ブトキシ) - 2 - オキソエチル) 亜鉛 (II) クロリド (Et₂O 中 0.5 M、8.3 mL、4.15 mmol)、Pd₂(dba)₃ (94 mg、0.102 mmol) 及び X - Phos (59 mg、0.119 mmol) から、一般的手順 6 に従って製造。反応を 45 °C にて一晩で完了する。粗製物を自動化 FC (Combiflash、EtOAc/ヘプタン 0:100 から 20:80 へ) により精製し、表題生成物を得る。LC - MS : $t_R = 1.02 \text{ min}$ 、 $MH^+ = 288.20$ (条件 3)。

【0436】

2 - (3 - イソプロピル - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) 酢酸。HCOOH (9.3 mL) 中の tert - ブチル 2 - (3 - イソプロピル - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) アセテート (423 mg、1.41 mmol) から、一般的手順 7 に従って製造。rt にて 3 h 後に反応を完了する。溶媒を減圧下で除いて、粗製の表題生成物を得る。LC - MS : $t_R = 0.82 \text{ min}$ 、 $MH^+ = 232.23$ (条件 3)。

【0437】

5 - プロモ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボニトリル。NaH (オイル中 60%、600 mg、15 mmol) を、5 - プロモ - 1 H - インドール - 3 - カルボニトリル (2.26 g、10.0 mmol) を THF (24 mL) 中に溶解した氷冷溶液に

10

20

30

40

50

添加する。反応混合物を rt にて 15 min 攪拌し、再び 0 に冷却する。MeI (2.52 mL、40.0 mmol) を添加し、得られた混合物を 0 にて 10 min、次いで、 rt にて一晩攪拌する。水、次いで、EtOAc をゆっくりと添加する。層を分離し、水層を EtOAc で抽出する (2x)。有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で溶媒を除去する。残渣を FC (CombiFlash、カラム 24 g、流速 35 mL/min、EtOAc/ヘプタン 0:100 40:60) により精製し、表題生成物を得る。LC-MS: $t_R = 0.86$ min、 $MH^+ = 276.06$ (条件3)。

【0438】

tert-ブチル 2-(3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-5-イル)アセテート。THF (104 mL) 中の 5-ブromo-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリル (2.13 g、8.87 mmol)、(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル) 亜鉛 (II) クロリド (Et₂O 中 0.5 M、36 mL、18 mmol)、Pd₂(dba)₃ (218 mg、0.443 mmol) 及び X-Phos (406 mg、0.443 mmol) から、一般的手順6に従って製造。反応を 45 にて一晩で完了する。粗製物を自動化 FC (CombiFlash、EtOAc/ヘプタン 0:100 35:65) により精製し、表題生成物を得る。LC-MS: $t_R = 0.91$ min、 $MH^+ = 271.19$ (条件3)。

【0439】

2-(3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-5-イル)酢酸。TFA (0.75 mL) 及び CH₂Cl₂ (0.77 mL) 中の tert-ブチル 2-(3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-5-イル)アセテート (200 mg、0.654 mmol) から、一般的手順7に従って製造。 rt にて 1 h 後に反応を完了する。HPLC により精製し、表題生成物を得る。LC-MS: $t_R = 0.67$ min、 $MH^+ = 215.19$ (条件3)。

【0440】

(rac.)-5-ブromo-3-ヒドロキシ-1-メチル-3-(トリフルオロメチル)インドリン-2-オン。5-ブromo-1-メチル-1H-インドール-2,3-ジオン (3.60 g、15.0 mmol) を THF (100 mL) 中に溶解したものに、 rt にて、トリフルオロメチル)トリメチルシラン (4.43 mL、30.0 mmol) 及び CsF (91.1 mg、0.60 mmol) を順番に添加する。得られた溶液を rt にて一晩攪拌する。混合物を冷水 (100 mL) でクエンチする。混合物を EtOAc (3x 100 mL) で抽出する。有機層を合わせたものを塩水 (100 mL) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で溶媒を除去する。残渣を自動化 FC (CombiFlash、カラム 80 g、流速 60 mL/min、EtOAc/ヘプタン 0:100 20:80) により精製し、トリメチルシリル-保護生成物を得る。この単離した化合物を MeOH (50 mL) 中に溶解したものに、2 M HCl 水溶液 (40 mL) を添加する。得られた溶液を rt にて 2 h 攪拌する。反応を CH₂Cl₂ (100 mL) で希釈する。層を分離し、水相を CH₂Cl₂ で抽出する (2x 50 mL)。有機層を合わせたものを塩水で洗浄し (1x 50 mL)、MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で除去し、粗製の表題生成物を得る。LC-MS: $t_R = 0.79$ min (条件3)。

【0441】

(rac.)-5-ブromo-1-メチル-3-(トリフルオロメチル)インドリン-3-オール。(rac.)-5-ブromo-3-ヒドロキシ-1-メチル-3-(トリフルオロメチル)インドリン-2-オン (2.42 g、7.80 mmol) を THF (100 mL) 中に溶解した氷冷溶液に、BH₃ (THF 中 1 M、24 mL、24 mmol) を滴下して加える。溶液を一晩に渡って rt まで温まるようにする。 0 にて、2 M HCl 水溶液 (40 mL) を注意深く滴下する。二相系を rt にて 5 min 攪拌する。 0 にて、2 M NaOH 水溶液 (40 mL) を滴下して加える。得られた混合物を EtOAc (100 mL) で希釈する。層を分離し、水層を EtOAc で抽出する (2x 50 mL)。有

10

20

30

40

50

機層を合わせたものを飽和 NaHCO_3 水溶液 (1 x 100 mL)、塩水 (1 x 100 mL) で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で除去し、粗製の表題生成物を得る。LC-MS: $t_R = 0.85 \text{ min}$ (条件3)。

【0442】

5-ブロモ-1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-インドール。(rac.)-5-ブロモ-1-メチル-3-(トリフルオロメチル)インドリン-3-オール (3.32 g、11.2 mmol) をピリジン (40 mL) 中に溶解した氷冷溶液に、 SOCl_2 (1.22 mL、16.8 mmol、1.5 eq) を滴下して加える。溶液を一晩に渡って r_t まで温める。2M HCl 水溶液 (40 mL) を r_t にて注意深く加える。二相系を r_t にて 5 min 攪拌する。得られた混合物を EtOAc (100 mL) で希釈する。層を分離し、水層を EtOAc (2 x 50 mL) で抽出する。有機層を合わせたものを飽和 NaHCO_3 水溶液 (1 x 100 mL)、塩水 (1 x 100 mL) で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で溶媒を除去する。残渣を自動化 FC (CombiFlash、カラム 80 g、流速 60 mL/min、 EtOAc /ヘプタン 0:100 20:80) により精製し、表題生成物を得る。LC-MS: $t_R = 0.96 \text{ min}$ (条件3)。

10

【0443】

tert-ブチル 2-(1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-5-イル)アセテート。THF (50 mL) 中の 5-ブロモ-1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-インドール (850 mg、3.06 mmol)、(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)亜鉛 (II) クロリド (Et_2O 中 0.5 M、6.0 mL、3.0 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (140 mg、0.153 mmol) 及び X-Phos (75.1 mg、0.153 mmol) から、一般的手順6に従って製造。反応を 45 にて一晩で完了する。粗製物を自動化 FC (CombiFlash、 EtOAc /ヘプタン 0:100 から 25:75) により精製し、表題生成物を得る。LC-MS: $t_R = 0.99 \text{ min}$ (条件3)。

20

【0444】

2-(1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-5-イル)酢酸。 HCl (ジオキサン中 4 M、5 mL) 中の tert-ブチル 2-(1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-5-イル)アセテート (200 mg、0.638 mmol) から、一般的手順7に従って製造。 r_t にて一晩で反応を完了する。HPLC により精製し、表題生成物を得る。LC-MS: $t_R = 0.79 \text{ min}$ (条件3)。

30

【0445】

tert-ブチル 2-(4-フルオロ-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)アセテート。THF (110 mL) 中の 1-ブロモ-4-フルオロ-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンゼン (2.40 g、8.79 mmol)、(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)亜鉛 (II) クロリド (Et_2O 中 0.5 M、35.2 mL、17.6 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (402 mg、0.44 mmol) 及び X-Phos (216 mg、0.44 mmol) から、一般的手順6に従って製造。反応を 45 にて一晩で完了する。粗製物を自動化 FC (CombiFlash、 EtOAc /ヘプタン 0:100 から 25:75) により精製し、表題生成物を得る。LC-MS: $t_R = 0.98 \text{ min}$ (条件3)。

40

【0446】

2-(4-フルオロ-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)酢酸。 HCl (ジオキサン中 4 M、15 mL) 中の tert-ブチル 2-(4-フルオロ-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)アセテート (2.60 g、8.43 mmol) から、一般的手順7に従って製造。 r_t にて一晩で反応を完了する。HPLC により精製し、表題生成物を得る。LC-MS: $t_R = 0.76 \text{ min}$ (条件3)。

【0447】

50

tert-ブチル 2-(4-(ペンタフルオロ-⁶-スルファニル)フェニル)アセテート。THF(30 mL)中のペンタフルオロ(4-ヨードフェニル)-⁶-スルファン(660 mg、2.00 mmol)、(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)亜鉛(II)クロリド(Et₂O中0.5 M、8.0 mL、4.0 mmol)、Pd₂(dba)₃(92 mg、0.10 mmol)及びX-Phos(49 mg、0.10 mmol)から、一般的手順6に従って製造。反応を45 にて一晩で完了する。粗製物をHPLCにより精製し、表題生成物を得る。LC-MS: t_R = 0.89 min(条件3)。

【0448】

2-(4-(ペンタフルオロ-⁶-スルファニル)フェニル)酢酸。HCOOH(3.0 mL)中のtert-ブチル 2-(4-(ペンタフルオロ-⁶-スルファニル)フェニル)アセテート(103 mg、0.30 mmol)から、一般的手順7に従って製造。rtにて30 min後に反応を完了する。溶媒を減圧下で除いて、粗製の表題生成物を得る。LC-MS: t_R = 0.79 min(条件3)。

10

【0449】

tert-ブチル 2-(4-(2-シアノプロパン-2-イル)フェニル)アセテート。THF(30 mL)中の2-(4-ブロモフェニル)-2-メチルプロパンニトリル(462 mg、2.00 mmol)、(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)亜鉛(II)クロリド(Et₂O中0.5 M、8.0 mL、4.0 mmol)、Pd₂(dba)₃(92 mg、0.10 mmol)及びX-Phos(49 mg、0.10 mmol)から、一般的手順6に従って製造。反応を45 にて一晩で完了する。粗製物をHPLCにより精製し、表題生成物を得る。LC-MS: t_R = 0.94 min、MH⁺ = 260.25(条件3)。

20

【0450】

2-(4-(2-シアノプロパン-2-イル)フェニル)酢酸。TFA(0.34 mL)及びCH₂Cl₂(0.35 mL)中のtert-ブチル 2-(4-(2-シアノプロパン-2-イル)フェニル)アセテート(77.8 mg、0.30 mmol)から、一般的手順7に従って製造。rtにて一晩で反応を完了する。溶媒を減圧下で除いて、粗製の表題生成物を得る。LC-MS: t_R = 0.70 min(条件3)。

【0451】

30

メチル 2-(3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)アセテート。メチル 4-ヒドロキシ-3-メチルフェニルアセテート(0.33 mL、2 mmol)及びCs₂CO₃(1.30 g、4.00 mmol)をDMF(5.3 mL)中に溶解した氷冷溶液に、2,2,2-トリフルオロエチル トリフルオロメタンスルホネート(0.46 mL、3.0 mmol)を滴下して加える。rtに温めながら、混合物をrtにて3日間に渡って攪拌する。混合物を水(10 mL)とEtOAc(10 mL)の間で分画する。層を分離する。水層をEtOAc(2 x 5 mL)で抽出する。有機層を合わせたものを水(2 x 10 mL)及び塩水(1 x 10 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で除去し、粗製の表題生成物を得る。LC-MS: t_R = 0.90 min(条件3)。

40

【0452】

2-(3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)酢酸。メチル 2-(3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)アセテート(710 mg、2.59 mmol)をTHF(8.2 mL)及びMeOH(2 mL)中に溶解したものに、1 M NaOH水溶液(2.8 mL)を添加する。溶液をrtにて1 h攪拌する。減圧下で溶媒を除去する。残渣を水で希釈し、EtOAc(1 x)で洗浄する。水相を1 M HCl水溶液で酸性化する。混合物をCH₂Cl₂で抽出する(3 x)。有機層を合わせたものをMgSO₄上で乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で除去し、粗製の表題生成物を得る。LC-MS: t_R = 0.80 min(条件3)。

【0453】

50

5 - ブロモ - 3 - フルオロ - 2 - (ピロリジン - 1 - イル)ピリジン。5 - ブロモ - 2 , 3 - ジフルオロピリジン (680 mg、3.51 mmol) を DMSO (20 mL) 中に溶解したものに、ピロリジン (0.307 mL、3.68 mmol)、次いで、DBU (1.10 mL、7.36 mmol) を添加する。混合物を 80 に加熱し、この温度にて 1 日攪拌する。混合物を rt に冷ます。混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (200 mL) 及び EtOAc (200 mL) で希釈する。層を分離し、水層を EtOAc (1 x 100 mL) で抽出する。有機層を合わせたものを飽和 NaHCO₃ 水溶液 (2 x 200 mL) 及び塩水 (1 x 100 mL) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で除去し、粗製の表題生成物を得る。LC - MS : t_R = 0.85 min、MH⁺ = 245.09 (条件 3)。

