

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6280554号  
(P6280554)

(45) 発行日 平成30年2月14日(2018.2.14)

(24) 登録日 平成30年1月26日(2018.1.26)

(51) Int.Cl.		F I	
<b>C07D 471/04</b>	<b>(2006.01)</b>	C07D 471/04	106H
<b>A61P 35/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A61P 35/00	
<b>A61P 17/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A61P 17/00	
<b>A61P 1/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A61P 1/00	
<b>A61P 43/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A61P 43/00	111
請求項の数 20 (全 362 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2015-534646 (P2015-534646)  
 (86) (22) 出願日 平成25年9月26日(2013.9.26)  
 (65) 公表番号 特表2015-532285 (P2015-532285A)  
 (43) 公表日 平成27年11月9日(2015.11.9)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2013/061878  
 (87) 国際公開番号 W02014/052563  
 (87) 国際公開日 平成26年4月3日(2014.4.3)  
 審査請求日 平成28年9月20日(2016.9.20)  
 (31) 優先権主張番号 61/707,081  
 (32) 優先日 平成24年9月28日(2012.9.28)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 596129215  
 メルク・シャープ・アンド・ドーム・コー  
 ポレーション  
 Merck Sharp & Dohme  
 Corp.  
 アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・O  
 7065-0907 ローウェイ、イース  
 ト・リンカーン・アベニュー・126  
 126 East Lincoln Av  
 enue, Rahway, New Jer  
 sey 07065-0907 U. S.  
 A.  
 (74) 代理人 100114188  
 弁理士 小野 誠

最終頁に続く

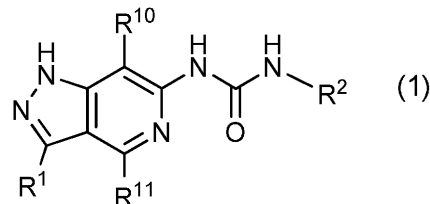
(54) 【発明の名称】 ERK阻害剤である新規化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式の化合物または該化合物の医薬として許容される塩、溶媒和物。

【化1】



[式中、

R<sup>1</sup> は -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> であり；

R<sup>2</sup> は、- (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル)、- (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル) (C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) アリール、- (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル) ヘテロアリール、- (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル) - (C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリール)、- ヘテロシクロアルキル - (C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリール)、- (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) - (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル)、- CH (C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリール) (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル)、- CH (C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリール) ((C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル)N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>)、- CH (C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリール) (ヘテロシクロアルキル)、- (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル))、および - 縮合 (ヘテロシクロアルキル) (C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) アリールからなる群から

選択され、前記ヘテロシクロアルキルはO、SおよびNからなる群から選択される1から3個のヘテロ原子を含む5から8員の非芳香ヘテロ環であり；

ここで、前記R<sup>2</sup>基の前記アリール、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールおよびシクロアルキル部分は、CN、八口、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-OH、-CF<sub>3</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-O(八口置換された(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル))、-N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立に選択される1から3個の置換基で置換されていても良く；

前記R<sup>2</sup>基の前記アルキル部分は、CN、八口、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-OHおよび-CF<sub>3</sub>、-O(八口置換された(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル))および-S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)からなる群から独立に選択される1から3個の置換基で置換されていても良く；

R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>はそれぞれ、H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-C(O)R<sup>8</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-(八口、-OHおよび-S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)からなる群から独立に選択される1から3個の置換基で置換されているC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル)、-(八口、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)からなる群から独立に選択される1から3個の置換基で置換されているC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル)、-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>オキソシクロアルケニル)、-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール)、-(CN、-O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)および八口からなる群から独立に選択される1から3個の置換基で置換されているC<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール)、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール)、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)C(O)N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>(各R<sup>20</sup>は独立に選択される。)、-ヘテロアリール、-CN、八口および-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)からなる群から独立に選択される1から3個の置換基で置換されているヘテロアリール、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(ヘテロアリール)、-(-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)からなる群から独立に選択される1から3個の置換基で置換されている)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(ヘテロアリール)、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル)、-(O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)からなる群から独立に選択される1から3個の置換基で置換されている)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル)、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)ヘテロシクロアルキル、-C(O)(置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)NHC(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(前記置換されたアルキルは、ヘテロシクロアルキルで置換されている。)、-C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)NHC(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-ヘテロシクロアルキル、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)および八口からなる群から独立に選択される1から3個の置換基で置換されているヘテロシクロアルキル、からなる群から独立に選択され；または

R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>がそれらが結合している窒素と一体となって、4から6員のヘテロシクロアルキルを形成しており、前記環はO、SおよびNからなる群から独立に選択される1個もしくは2個の別のヘテロ原子を含んでおり；または

R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>がそれらが結合している窒素と一体となって、2個の独立に選択される4から6員のヘテロシクロアルキルを含むスピロ環を形成しており、前記環のうちの一方がNR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>基の窒素を含み、前記スピロ環のうちの他方の環がO、NおよびSからなる群から選択される1個のヘテロ原子を含み、各ヘテロシクロアルキルはO、SおよびNからなる群から独立に選択される1個もしくは2個の別のヘテロ原子を含んでおり；または

R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>がそれらが結合している窒素と一体となって縮合二環式ヘテロシクロアルキルを形成しており、前記環はO、SおよびNからなる群から独立に選択される1から3個の別のヘテロ原子を含んでいても良く；または

R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>がそれらが結合している窒素と一体となって、縮合二環式環を形成しており、一方の環はヘテロシクロアルキルであり、一方の環はヘテロアリール環であり、前記ヘテロシクロアルキルはO、SおよびNからなる群から独立に選択される1から3個の別のヘテロ原子を含んでいても良く；または

R<sup>4</sup>およびR<sup>11</sup>が一体となって、5から8員のヘテロシクロアルキルを形成しており、前記環はO、S、Nおよび-(C=O)-からなる群から独立に選択される1個もしくは

10

20

30

40

50

は2個の別のヘテロ原子を含んでおり、

$R^8$  および  $R^9$  はそれぞれ、 $-OR^{12}$ 、 $-NHR^{12}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_3 - C_6)$  シクロアルキル、 $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル}) - (C_3 - C_6)$  シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールおよび  $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル}) (C_6 - C_{10} \text{ アリール})$  から選択され、前記ヘテロシクロアルキルはO、S および N からなる群から選択される1から3個のヘテロ原子を含む4から6員の非芳香ヘテロ環であり、前記ヘテロシクロアルキルはO、S および N からなる群から選択される1から3個のヘテロ原子を含み、残りの環原子が炭素である4から6員の環であり、前記アリールは  $C_6 - C_{10}$  芳香環であり、前記ヘテロアリールはO、S および N からなる群から選択される1から3個のヘテロ原子を含み、残りの環原子が炭素である5から10員環であり、前記  $R^8$  ヘテロシクロアルキルは八口、 $-OH$  および  $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$  からなる群から独立に選択される1から3個の置換基で置換されていても良く、前記  $R^8 - (C_1 - C_6 \text{ アルキル})$  は八口、 $-NH(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$  および  $-N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})_2$  からなる群から独立に選択される1から3個の置換基で置換されていても良く；各アルキルは独立に選択され、前記  $R^8$  ヘテロアリールは  $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$  からなる群から独立に選択される1から3個の置換基で置換されていても良く、前記  $R^8$  アリールは八口からなる群から独立に選択される1から3個の置換基で置換されていても良く；

10

$R^{10}$  は独立に、H、八口、 $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$  からなる群から選択され、

$R^{11}$  は独立に、H、 $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、ヒドロキシ置換された  $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル}) - O - (C_1 - C_6 \text{ アルキル})$  からなる群から選択され、

20

各  $R^{12}$  は独立に、 $(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、ヘテロシクロアルキル、 $(C_6 - C_{10})$  アリールからなる群から選択され、前記アルキル、ヘテロシクロアルキル及びアリール  $R^{12}$  基のそれぞれは、1から3個の独立に選択される  $R^{14}$  基で置換されていても良く、

各  $R^{13}$  は独立に、 $(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$  であり、

各  $R^{14}$  基は独立に、八口、OH、 $-O(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$  および  $(C_6 - C_{10})$  アリールからなる群から選択され；

$R^{20}$  は独立に、H および  $(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$  からなる群から選択され、そして、ヘテロアリールは、N、S、Oを環構成原子として含む芳香族ヘテロ環を示す]。

30

#### 【請求項2】

$R^2$  が、 $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル}) - O - (C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 - C_4 \text{ アルキル}) (C_6 - C_{10})$  アリール、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキル})$  ヘテロアリール、 $-(C_3 - C_6 \text{ シクロアルキル}) - (C_6 - C_{10} \text{ アリール})$ 、 $-(C_6 - C_{10} \text{ アリール})$  からなる群から選択され；前記  $R^2$  基の前記アリール、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールおよびシクロアルキル部分が、八口、 $-O - (C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$  および  $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$  からなる群から独立に選択される1から3個の置換基で置換されていても良く；前記  $R^2$  基の前記アルキル部分が、八口、 $-O - (C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-OH$  および  $-CF_3$  からなる群から独立に選択される1から3個の置換基で置換されていても良く；

40

$R^4$  および  $R^5$  がそれぞれ、H、 $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル}) - O - (C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-S(O)_2R^9$  からなる群から独立に選択され；または

$R^4$  および  $R^5$  がそれらが結合している窒素と一体となって4から6員のヘテロシクロアルキル環を形成しており、前記環がO、S および N からなる群から独立に選択される1個もしくは2個の別のヘテロ原子を含んでいても良く、前記環が  $-O(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$  および  $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$  からなる群から独立に選択される1から3個の置換基で置換されていても良く；

$R^8$  および  $R^9$  がそれぞれ、 $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_3 - C_6)$  シクロアル

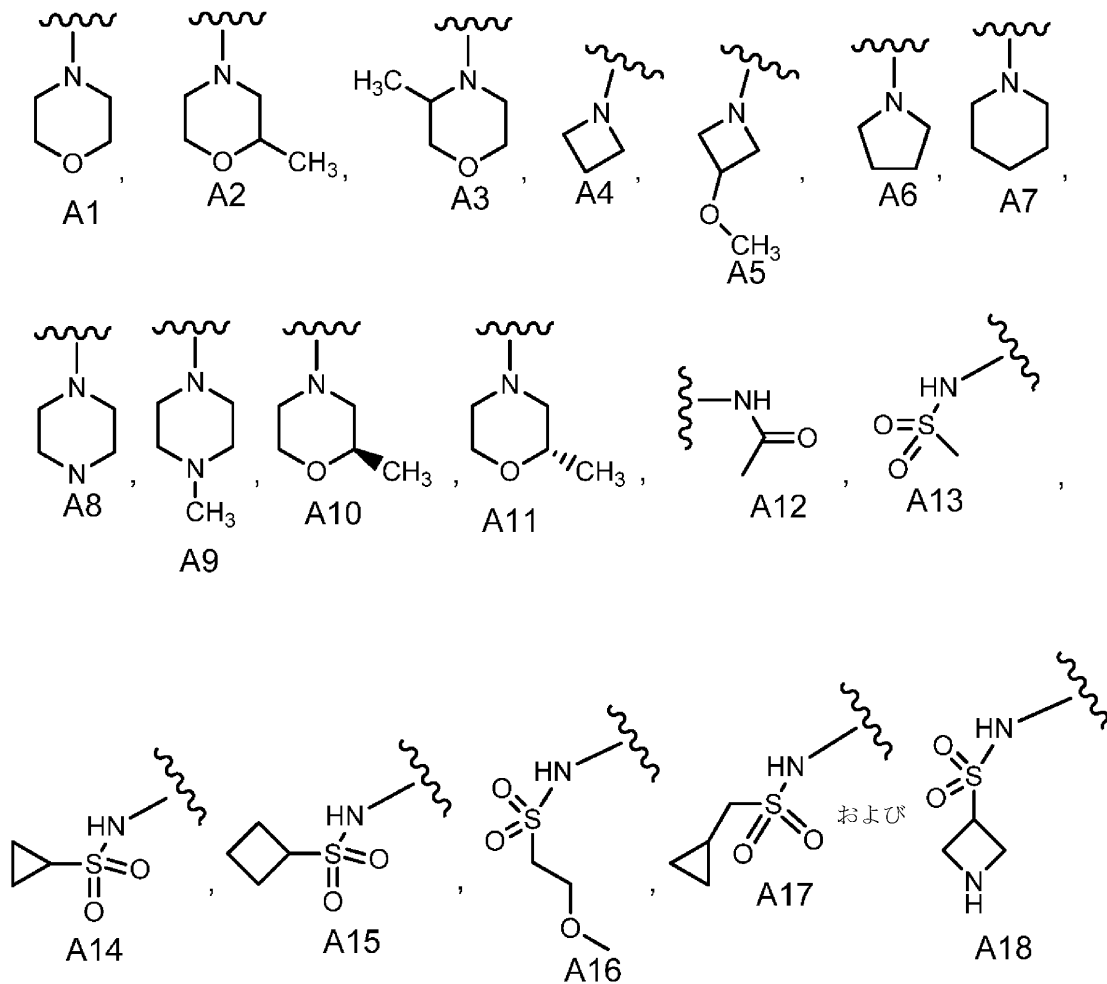
50

キル、 $-(C_1 - C_6 \text{アルキル}) - (C_3 - C_6)$ シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールからなる群から独立に選択され、前記ヘテロシクロアルキルがO、SおよびNからなる群から選択される1から3個のヘテロ原子を含む4から6員の環であり、残りの環原子が炭素であり、前記ヘテロアリールがO、SおよびNからなる群から選択される1から3個のヘテロ原子を含む5から10員環であり、残りの環原子が炭素である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

$R^1$ がA1からA18からなる群から選択される請求項1に記載の化合物。

【化2】



【請求項4】

$R^1$ が、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-NHCH(CH_3)_2$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-NHC(O)NHCH_2CH_3$ 、 $-NHC(O)$ シクロプロピル、 $-NHC(O)OCH_3$ 、 $-NHC(O)OCH_2CHF_2$ 、 $-NHC(O)CH(CH_3)_2$ 、 $-NHC(O)OCH_3$ 、 $-NH$ -テトラヒドロフラン、 $-NHC(D_2)CD_3$  (Dは重水素を表す。)、 $-NHC(O)CD_3$ 、 $-NHCH_2$ シクロブチル、 $-N(CH_2$ シクロブチル) $_2$ 、 $-NHCH_2$ シクロプロピル、 $-N(CH_2$ シクロプロピル) $_2$ 、 $-NHC(O)CH(CH_3)_2$ 、 $-NHCH_2$ フェニル、 $-NHCH(CH_3)CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-NHCH(CH_3)CH_2S(O)_2CH_3$ 、 $-NHCH(CH_3)CH_2Cl$ 、 $-NHC(O)CHCF_3$ 、 $-NHC(O)$ シクロブチル、 $-NHC(O)CH_2$ フェニル、 $-NHC(O)CH_2$ シクロヘキシル、 $-NHC(O)$ シクロヘキシル、 $-NHC(O)$ シクロペンチル、 $-NHC(O)CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-NHC(O)CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-NHC(O)CH_2$ シクロペンチル、 $-NHC(O)C(CH_3)_3$ 、 $-NHC(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-NHC(O)NHCH$

10

20

30

40

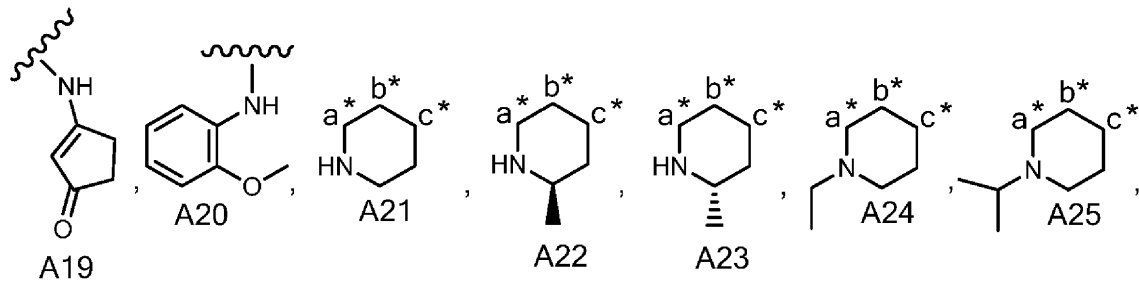
50

(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHC(O)OCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHC(O)OCH<sub>3</sub>、-NHC(O)O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-NHC(O)Oフェニル、-NHC(O)OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHC(O)OCH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-NHC(O)OCH<sub>2</sub>フェニル、-NHC(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NHC(O)シクロプロピル、-NHC(O)CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-NHテトラヒドロピラン、-NHシクロプロピル、-NHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-NHシクロブチル、-NHCH<sub>2</sub>C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)C(O)CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)C(O)CH<sub>3</sub>、-NHC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-NHCH(CH<sub>3</sub>)CHF<sub>2</sub>、-NHC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-NHフェニル、-NHシアノピリジル、-NHフルオロピリジル、-NHシアノフェニル、-NHシクロペンチル、-NHシクロ

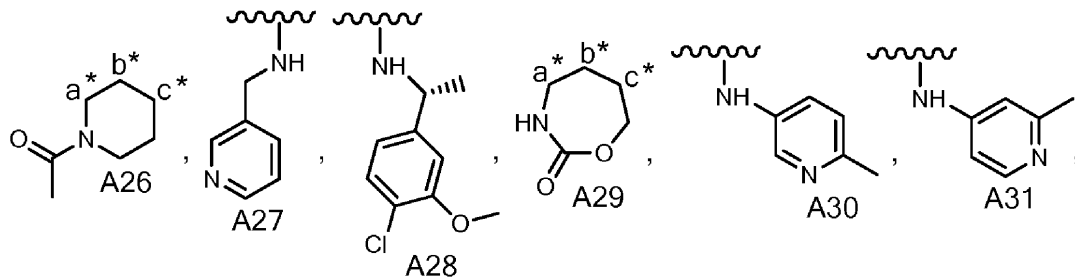
10

化合物。

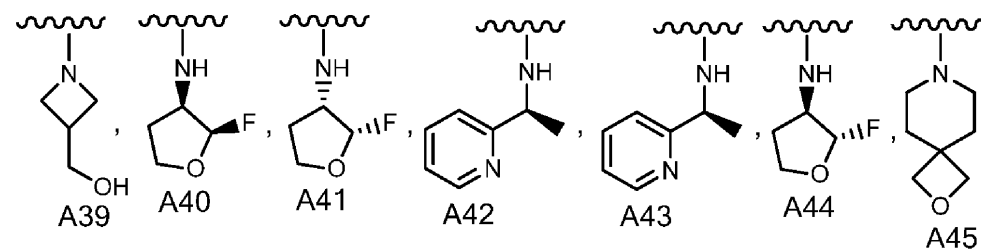
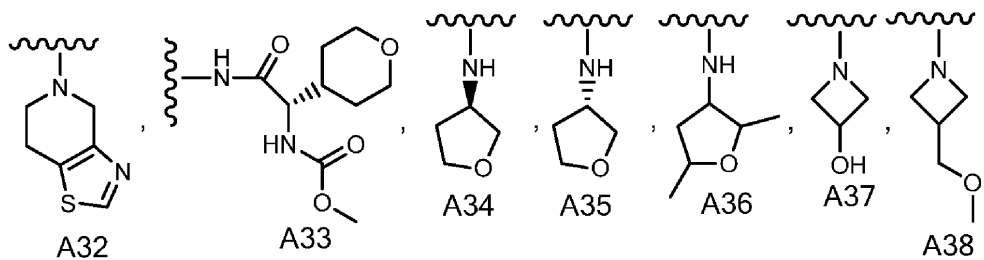
【化3】



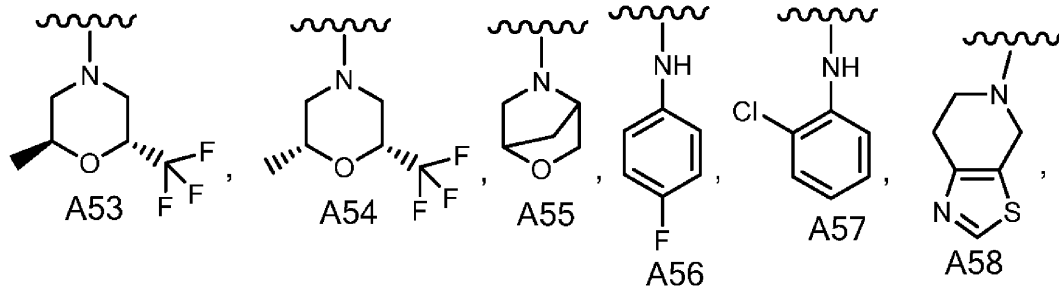
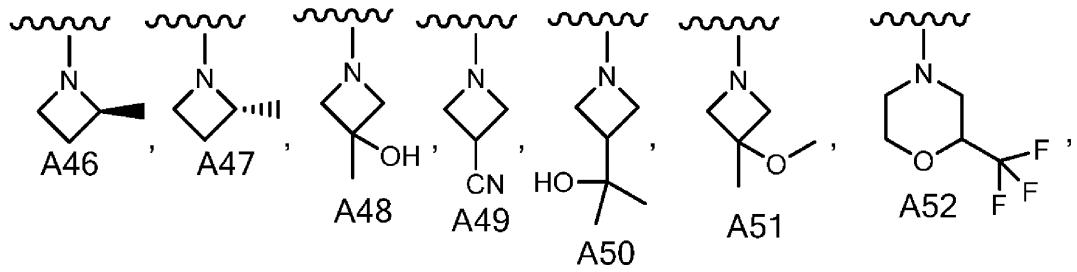
20