10

【0454】

tert - ブチル 2 - (5 - フルオロ - 6 - (ピロリジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル)アセテート。THF (20 mL) 中の 5 - ブロモ - 3 - フルオロ - 2 - (ピロリジン - 1 - イル)ピリジン (504 mg、2.06 mmol)、(2 - (tert - ブトキシ) - 2 - オキソエチル)亜鉛 (II) クロリド (Et₂O 中 0.5 M、8.22 mL、4.11 mmol)、Pd₂(dba)₃ (94 mg、0.10 mmol) 及び X - Phos (50 mg、0.10 mmol) から、一般的手順 6 に従って製造。50 にて 1 h 後に反応を完了する。粗製物を HPLC により精製し、表題生成物を得る。LC - MS : t_R = 0.66 min、MH⁺ = 281.22 (条件 3)。

【0455】

20

2 - (5 - フルオロ - 6 - (ピロリジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル)酢酸。HCl (ジオキサン中 4 M、10 mL) 中の tert - ブチル 2 - (5 - フルオロ - 6 - (ピロリジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル)アセテート (200 mg、0.713 mmol) から、一般的手順 7 に従って製造。rt にて一晩で反応を完了する。HPLC により精製し、表題生成物を得る。LC - MS : t_R = 0.44 min、MH⁺ = 225.16 (条件 3)。

【0456】

4 - プロモメチル - 2 , 6 - ジフルオロベンゾニトリル。2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (ヒドロキシメチル)ベンゾニトリル (WO2003101423、2.97 g、17.6 mmol) を THF (80 mL) に溶解する。PPh₃ (5.07 g、19.3 mmol) を添加し、混合物を 0 に冷却する。CBr₄ (7.28 g、22.0 mmol) を少しずつ添加する。rt に温めながら、混合物を 20 h 攪拌する。混合物をろ過し、ろ液を EtOAc と飽和 NH₄Cl 水溶液の間で分画する。有機層を MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で溶媒を除去する。残渣を自動化 FC (Buechi、50 g シリカゲル、流速 26 mL/min、EtOAc/ヘプタン 1:99 3:97 8:92 15:85) により精製し、表題生成物を得る。LC - MS : t_R = 0.85 min (条件 3)。

30

【0457】

2 , 6 - ジフルオロ - 4 - ((3 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)メチル)ベンゾニトリル。アセトン (7 mL) 中の K₂CO₃ (2.13 g、15.4 mmol)、4 - プロモメチル - 2 , 6 - ジフルオロベンゾニトリル (716 mg、3.09 mmol)、5 - ニトロ - 1 H - ピラゾール (349 mg、3.09 mmol) 及び Bu₄NBr (114 mg、0.309 mmol) から、一般的手順 4 に従って製造。1 h 後に反応を完了する。粗製物を自動化 FC (Buechi、EtOAc/ヘプタン 1:99 10:90 20:80 50:50 80:20、24 g シリカゲル、流速 35 mL/min) により精製し、表題生成物を得る。LC - MS : t_R = 0.81 min、MH⁺ = 242.22 (条件 3)。

40

【0458】

4 - ((3 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)メチル) - 2 , 6 - ジフルオロベンゾニトリル。EtOH と水の 2 : 1 混合物 (21 mL) 中の Fe (粉末、358 mg、

50

6.42 mmol)、2,6-ジフルオロ-4-(3-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ベンゾニトリル(565 mg、2.14 mmol)及びNH₄Cl(572 mg、10.7 mmol)から、一般的手順5に従って製造。85にて45 min後に反応を完了する。これにより粗製の表題化合物を得る。LC-MS: t_R = 0.60 min、MH⁺ = 276.16(条件3)。

【0459】

tert-ブチル 2-(4-(1-シアノシクロプロピル)フェニル)アセテート。THF(15 mL)中の1-(4-プロモフェニル)シクロプロパン-1-カルボニトリル(227 mg、1.00 mmol)、(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)亜鉛(II)クロリド(Et₂O中0.5 M、4.00 mL、2.00 mmol)、Pd₂(dba)₃(46 mg、0.05 mmol)及びX-Phos(25 mg、0.05 mmol)から、一般的手順6に従って製造。45にて2日後に反応を完了する。粗製物をHPLCにより精製し、表題生成物を得る。LC-MS: t_R = 0.92 min、MH⁺ = 258.14(条件3)。

10

【0460】

2-(4-(1-シアノシクロプロピル)フェニル)酢酸。TFA(0.34 mL)及びCH₂Cl₂(0.35 mL)中のtert-ブチル 2-(4-(1-シアノシクロプロピル)フェニル)アセテート(77.4 mg、0.030 mmol)から、一般的手順7に従って製造。0にて2.5 h後に反応を完了する。HPLCにより精製し、表題生成物を得る。LC-MS: t_R = 0.68 min(条件3)。

20

【0461】

tert-ブチル 2-(4-(1-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロプロピル)フェニル)アセテート。THF(15 mL)中の(1-(4-プロモフェニル)シクロプロポキシ)(tert-ブチル)ジメチルシラン(Isabel, E.; Bateman, K. P.; Chaurat, N.; Cromlish, W.; Desmarais, S.; Duong, Le T.; Falguyret, J.-P.; Gauthier, J. Y.; Lamontagne, S.; Lau, C. K.ら、Bioorg. Med. Chem. Lett., 2010, 20, 887, 200 mg、0.601 mmol)、(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)亜鉛(II)クロリド(Et₂O中0.5 M、2.40 mL、1.20 mmol)、Pd₂(dba)₃(28 mg、0.030 mmol)及びX-Phos(15 mg、0.030 mmol)から、一般的手順6に従って製造。45にて2日後に反応を完了する。粗製物をHPLCにより精製し、表題生成物を得る。LC-MS: t_R = 1.13 min(条件3)。

30

【0462】

tert-ブチル 2-(4-(1-ヒドロキシシクロプロピル)フェニル)アセテート。tert-ブチル 2-(4-(1-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロプロピル)フェニル)アセテート(200 mg、0.534 mmol)をTHF(12 mL)中に溶解した氷冷溶液に、テトラブチルアンモニウムフルオリド(THF中1.0 M、1.7 mL、1.7 mmol)を添加する。得られた溶液を0にて30 min攪拌する。溶液をEtOAc(10 mL)で希釈し、飽和NH₄Cl水溶液(25 mL)を添加する。混合物をEtOAcで抽出する(3 x 30 mL)。有機層を合わせたものをMgSO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧下で溶媒を除去する。残渣を自動化FC(Flash Master、25 gシリカゲル、流速30 mL/min、EtOAc/ヘプタン0:100 20:80)により精製し、表題生成物を得る。LC-MS: t_R = 0.83 min(条件3)。

40

【0463】

2-(4-(1-ヒドロキシシクロプロピル)フェニル)酢酸。TFA(0.34 mL)及びCH₂Cl₂(0.35 mL)中のtert-ブチル 2-(4-(1-ヒドロキシシクロプロピル)フェニル)アセテート(75 mg、0.030 mmol)から、一般的手順7に従って製造。0にて2.5 h後に反応を完了する。HPLCにより精製し、

50

表題生成物を得る。LC-MS: $t_R = 0.55 \text{ min}$ (条件3)。

【0464】

(6-シアノ-5-メチルピリジン-2-イル)メチル アセテート。Ac₂O (8.08 mL、84.7 mmol) に、120 にて、2-シアノ-3,6-ジメチルピリジン 1-オキシド (WO2006066968、2.27 g、14.9 mmol) を添加する。得られた溶液を120 にて5 min 攪拌し、還流しながら1 h 加熱する。混合物をrt に冷却し、氷 (63 g) 中に注ぐ。次いで、混合物をNaHCO₃ で中和する。Et₂O (70 mL) を添加し、層を分離する。水相をEt₂O で抽出し (2 x 35 mL)、有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で溶媒を除去する。残渣を自動化FC (Flash Master、カラム100 g、流速45 mL/min、EtOAc/ヘプタン 0:100 40:60) により精製し、表題生成物を得る。LC-MS: $t_R = 0.69 \text{ min}$ 、MH⁺ = 191.95 (条件3)。

10

【0465】

6-(ヒドロキシメチル)-3-メチルピコリノニトリル。K₂CO₃ (41.7 mg、0.302 mmol) を、(6-シアノ-5-メチルピリジン-2-イル)メチル アセテート (1.79 g、9.37 mmol) をMeOH (12.6 mL) に溶解した溶液に加える。得られた混合物をrt にて一晩攪拌する。水 (25 mL) を添加し、混合物を5% AcOH 水溶液で中和する。CH₂Cl₂ を添加し、相を分離する。水層をCH₂Cl₂ で抽出する (2 x)。有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で除去し、粗製の表題化合物を得る。LC-MS: $t_R = 0.51 \text{ min}$ 、MH⁺ = 149.18 (条件3)。

20

【0466】

6-(クロロメチル)-3-メチルピコリノニトリル。6-(ヒドロキシメチル)-3-メチルピコリノニトリル (1.49 g、9.35 mmol) 及びSOCl₂ (1.61 mL、9.35 mmol) をCH₂Cl₂ (35.2 mL) 中に溶解したものを、rt にて6 h 攪拌する。減圧下で溶媒を除去する。トルエン (20 mL) を添加し、溶媒を減圧下で除去し、粗製の表題生成物を得る。LC-MS: $t_R = 0.74 \text{ min}$ 、MH⁺ = 167.09 (条件3)。

【0467】

3-メチル-6-((3-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ピコリノニトリル。DMF (6 mL) 中のK₂CO₃ (1.26 g、9.13 mmol)、6-(クロロメチル)-3-メチルピコリノニトリル (1.64 g、9.19 mmol)、5-ニトロ-1H-ピラゾール (859 mg、7.60 mmol) から、一般的手順4に従って製造。一晩で反応を完了する。粗製物を自動化FC (Combiflash、EtOAc/ヘプタン 0:100 40:60、40 gシリカゲル、流速40 mL/min) により精製し、表題生成物を得る。LC-MS: $t_R = 0.75 \text{ min}$ 、MH⁺ = 244.18 (条件3)。

30

【0468】

6-((3-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-3-メチルピコリノニトリル。EtOHと水の2:1混合物 (43 mL) 中のFe (粉末、1.03 g、18.3 mmol)、3-メチル-6-((3-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ピコリノニトリル (1.90 g、6.09 mmol) 及びNH₄Cl (1.23 g、30.4 mmol) から、一般的手順5に従って製造。反応を100 にて一晩で完了する。これにより粗製の表題化合物を得る。

40

【0469】

tert-ブチル 2-(4-(1-メチルシクロプロピル)フェニル)アセテート。THF (20 mL) 中の1-ブromo-4-(1-メチルシクロプロピル)ベンゼン (500 mg、2.37 mmol)、(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)亜鉛 (II)クロリド (Et₂O中0.5 M、9.50 mL、4.75 mmol)、Pd₂(dba)₃ (108 mg、0.118 mmol) 及びX-Phos (58 mg、0.12

50

mmol) から、一般的手順 6 に従って製造。50 にて 2 h 後に反応を完了する。粗製物を HPLC により精製し、表題生成物を得る。LC-MS: $t_R = 1.01$ (条件 3)。

【0470】

2-(4-(1-メチルシクロプロピル)フェニル)酢酸。HCOOH (17 mL) 中の tert-ブチル 2-(4-(1-メチルシクロプロピル)フェニル)アセテート (500 mg、2.03 mmol) から、一般的手順 7 に従って製造。0 にて 2.5 h 後に反応を完了する。HPLC により精製し、表題生成物を得る。LC-MS: $t_R = 0.79$ min (条件 3)。

【0471】

tert-ブチル 2-(4-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)アセテート。THF (32 mL) 中の 1-ブromo-4-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)ベンゼン (WO2013011033、575 mg、2.11 mmol)、(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)亜鉛 (II) クロリド (Et₂O 中 0.5 M、8.40 mL、4.20 mmol)、Pd₂(dba)₃ (97 mg、0.105 mmol) 及び X-Phos (52 mg、0.105 mmol) から、一般的手順 6 に従って製造。反応を 45 にて一晩で完了する。粗製物を HPLC により精製し、表題生成物を得る。LC-MS: $t_R = 1.02$ (条件 3)。

【0472】

2-(4-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)酢酸。TFA (0.23 mL) 及び CH₂Cl₂ (0.23 mL) 中の tert-ブチル 2-(4-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)アセテート (63 mg、0.20 mmol) から、一般的手順 7 に従って製造。0 にて 2.5 h 後に反応を完了する。HPLC により精製し、表題生成物を得る。LC-MS: $t_R = 0.82$ min (条件 3)。

【0473】

tert-ブチル 2-(2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)アセテート。THF (20 mL) 中の 5-ブromo-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン (468 mg、2.06 mmol)、(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)亜鉛 (II) クロリド (Et₂O 中 0.5 M、8.24 mL、4.12 mmol)、Pd₂(dba)₃ (94 mg、0.103 mmol) 及び X-Phos (51 mg、0.103 mmol) から、一般的手順 6 に従って製造。反応を 50 にて一晩で完了する。粗製物を HPLC により精製し、表題生成物を得る。LC-MS: $t_R = 0.96$ 、MH⁺ = 263.28 (条件 3)。

【0474】

2-(2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)酢酸。HCl (ジオキサン中 4 M、5.0 mL) 中の tert-ブチル 2-(2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)アセテート (300 mg、1.14 mmol) から、一般的手順 7 に従って製造。rt にて一晩で反応を完了する。HPLC により精製し、表題生成物を得る。LC-MS: $t_R = 0.71$ min、MH⁺ = 207.20 (条件 3)。

【0475】

tert-ブチル 2-(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)アセテート。THF (20 mL) 中の 5-ブromo-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン (468 mg、2.06 mmol)、(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)亜鉛 (II) クロリド (Et₂O 中 0.5 M、8.24 mL、4.12 mmol)、Pd₂(dba)₃ (94 mg、0.103 mmol) 及び X-Phos (51 mg、0.103 mmol) から、一般的手順 6 に従って製造。反応を 50 にて一晩で完了する。粗製物を HPLC により精製し、表題生成物を得る。LC-MS: t_R