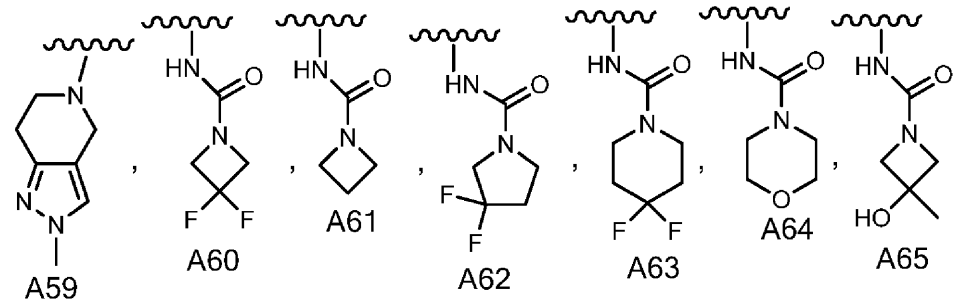
30



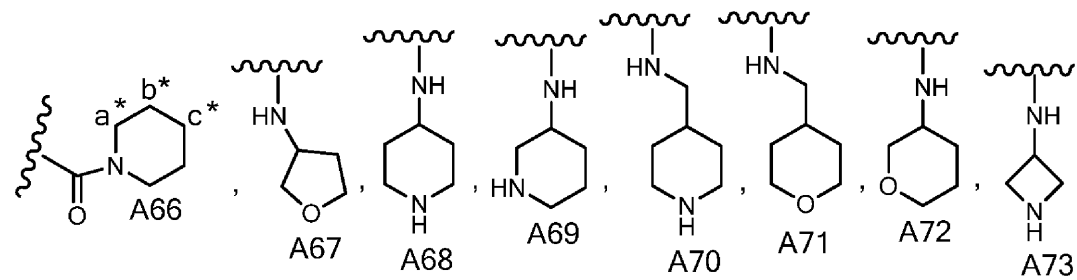
40



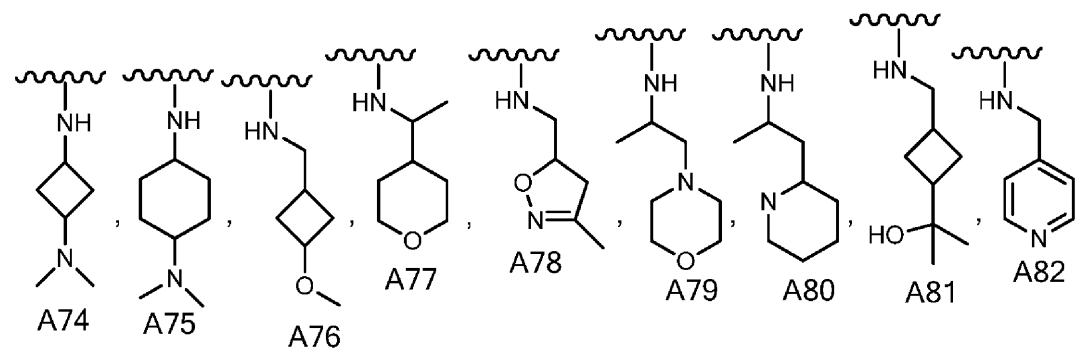
10



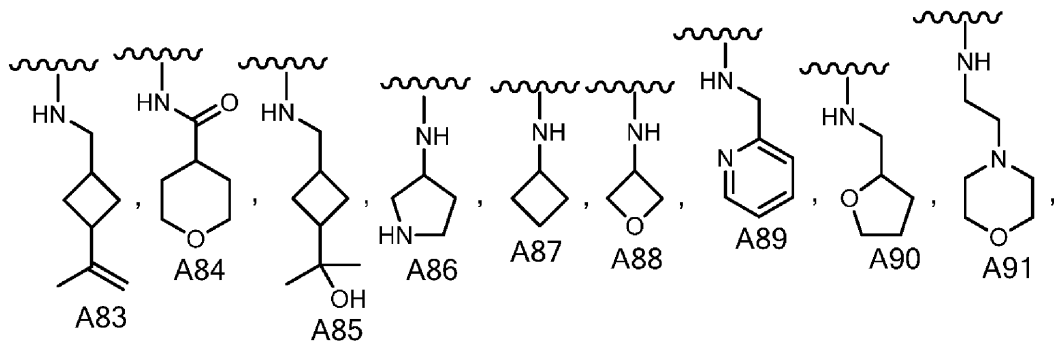
20



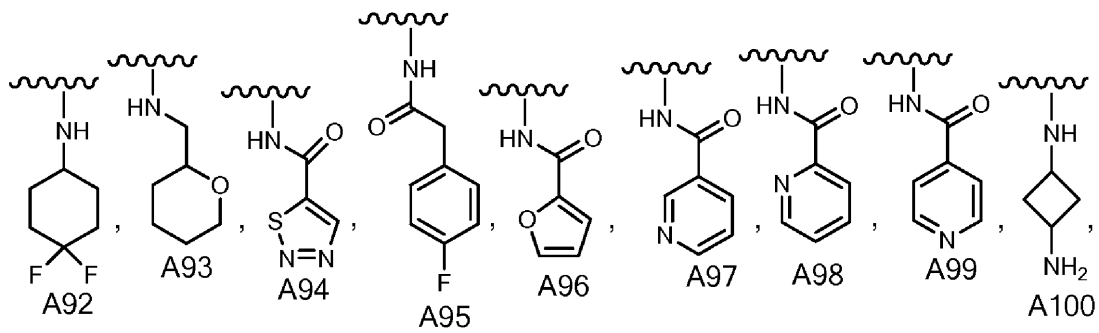
30



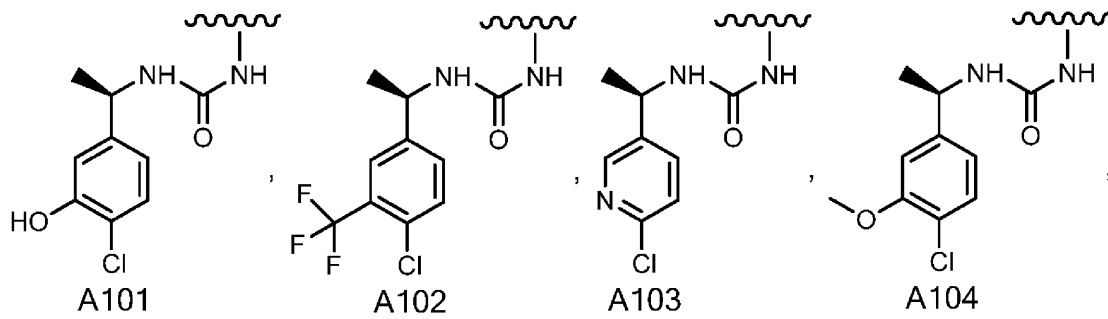
40



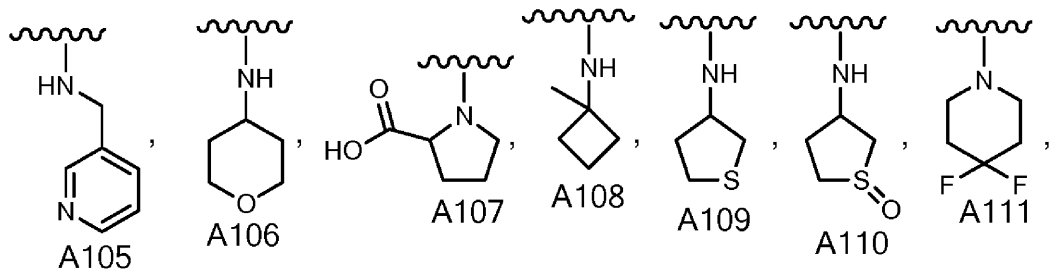
10



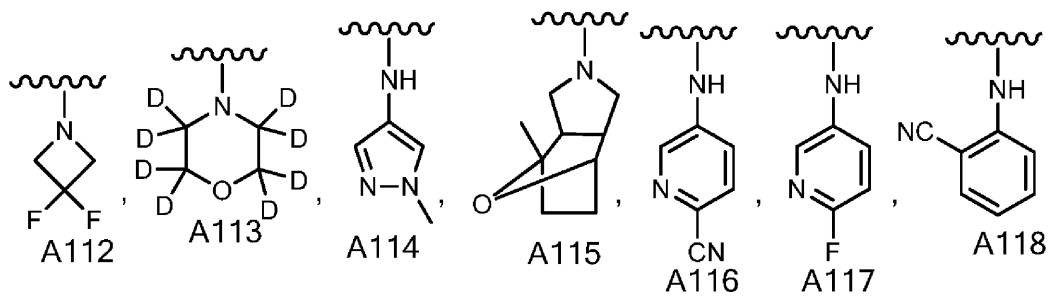
20

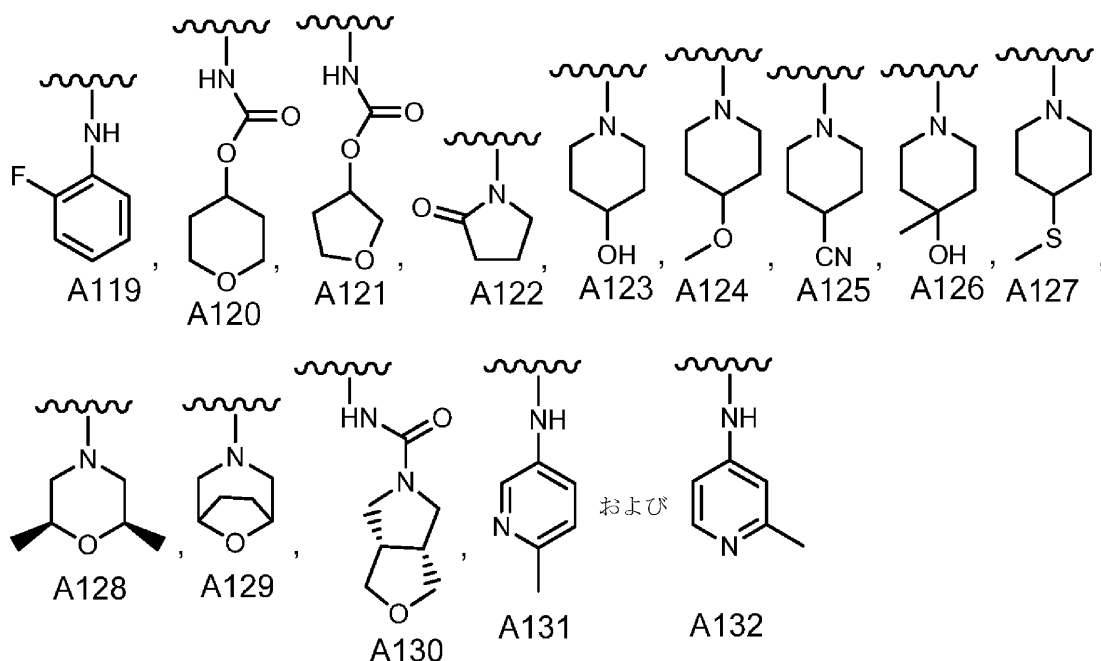


30



40





10

## 【請求項5】

R<sup>2</sup>が、- (C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub>アルキル)フェニル、- CH(フェニル)(C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub>アルキル - O - C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub>アルキル)、- (C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub>アルキル)ピリジル、- ヘテロシクロアルキルフェニルおよび- (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>アルキル) - O - C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub>アルキルからなる群から選択され、前記フェニル、ピリジルおよびヘテロシクロアルキル基が、- C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub>アルキル、F、Clからなる群から独立に選択される1から3個の置換基で置換されていても良く、前記ヘテロシクロアルキル基がN、OおよびSからなる群から選択される1個のヘテロ原子を含む5から6員環である請求項1に記載の化合物。

20

## 【請求項6】

R<sup>2</sup>が- CH(CH<sub>3</sub>)フェニル、- CH(フェニル)(CH<sub>2</sub> - O - CH<sub>3</sub>)、- CH(CH<sub>3</sub>)ピリジル、- ピロリジニル - フェニル、- (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> - O - CH<sub>3</sub>、- CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、- N - メチルピロリジニル - フェニル、- CH(CH<sub>3</sub>)(p - F - フェニル)、- CH(p - F - フェニル)(CH<sub>2</sub> - O - CH<sub>3</sub>)からなる群から選択される請求項1に記載の化合物。

30

## 【請求項7】

R<sup>4</sup>および/またはR<sup>5</sup>が、- (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル)、- C(O)R<sup>8</sup>(R<sup>8</sup>は- (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル)である。)、- C(O)R<sup>8</sup>(R<sup>8</sup>は- OR<sup>1,2</sup>であり、R<sup>1,2</sup>は- (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル)である。)、- C(O)R<sup>8</sup>(R<sup>8</sup>はヘテロシクロアルキルである。)、- C(O)R<sup>8</sup>(R<sup>8</sup>は、置換されたヘテロシクロアルキルである。)からなる群から選択される請求項1に記載の化合物。

## 【請求項8】

R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、それらが結合している窒素と一体となって4から6員ヘテロシクロアルキル環を形成している請求項1に記載の化合物。

40

## 【請求項9】

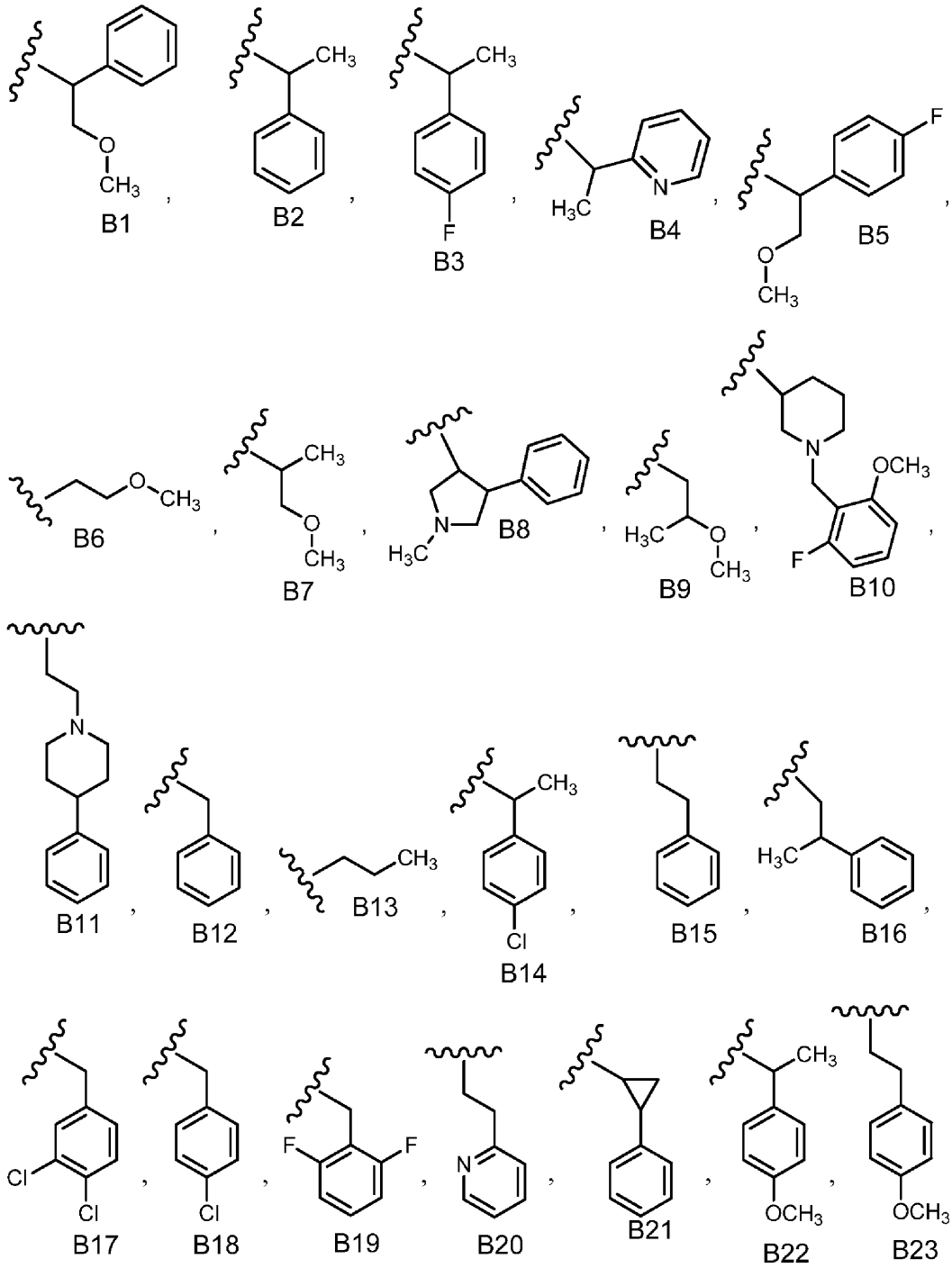
R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、それらが結合している窒素と一体となって縮合二環式環を形成しており、一つの環がヘテロシクロアルキル環であり、一つの環がヘテロアリール環である請求項1に記載の化合物。

## 【請求項10】

R<sup>2</sup>がB1からB90からなる群から選択される請求項1に記載の化合物。



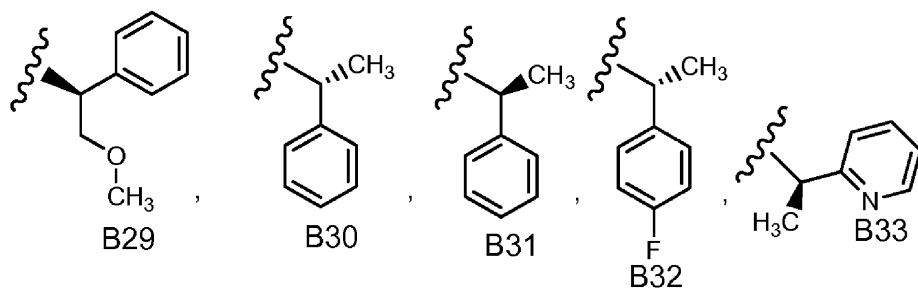
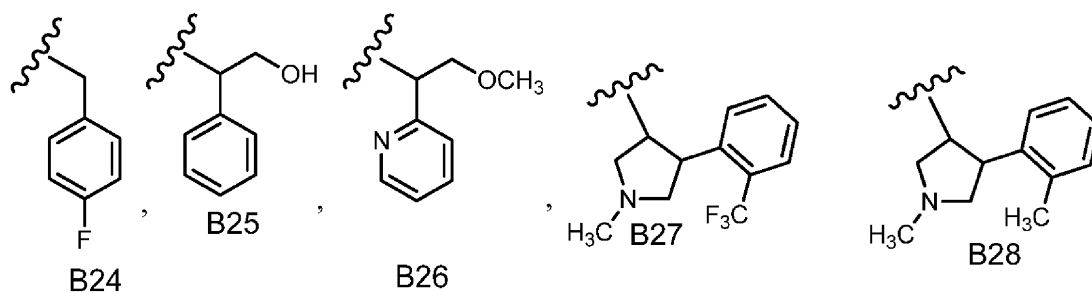
## 【化4】



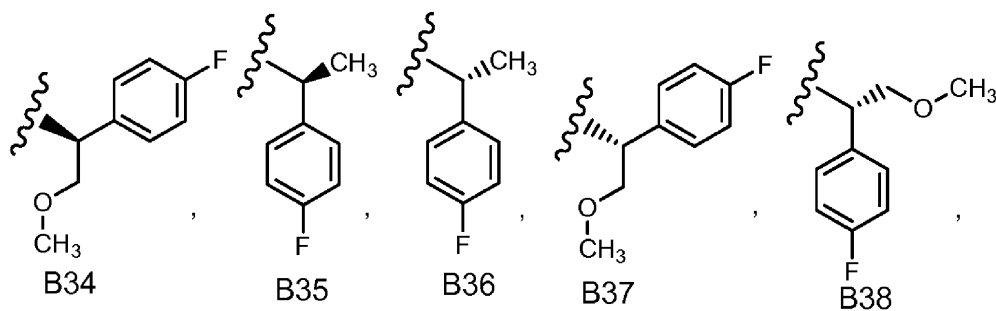
10

20

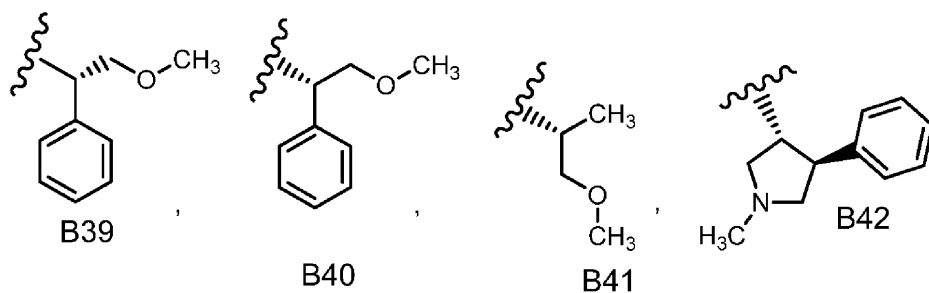
30



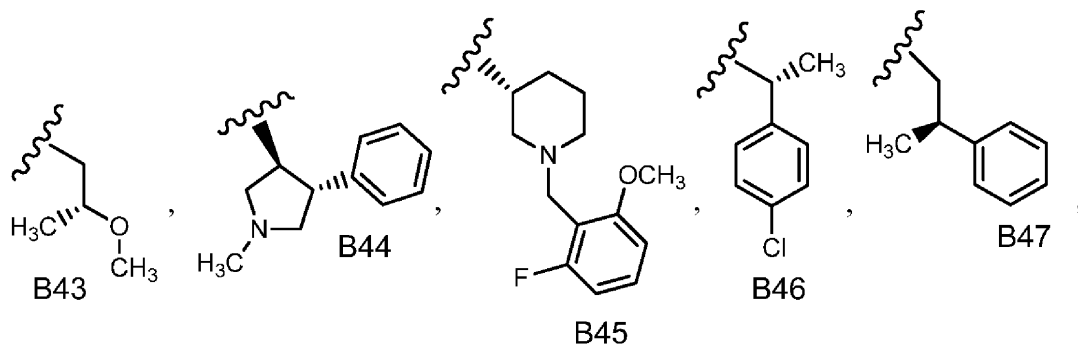
10



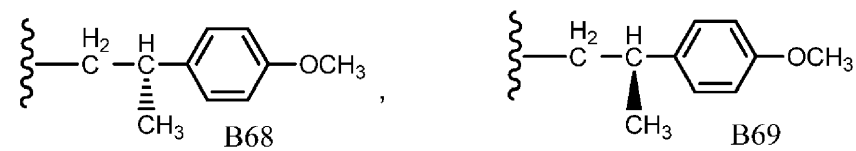
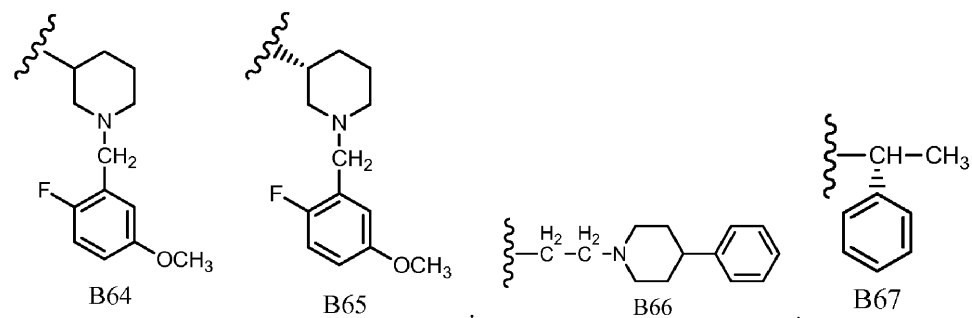
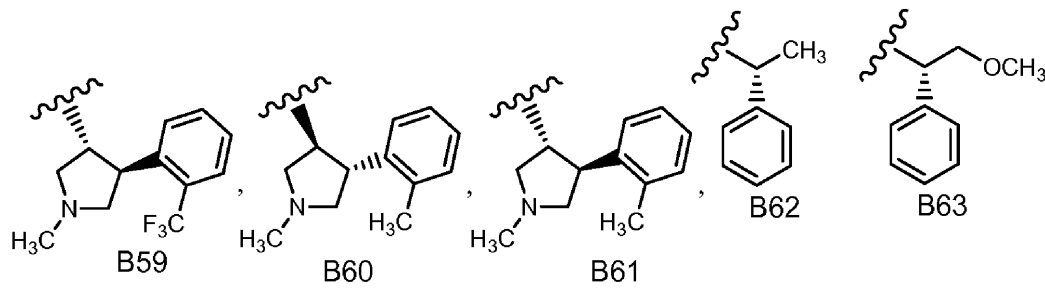
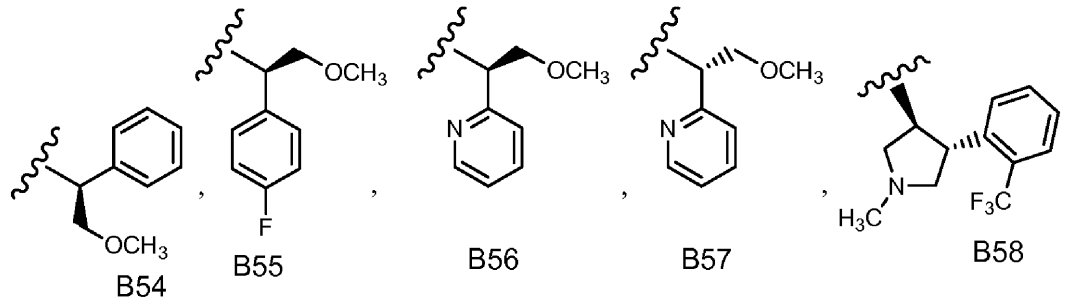
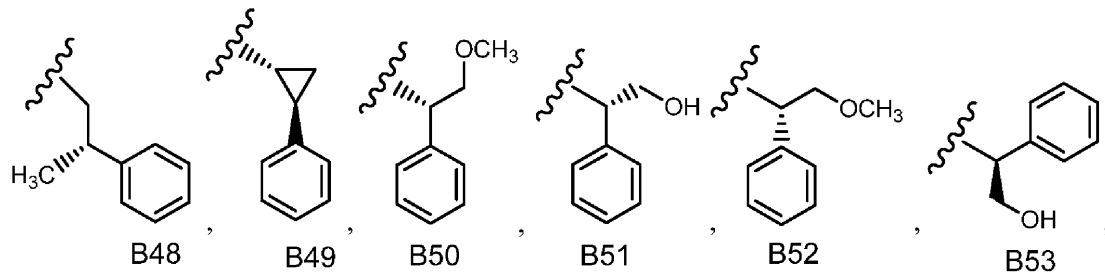
20