10

20

30

40

50

= 0.96 (条件3)。

【0476】

2-(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)酢酸。HCl (ジオキサン中4M、5.0mL)中のtert-ブチル 2-(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)アセテート(300mg、1.14mmol)から、一般の手順7に従って製造。rtにて一晩で反応を完了する。HPLCにより精製し、表題生成物を得る。LC-MS: $t_R = 0.72 \text{ min}$ 、 $MH^+ = 207.20$ (条件3)。

【0477】

tert-ブチル 2-(2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)アセテート。THF (30mL)中の6-ブロモ-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン (Wang, X.; Lu, Y.; Dai, H.-X.; Yu, J.-Q., J. Am. Chem. Soc., 2010, 132, 12203, 480mg、2.11mmol)、(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)亜鉛 (II) クロリド (Et₂O中0.5M、8.46mL、4.23mmol)、Pd₂(dba)₃ (97mg、0.106mmol)及びX-Phos (52mg、0.106mmol)から、一般の手順6に従って製造。50℃にて2h後に反応を完了する。粗製物をHPLCにより精製し、表題生成物を得る。LC-MS: $t_R = 0.96$ (条件3)。

10

【0478】

2-(2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)酢酸。HCl (ジオキサン中4M、5.0mL)中のtert-ブチル 2-(2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)アセテート(300mg、1.14mmol)から、一般の手順7に従って製造。rtにて一晩で反応を完了する。HPLCにより精製し、表題生成物を得る。LC-MS: $t_R = 0.72 \text{ min}$ 、 $MH^+ = 207.19$ (条件3)。

20

【0479】

4-ブロモ-1-メチル-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンゼン。5-ブロモ-2-メチルフェノール (1.87g、10mmol)及びCs₂CO₃ (4.23g、13mmol)をDMF (20mL)中に溶解した氷冷溶液に、2,2,2-トリフルオロエチル トリフルオロメタンスルホネート (1.67mL、11mmol)を滴下して加える。rtに温めながら、混合物を一晩攪拌する。混合物を水 (100mL)とEtOAc (100mL)の間で分画する。層を分離する。水相をEtOAcで抽出する (2×50mL)。有機層を合わせたものを水 (3×100mL)及び塩水 (1×100mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で除去し、粗製の表題生成物を得る。LC-MS: $t_R = 0.96 \text{ min}$ (条件3)。

30

【0480】

tert-ブチル 2-(4-メチル-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)アセテート。THF (20mL)中の4-ブロモ-1-メチル-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンゼン (800mg、2.97mmol)、(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)亜鉛 (II) クロリド (Et₂O中0.5M、12.0mL、6.00mmol)、Pd₂(dba)₃ (136mg、0.150mmol)及びX-Phos (73mg、0.150mmol)から、一般の手順6に従って製造。50℃にて2h後に反応を完了する。粗製物をHPLCにより精製し、表題生成物を得る。LC-MS: $t_R = 1.00$ (条件3)。

40

【0481】

2-(4-メチル-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)酢酸。HCl (ジオキサン中4M、5.0mL)中のtert-ブチル 2-(4-メチル-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)アセテート (300mg、0.986mmol)から、一般の手順7に従って製造。rtにて一晩で反応を完了する。LC-MS: $t_R = 0.81 \text{ min}$ (条件3)。

50

【0482】

エチル 2 - (3 - フルオロ - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル) アセテート。エチル 2 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) アセテート (Ch o、Y . ; Kim、M . S . ; Kim、H o S . ; Ann、J . ; Lee、J . ; Pea rce、L . V . ; Pavlyukovets、V . A . ; Morgan、M . A . ; B l u m b e r g、P . M . ; Lee、J .、Bioorg . Med . Chem . Lett .、2012、22、5227、2.87g、14.5mmol) 及び Cs_2CO_3 (6 . 13g、18.8mmol) を DMF (20mL) 中に溶解した氷冷溶液に、2, 2, 2 - トリフルオロエチル トリフルオロメタンスルホネート (2.42mL、15.9mmol) を滴下して加える。rt に温めながら、混合物を一晩攪拌する。混合物を水 (1000mL) と EtOAc (100mL) の間で分画する。層を分離する。水相を EtOAc で抽出する (2 x 50mL) 。有機層を合わせたものを水 (3 x 100mL) 及び塩水 (1 x 100mL) で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で除去し、粗製の表題生成物を得る。LC - MS : $t_R = 0.91\text{min}$ (条件 3) 。

10

【0483】

2 - (3 - フルオロ - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル) 酢酸。エチル 2 - (3 - フルオロ - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル) アセテート (2.00g、7.14mmol) を THF (50mL) 及び MeOH (10mL) 中に溶解したものに、1M NaOH 水溶液 (10mL) を添加する。溶液を rt にて 1h 攪拌する。減圧下で溶媒を除去する。残渣を水で希釈し、EtOAc で洗浄する (1 x) 。水相を 2M HCl 水溶液で酸性化する。混合物を CH_2Cl_2 で抽出する (3 x) 。有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で除去し、粗製の表題生成物を得る。LC - MS : $t_R = 0.77\text{min}$ (条件 3) 。

20

【0484】

rac - tert - ブチル 2 - (4 - ((1R* , 2R*) - 2 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) フェニル) アセテート。ジオキサン (7.7mL) 中の rac - 1 - プロモ - 4 - ((1R* , 2R*) - 2 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) ベンゼン (0.156mL、0.896mmol)、(2 - (tert - ブトキシ) - 2 - オキソエチル) 亜鉛 (II) クロリド (Et₂O 中 0.5M、3.20mL、1.60mmol) 及びビス (トリ - tert - ブチルホスフィン) パラジウム (0) (45.8mg、0.0896mmol) から、一般的手順 6 に従って製造。rt にて一晩で反応を完了する。粗製物を HPLC により精製し、表題生成物を得る。LC - MS : $t_R = 1.01$ (条件 3) 。

30

【0485】

rac - 2 - (4 - ((1R* , 2R*) - 2 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) フェニル) 酢酸。TFA (0.23mL) 及び CH_2Cl_2 (0.23mL) 中の rac - tert - ブチル 2 - (4 - ((1R* , 2R*) - 2 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) フェニル) アセテート (61mg、0.20mmol) から、一般的手順 7 に従って製造。0 にて 3h 後に反応を完了する。LC - MS : $t_R = 0.82\text{min}$ (条件 3) 。

40

【0486】

アリール酢酸誘導体の製造の一般的手順 10。プロモアリール / プロモヘテロアリール (1eq.)、(2 - (tert - ブトキシ) - 2 - オキソエチル) 亜鉛 (II) クロリド (Et₂O 中 0.5M、1.2eq.)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.05eq.) 及び Q - Phos 又は X - Phos (0.1eq.) をジオキサン (0.5M) 中に溶解したものを、出発物質が消費されるまで、rt から 90 の間で攪拌する (0.33 ~ 18h)。混合物を rt に冷却し、減圧下で溶媒を除去する。クロマトグラフィーによる精製により、tert - ブチル アリールアセテートを得る。

【0487】

tert - ブチル アリールアセテートを、任意に CH_2Cl_2 中を含む酸 (HCl /

50

ジオキサン、又はHCOOH)に溶解した溶液を、0にて調製する。この混合物を0にて攪拌し、任意で、出発物質が消費されるまでrtに温める。溶媒を減圧下で除去し、粗製の所望のアリール酢酸誘導体を得る。

【0488】

一般的手順10に従って、下記の実施例を製造した。

【0489】

【表20】

生成物名	LC-MS tert-ブチルア リールアセテート t _R (min.)、 MH ⁺ 、条件	LC-MS 最終生成物 t _R (min.)、 MH ⁺ 、条件	エステル加水 分解に用いた 酸
2-(1-エチル-1H-インダゾール-5-イル)酢酸	0.90、-、 条件3	0.64、 205.21、 条件3	4M HCl /ジオキサン
2-(1,3-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル)酢酸	0.90、 261.23、 条件3	0.63、 205.20、 条件3	4M HCl /ジオキサン
2-(3-シクロプロピル-1H-インダゾール-5-イル)酢酸	0.87、 273.32、 条件3	0.64、 217.13、 条件1	4M HCl /ジオキサン
2-(1-ブチル-1H-インダゾール-5-イル)酢酸	0.89、 289.26、 条件3	0.82、 233.15、 条件1	4M HCl /ジオキサン
2-(2-メチル-1H-インドール-5-イル)酢酸	0.91、 246.19、 条件3	-	4M HCl /ジオキサン
2-(3-ブチル-1H-インダゾール-5-イル)酢酸	0.93、 289.26、 条件3	-	4M HCl /ジオキサン
2-(1-イソプロピル-1H-インダゾール-5-イル)酢酸	0.94、 275.30、 条件3	-	4M HCl /ジオキサン
2-(1-プロピル-1H-インダゾール-5-イル)酢酸	0.94、275. 14、条件3	-	4M HCl /ジオキサン
2-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)酢酸	0.93、 287.18、 条件3	-	4M HCl /ジオキサン
2-(ベンゾフラン-5-イル)酢酸	0.94、-、 条件3	-	4M HCl /ジオキサン
2-(ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)酢酸	0.97、-、 条件3	-	4M HCl /ジオキサン
2-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)酢酸	0.83、 248.28、 条件3	-	4M HCl /ジオキサン
2-(3-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-5-イル)酢酸	-	-	4M HCl /ジオキサン

【0490】

tert-ブチル 2-(4-(1-メトキシシクロプロピル)フェニル)アセテート。THF(44mL)中の1-ブロモ-4-(1-メトキシシクロプロピル)ベンゼン(

790 mg、2.92 mmol)、(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)亜鉛(II)クロリド(Et₂O中0.5 M、11.7 mL、5.80 mmol)、Pd₂(dba)₃(133 mg、0.146 mmol)及びX-Phos(72 mg、0.15 mmol)から、一般的手順6に従って製造。45にて2.5 h後に反応を完了する。粗製物を自動化FC(CombiFlash、アセトン/ヘプタン 0:100 85:15、40 gシリカゲル、流速40 mL/min)により精製し、表題生成物を得る。LC-MS: t_R = 0.94 min、MH⁺ = 263.25 (条件3)。

【0491】

2-(4-(1-メトキシシクロプロピル)フェニル)酢酸。TFA(0.34 mL)及びCH₂Cl₂(0.35 mL)中のtert-ブチル 2-(4-(1-メトキシシクロプロピル)フェニル)アセテート(84 mg、0.30 mmol)から、一般的手順7に従って製造。0にて2.5 h後に反応を完了する。LC-MS: t_R = 0.70 min (条件3)。

10

【0492】

下記の実施例を、適宜なカルボン酸及びアミノピラゾールから、一般的手順3に従って製造：

【表 2 1】

実施例 番号	化合物名	LC-MS (t_R ; MH^+ ; 条件)
234	N-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(4-イソプロピルフェニル)-アセタミド	0.94min; 370.33; 条件3
235	N-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-フェニル]-アセタミド	0.85min; 410.21; 条件3
236	N-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(4-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルフェニル)-アセタミド	0.83min; 396.09; 条件3
237	N-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-フェニル]-アセタミド	0.93min; 418.00; 条件3
238	N-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(オキセタン-3-イルオキシ)-フェニル]-アセタミド	0.82min; 400.18; 条件3
239	N-[1-(4-ブromoベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(4-ジメチルアミノフェニル)-アセタミド	0.66min; 413.11; 条件3
240	N-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(3,3-ジフルオロシクロブトキシ)-フェニル]-アセタミド	0.92min; 434.05; 条件3
241	N-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(3-メチルオキセタン-3-イルメトキシ)-フェニル]-アセタミド	0.86min; 428.16; 条件3
242	N-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(オキセタン-3-イルメトキシ)-フェニル]-アセタミド	0.83min; 414.18; 条件3
243	N-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(3,3-ジフルオロ-1-メチルシクロブチルメトキシ)-フェニル]-アセタミド	0.97min; 462.08; 条件3
244	N-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(3,3-ジフルオロシクロブチルメトキシ)-フェニル]-アセタミド	0.94min; 448.01; 条件3
245	N-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(3-フルオロオキセタン-3-イルメトキシ)-フェニル]-アセタミド	0.85min; 432.07; 条件3

【0493】

10

20

30

40

【表 2 2】

246	N-[1-(5-シアノ-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(3-フルオロ-オキシタン-3-イル)-フェニル]-アセタミド	0.74min; 392.14;条件3	
247	N-[1-(5-シアノ-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(オキシタン-3-イルオキシ)-フェニル]-アセタミド	0.71min; 390.07;条件3	
248	N-[1-(5-シアノ-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(3-フルオロ-オキシタン-3-イルメトキシ)-フェニル]-アセタミド	0.75min; 422.16;条件3	10
249	N-[1-(5-シアノ-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-アセタミド	0.71min; 372.22;条件3	
250	N-[1-(4-シアノ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(3-フルオロ-オキシタン-3-イル)-フェニル]-アセタミド	0.80min; 391.18;条件3	
251	N-[1-(4-シアノ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(オキシタン-3-イルオキシ)-フェニル]-アセタミド	0.78min; 389.19;条件3	20
252	N-[1-(4-シアノ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-アセタミド	0.78min; 371.11;条件3	
253	N-[1-(4-シアノ-3-フルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(3-フルオロ-オキシタン-3-イル)-フェニル]-アセタミド	0.82min; 409.16;条件3	
254	N-[1-(4-シアノ-3-フルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(オキシタン-3-イルオキシ)-フェニル]-アセタミド	0.80min; 407.13;条件3	
255	N-[1-(4-シアノ-3-フルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-アセタミド	0.80min; 389.16;条件3	30
256	N-[1-(4-シアノ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(3-フルオロ-オキシタン-3-イルメトキシ)-フェニル]-アセタミド	0.81min; 421.17;条件3	
257	N-[1-(4-シアノ-3-フルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(3-フルオロ-オキシタン-3-イルメトキシ)-フェニル]-アセタミド	0.83min; 439.12;条件3	
258	N-[1-(3,4-ジフルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[6-(3-メトキシ-オキシタン-3-イル)-ピリジン-3-イル]-アセタミド	0.70min; 415.10;条件3	40
259	N-[1-(3,4-ジフルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(1,3-ジメチル-1H-インドール-6-イル)-アセタミド	0.91min; 395.10;条件3	