30



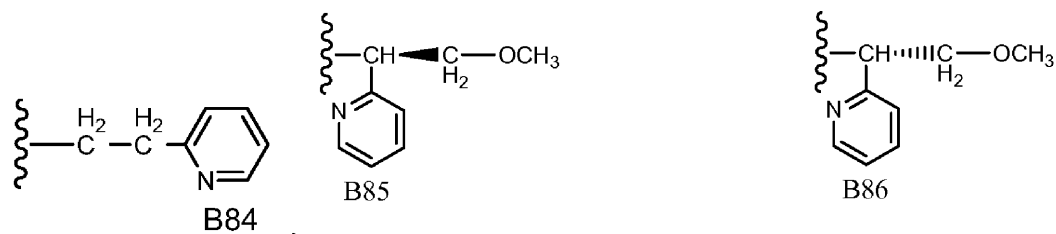
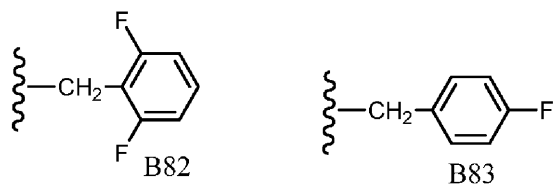
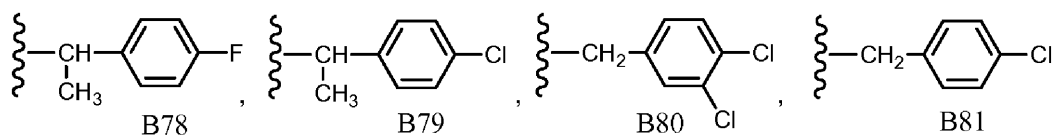
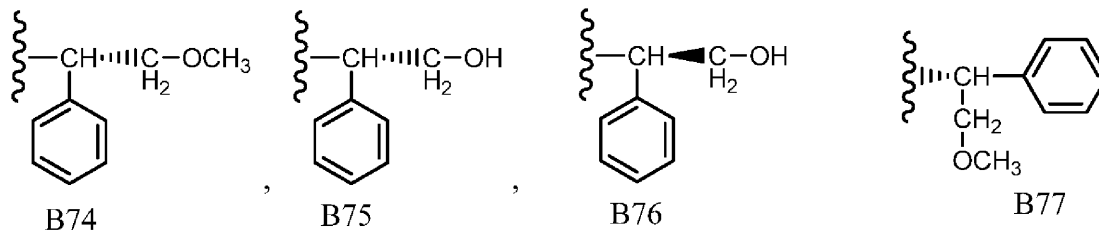
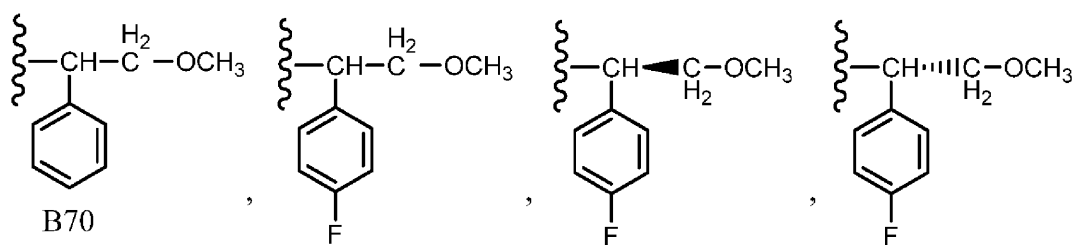
40



10

20

30



## 【請求項 11】

R<sup>2</sup> が B 1 0 0 から B 1 7 5 からなる群から選択される請求項 1 に記載の化合物。

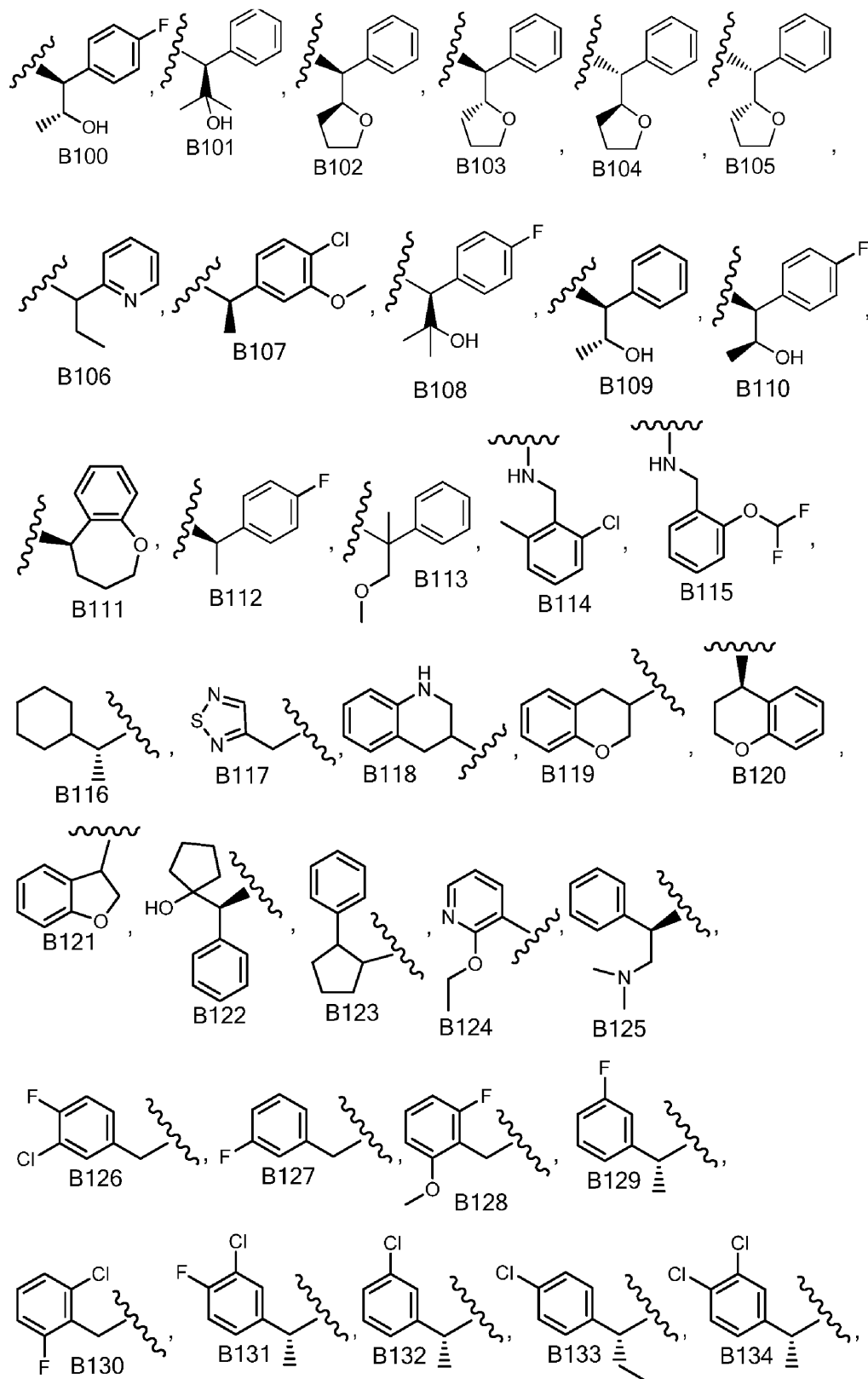
10

20

30

40

## 【化 5】

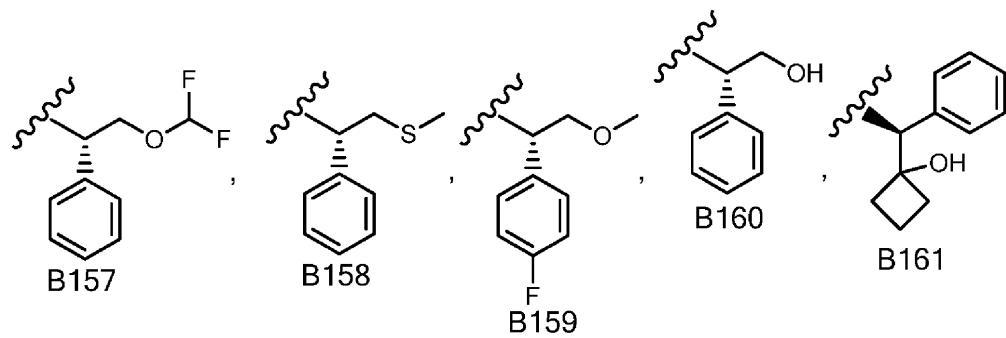
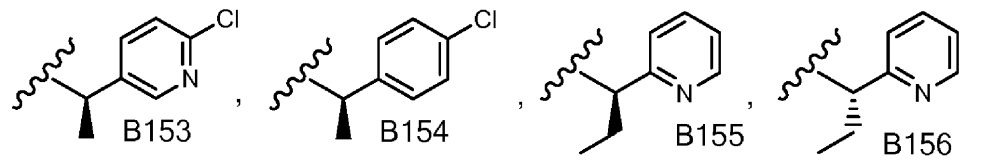
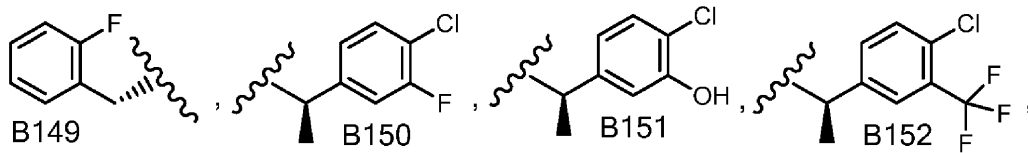
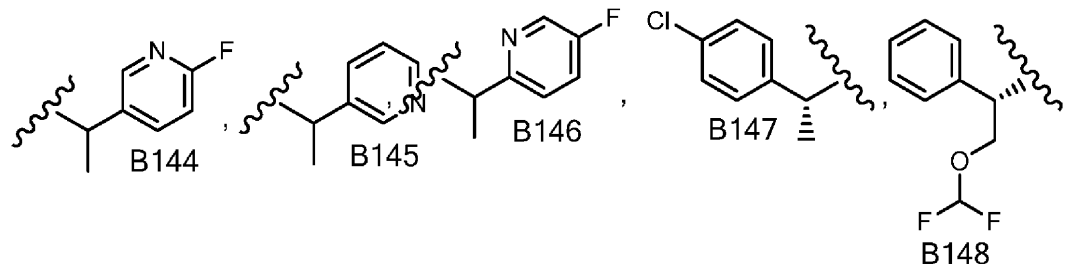
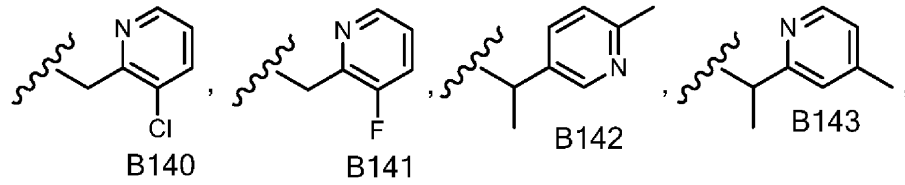
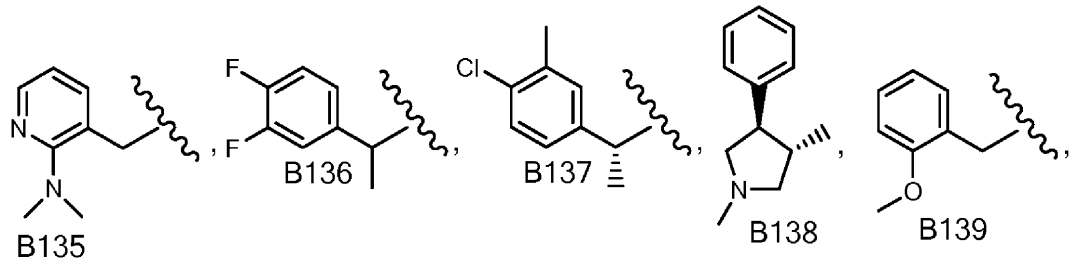


10

20

30

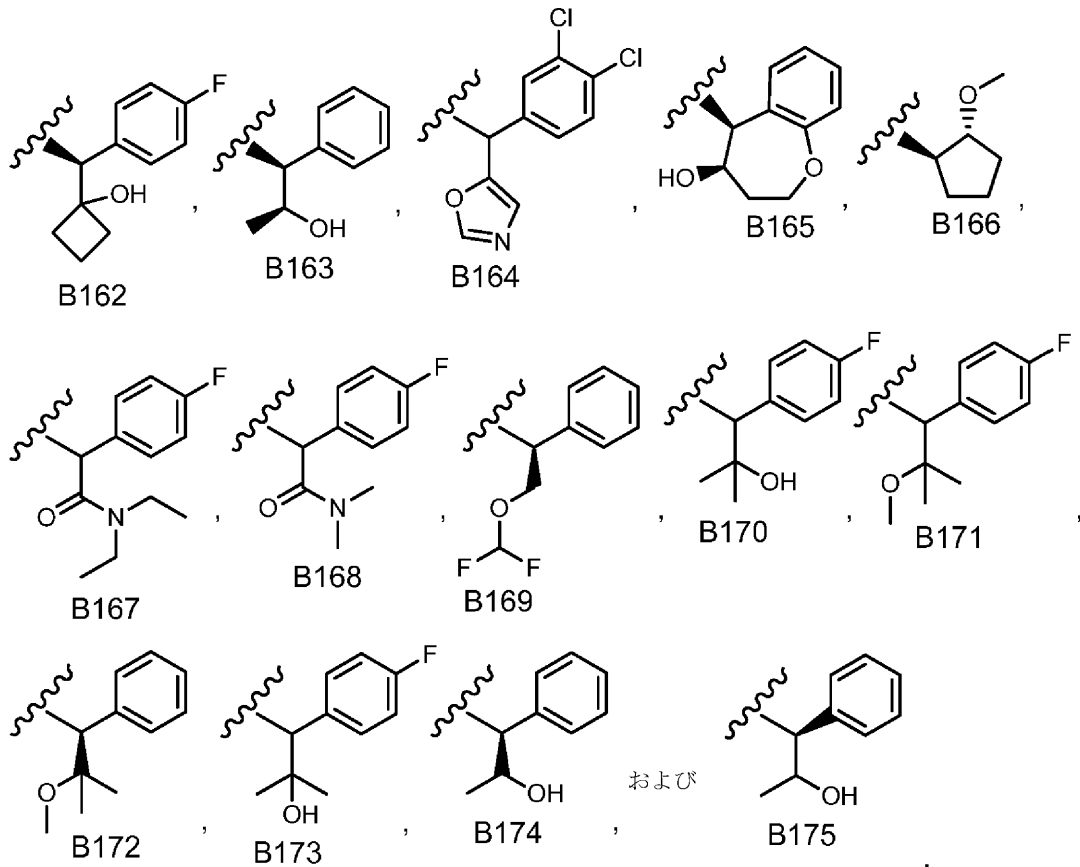
40



10

20

30



10

20

## 【請求項12】

$R^{10}$  が H、Cl および F からなる群から選択され、 $R^{11}$  が H、Cl、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2OH$  および  $-CH_2OCH_3$  からなる群から選択される請求項1に記載の化合物。

## 【請求項13】

$R^{10}$  が H、F、Br、Cl、メチルおよびエチルからなる群から選択され、 $R^{11}$  が H、F、Br、Cl、メチルおよびエチルからなる群から選択される請求項1に記載の化合物。

30

## 【請求項14】

$R^{10}$  が H、F およびメチルからなる群から選択され、 $R^{11}$  が H である請求項1に記載の化合物。

## 【請求項15】

以下の化合物群から選択される化合物。

【表 1】

1	1-[(1R)-1-(4-フルオロフェニル)エチル]-3-[3-(メチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]尿素	
2	(R)-1-(3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素	
3	1-[3-(メチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	
4	1-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-[(1R)-1-ピリジン-2-イルエチル]尿素	10
5	1-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-[(1R)-1-(4-フルオロフェニル)エチル]尿素	
6	1-[3-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-[(1S)-2-メキシ-1-フェニルエチル]尿素	
7	1-[3-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-(2-メキシエチル)尿素	
8	1-(3-アゼチジン-1-イル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(2-メキシエチル)尿素	20
9	1-(2-メキシエチル)-3-(3-ピロリジン-1-イル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)尿素	
10	1-{3-[(2-メキシエチル)(メチル)アミノ]-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル}-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	
11	1-[(1R)-2-メキシ-1-メチルエチル]-3-(3-モルホリン-4-イル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)尿素	
12	1-[(1S)-2-メキシ-1-メチルエチル]-3-(3-モルホリン-4-イル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)尿素	30
13	1-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	
14	1-[(1S)-2-メキシ-1-フェニルエチル]-3-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]尿素	
15	1-[3-(ジメチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-[(1R)-1-(4-フルオロフェニル)エチル]尿素	
16	1-[(2R)-2-メキシプロピル]-3-(3-モルホリン-4-イル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)尿素	40
17	1-[(2S)-2-メキシプロピル]-3-(3-モルホリン-4-イル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)尿素	



18	1-[3-(ジメチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-[(1S)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]尿素	
19	1-[3-(ジメチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	
20	1-(2-メトキシエチル)-3-(3-モルホリン-4-イル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)尿素	
21	1-[3-(ジエチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-[(1S)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]尿素	10
22	1-[3-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	
23	1-[(1R)-1-(4-フルオロフェニル)エチル]-3-[3-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]尿素	
24	1-(3-アゼチジン-1-イル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-[(1S)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]尿素	
25	1-(3-アゼチジン-1-イル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	20
26	1-[(1S)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]-3-[3-(メチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]尿素	
27	1-[(1S)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]-3-[3-(3-メチルモルホリン-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]尿素	
28	1-[(1S)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]-3-(3-ピロリジン-1-イル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)尿素	
29	1-[(1R)-1-フェニルエチル]-3-(3-ピロリジン-1-イル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)尿素	30
30	1-[(1S)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]-3-(3-モルホリン-4-イル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)尿素	
31	1-[(1R)-1-(4-フルオロフェニル)エチル]-3-(3-モルホリン-4-イル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)尿素	
32	1-(3-モルホリン-4-イル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	
33	1-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-[(1S)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]尿素	40
34	1-[(1S)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]-3-{3-[(1-メチルエチル)アミノ]-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル}尿素	
35	1-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-[(1R)-1-(4-フルオロフェニル)-2-メトキシエチル]尿素	

36	1-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-メキシエチル]-3-[3-(メチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]尿素	
37	1-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-メキシエチル]尿素	
38	1-[3-(エチルアミノ)-4-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	
39	1-[(1S)-2-メキシ-1-フェニルエチル]-3-{3-[(2R)-2-メチルモルホリン-4-イル]-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル}尿素	10
40	1-[(1S)-2-メキシ-1-フェニルエチル]-3-{3-[(2S)-2-メチルモルホリン-4-イル]-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル}尿素	
41	1-[(3R,4S)-1-メチル-4-フェニルピロリジン-3-イル]-3-(3-モルホリン-4-イル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)尿素	
42	1-[(3S,4R)-1-メチル-4-フェニルピロリジン-3-イル]-3-(3-モルホリン-4-イル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)尿素	
43	(S)-1-(3-アミノ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(2-メキシ-1-フェニルエチル)尿素	20
44	1-(3-アミノ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-[(1R)-1-(4-フルオロフェニル)エチル]尿素	
45	1-(3-アミノ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-メキシエチル]尿素	
46	1-(3-アミノ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	
47	(R)-N-(6-(3-(1-フェニルエチル)ウレイド)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)アセトアミド	30
48	N-[6-({[(1S)-2-メキシ-1-フェニルエチル]カルバモイル}-アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]アセトアミド	
49	N-[6-({[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-メキシエチル]カルバモイル}-アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]アセトアミド	
50	(R)-N-(6-(3-(1-フェニルエチル)ウレイド)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)エタンスルホンアミド	
51	N-[6-({[(1R)-1-フェニルエチル]カルバモイル}-アミノ)-1H-ピラゾロ-[4,3-c]ピリジン-3-イル]メタンスルホンアミド	40
52	N-[6-({[(1R)-1-フェニルエチル]カルバモイル}-アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]シクロプロパンスルホンアミド	

53	N-[6-({[(1R)-1-フェニルエチル]カルバモイル}-アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]シクロブタンスルホンアミド	
54	2-メトキシ-N-[6-({[(1R)-1-フェニルエチル]-カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]エタンスルホンアミド	
55	1-シクロプロピル-N-[6-({[(1R)-1-フェニルエチル]-カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]メタンスルホンアミド	
56	N-[6-({[(1R)-1-フェニルエチル]カルバモイルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]アゼチジン-3-スルホンアミド	10
57	(R)-1-(3-(エチルアミノ)-7-フルオロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素	
58	(R)-N-(7-フルオロ-6-(3-(1-フェニルエチル)ウレイド)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)アセトアミド	
59	(R)-1-(3-アミノ-7-フルオロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素	20
60	(R)-1-(3-(エチルアミノ)-7-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素	
61	1-{3-[(6-メチルピリジン-3-イル)アミノ]-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル}-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	
62	1-{3-[(2-メチルピリジン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル}-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	
63	1-[3-(6,7-ジヒドロ[1,3]チアゾロ-[4,5-c]ピリジン-5(4H)-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-[(1R)-1-(4-フルオロフェニル)エチル]-尿素	30
64	1-[3-(6,7-ジヒドロ[1,3]チアゾロ-[4,5-c]ピリジン-5(4H)-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-1-フェニルプロピル]尿素	
65	メチル[(1S)-2-{{6-({[(1R)-1-(4-フルオロフェニル)エチル]カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-3-イル}アミノ}-2-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-エチル]カーバメート	40
66	メチル[(1S)-1-{{6-({[(1R)-1-(4-フルオロフェニル)エチル]カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-3-イル}-カルバモイル}-2-メチルプロピル]-カーバメート	
67	1-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-	