【0494】

【表 2 3】

260	N-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(1,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アセタミド	0.91min; 395.11;条件3	
261	N-[1-(4-シアノ-3-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(3,3-ジフルオロシクロブトキシ)-フェニル]-アセタミド	0.90min; 441.05;条件3	
262	N-[1-(4-シアノ-3-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(オキサタン-3-イルメトキシ)-フェニル]-アセタミド	0.80min; 421.07;条件3	10
263	N-[1-(4-シアノ-3-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(3-メチル-オキサタン-3-イルメトキシ)-フェニル]-アセタミド	0.84min; 435.03;条件3	
264	2-(4-tert-ブチルフェニル)-N-[1-(4-シアノ-3-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	0.94min; 391.14;v3	
265	N-[1-(4-シアノ-3-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(1-トリフルオロメチルシクロプロピル)-フェニル]-アセタミド	0.93min; 443.05;条件3	20
266	N-[1-(4-シアノ-3-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(4-イソプロピルフェニル)-アセタミド	0.91min; 377.09;条件3	
267	N-[1-(3-シアノ-4-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(3-フルオロ-オキサタン-3-イルメトキシ)-フェニル]-アセタミド	0.82min; 439.07;条件4	
268	N-[1-(3-シアノ-4-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-アセタミド	0.78min; 388.49;条件4	30
269	N-[1-(3-シアノ-4-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(オキサタン-3-イルオキシ)-フェニル]-アセタミド	0.80min; 406.92;条件4	
270	N-[1-(3-シアノ-4-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(3-フルオロ-オキサタン-3-イル)-フェニル]-アセタミド	0.82min; 408.48;条件4	
271	2-(4-tert-ブチルフェニル)-N-[1-(4-シアノベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	0.92min; 373.15;条件3	
272	2-(4-tert-ブチルフェニル)-N-[1-(5-シアノピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	0.87min; 374.20;条件3	40
273	N-[1-(4-シアノベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(3,3-ジフルオロシクロブトキシ)-フェニル]-アセタミド	0.88min; 423.00;条件3	

【0495】

【表 2 4】

274	N-[1-(5-シアノ-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(3,3-ジフルオロ-シクロブトキシ)-フェニル]-アセタミド	0.83min; 424.10;条件3
275	N-[1-(4-シアノ-3-フルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(6-ピロリジン-1-イル-ピリジン-3-イル)-アセタミド	0.64min; 405.12;条件3
276	N-[1-(5-シアノ-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(6-ピロリジン-1-イル-ピリジン-3-イル)-アセタミド	0.56min; 388.12;条件3
277	N-[1-(4-シアノ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(1-トリフルオロメチル-シクロプロピル)-フェニル]-アセタミド	0.92min; 425.10;条件3
278	N-[1-(5-シアノ-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(1-トリフルオロメチル-シクロプロピル)-フェニル]-アセタミド	0.87min; 426.14;条件3
279	N-[1-(3-シアノ-4-フルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(オキシタン-3-イルメトキシ)-フェニル]-アセタミド	0.80min; 421.10;条件3
280	N-[1-(3-シアノ-4-フルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(3-メチル-オキシタン-3-イルメトキシ)-フェニル]-アセタミド	0.84min; 435.09;条件3
281	N-[1-(3-シアノ-4-フルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(3,3-ジフルオロ-シクロブトキシ)-フェニル]-アセタミド	0.90min; 441.06;条件3
282	N-[1-(3-シアノ-4-フルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(4-イソプロピル-フェニル)-アセタミド	0.91min; 377.17;条件3
283	2-(4-tert-ブチル-フェニル)-N-[1-(3-シアノ-4-フルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	0.94min; 391.14;条件3
284	N-[1-(5-シアノ-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(3-メチル-オキシタン-3-イルメトキシ)-フェニル]-アセタミド	0.76min; 418.00;条件3
285	N-[1-(4-シアノ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(3-メチル-オキシタン-3-イルメトキシ)-フェニル]-アセタミド	0.82min; 417.07;条件3
286	N-[1-(4-シアノ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(オキシタン-3-イルメトキシ)-フェニル]-アセタミド	0.78min; 403.07;条件3
287	N-[1-(5-シアノ-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(オキシタン-3-イルメトキシ)-フェニル]-アセタミド	0.72min; 404.10;条件3

10

20

30

40

【0496】

【表 25】

288	N-[1-(4-シアノ-3-フルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(3,3-ジフルオロ-シクロブチル)-フェニル]-アセタミド	0.91min; 425.11;条件3	
289	N-[1-(4-シアノ-3-フルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(3,3-ジフルオロ-シクロブチルメトキシ)-フェニル]-アセタミド	0.92min; 455.02;条件3	
290	N-[1-(4-シアノ-3-フルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(3,3-ジフルオロ-1-メチル-シクロブチルメトキシ)-フェニル]-アセタミド	0.95min; 468.76;条件3	10
291	N-[1-(4-シアノ-3-フルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-アセタミド	0.80min; 389.06;条件3	
292	N-[1-(4-シアノ-3-フルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-アセタミド	0.85min; 387.99;条件3	
293	N-[1-(4-シアノ-3-フルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(1-メチル-1H-インドール-6-イル)-アセタミド	0.86min; 388.02;条件3	20
294	N-[1-(4-シアノ-3-フルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[6-(3,3-ジフルオロ-ピロリジン-1-イル)-ピリジン-3-イル]-アセタミド	0.66min; 441.07;条件3	
295	N-[1-(4-シアノ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-アセタミド	0.78min; 371.11;条件3	
296	N-[1-(4-シアノ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-アセタミド	0.83min; 370.11;条件3	
297	N-[1-(4-シアノ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(1-メチル-1H-インドール-6-イル)-アセタミド	0.84min; 369.98;条件3	30
298	N-[1-(4-シアノ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(3,3-ジフルオロ-1-メチル-シクロブチルメトキシ)-フェニル]-アセタミド	0.94min; 451.06;条件3	
299	N-[1-(4-シアノ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(3,3-ジフルオロ-シクロブチルメトキシ)-フェニル]-アセタミド	0.90min; 437.07;条件3	
300	N-[1-(4-シアノ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(3,3-ジフルオロ-シクロブチル)-フェニル]-アセタミド	0.89min; 406.97;条件3	40
301	N-[1-(5-シアノ-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-アセタミド	0.78min; 371.07;条件3	
302	N-[1-(5-シアノ-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(1-メチル-1H-インドール-6-イル)-アセタミド	0.77min; 371.08;条件3	

【0497】

【表 2 6】

303	N-[1-(5-シアノ-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(3,3-ジフルオロ-1-メチル-シクロブチルメトキシ)-フェニル]-アセタミド	0.89min; 452.06;条件3	
304	N-[1-(5-シアノ-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(3,3-ジフルオロ-シクロブチルメトキシ)-フェニル]-アセタミド	0.86min; 438.07;条件3	
305	N-[1-(5-シアノ-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(3,3-ジフルオロ-シクロブチル)-フェニル]-アセタミド	0.85min; 408.13;条件3	10
306	N-[1-(3-シアノ-4-フルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[6-(3,3-ジフルオロ-ピロリジン-1-イル)-ピリジン-3-イル]-アセタミド	0.66min; 441.06;条件3	
307	N-[1-(3-シアノ-4-フルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(6-ピロリジン-1-イル-ピリジン-3-イル)-アセタミド	0.64min; 405.14;条件3	
308	N-[1-(3-シアノ-4-フルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-アセタミド	0.80min; 389.09;条件3	20
309	N-[1-(3-シアノ-4-フルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(1-メチル-1H-インドール-6-イル)-アセタミド	0.85min; 388.09;条件3	
310	N-[1-(3-シアノ-4-フルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-アセタミド	0.85min; 388.07;条件3	
311	N-[1-(3-シアノ-4-フルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(3,3-ジフルオロ-1-メチル-シクロブチルメトキシ)-フェニル]-アセタミド	0.95min; 468.93;条件3	30
312	N-[1-(3-シアノ-4-フルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(3,3-ジフルオロ-シクロブチル)-フェニル]-アセタミド	0.91min; 425.10;条件3	
313	N-[1-(3-シアノ-4-フルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(3,3-ジフルオロ-シクロブチルメトキシ)-フェニル]-アセタミド	0.92min; 455.02;条件3	
314	N-[1-(3-シアノ-4-フルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(1-トリフルオロメチル-シクロプロピル)-フェニル]-アセタミド	0.93min; 443.05;条件3	40
315	N-[1-(3,4-ジフルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[6-(3-フルオロ-オキサタン-3-イル)-ピリジン-3-イル]-アセタミド	0.77min; 403.05;条件3	

【0498】

【表 27】

316	N-[1-(3-シアノ-4-フルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(3-メチル-オキシタン-3-イル)-フェニル]-アセタミド	0.82min; 405.12;条件3	
317	N-[1-(4-シアノ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(3-メチル-オキシタン-3-イル)-フェニル]-アセタミド	0.80min; 387.15;条件3	
318	N-[1-(5-シアノ-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(3-メチル-オキシタン-3-イル)-フェニル]-アセタミド	0.73min; 388.15;条件3	10
319	rac-N-[1-(3-シアノ-4-フルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(1-メトキシ-エチル)-フェニル]-アセタミド	0.83min; 393.14;条件3	
320	rac-N-[1-(4-シアノ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(1-メトキシ-エチル)-フェニル]-アセタミド	0.82min; 375.16;条件3	
321	N-[1-(3-シアノ-4-フルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(1,3-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-アセタミド	0.72min; 403.12;条件3	20
322	N-[1-(5-シアノ-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(1,3-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-アセタミド	0.63min; 386.05;条件3	
323	N-[1-(5-シアノ-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(3-シクロブチル-1-メチル-1H-インドール-5-イル)-アセタミド	0.89min; 425.19;条件3	
324	N-[1-(5-シアノ-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(3-イソプロピル-1-メチル-1H-インドール-5-イル)-アセタミド	0.88min; 413.19;条件3	30
325	2-(3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-5-イル)-N-[1-(5-シアノ-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	0.75min; 396.14;条件3	
326	N-[1-(5-シアノ-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-インドール-5-イル)-アセタミド	0.85min; 439.09;条件3	
327	N-[1-(3-シアノ-4-フルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(3-シクロブチル-1-メチル-1H-インドール-5-イル)-アセタミド	0.95min; 442.11;条件3	40
328	N-[1-(3-シアノ-4-フルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(3-イソプロピル-1-メチル-1H-インドール-5-イル)-アセタミド	0.94min; 430.14;条件3	

【0499】

【表 28】

329	N-[1-(3-シアノ-4-フルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-5-イル)-アセタミド	0.83min; 413.15; 条件3	
330	N-[1-(3-シアノ-4-フルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(1,3-ジメチル-1H-インドール-6-イル)-アセタミド	0.89min; 402.05; 条件3	
331	N-[1-(5-シアノ-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(1,3-ジメチル-1H-インドール-6-イル)-アセタミド	0.82min; 385.09; 条件3	10
332	N-[1-(3-シアノ-4-フルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-フルオロ-2-(2,2,2-トリフルオロ-エトキシ)-フェニル]-アセタミド	0.89min; 451.04; 条件3	
333	N-[1-(5-シアノ-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-フルオロ-2-(2,2,2-トリフルオロ-エトキシ)-フェニル]-アセタミド	0.82min; 433.94; 条件3	
334	N-(1-(3-シアノ-4-フルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(4-(ペンタフルオロ-λ ⁶ -スルファニル)フェニル)-アセタミド	0.91min; 460.87; 条件3	20
335	2-[4-(シアノ-ジメチル-メチル)-フェニル]-N-[1-(3-シアノ-4-フルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	0.86min; 402.05; 条件3	
336	N-(1-(5-シアノ-ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(4-(ペンタフルオロ-λ ⁶ -スルファニル)フェニル)-アセタミド	0.85min; 444.02; 条件3	
337	2-[4-(シアノ-ジメチル-メチル)-フェニル]-N-[1-(5-シアノ-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	0.78min; 385.09; 条件3	
338	N-[1-(5-シアノ-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-アセタミド	0.82min; 386.01; 条件3	30
339	N-[1-(5-シアノ-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロ-エトキシ)-フェニル]-アセタミド	0.86min; 430.11; 条件3	
340	N-[1-(3-シアノ-4-フルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(5-フルオロ-6-ピロリジン-1-イル-ピリジン-3-イル)-アセタミド	0.67min; 423.17; 条件3	
341	N-[1-(5-シアノ-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(5-フルオロ-6-ピロリジン-1-イル-ピリジン-3-イル)-アセタミド	0.58min; 406.18; 条件3	40
342	N-[1-(3-シアノ-4-フルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-アセタミド	0.89min; 403.01; 条件3	