	−[(1S)−2−ヒドロキシ−1−フェニルエチル]尿素	
68	1−[3−アミノ−4−(ヒドロキシメチル)−1H−ピラゾロ[4, 3−c]−ピリジン−6−イル]−3−[(1R)−1−フェニルエチル]尿素	
69	1−[3−アミノ−4−(メキシメチル)−1H−ピラゾロ[4, 3−c]−ピリジン−6−イル]−3−[(1R)−1−フェニルエチル]尿素	
70	1−[3−(エチルアミノ)−4−(ヒドロキシメチル)−1H−ピラゾロ[4, 3−c]−ピリジン−6−イル]−3−[(1R)−1−フェニルエチル]尿素	
71	1−[3−(エチルアミノ)−4−(メキシメチル)−1H−ピラゾロ[4, 3−c]−ピリジン−6−イル]−3−[(1R)−1−フェニルエチル]尿素	10
72	N−[4−(メキシメチル)−6−({[(1R)−1−フェニルエチル]−カルバモイル}アミノ)−1H−ピラゾロ[4, 3−c]−ピリジン−3−イル]−アセトアミド	
73	1−{3−[(3−オキソシクロペンタ−1−エン−1−イル)アミノ]−1H−ピラゾロ[4, 3−c]−ピリジン−6−イル}−3−[(1R)−1−フェニルエチル]−尿素	
74	1−[(1R)−1−フェニルエチル]−3−{3−[(3R)−テトラヒドロフラン−3−イルアミノ]−1H−ピラゾロ[4, 3−c]−ピリジン−6−イル}尿素	20
75	1−[(1S)−2−メキシ−1−フェニルエチル]−3−{3−[(3R)−テトラヒドロフラン−3−イルアミノ]−1H−ピラゾロ[4, 3−c]−ピリジン−6−イル}尿素	
76	1−[(1S)−2−メキシ−1−フェニルエチル]−3−{3−[(3S)−テトラヒドロフラン−3−イルアミノ]−1H−ピラゾロ[4, 3−c]−ピリジン−6−イル}尿素	
77	1−[(1R)−1−フェニルエチル]−3−{3−[(3S)−テトラヒドロフラン−3−イルアミノ]−1H−ピラゾロ[4, 3−c]−ピリジン−6−イル}尿素	30
78	1−(3−((2, 5−ジメチルテトラヒドロフラン−3−イル)アミノ)−1H−ピラゾロ[4, 3−c]−ピリジン−6−イル)−3−((R)−1−フェニルエチル)尿素	
79	1−[3−(3−ヒドロキシ−アゼチジン−1−イル)−1H−ピラゾロ[4, 3−c]−ピリジン−6−イル]−3−[(1R)−1−フェニルエチル]尿素	
80	1−[3−(3−ヒドロキシ−アゼチジン−1−イル)−1H−ピラゾロ[4, 3−c]−ピリジン−6−イル]−3−[(1S)−2−メキシ−1−フェニルエチル]尿素	40
81	1−{3−[3−(メキシ−メチル)アゼチジン−1−イル]−1H−ピラゾロ[4, 3−c]−ピリジン−6−イル}−3−[(1R)−1−フェニルエチル]−尿素	
82	1−{3−[3−(メキシ−メチル)アゼチジン−1−イル]−1H−ピラゾロ[4, 3−c]−ピリジン−6−イル}−3−[(1S)−2−メキシ−1−フェニルエチル]尿素	

	ル]尿素	
83	1-{3-[3-(ヒドロキシルーメチル)アゼチジン-1-イル]-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-6-イル}-3-[(1R)-1-フェニルエチル]-尿素	
84	1-(3-{[(3R, 4R)-4-フルオロテトラヒドロフラン-3-イル]アミノ}-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-6-イル)-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	
85	1-(3-{[(3S, 4S)-4-フルオロテトラヒドロフラン-3-イル]アミノ}-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-6-イル)-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	10
86	1-[(1R)-1-フェニルエチル]-3-(3-{[(1S)-1-ピリジン-2-イルエチル]アミノ}-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-6-イル)尿素	
87	1-[(1R)-1-フェニルエチル]-3-(3-{[(1R)-1-ピリジン-2-イルエチル]アミノ}-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-6-イル)尿素	
88	1-(3-{[(3R, 4S)-4-フルオロテトラヒドロフラン-3-イル]アミノ}-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-6-イル)-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	20
89	1-[3-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノン-7-イル)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-6-イル]-3-[(1R)-1-フェニルエチル]-尿素	
90	1-{3-[3-[(2S)-2-メチルアゼチジン-1-イル]-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-6-イル]-3-[(1R)-1-フェニルエチル]-尿素	
91	1-{3-[3-[(2R)-2-メチルアゼチジン-1-イル]-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-6-イル]-3-[(1R)-1-フェニルエチル]-尿素	
92	1-[3-(3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-6-イル]-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	30
93	1-[3-(3-シアノアゼチジン-1-イル)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-6-イル]-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	
94	1-{3-[3-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-アゼチジン-1-イル]-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-6-イル}-3-[(1R)-1-フェニルエチル]-尿素	
95	1-[3-(3-メトキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-6-イル]-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	40
96	1-[(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-1-フェニルプロピル]-3-(3-モルホリン-4-イル-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-6-イル)尿素	
97	1-[(1S, 2R)-1-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシプロピル]-3-(3-モルホリン-4-イル-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-6-イル)尿素	

98	1-[(1S, 2S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシプロピル]-3-(3-モルホリン-4-イル-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-6-イル)尿素	
99	1-[(1S)-2-ヒドロキシ-2-メチル-1-フェニルプロピル]-3-{3-[2-(トリフルオロメチル)-モルホリン-4-イル]-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-6-イル}尿素	
100	1-(3-アゼチジン-1-イル-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-6-イル)-3-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]尿素	10
101	1-[3-アゼチジン-1-イル-4-(ヒドロキシメチル)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-6-イル]-3-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]尿素	
102	1-[(1S)-2-ヒドロキシ-2-メチル-1-フェニルプロピル]-3-{3-[(2S, 6R)-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)モルホリン-4-イル]-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-6-イル}尿素	20
103	1-[(1S)-2-ヒドロキシ-2-メチル-1-フェニルプロピル]-3-{3-[(2R, 6R)-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)モルホリン-4-イル]-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-6-イル}尿素	20
104	1-(3-アゼチジン-1-イル-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-6-イル)-3-[(1S)-2-ヒドロキシ-2-メチル-1-フェニルプロピル]尿素	
105	1-(3-アゼチジン-1-イル-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-6-イル)-3-[(1S, 2R)-1-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシプロピル]尿素	
106	1-[(1S, 2R)-1-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシプロピル]-3-(4-メチル-3-モルホリン-4-イル-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-6-イル)尿素	30
107	1-[(1S)-2-ヒドロキシ-2-メチル-1-フェニルプロピル]-3-(4-メチル-3-モルホリン-4-イル-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-6-イル)尿素	
108	1-[(1S, 2R)-1-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシプロピル]-3-[4-(ヒドロキシメチル)-3-モルホリン-4-イル-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-6-イル]尿素	40
109	1-[4-(ヒドロキシメチル)-3-モルホリン-4-イル-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-6-イル]-3-[(1S)-2-ヒドロキシ-2-メチル-1-フェニルプロピル]尿素	
110	1-(3-アゼチジン-1-イル-4-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリ	

	ジシ-6-イル)-3-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]尿素	
111	1-[(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-1-フェニルプロピル]-3-[3-(2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]尿素	
112	1-[(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-1-フェニルプロピル]-3-[3-(2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]尿素	10
113	(R)-1-(3-((エチル-D5)アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素	
114	(S)-1-(3-((エチル-D5)アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(2-メトキシ-1-フェニルエチル)尿素	
115	(R)-N-(6-(3-(1-フェニルエチル)ウレイド)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)(アセトアミド-D3)	
116	1-{3-[(4-フルオロフェニル)-アミノ]-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル}-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	20
117	1-{3-[(4-フルオロフェニル)-アミノ]-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル}-3-[(1S)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]尿素	
118	1-{3-[(4-フルオロフェニル)-アミノ]-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル}-3-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-メトキシエチル]尿素	
119	1-{3-[(2-クロロフェニル)-アミノ]-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル}-3-[(5R)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1-ベンゾオキセピン-5-イル]尿素	30
120	1-{3-[(2-クロロフェニル)-アミノ]-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル}-3-[(1S)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]尿素	
121	1-{3-[(2-メトキシフェニル)-アミノ]-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル}-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	
122	1-{3-[(2-メトキシフェニル)-アミノ]-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル}-3-[(1S)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]尿素	
123	1-[3-(6,7-ジヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-5(4H)-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	40
124	1-[3-(6,7-ジヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-5(4H)-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-[(1S)-2-ヒドロキシ-2-メチル-1-フェニルプロピル]尿素	

125	1-[3-(6,7-ジヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-5(4H)-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]尿素	
126	1-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]-3-(2'-メチル-2',4',6',7'-テトラヒドロ-1H-3,5'-ビピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)尿素	
127	1-[3-(6,7-ジヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-5(4H)-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-[(1S)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]尿素	10
128	3,3-ジフルオロ-N-[6-({[(1R)-1-(4-フルオロフェニル)エチル]カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]-アゼチジン-1-カルボキサミド	
129	3,3-ジフルオロ-N-[6-({[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]-カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]-アゼチジン-1-カルボキサミド	20
130	N-[6-({[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]-カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]-アゼチジン-1-カルボキサミド	20
131	3,3-ジフルオロ-N-[6-({[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]-カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]-ピロリジン-1-カルボキサミド	
132	4,4-ジフルオロ-N-[6-({[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]-カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-カルボキサミド	30
133	N-[6-({[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]-カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]-モルホリン-4-カルボキサミド	
134	3-ヒドロキシ-3-メチル-N-[6-({[(1R)-1-フェニルエチル]カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]-アゼチジン-1-カルボキサミド	
135	1-[3-(エチルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	40
136	1-[(1R)-1-フェニルエチル]-3-(1,3,4,5-テトラヒドロ-ピラゾロ[3,4,5-de]-[1,6]-ナフチリジン-7-イル)-尿素	
137	1-[(1S)-2-ヒドロキシ-2-メチル-1-フェニルプロピル]-3-(1,3,4,5-テトラヒドロ-ピラゾロ[3,4,5-de]-[1,6]-ナフチリジン-7	



	－イル)尿素	
138	1－[(4R)－4－メチル－1, 3, 4, 5－テトラヒドロピラゾロ[3, 4, 5－de][1, 6]ナフチリジン－7－イル]－3－[(1R)－1－フェニルエチル]尿素	
139	1－[(4S)－4－メチル－1, 3, 4, 5－テトラヒドロピラゾロ[3, 4, 5－de][1, 6]－ナフチリジン－7－イル]－3－[(1R)－1－フェニルエチル]尿素	
140	1－(3－アセチル－1, 3, 4, 5－テトラヒドロピラゾロ[3, 4, 5－de][1, 6]－ナフチリジン－7－イル)－3－[(1R)－1－フェニルエチル]尿素	
141	1－(3－エチル－1, 3, 4, 5－テトラヒドロピラゾロ[3, 4, 5－de][1, 6]－ナフチリジン－7－イル)－3－[(1R)－1－フェニルエチル]尿素	10
142	1－[3－(1－メチルエチル)－1, 3, 4, 5－テトラヒドロピラゾロ[3, 4, 5－de][1, 6]－ナフチリジン－7－イル]－3－[(1R)－1－フェニルエチル]尿素	
143	1－(2－メトキシ－1－メチル－1－フェニルエチル)－3－[3－(メチルアミノ)－1H－ピラゾロ[4, 3－c]－ピリジン－6－イル]尿素	
144	1－[3－(メチルアミノ)－1H－ピラゾロ[4, 3－c]－ピリジン－6－イル]－3－{(S)－フェニル[(2S)－テトラヒドロフラン－2－イル]メチル}尿素	20
145	1－[3－(メチル－アミノ)－1H－ピラゾロ[4, 3－c]－ピリジン－6－イル]－3－{(S)－フェニル[(2R)－テトラヒドロフラン－2－イル]メチル}尿素	
146	1－[3－(メチル－アミノ)－1H－ピラゾロ[4, 3－c]ピリジン－6－イル]－3－{(R)－フェニル[(2S)－テトラヒドロフラン－2－イル]メチル}尿素	
147	1－[3－(メチル－アミノ)－1H－ピラゾロ[4, 3－c]－ピリジン－6－イル]－3－{(R)－フェニル[(2R)－テトラヒドロフラン－2－イル]メチル}尿素	
148	1－[3－(エチルアミノ)－1H－ピラゾロ[4, 3－c]ピリジン－6－イル]－3－{(S)－フェニル[(2S)－テトラヒドロフラン－2－イル]メチル}尿素	30
149	1－[3－(エチルアミノ)－1H－ピラゾロ[4, 3－c]ピリジン－6－イル]－3－{(S)－フェニル[(2R)－テトラヒドロフラン－2－イル]メチル}尿素	
150	1－[3－(エチルアミノ)－1H－ピラゾロ[4, 3－c]ピリジン－6－イル]－3－{(R)－フェニル[(2R)－テトラヒドロフラン－2－イル]メチル}尿素	
151	1－[3－(エチルアミノ)－1H－ピラゾロ[4, 3－c]ピリジン－6－イル]－3－{(R)－フェニル[(2S)－テトラヒドロフラン－2－イル]メチル}尿素	
152	1－(3－アミノ－1H－ピラゾロ[4, 3－c]ピリジン－6－イル)－3－{(S)－フェニル[(2S)－テトラヒドロフラン－2－イル]メチル}尿素	40
153	1－(3－アミノ－1H－ピラゾロ[4, 3－c]ピリジン－6－イル)－3－{(S)－フェニル[(2R)－テトラヒドロフラン－2－イル]メチル}尿素	
154	1－(3－アミノ－1H－ピラゾロ[4, 3－c]ピリジン－6－イル)－3－{(R)－フェニル[(2R)－テトラヒドロフラン－2－イル]メチル}尿素	