【0500】

【表 29】

343	N-[1-(3-シアノ-4-フルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロ-エトキシ)-フェニル]-アセタミド	0.91min; 447.08;条件3	
344	N-[1-(4-シアノ-3,5-ジフルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-アセタミド	0.82min; 407.15;条件3	
345	N-[1-(4-シアノ-3,5-ジフルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(3,3-ジフルオロ-シクロプロトキシ)-フェニル]-アセタミド	0.91min; 449.04;条件3	10
346	N-[1-(4-シアノ-3,5-ジフルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-アセタミド	0.82min; 407.14;条件3	
347	N-[1-(4-シアノ-3,5-ジフルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(3-フルオロ-オキセタン-3-イル)-フェニル]-アセタミド	0.83min; 427.11;条件3	
348	N-[1-(4-シアノ-3,5-ジフルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(1,3-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル)-アセタミド	0.83min; 421.15;条件3	20
349	N-[1-(4-シアノ-3,5-ジフルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[6-(3,3-ジフルオロ-ピロリジン-1-イル)-ピリジン-3-イル]-アセタミド	0.67min; 459.03;条件3	
350	N-[1-(4-シアノ-3,5-ジフルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(1-トリフルオロメチル-シクロプロピル)-フェニル]-アセタミド	0.94min; 461.03;条件3	
351	N-[1-(4-シアノ-3,5-ジフルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(6-ピロリジン-1-イル-ピリジン-3-イル)-アセタミド	0.66min; 423.16;条件3	30
352	2-(4-tert-ブチル-フェニル)-N-[1-(4-シアノ-3,5-ジフルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	0.95min; 409.18;条件3	
353	N-[1-(4-シアノ-3,5-ジフルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(4-イソプロピル-フェニル)-アセタミド	0.93min; 395.18;条件3	
354	2-[4-(1-シアノ-シクロプロピル)-フェニル]-N-[1-(5-シアノ-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	0.77min; 383.17;条件3	40
355	2-[4-(1-シアノ-シクロプロピル)-フェニル]-N-[1-(3-シアノ-4-フルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	0.84min; 400.17;条件3	
356	N-[1-(5-シアノ-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(1-ヒドロキシ-シクロプロピル)-フェニル]-アセタミド	0.55min; 374.19;条件3	

【0501】

【表 3 0】

357	N-[1-(4-シアノ-3,5-ジフルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(1-エチル-1H-インダゾール-5-イル)-アセタミド	0.84min; 421.14;条件3	
358	N-[1-(4-シアノ-3,5-ジフルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(1,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アセタミド	0.90min; 420.14;条件3	
359	N-[1-(4-シアノ-3,5-ジフルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(3-メトキシ-オキサタン-3-イル)-フェニル]-アセタミド	0.81min; 439.10;条件3	10
360	N-[1-(4-シアノ-3,5-ジフルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(オキサタン-3-イルメトキシ)-フェニル]-アセタミド	0.82min; 439.10;条件3	
361	N-[1-(4-シアノ-3,5-ジフルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(3-フルオロ-オキサタン-3-イルメトキシ)-フェニル]-アセタミド	0.84min; 457.04;条件3	
362	N-[1-(4-シアノ-3,5-ジフルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(3-メチル-オキサタン-3-イルメトキシ)-フェニル]-アセタミド	0.86min; 453.07;条件3	20
363	N-[1-(4-シアノ-3,5-ジフルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(3,3-ジフルオロ-シクロブチルメトキシ)-フェニル]-アセタミド	0.93min; 473.10;条件3	
364	N-[1-(4-シアノ-3,5-ジフルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(3,3-ジフルオロ-1-メチル-シクロブチルメトキシ)-フェニル]-アセタミド	0.96min; 487.01;条件3	
365	N-[1-(6-シアノ-5-フルオロ-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(1-トリフルオロメチル-シクロプロピル)-フェニル]-アセタミド	0.91min; 444.08;条件3	30
366	N-[1-(6-シアノ-5-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[6-(3,3-ジフルオロ-ピロリジン-1-イル)-ピリジン-3-イル]-アセタミド	0.63min; 438.14;条件3	
367	N-[1-(6-シアノ-5-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロ-エトキシ)-フェニル]-アセタミド	1.40min; 444.07;条件1	
368	N-[1-(6-シアノ-5-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(1,3-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル)-アセタミド	1.03min; 400.13;条件1	40

【0502】

【表 3 1】

369	N-[1-(6-シアノ-5-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(1,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アセタミド	1.28min; 399.09;条件1	
370	N-[1-(6-シアノ-5-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(1-エチル-1H-インダゾール-5-イル)-アセタミド	1.07min; 400.01;条件1	
371	2-(4-tert-ブチル-フェニル)-N-[1-(6-シアノ-5-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	1.47min; 388.16;条件1	10
372	N-[1-(6-シアノ-5-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(1-トリフルオロメチル-シクロプロピル)-フェニル]-アセタミド	1.44min; 440.01;条件1	
373	N-[1-(6-シアノ-5-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(6-ピロリジン-1-イル-ピリジン-3-イル)-アセタミド	1.10min; 402.14;条件1	
374	N-[1-(6-シアノ-5-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(3,3-ジフルオロ-シクロプロトキシ)-フェニル]-アセタミド	1.33min; 438.05;条件1	20
375	N-[1-(5-シアノ-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(1-メチル-シクロプロピル)-フェニル]-アセタミド	0.85min; 472.20;条件3	
376	N-[1-(5-シアノ-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エチル)-フェニル]-アセタミド	0.87min; 428.17;条件3	
377	N-[1-(6-シアノ-5-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(1-メチル-シクロプロピル)-フェニル]-アセタミド	0.89min; 386.12;条件3	30
378	N-[1-(5-シアノ-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-5-イル)-アセタミド	0.80min; 388.18;条件3	
379	N-[1-(5-シアノ-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-5-イル)-アセタミド	0.80min; 388.19;条件3	
380	N-[1-(5-シアノ-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-6-イル)-アセタミド	0.80min; 388.19;条件3	40

【0503】

【表 3 2】

381	N-[1-(5-シアノピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-メチル-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-フェニル]-アセタミド	0.86min; 430.13;条件3
382	N-[1-(5-シアノピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[3-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-フェニル]-アセタミド	0.83min; 433.98;条件3
383	rac-N-[1-(5-シアノピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(1R*,2R*)-2-トリフルオロメチル-シクロプロピル]-フェニル]-アセタミド	0.87min; 426.17;条件3
384	N-[1-(5-シアノピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(1-メトキシ-シクロプロピル)-フェニル]-アセタミド	0.78min; 388.19;条件3

10

【0504】

実施例385：N-[1-(5-シアノ-6-ジフルオロメチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(4-イソプロピル-フェニル)-アセタミド及び実施例386：N-[1-(5-シアノ-4-ジフルオロメチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(4-イソプロピル-フェニル)-アセタミド。実施例71(205mg、0.57mmol)及び亜鉛ジフルオロメタンスルフィネート(355mg、1.14mmol)をDMSO(3.2mL)中に溶解したものに、rtにて、トリフルオロ酢酸(0.0446mL、0.57mmol)を添加する。Luperox(登録商標)TBH70X(tert-ブチルヒドロペルオキシド;70重量%水溶液、0.23mL、1.71mmol)を激しく攪拌しながらゆっくりと添加する。混合物をrtにて一晩攪拌する。亜鉛ジフルオロメタンスルフィネート(355mg、1.14mmol)及びLuperox(登録商標)TBH70Xを再び添加する。混合物をrtにて4夜に渡って攪拌した。反応混合物をCH₂Cl₂(5mL)と飽和NaHCO₃水溶液(5mL)の間で分画した。層を分離し、水相をCH₂Cl₂で抽出する(3×5mL)。有機層を合わせたものをMgSO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧下で溶媒を除去する。残渣を分取用HPLC(カラム：Waters X-Bridge、30×75mm、10µm、UV/MS、塩基性条件)により精製し、表題生成物を得る。LC-MS：それぞれ、t_R=0.90min、MH⁺=410.18及びt_R=0.89min、MH⁺=410.19(条件3)。

20

30

【0505】

2-(1-(4-ジアゼニリデン)-1-(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)エタン-1-オン及び(rac)-2-(1-(4-ジアゼニリデン)-1-(3-メチルクロマン-7-イル)エタン-1-オン)-5にて、3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-カルボン酸(710mg、3.69mmol)をCH₂Cl₂(20mL)中に混合したものに、塩化オキサリル(0.474mL、5.54mmol)及び4滴のDMFを添加する。混合物を2hに渡ってrtまで温まるようにする。混合物を真空濃縮する(N₂で再充填)。得られたオイルをTHF(20mL)に溶解し、-5に冷却する。(トリメチルシリル)ジアゾメタン(ヘキサン中、2.0M、4.15mL、8.31mmol)を添加し、混合物を一晩に渡ってrtまで温まるようにする。減圧下で溶媒を除去する。残渣を自動化FC(CombiFlash、ヘプタンEtOAc/ヘプタン1:3、カラム：80g、流速：60mL/min)により精製し、2種の表題生成物の混合物を得る。LC-MS：t_R=0.80min、混合物についてMH⁺=217.20(条件3)。

40

【0506】

50

エチル 2 - (3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 6 - イル) アセテート及び (rac.) - エチル 2 - (3 - メチルクロマン - 7 - イル) アセテート。先の混合物 (280 mg、1.29 mmol) を EtOH (30 mL) 中に溶解したものに、安息香酸銀 (178 mg、0.777 mmol) を Et₃N (5.0 mL) 中に溶解したものを滴下して加える。得られた黒色の溶液を rt にて 19 h 攪拌する。黒色の懸濁液を Celite を通してろ過する。パッドを EtOAc でリンスする。ろ液を真空濃縮する。粗製物を HPLC により精製し、分離した 2 種の表題生成物を得る。LC-MS: それぞれ、t_R = 0.90 min、MH⁺ = 235.22 及び t_R = 0.90 min (条件 3)。

【0507】

(rac.) - 2 - (3 - メチルクロマン - 7 - イル) 酢酸。(rac.) - エチル 2 - (3 - メチルクロマン - 7 - イル) アセテート (38 mg、0.162 mmol) を DMF (1.00 mL) 中に溶解したものに、NaOH 水溶液 (1 M、0.5 mL) を添加する。得られた溶液を rt にて 4 h 攪拌する。溶液をギ酸 (0.5 mL) で中和し、ろ過し、次いで、分取用 HPLC で精製して、粗製の表題生成物を得る。LC-MS: t_R = 0.74 min (条件 3)。

【0508】

5 - ブロモ - 3 - フルオロ - 2 - ((3 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) ピリジン。アセトン (25 mL) 中の K₂CO₃ (1.87 g、13.6 mmol)、5 - ブロモ - 2 - (ブロモメチル) - 3 - フルオロピリジン (760 mg、2.71 mmol) 及び 5 - ニトロ - 1 H - ピラゾール (313 mg、2.71 mmol) から、一般的手順 4 に従って製造。2 h 後に反応を完了する。粗製物は精製しない。LC-MS: t_R = 0.78 min、MH⁺ = 302.98 (条件 3)。

【0509】

5 - フルオロ - 6 - ((3 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) ニコチノニトリル。5 - ブロモ - 3 - フルオロ - 2 - ((3 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) ピリジン (1.02 g、3.04 mmol) を N,N - ジメチルアセタミド (6.2 mL) 中に溶解したものに、Zn(CN)₂ (196 mg、1.67 mmol)、Pd₂(dba)₃ (60.7 mg、0.066 mmol)、1,1' - ビス - (ジフェニルホスフィノ) - フェロセン (45.5 mg、0.082 mmol) 及びポリ (メチルヒドロシロキサン) (PMHS) (0.067 mL) を順番に添加する。得られた混合物を、マイクロ波中、150 にて 40 min 攪拌する。混合物を rt に冷却し、Celite 上でろ過し、ろ液を真空濃縮する。残渣を自動化 FC (Combiflash、EtOAc / ヘプタン 0 : 100 40 : 60、カラム 24 g、流速 35 mL / min) により精製し、表題生成物を得る。LC-MS: t_R = 0.70 min、MH⁺ = 248.17 (条件 3)。

【0510】

6 - ((3 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) - 5 - フルオロニコチノニトリル。5 - フルオロ - 6 - ((3 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) ニコチノニトリル (260 mg、0.899 mmol) を EtOAc (9.22 mL) 中に溶解したものに、N₂ 下、Pd (活性炭上 10 wt. %、52 mg、0.489 mmol) を添加する。フラスコを注意深く脱気し、H₂ で再充填した (3 x)。黒色の懸濁液を、H₂ 雰囲気下、rt にて 30 h 攪拌した。黒色の懸濁液を Celite を通してろ過し、Celite を EtOAc でリンスする。ろ液を真空濃縮する。先の残渣を THF (9.22 mL) 中に溶解したものに、N₂ 下、Pd (活性炭上 10 wt. %、52 mg、0.49 mmol) を添加する。フラスコを注意深く脱気し、H₂ で再充填する (3 x)。黒色の懸濁液を、H₂ 雰囲気下、rt にて一晩攪拌する。残渣を HPLC により精製し、表題生成物を得る。LC-MS: t_R = 0.40 min、MH⁺ = 218.16 (条件 3)。

【0511】

10

20

30

40

50

tert-ブチル 2-(4-(1-シアノ-3,3-ジフルオロシクロブチル)フェニル)アセテート。THF (2.9 mL)中の1-(4-ブロモフェニル)-3,3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボニトリル(WO2012027322、92.7 mg、0.337 mmol)、(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)亜鉛(II)クロリド(Et₂O中0.5 M、1.4 mL、0.70 mmol)、Pd₂(dba)₃(15.4 mg、0.017 mmol)及びX-Phos(8.3 mg、0.017 mmol)から、一般的手順6に従って製造。反応を45 にて一晩で完了する。粗製物をHPLCにより精製し、表題生成物を得る。LC-MS: t_R = 0.95 min、MH⁺ = 308.13 (条件3)。

【0512】

2-(4-(1-シアノ-3,3-ジフルオロシクロブチル)フェニル)酢酸。TFA (0.15 mL)及びCH₂Cl₂ (0.15 mL)中のtert-ブチル 2-(4-(1-シアノ-3,3-ジフルオロシクロブチル)フェニル)アセテート(42 mg、0.13 mmol)から、一般的手順7に従って製造。0 にて3 h後に反応を完了する。LC-MS: t_R = 0.74 min (条件3)。

【0513】

2-ブロモ-3-フルオロ-6-((3-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ピリジン。アセトン(26 mL)中のK₂CO₃(2.01 g、14.6 mmol)、2-ブロモ-6-(プロモメチル)-3-フルオロピリジン(799 mg、2.91 mmol)及び5-ニトロ-1H-ピラゾール(336 mg、2.91 mmol)から、一般的手順4に従って製造。2 h後に反応を完了する。粗製物は精製しない。LC-MS: t_R = 0.80 (条件3)。

【0514】

3-フルオロ-6-((3-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ピコリノニトリル。2-ブロモ-3-フルオロ-6-((3-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ピリジン(1.13 g、3.51 mmol)をN,N-ジメチルアセタミド(7.2 mL)中に溶解したものに、Zn(CN)₂(226 mg、1.93 mmol)、Pd₂(dba)₃(70.1 mg、0.0766 mmol)、1,1'-ビス-(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン(52.6 mg、0.0948 mmol)及びポリ(メチルヒドロシロキサン)(PMHS)(0.077 mL)を順番に添加する。混合物をマイクロ波中で150 にて40 min攪拌する。混合物をCelite上でろ過し、CeliteをEtOAcでリンスする。ろ液を真空濃縮する。残渣を自動化FC(CombiFlash、EtOAc/ヘプタン 0:100 30:70、カラム24 g、流速35 mL/min)により精製し、表題生成物を得る。LC-MS: t_R = 0.74、MH⁺ = 248.20 (条件3)。

【0515】

6-((3-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-3-フルオロピコリノニトリル。3-フルオロ-6-((3-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ピコリノニトリル(320 mg、1.08 mmol)をEtOAc(11.1 mL)中に溶解したものに、N₂下、Pd(活性炭上10 wt%、64 mg、0.56 mmol)を添加する。フラスコを注意深く脱気し、H₂で再充填する(3x)。黒色の懸濁液を、H₂雰囲気下、rtにて一晩攪拌した。黒色の懸濁液をCeliteを通してろ過し、CeliteをEtOAcでリンスする。ろ液を真空濃縮する。残渣をHPLCにより精製し、表題生成物を得る。LC-MS: t_R = 0.48 min、MH⁺ = 218.18 (条件3)。

【0516】

tert-ブチル 2-(3-シアノ-4-イソブチルフェニル)アセテート。ジオキサン(1.5 mL)中の5-ブロモ-2-イソブチルベンゾニトリル(136 mg、0.57 mmol)、(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)亜鉛(II)クロリド(Et₂O中0.5 M、1.24 mL、0.62 mmol)、Pd₂(dba)₃(

10

20

30

40

50

26.2 mg、0.0286 mmol) 及び Q-Phos (41.1 mg、0.0571 mmol) から、一般的手順 6 に従って製造。85 にて 30 min 後に反応を完了する。自動化 FC (CombiFlash、EtOAc/ヘプタン 0:100 60:40) により精製し、表題生成物を得る。LC-MS: $t_R = 1.00 \text{ min}$ 、 $MH^+ = 273.97$ (条件 4)。

【0517】

2-(3-シアノ-4-イソブチルフェニル)酢酸。HCl (ジオキサン中 4 M、7 mL) 及び CH_2Cl_2 (1.4 mL) 中の tert-ブチル 2-(3-シアノ-4-イソブチルフェニル)アセテート (33 mg、0.12 mmol) から、一般的手順 7 に従って製造。rt にて一晩で反応を完了する。LC-MS: $t_R = 0.73 \text{ min}$ (条件 3)。

【0518】

下記の実施例を、適宜なカルボン酸及びアミノピラゾールから、一般的手順 3 に従って製造した。

【0519】

【表 33】

実施例番号	化合物名	LC-MS (t_R ; MH^+ ; 条件)
387	N-[1-(5-シアノピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)-アセタミド	0.81 min; 388.19; 条件 3
388	rac-N-[1-(5-シアノピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(3-メチルクロマン-7-イル)-アセタミド	0.81 min; 388.17; 条件 3
389	N-[1-(5-シアノ-3-フルオロピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(1-トリフルオロメチルシクロプロピル)フェニル]-アセタミド	0.89 min; 444.07; 条件 3
390	2-[4-(1-シアノ-3,3-ジフルオロシクロブチル)フェニル]-N-[1-(5-シアノピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	0.81 min; 433.01; 条件 3
391	N-[1-(6-シアノ-5-フルオロピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-アセタミド	0.89 min; 448.08; 条件 3
392	2-(3-シアノ-4-イソブチルフェニル)-N-[1-(5-シアノピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	0.86 min; 399.17; 条件 3
393	2-(3-シアノ-4-イソブチルフェニル)-N-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	0.94 min; 409.16; 条件 3

【0520】

実施例 394: N-[1-(5-アゼチジン-1-イル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(4-イソプロピルフェニル)-アセタミド。実施例 94 (80 mg、0.192 mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (17.5 mg、0.02 mmol)、RuPhos (17.9 mg、0.04 mmol)、NaOtBu (37 mg、0.38 mmol) 及びモレキュラー・シーヴ (4A 粉末、100 mg) をトルエン (2.00 mL) 中に混合した脱気混合物に、アゼチジン (0.04 mL、0.57 mmol) を添加する。反応液を、封止したバイアル中で 95 にて 17 h 攪拌する。

混合物を *rt* に冷却し、減圧下で溶媒を除去する。粗製物を HPLC により精製し、表題生成物を得る。LC-MS: $t_R = 0.74 \text{ min}$ 、 $MH^+ = 390.20$ (条件3)。

【0521】

実施例395: 2-(4-イソプロピル-フェニル)-N-[1-(5-ピロリジン-1-イル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド。実施例94(80mg、0.192mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (17.5mg、0.02mmol)、RuPhos(17.9mg、0.04mmol)、NaOtBu(37mg、0.38mmol)及びモレキュラー・シーヴ(4A粉末、100mg)をトルエン(2.00mL)中に混合した脱気混合物に、ピロリジン(0.05mL、0.57mmol)を添加する。反応液を、封止したバイアル中で110にて17h攪拌する。混合物を *rt* に冷却し、減圧下で溶媒を除去する。粗製物を HPLC により精製し、表題生成物を得る。LC-MS: $t_R = 0.75 \text{ min}$ 、 $MH^+ = 404.23$ (条件3)。

10

【0522】

実施例396: N-{1-[5-(3,3-ジフルオロ-ピロリジン-1-イル)-ピリジン-2-イルメチル]-1H-ピラゾール-3-イル}-2-(4-イソプロピル-フェニル)-アセタミド。実施例94(80mg、0.192mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (17.5mg、0.02mmol)、RuPhos(17.9mg、0.04mmol)、NaOtBu(37mg、0.38mmol)及びモレキュラー・シーヴ(4A粉末、100mg)をトルエン(2.00mL)中に混合した脱気混合物に、3,3-ジフルオロピロリジン 塩酸塩(57.6mg、0.57mmol)を添加する。反応液を、封止したバイアル中で110にて17h攪拌する。混合物を *rt* に冷却し、減圧下で溶媒を除去する。粗製物を HPLC により精製し、表題生成物を得る。LC-MS: $t_R = 0.78 \text{ min}$ 、 $MH^+ = 440.17$ (条件3)。

20

【0523】

tert-ブチル 2-(4-(シクロプロピルメトキシ)-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセテート。ジオキサン(1.5mL)中の4-プロモ-1-(シクロプロピルメトキシ)-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン(146mg、0.47mmol)、(2-(*tert*-ブトキシ)-2-オキソエチル)亜鉛(II)クロリド(Et₂O中0.5M、1.04mL、0.52mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (22mg、0.020mmol)及びQ-Phos(34mg、0.050mmol)から、一般的手順6に従って製造。85にて1h後に反応を完了する。自動化FC(Combiflash、EtOAc/ヘプタン 0:100 60:40)により精製し、表題生成物を得る。LC-MS: $t_R = 1.04 \text{ min}$ 、 $MH^+ = 223.23$ (条件4)。

30

【0524】

2-(4-(シクロプロピルメトキシ)-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)酢酸。HCOOH(0.60mL)中の *tert*-ブチル 2-(4-(シクロプロピルメトキシ)-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセテート(30mg、0.087mmol)から、一般的手順7に従って製造。*rt*にて2h後に反応を完了する。

【0525】

4-プロモ-5-フルオロ-2-メチルピリジン 1-オキシド。臭化アセチル(10.7mL、143mmol)をAcOH(22.3mL)中に溶解した攪拌した溶液に、5-フルオロ-2-メチル-4-ニトロピリジン 1-オキシド(2500mg、14.5mmol)を少しずつ添加する。混合物を *rt*にて2.5h攪拌する。混合物を注意深く氷上に注ぎ、固体K₂CO₃を注意深く少しずつ添加する。水層をEtOAc(95mL)で抽出し、有機層を塩水(20mL)で洗浄する。合わせた水層をNaClで飽和し、CH₂Cl₂/iPrOH 3/1(100mL)を添加する。混合物を *rt*にて2h攪拌する。層を分離し、水相をCH₂Cl₂/iPrOH 3/1(2x100mL)及びCH₂Cl₂(1x200mL)で抽出する。有機層を合わせたものをMgSO₄上で乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で除去し、粗製の表題生成物を得る。LC-MS: $t_R =$

40

50

0.51 min、 $MH^+ = 206.06$ (条件3)。

【0526】

(4-ブロモ-5-フルオロピリジン-2-イル)メチル アセテート。Ac₂O (7.39 mL、77.5 mmol) に、120 にて、4-ブロモ-5-フルオロ-2-メチルピリジン 1-オキシド (2.98 g、13.6 mmol) を添加する。得られた溶液を120 にて5 min 攪拌し、還流下にて30 min 攪拌する。混合物を rt に冷まし、氷 (57 g) 上に注ぐ。混合物を NaHCO₃ で中和する。Et₂O (60 mL) を添加し、層を分離する。水相を Et₂O で抽出し (2 x 30 mL)、有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で溶媒を除去する。自動化 FC (CombiFlash、EtOAc/ヘプタン 0:100 30:70、カラム 80 g、流速 60 mL/min) により精製し、表題生成物を得る。LC-MS: t_R = 0.73 min、 $MH^+ = 248.08$ (条件3)。

10

【0527】

(4-ブロモ-5-フルオロピリジン-2-イル)メタノール。K₂CO₃ (25.9 mg、0.187 mmol) を、(4-ブロモ-5-フルオロピリジン-2-イル)メチル アセテート (1680 mg、5.82 mmol) を MeOH (7.8 mL) に溶解したものに加える。得られた混合物を rt にて一晩攪拌する。K₂CO₃ (1674 mg、12.1 mmol、2.082 eq) を再び添加し、混合物を rt にて1 h 攪拌する。水 (16 mL) を添加し、混合物を 5% AcOH 水溶液で中和する。CH₂Cl₂ を添加し、層を分離する。水相を CH₂Cl₂ で抽出し (2 x)、有機層を合わせたものを塩水で 20 洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で除去し、粗製の表題生成物を得る。LC-MS: t_R = 0.55 min、 $MH^+ = 206.06$ (条件3)。

【0528】

4-ブロモ-2-(プロモメチル)-5-フルオロピリジン。(4-ブロモ-5-フルオロピリジン-2-イル)メタノール (810 mg、3.76 mmol) を DMF (4.8 mL) 中に混合し、温めたもの (50) に、PBr₃ (0.389 mL、4.14 mmol) を添加する。混合物を 50 にて1.5 h 攪拌する。混合物を rt に冷まし、水 (240 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液で塩基性化する。EtOAc を添加し、層を分離する。水層を EtOAc で抽出し (2 x)、有機層を合わせたものを塩水で 30 洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過し、真空濃縮して、粗製の表題生成物を得る。LC-MS: t_R = 0.78 min、 $MH^+ = 269.97$ (条件3)。

【0529】

4-ブロモ-5-フルオロ-2-((3-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ピリジン。アセトン (31 mL) 中の K₂CO₃ (2.38 g、17.3 mmol)、4-ブロモ-2-(プロモメチル)-5-フルオロピリジン (952 mg、3.45 mmol) 及び 5-ニトロ-1H-ピラゾール (399 mg、3.45 mmol) から、一般的手順4に従って製造。3 h 後に反応を完了する。粗製物は精製しない。LC-MS: t_R = 0.78、 $MH^+ = 301.02$ (条件3)。

【0530】

5-フルオロ-2-((3-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)イソニコチノニトリル。4-ブロモ-5-フルオロ-2-((3-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ピリジン (1.38 g、4.15 mmol) を N,N-ジメチルアセタミド (8.5 mL) 中に溶解したものに、Zn(CN)₂ (268 mg、2.28 mmol)、Pd₂(dba)₃ (83 mg、0.091 mmol)、1,1'-ビス-(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン (62.3 mg、0.112 mmol) 及びポリ(メチルヒドロシロキサン) (0.091 mL) を順番に添加する。混合物をマイクロ波中で 150 にて40 min 攪拌する。混合物を Celite 上でろ過し、Celite を EtOAc でリンスする。ろ液を真空濃縮する。残渣を自動化 FC (CombiFlash、EtOAc/ヘプタン 0:100 70:30、カラム 24 g、流速 35 mL/min) により精製し、表題生成物を得る。LC-MS: t_R = 0.72 (条件3)。

40

50

【0531】

2 - ((3 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) - 5 - フルオロイソニコチノニトリル。5 - フルオロ - 2 - ((3 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) イソニコチノニトリル (815 mg、2.35 mmol) を EtOAc (24 mL) 中に溶解したものに、Pd 炭素 (10 wt. %、163 mg、1.53 mmol) を添加する。フラスコを注意深く脱気し、H₂ で再充填した (3 x)。黒色の懸濁液を rt にて H₂ 雰囲気下において、一晩攪拌する。黒色の懸濁液を Celite を通してろ過する。Celite を EtOAc でリンスする。ろ液を真空濃縮する。Ca. 300 mg の残渣を HPLC で精製する。得られた画分を合わせ、CH₂Cl₂ を添加する。層を分離し、水相を CH₂Cl₂ で抽出する (2 x)。有機層を合わせたものを MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過し、溶媒を真空濃縮して、粗製の表題生成物を得る。LC-MS: t_R = 0.45、MH⁺ = 218.18 (条件 3)。

10

【0532】

tert - ブチル 2 - (4 - (1 - シアノシクロプロピル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) アセテート。ジオキサン (1.5 mL) 中の 1 - (4 - ブロモ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) シクロプロパン - 1 - カルボニトリル (WO2006018725、170 mg、0.59 mmol)、(2 - (tert - ブトキシ) - 2 - オキソエチル) 亜鉛 (II) クロリド (Et₂O 中 0.5 M、1.28 mL、0.64 mmol)、Pd₂(dba)₃ (27 mg、0.029 mmol) 及び Q - Phos (42 mg、0.059 mmol) から、一般的手順 6 に従って製造。85 にて 1 h 後に反応を完了する。自動化 FC (Combiflash、EtOAc / ヘプタン 0 : 100 50 : 50) により精製し、表題生成物を得る。LC-MS: t_R = 0.91 min、MH⁺ = 326.04 (条件 4)。

20

【0533】

2 - (4 - (1 - シアノシクロプロピル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) 酢酸。TFA (0.36 mL) 及び CH₂Cl₂ (0.35 mL) 中の tert - ブチル 2 - (4 - (1 - シアノシクロプロピル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) アセテート (36 mg、0.11 mmol) から、一般的手順 7 に従って製造。0 にて 2.5 h 後に反応を完了する。LC-MS: t_R = 0.65 (条件 4)。

【0534】

メチル 2 - (3 - メチル - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロポキシ) フェニル) アセテート。2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル) 酢酸 メチルエステル (200 mg、1.11 mmol) を DMF (3 mL) 中に溶解したものに、Cs₂CO₃ (470 mg、1.44 mmol) を添加する。混合物を 0 に冷却し、3, 3, 3 - トリフルオロプロピル メタンスルホネート (853 mg、4.44 mmol) を滴下して加える。rt に温めながら、混合物を一晩攪拌する。Cs₂CO₃ (1.88 g、5.76 mmol) 及び 3, 3, 3 - トリフルオロプロピル メタンスルホネート (853 mg、4.44 mmol) を再び添加する。混合物を一晩攪拌する。水を添加し、混合物を EtOAc で抽出する (2 x)。減圧下で溶媒を除去する。残渣を FC (EtOAc / ヘプタン 10 : 90 20 : 80 25 : 75 50 : 50 75 : 25 100 : 0) により精製し、表題生成物を得る。

30

40

【0535】

2 - (3 - メチル - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロポキシ) フェニル) 酢酸。メチル 2 - (3 - メチル - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロポキシ) フェニル) アセテート (50.0 mg、0.18 mmol) を THF (1.00 mL) 及び MeOH (0.15 mL) 中に溶解したものに、1 M NaOH 水溶液 (0.23 mL) を添加する。混合物を rt にて一晩攪拌し、有機性揮発物を真空除去する。残渣を水で希釈し、EtOAc (1 x) で洗浄する。水層を 1 M HCl 水溶液で酸性化する。混合物を CH₂Cl₂ (3 x) で抽出する。有機層を合わせたものを MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で除去し、粗製の表題生成物を得る。

50

【0536】

4 - プロモ - 2 - シクロプロピル - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンゼン。4 - プロモ - 2 - シクロプロピルフェノール (2 4 0 m g 、 1 . 1 3 m m o l) を D M F (5 m L) 中に溶解したものに、 Cs_2CO_3 (5 5 0 m g 、 1 . 6 9 m m o l) 及び 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - ヨードエタン (0 . 5 5 5 m L 、 5 . 6 3 m m o l) を添加する。混合物を 9 0 にて 2 h 攪拌し、rt に冷却する。水を添加し、混合物を EtOAc で抽出する (3 x) 。有機層を合わせたものを水及び塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で溶媒を除去する。粗製物を自動化 FC (C o m b i f l a s h 、 EtOAc / ヘプタン 1 : 1) により精製し、表題生成物を得る。

【0537】

tert - ブチル 2 - (3 - シクロプロピル - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル) アセテート。ジオキサン (3 . 0 m L) 中の 4 - プロモ - 2 - シクロプロピル - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンゼン (1 4 4 m g 、 0 . 4 8 8 m m o l) 、 (2 - (tert - ブトキシ) - 2 - オキソエチル) 亜鉛 (II) クロリド (Et₂O 中 0 . 5 M 、 2 . 2 0 m L 、 1 . 1 0 m m o l) 、 $Pd_2(dba)_3$ (2 2 m g 、 0 . 0 2 4 m m o l) 及び Q - P h o s (2 3 m g 、 0 . 0 4 9 m m o l) から、一般的手順 6 に従って製造。反応を 8 5 にて一晩で完了する。自動化 FC (C o m b i f l a s h 、 EtOAc / ヘプタン 0 : 1 0 0 5 0 : 5 0) により精製し、表題生成物を得る。

【0538】

2 - (3 - シクロプロピル - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル) 酢酸。HCOOH (0 . 8 0 m L) 中の tert - ブチル 2 - (3 - シクロプロピル - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル) アセテート (3 0 m g 、 0 . 0 9 1 m m o l) から、一般的手順 7 に従って製造。rt にて 2 . 5 h 後に反応を完了する。LC - MS : t_R = 0 . 7 7 (条件 4) 。

【0539】

tert - ブチル 2 - (3 - メチル - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) アセテート。ジオキサン (3 . 0 m L) 中の 4 - プロモ - 2 - メチル - 1 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン (3 0 0 m g 、 1 . 1 8 m m o l) 、 (2 - (tert - ブトキシ) - 2 - オキソエチル) 亜鉛 (II) クロリド (Et₂O 中 0 . 5 M 、 3 . 4 0 m L 、 1 . 7 0 m m o l) 、 $Pd_2(dba)_3$ (5 4 m g 、 0 . 0 5 9 m m o l) 及び Q - P h o s (5 6 m g 、 0 . 1 1 8 m m o l) から、一般的手順 6 に従って製造。反応を 8 5 にて一晩で完了する。自動化 FC (C o m b i f l a s h 、 EtOAc / ヘプタン 0 : 1 0 0 1 0 0 : 0) により精製し、表題生成物を得る。LC - MS : t_R = 1 . 0 2 (条件 4) 。

【0540】

2 - (3 - メチル - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) 酢酸。HCOOH (0 . 8 0 m L) 中の tert - ブチル 2 - (3 - メチル - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) アセテート (3 2 m g 、 0 . 1 1 m m o l) から、一般的手順 7 に従って製造。rt にて 2 . 5 h 後に反応を完了する。LC - MS : t_R = 0 . 7 7 (条件 4) 。

【0541】

4 - プロモ - 2 - エチル - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンゼン。4 - プロモ - 2 - エチルフェノール (3 0 0 m g 、 1 . 4 9 m m o l) を DMF (3 m L) 中に溶解したものに、 Cs_2CO_3 (6 3 2 m g 、 1 . 9 4 m m o l) を添加する。混合物を 0 に冷却し、2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル トリフルオロメタンスルホネート (0 . 2 1 5 m L 、 1 . 4 9 m m o l) を添加する。rt に温めながら、混合物を 9 0 m i n 攪拌する。水を添加し、混合物を EtOAc で抽出する (3 x) 。有機層を合わせたものを水及び塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で除去し、粗製の表題生成物を得る。LC - MS : t_R = 0 . 9 9 (条件 3) 。

【0542】

10

20

30

40

50

tert-ブチル 2-(3-エチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)アセテート。ジオキサン(3.0 mL)中の4-プロモ-2-エチル-1-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンゼン(100 mg、0.353 mmol)、(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)亜鉛(II)クロリド(Et₂O中0.5 M、1.40 mL、0.70 mmol)、Pd₂(dba)₃(16 mg、0.018 mmol)及びX-Phos(17 mg、0.035 mmol)から、一般的手順6に従って製造。反応を85 にて一晩で完了する。自動化FC(Combiflash、EtOAc/ヘプタン 0:100 80:20)により精製し、表題生成物を得る。LC-MS: t_R = 1.02 (条件4)。

【0543】

2-(3-エチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)酢酸。HCOOH(2.0 mL)中のtert-ブチル 2-(3-エチル-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセテート(86 mg、0.27 mmol)から、一般的手順7に従って製造。rtにて2.5 h後に反応を完了する。LC-MS: t_R = 0.77 (条件4)。

【0544】

5-プロモ-1,3-ジメチル-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンゼン。4-プロモ-2,6-キシレノール(xylenol)(300 mg、1.49 mmol、1 eq)をDMF(3 mL)中に溶解したものに、Cs₂CO₃(632 mg、1.94 mmol)を添加する。混合物を0 に冷却し、2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート(0.215 mL、1.49 mmol)を添加する。rtに温めながら、混合物を一晩攪拌する。水を添加し、混合物をEtOAcで抽出する(3x)。有機層を合わせたものを水及び塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧下で溶媒を除去する。粗製物を自動化FC(Combiflash、EtOAc/ヘプタン 0:100 100:0)により精製し、表題生成物を得る。

【0545】

tert-ブチル 2-(3,5-ジメチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)アセテート。ジオキサン(3.0 mL)中の5-プロモ-1,3-ジメチル-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンゼン(100 mg、0.353 mmol)、(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)亜鉛(II)クロリド(Et₂O中0.5 M、1.40 mL、0.70 mmol)、Pd₂(dba)₃(16 mg、0.018 mmol)及びX-Phos(17 mg、0.035 mmol)から、一般的手順6に従って製造。反応を85 にて一晩で完了する。自動化FC(Combiflash、EtOAc/ヘプタン 0:100 80:20)により精製し、表題生成物を得る。LC-MS: t_R = 1.01 (条件4)。

【0546】

2-(3,5-ジメチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)酢酸。HCOOH(2.2 mL)中のtert-ブチル 2-(3,5-ジメチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)アセテート(96 mg、0.30 mmol)から、一般的手順7に従って製造。rtにて2.5 h後に反応を完了する。LC-MS: t_R = 0.76 (条件4)。

【0547】

tert-ブチル 2-(5-メチル-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル)アセテート。ジオキサン(3.0 mL)中の5-プロモ-3-メチル-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン(334 mg、1.17 mmol)、(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)亜鉛(II)クロリド(Et₂O中0.5 M、3.40 mL、1.70 mmol)、Pd₂(dba)₃(54 mg、0.058 mmol)及びX-Phos(56 mg、0.117 mmol)から、一般的手順6に従って製造。反応を85 にて一晩で完了する。自動化FC(Combiflash、EtOAc/ヘプタン 0:100 80:20)により精製し、表題生成物を得る

10

20

30

40

50

。LC-MS: $t_R = 0.97$ (条件4)。

【0548】

2-(5-メチル-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル)酢酸。HCOOH(2.2mL)中のtert-ブチル 2-(5-メチル-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル)アセテート(92mg、0.30mmol)から、一般的手順7に従って製造。rtにて2.5h後に反応を完了する。LC-MS: $t_R = 0.70$ (条件4)。

【0549】

下記の実施例を、適宜なカルボン酸及びアミノピラゾールから、一般的手順3に従って製造した。

【0550】

【表 3 4】

実施例 番号	化合物名	LC-MS (t_R ; MH^+ ; 条件)
397	N-[1-(5-シアノ-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(4-シクロプロピルメトキシ-3-トリフルオロメトキシ-フェニル)-アセタミド	0.90min; 472.01; 条件3
398	2-(4-シクロプロピルメトキシ-3-トリフルオロメトキシ-フェニル)-N-[1-(3,4-ジフルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	0.97min; 481.76; 条件3
399	N-[1-(4-シアノ-5-フルオロ-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロ-エトキシ)-フェニル]-アセタミド	0.88min; 448.06; 条件3
400	2-(4-tert-ブチル-フェニル)-N-[1-(4-シアノ-5-フルオロ-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	0.90min; 392.18; 条件3
401	N-[1-(4-シアノ-5-フルオロ-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(4-イソプロピル-フェニル)-アセタミド	0.88min; 378.16; 条件3
402	N-[1-(4-シアノ-5-フルオロ-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(1-トリフルオロメチル-シクロプロピル)-フェニル]-アセタミド	0.90min; 444.07; 条件3
403	2-[4-(1-シアノ-シクロプロピル)-3-トリフルオロメチル-フェニル]-N-[1-(5-シアノ-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	0.71min; 451.04; 条件4
404	2-[4-(1-シアノ-シクロプロピル)-3-トリフルオロメチル-フェニル]-N-[1-(3,4-ジフルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アセタミド	0.82min; 460.99; 条件4
405	N-[1-(5-シアノ-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[3-メチル-4-(3,3,3-トリフルオロ-プロポキシ)-フェニル]-アセタミド	0.78min; 444.10; 条件4
406	N-[1-(5-シアノ-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[3-シクロプロピル-4-(2,2,2-トリフルオロ-エトキシ)-フェニル]-アセタミド	0.80min; 456.01; 条件4
407	N-[1-(5-シアノ-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(3-メチル-4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-アセタミド	0.78min; 416.10; 条件4
408	N-[1-(6-シアノ-5-フルオロ-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[3-シクロプロピル-4-(2,2,2-トリフルオロ-エトキシ)-フェニル]-アセタミド	0.84min; 473.76; 条件4

10

20

30

40

【0551】

【表 3 5】

409	N-[1-(4-シアノ-5-フルオロ-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[3-シクロプロピル-4-(2, 2, 2-トリフルオロ-エトキシ)-フェニル]-アセタミド	0.83min; 473.89; 条件4	
410	N-[1-(6-シアノ-5-フルオロ-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(3-メチル-4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-アセタミド	0.83min; 433.94; 条件4	
411	N-[1-(5-シアノ-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[3-エチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロ-エトキシ)-フェニル]-アセタミド	0.80min; 444.07; 条件4	10
412	N-[1-(6-シアノ-5-フルオロ-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[3-エチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロ-エトキシ)-フェニル]-アセタミド	0.85min; 462.03; 条件4	
413	N-[1-(4-シアノ-5-フルオロ-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[3-エチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロ-エトキシ)-フェニル]-アセタミド	0.84min; 461.97; 条件4	20
414	N-[1-(5-シアノ-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[3, 5-ジメチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロ-エトキシ)-フェニル]-アセタミド	0.79min; 444.05; 条件4	
415	N-[1-(6-シアノ-5-フルオロ-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[3, 5-ジメチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロ-エトキシ)-フェニル]-アセタミド	0.84min; 462.05; 条件4	
416	N-[1-(4-シアノ-5-フルオロ-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[3, 5-ジメチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロ-エトキシ)-フェニル]-アセタミド	0.82min; 461.94; 条件4	30
417	N-[1-(5-シアノ-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[5-メチル-6-(2, 2, 2-トリフルオロ-エトキシ)-ピリジン-3-イル]-アセタミド	0.75min; 431.04; 条件4	
418	N-[1-(6-シアノ-5-フルオロ-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[5-メチル-6-(2, 2, 2-トリフルオロ-エトキシ)-ピリジン-3-イル]-アセタミド	0.80min; 448.93; 条件4	
419	N-[1-(4-シアノ-5-フルオロ-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[5-メチル-6-(2, 2, 2-トリフルオロ-エトキシ)-ピリジン-3-イル]-アセタミド	0.79min; 449.01; 条件4	40

【0552】

【表 3 6】

420	N-[1-(6-シアノ-5-フルオロ-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[3-メチル-4-(3,3,3-トリフルオロ-プロポキシ)-フェニル]-アセタミド	0.82min; 461.98;条件4
421	N-[1-(4-シアノ-5-フルオロ-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-[3-メチル-4-(3,3,3-トリフルオロ-プロポキシ)-フェニル]-アセタミド	0.81min; 462.03;条件4

【0553】

イン ヴィトロ法 - F L I P R アッセイによるカルシウムチャンネル流動の測定

遺伝子組み換え電位依存性T型カルシウムチャンネルサブユニット アルファ-1G (Cav3.2) 又は電位依存性L型カルシウムチャンネルサブユニット アルファ-1C (Cav1.2) のいずれかを発現するHEK293細胞を、カルシウム指示染料、Fluo-4-AM (Molecular Devices) 及びFLIPR技術 (Fluorometric Imaging Plate Reader, Molecular Devices) を用いて、カルシウム流動について試験する (Xie X, Van Deusen AL, Vitko I, Babu DA, Davies LA, Huynh N, Cheng H, Yang N, Barrett PQ, Perez-Reyes E. Validation of high throughput screening assays against three subtypes of Ca(v)3 T-type channels using molecular and pharmacologic approaches. Assay and Drug Development Technologies 2007, 5(2), 191-203)。組み換えCav3.2を発現するHEK293細胞は、10%のFetal Bovine Serum (FBS)、100U/mlのpenicillin (Life Technologies)、100µg/mlのストレプトマイシン (Life Technologies) 及び1mg/mlのG418 (Life Technologies) を添加したDMEM増殖培地 (Life Technologies) 中で維持する。組み換えCav1.2を発現するHEK293細胞は、10%のFBS、0.1mg/mlのG418 (Life Technologies)、0.1mg/mlのハイグロマイシン (Life Technologies) 及び40µg/mlのゼオシン (Life Technologies) を添加したDMEM増殖培地 (Life Technologies) 中で維持する。

【0554】

細胞はPBSで1回洗浄し、次いで0.25%のトリプシン/EDTA (Life Technologies) 中で剥離させ、ポリ-D-リジンコート384-ウェルの黒色透明底プレート (BD Biosciences) に30,000細胞/ウェルの密度で播く。細胞を播いたプレートを37℃で一晩インキュベートする。

【0555】

アッセイを行う直前に、培地を除き、細胞を、HBSS 1X (137mMのNaCl; 5.4mMのKCl; 0.25mMのNa2HPO4; 1.3mMのCaCl2; 0.4mMのMgSO4; 0.5mMのMgCl2; 0.4mMのKH2PO4、pH7.4)、0.375g/LのNaHCO3、(3µMのFluo-4-AMを添加した) 20mMのHepes及び0.15%のPluronic (Life Technologies) を含むローディングバッファーを用いて、37℃で1時間処理する。次いで、細胞を、アッセイバッファー (HBSS 1X; 0.375g/LのNaHCO3; 20mMのHepes; 1%のFBS; pH7.4) で3回洗浄し、50µlの洗浄バッファー中で30分間静置する。

【0556】

試験化合物の保存溶液は、DMSO中10mMの濃度で調製する。Cav3.2アッセイについては、化合物の段階希釈液を、TEACバッファー(100mMのテトラエチルアンモニウムクロリド; 20mMのHepes; 2.5mMのCaCl₂; 5mMのKCl; 1mMのMgCl₂; 1%のFBS; pH7.2)中で調製し、Cav1.2アッセイについては、段階希釈液をアッセイバッファー中で調製する。10μMから0.05nMまでの3倍希釈範囲の試験化合物を細胞に添加する。化合物を細胞とともに3分間インキュベートし、CaCl₂を10mMの最終濃度(Cav3.2アッセイ)で添加するか、又は、KClを20mMの最終濃度(Cav1.2アッセイ)で添加することにより、Ca²⁺の流入を刺激する。蛍光増強の動態をすべてのウェルについて記録し、すべての化合物濃度に対する蛍光について蛍光曲線(fluorescence trace)下の面積を用いて、インハウスソフトウェアを用いた非線形回帰ジグモイド濃度-応答曲線分析を使用して、阻害曲線を得る。IC₅₀値が算出され、試験化合物の代わりにビヒクルの存在下で得られるシグナルの50%を阻害するのに必要な化合物濃度を表す。同様に、すべての例示化合物の拮抗活性(IC₅₀値)を、Cav3.1及びCav3.3-チャンネルについて測定した。すべての例示化合物の拮抗活性(IC₅₀値)は、Cav3.1については0.3から1210nMの範囲内であり; Cav3.3については0.8から1280nMの範囲内である。

【0557】

下記の表に、Cav3.2-チャンネルについて得られたIC₅₀値を示す。

【0558】

10

20

【表 3 7】

実施例	IC50 (nM)	実施例	IC50 (nM)	実施例	IC50 (nM)	実施例	IC50 (nM)
1	14	107	338	213	31	319	66
2	4.1	108	322	214	164	320	99
3	12	109	22	215	599	321	91
4	82	110	14	216	269	322	856
5	20	111	1330	217	15	323	36
6	6.6	112	21	218	79	324	31
7	7.9	113	4.8	219	14	325	893
8	47	114	14	220	3.1	326	33
9	12	115	57	221	5.0	327	37
10	10	116	75	222	117	328	33
11	5.4	117	332	223	8.4	329	80
12	20	118	97	224	21	330	4.8
13	133	119	137	225	13	331	9.6
14	650	120	6.7	226	25	332	600
15	374	121	68	227	4.3	333	2790
16	10	122	19	228	44	334	21
17	12	123	1270	229	3.8	335	20
18	25	124	9.9	230	255	336	34
19	10	125	64	231	21	337	168
20	5.1	126	3.4	232	5.8	338	61
21	3.4	127	27	233	8.1	339	7.0
22	5.0	128	9.7	234	6	340	8.5
23	6.4	129	128	235	42	341	64
24	13	130	293	236	18	342	40
25	64	131	88	237	6.1	343	4.5
26	5.4	132	51	238	32	344	52
27	61	133	191	239	2.4	345	34
28	8.0	134	428	240	11	346	159
29	25	135	247	241	34	347	85
30	8.6	136	1570	242	39	348	29
31	4.0	137	313	243	37	349	23

10

20

30

40

【0559】

【表 3 8】

32	7. 6	138	756	244	33	350	69
33	101	139	36	245	30	351	65
34	91	140	176	246	705	352	22
35	43	141	35	247	2590	353	30
36	160	142	185	248	1810	354	248
37	29	143	19	249	295	355	26
38	39	144	160	250	127	356	327
39	49	145	44	251	303	357	34
40	16	146	136	252	56	358	20
41	38	147	13	253	57	359	212
42	19	148	7. 6	254	100	360	360
43	82	149	85	255	52	361	80
44	372	150	682	256	251	362	117
45	33	151	649	257	76	363	51
46	26	152	1160	258	934	364	62
47	37	153	21	259	4. 1	365	18
48	138	154	78	260	3. 1	366	147
49	9. 2	155	70	261	15	367	10
50	11	156	179	262	155	368	301
51	16	157	34	263	97	369	64
52	2. 6	158	11	264	5. 4	370	578
53	6. 7	159	1180	265	15	371	13
54	28	160	29	266	6. 6	372	38
55	33	161	258	267	90	373	349
56	46	162	64	268	35	374	107
57	14	163	345	269	162	375	9. 9
58	285	164	568	270	51	376	20
59	136	165	13	271	3. 4	377	25
60	4. 7	166	86	272	7. 5	378	249
61	3. 4	167	21	273	35	379	658
62	3. 8	168	113	274	133	380	214
63	38	169	104	275	14	381	54
64	80	170	191	276	188	382	114
65	74	171	980	277	15	383	36

10

20

30

40

【 0 5 6 0 】

【表 3 9】

66	19	172	15	278	18	384	128
67	3.4	173	188	279	275	385	44
68	4.8	174	319	280	138	386	69
69	16	175	17	281	21	387	122
70	11	176	67	282	12	388	30
71	60	177	18	283	9.5	389	506
72	46	178	99	284	3070	390	47
73	7.9	179	2500	285	208	391	2.1
74	14	180	33	286	393	392	101
75	5.2	181	272	287	9480	393	51
76	6.1	182	65	288	4.7	394	126
77	9.1	183	530	289	23	395	315
78	275	184	490	290	39	396	369
79	218	185	7.7	291	80	397	44
80	92	186	41	292	6.5	398	39
81	131	187	15	293	6.6	399	60
82	33	188	60	294	22	400	49
83	26	189	88	295	308	401	126
84	18	190	21	296	17	402	106
85	301	191	93	297	20	403	97
86	140	192	133	298	43	404	14
87	157	193	78	299	37	405	18
88	109	194	61	300	7.5	406	15
89	61	195	47	301	71	407	25
90	75	196	176	302	39	408	8.5
91	23	197	54	303	51	409	43
92	48	198	16	304	118	410	17
93	39	199	74	305	29	411	7.8
94	8.3	200	67	306	17	412	5.3
95	99	201	30	307	42	413	30
96	53	202	16	308	263	414	6.4
97	31	203	1260	309	27	415	4.9
98	38	204	79	310	13	416	17
99	48	205	288	311	81	417	37

10

20

30

40

【表 4 0】

100	60	206	50	312	10	418	94
101	925	207	5.3	313	45	419	9430
102	7050	208	88	314	32	420	8.7
103	145	209	53	315	240	421	41
104	4520	210	8.0	316	36		
105	31	211	3.1	317	56		
106	15	212	35	318	378		

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		
C 0 7 D	471/04	(2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 0 4 Z
A 6 1 K	31/415	(2006.01)	A 6 1 K	31/415	
A 6 1 K	31/4184	(2006.01)	A 6 1 K	31/4184	
A 6 1 K	31/437	(2006.01)	A 6 1 K	31/437	
A 6 1 K	31/4439	(2006.01)	A 6 1 K	31/4439	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/04	(2006.01)	A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	25/08	(2006.01)	A 6 1 P	25/08	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1

- (72)発明者 ロメイン シーグリスト
 スイス国 CH - 4 1 2 3 アルシュビル ゲベルビーシュトラッセ 16 アクテリオン ファ
 ーマシューティカルズ リミテッド内
- (72)発明者 ビビア ハイドマン
 スイス国 CH - 4 1 2 3 アルシュビル ゲベルビーシュトラッセ 16 アクテリオン ファ
 ーマシューティカルズ リミテッド内
- (72)発明者 ジモン シュタム
 スイス国 CH - 4 1 2 3 アルシュビル ゲベルビーシュトラッセ 16 アクテリオン ファ
 ーマシューティカルズ リミテッド内
- (72)発明者 ジョン ガットフィールド
 スイス国 CH - 4 1 2 3 アルシュビル ゲベルビーシュトラッセ 16 アクテリオン ファ
 ーマシューティカルズ リミテッド内
- (72)発明者 オリヴィエ ベゼンコン
 スイス国 CH - 4 1 2 3 アルシュビル ゲベルビーシュトラッセ 16 アクテリオン ファ
 ーマシューティカルズ リミテッド内

審査官 安藤 倫世

- (56)参考文献 国際公開第2009/118596(WO, A1)
 米国特許出願公開第2009/0325987(US, A1)
 特表2012-524755(JP, A)
 国際公開第2016/138472(WO, A1)
 欧州特許出願公開第02848615(EP, A1)
 米国特許出願公開第2010/0094006(US, A1)
 特表2012-524754(JP, A)
 特表2013-507350(JP, A)
 特表2006-525355(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D
 A 6 1 K
 C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)