155	1-(3-アミノ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-6-イル)-3-{(R)-フェニル[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イル]メチル}尿素	
156	1-{3-[(シクロブチル-メチル)アミノ]-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-6-イル}-3-[(1S)-2-メキシ-1-フェニルエチル]尿素	
157	1-{3-[ビス(シクロブチル-メチル)アミノ]-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-6-イル}-3-[(1S)-2-メキシ-1-フェニルエチル]尿素	
158	1-[(1S)-2-メキシ-1-フェニルエチル]-3-[3-(テトラヒドロフラン-3-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-6-イル]尿素	10
159	1-{3-[(シクロプロピル-メチル)アミノ]-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-6-イル}-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	
160	1-{3-[ビス(シクロプロピル-メチル)アミノ]-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-6-イル}-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	
161	1-[(1R)-1-フェニルエチル]-3-[3-(テトラヒドロフラン-3-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-6-イル]尿素	
162	1-[(1R)-1-フェニルエチル]-3-[3-(ピペリジン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-6-イル]尿素	20
163	2-メチル-N-[6-({[(1R)-1-フェニルエチル]カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-3-イル]プロパンアミド	
164	1-[(1R)-1-フェニルエチル]-3-[3-(ピペリジン-3-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-6-イル]尿素	
165	1-[(1R)-1-フェニルエチル]-3-{3-[3-(ピペリジン-4-イルメチル)アミノ]-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-6-イル}尿素	
166	1-[(1R)-1-フェニルエチル]-3-{3-[3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-メチル)アミノ]-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-6-イル}尿素	30
167	1-[(1R)-1-フェニルエチル]-3-{3-[3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル-メチル)アミノ]-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-6-イル}尿素	
168	1-[3-(アゼチジン-3-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-6-イル]-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	
169	1-(3-{[3-(ジメチルアミノ)-シクロブチル]アミノ}-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-6-イル)-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	
170	1-(3-{[(3-メキシ-シクロブチル)メチル]アミノ}-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-6-イル)-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	40
171	1-[(1R)-1-フェニルエチル]-3-(3-{[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-エチル]アミノ}-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-6-イル)尿素	
172	1-(3-{[4-(ジメチルアミノ)-シクロヘキシル]アミノ}-1H-ピラゾロ	

	[4, 3-c]ピリジン-6-イル)-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	
173	1-(3-{[(3-メチル-4, 5-ジヒドロ-イソキサゾール-5-イル)-メチル]アミノ}-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-6-イル)-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	
174	1-[(1R)-1-フェニルエチル]-3-[3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-6-イル]尿素	
175	1-{3-[(1-メチル-2-モルホリン-4-イルエチル)アミノ]-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-6-イル}-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	10
176	1-{3-[(1-メチル-2-ピペリジン-2-イルエチル)アミノ]-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-6-イル}-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	
177	1-[3-({[3-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)シクロブチル]-メチル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-6-イル]-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	
178	1-[3-(ベンジル-アミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-6-イル]-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	20
179	1-[(1R)-1-フェニルエチル]-3-{3-[(ピリジン-4-イル-メチル)アミノ]-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-6-イル}尿素	
180	1-[3-({[3-(1-メチルエチル)-シクロブチル]メチル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-6-イル]-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	
181	N-[6-({[(1R)-1-フェニルエチル]-カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル]-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド	
182	1-[3-({[3-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-シクロブチル]メチル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-6-イル]-3-[(1S)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]尿素	30
183	1-[3-({[3-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-シクロブチル]メチル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-6-イル]-3-[(1S)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]尿素	
184	1-[(1R)-1-フェニルエチル]-3-[3-(ピロリジン-3-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-6-イル]尿素	
185	1-[3-(シクロブチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-6-イル]-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	40
186	1-[3-(シクロペンチル-アミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-6-イル]-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	
187	1-[3-(シクロヘキシル-アミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-6-	

	イル]-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	
188	1-[3-(オキセタン-3-イル-アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	
189	1-{3-[(2-メチルプロピル)-アミノ]-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル}-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	
190	1-[(1R)-1-フェニルエチル]-3-{3-[(ピリジン-2-イル-メチル)アミノ]-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル}尿素	
191	1-{3-[(3-ヒドロキシ-1,3-ジメチルブチル)-アミノ]-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル}-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	10
192	1-(3-{[1-メチル-2-(メチルスルホニル)エチル]アミノ}-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル)-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	
193	1-[(1R)-1-フェニルエチル]-3-{3-[(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)アミノ]-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル}尿素	
194	1-{3-[(2-モルホリン-4-イルエチル)アミノ]-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル}-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	20
195	1-{3-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)アミノ]-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル}-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	
196	1-[(1R)-1-フェニルエチル]-3-{3-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-メチル)アミノ]-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル}尿素	
197	1-{3-[(2-クロロ-1-メチルエチル)アミノ]-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル}-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	
198	1-[(1S)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]-3-[3-(オキセタン-3-イル-アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル]尿素	30
199	3,3,3-トリフルオロ-N-[6-({[(1R)-1-フェニルエチル]-カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-3-イル]-プロパンアミド	
200	4-メチル-N-[6-({[(1R)-1-フェニルエチル]-カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]-1,2,3-チアジアゾール-5-カルボキサミド	
201	N-[6-({[(1R)-1-フェニルエチル]-カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]-シクロブタン-カルボキサミド	40
202	2-フェニル-N-[6-({[(1R)-1-フェニルエチル]-カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]-アセトアミド	
203	2-シクロヘキシル-N-[6-({[(1R)-1-フェニルエチル]-カルバモ	

	イル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル]-アセトアミド	
204	N-[6-({[(1R)-1-フェニルエチル]-カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル]-シクロヘキサン-カルボキサミド	
205	N-[6-({[(1R)-1-フェニルエチル]-カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル]-シクロペンタン-カルボキサミド	
206	2-(4-フルオロフェニル)-N-[6-({[(1R)-1-フェニルエチル]-カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル]-アセトアミド	10
207	N-[6-({[(1R)-1-フェニルエチル]-カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル]-フラン-2-カルボキサミド	
208	N <sup>2</sup> , N <sup>2</sup> -ジメチル-N-[6-({[(1R)-1-フェニルエチル]-カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル]-グリシンアミド	
209	3-メチル-N-[6-({[(1R)-1-フェニルエチル]-カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル]-ブタンアミド	
210	2-シクロペンチル-N-[6-({[(1R)-1-フェニルエチル]-カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル]-アセトアミド	20
211	N-[6-({[(1R)-1-フェニルエチル]-カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル]-ピリジン-3-カルボキサミド	
212	N-[6-({[(1R)-1-フェニルエチル]-カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル]-ピリジン-2-カルボキサミド	
213	1-{3-[(シクロブチルメチル)アミノ]-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-6-イル}-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	
214	N-[6-({[(1R)-1-フェニルエチル]-カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル]-ピリジン-4-カルボキサミド	30
215	2, 2-ジメチル-N-[6-({[(1R)-1-フェニルエチル]-カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル]-プロパンアミド	
216	1-{3-[(3-アミノシクロブチル)アミノ]-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-6-イル}-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	
217	tert-ブチル[6-({[(1R)-1-フェニルエチル]-カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル]-カーバメート	
218	1-(1-メチルエチル)-3-[6-({[(1R)-1-フェニルエチル]-カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル]尿素	40
219	2-メチルプロピル[6-({[(1R)-1-フェニルエチル]-カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル]-カーバメート	
220	メチル[6-({[(1R)-1-フェニルエチル]-カルバモイル}アミノ)-1H-	

	ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル]-カーバメート	
221	2-メトキシエチル[6-({[(1R)-1-フェニル-エチル]カルバモイル}-アミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-3-イル]-カーバメート	
222	フェニル[6-({[(1R)-1-フェニルエチル]-カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル]-カーバメート	
223	1-メチルエチル[6-({[(1R)-1-フェニルエチル]-カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル]-カーバメート	
224	2, 2-ジメチルプロピル[6-({[(1R)-1-フェニルエチル]-カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル]-カーバメート	10
225	ベンジル[6-({[(1R)-1-フェニルエチル]-カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル]-カーバメート	
226	1-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-6-イル]-3-(2-フェニルプロピル)-尿素	
227	1-(2-クロロ-6-メチルベンジル)-3-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-6-イル]尿素	20
228	1-[2-(ジフルオロ-メトキシ)ベンジル]-3-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-6-イル]尿素	20
229	メチル[6-({[(1S)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]-カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル]-カーバメート	
230	1-[(1R)-1-シクロヘキシルエチル]-3-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-6-イル]尿素	
231	1-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-6-イル]-3-(1, 2, 5-チアジアゾール-3-イルメチル)尿素	
232	1-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-6-イル]-3-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-キノリン-3-イル)尿素	30
233	1-(3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-3-イル)-3-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-6-イル]尿素	
234	1-[(4R)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]-3-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-6-イル]尿素	
235	1-(2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-6-イル]尿素	
236	1-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-6-イル]-3-[(S)-(1-ヒドロキシ-シクロペンチル)-(フェニル)メチル]-尿素	40
237	1-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-6-イル]-3-(2-フェニル-シクロペンチル)尿素	

238	1-[(2-エトキシ-ピリジン-3-イル)-メチル]-3-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]尿素	
239	1-[(1R)-2-(ジメチルアミノ)-1-フェニルエチル]-3-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]尿素	
240	1-(3-クロロ-4-フルオロベンジル)-3-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル]尿素	
241	1-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-(3-フルオロベンジル)-尿素	10
242	1-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-(2-フルオロ-6-メトキシベンジル)-尿素	
243	1-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エチル]尿素	
244	1-(2-クロロ-6-フルオロベンジル)-3-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル]尿素	
245	1-[(1R)-1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)エチル]-3-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]尿素	20
246	1-[(1R)-1-(3-クロロフェニル)エチル]-3-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]尿素	
247	1-[(1R)-1-(4-クロロフェニル)プロピル]-3-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル]尿素	
248	1-[(1R)-1-(3,4-ジクロロフェニル)エチル]-3-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル]尿素	
249	1-[(1R)-1-(4-クロロフェニル)エチル]-3-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]尿素	30
250	1-[[2-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]メチル]-3-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル]尿素	
251	1-[1-(3,4-ジフルオロフェニル)エチル]-3-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル]尿素	
252	1-[(1R)-1-(4-クロロ-3-メチルフェニル)エチル]-3-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル]尿素	
253	1-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-[(3S,4R)-1-メチル-4-フェニルピロリジン-3-イル]尿素	40
254	1-(3-アミノ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(2-フェニルプロピル)尿素	
255	1-(3-アミノ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-[(1R)-1-シクロヘキシルエチル]尿素	

256	1-(3-アミノ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(1,2,3,4-テトラヒドロ-キノリン-3-イル)尿素	
257	1-(3-アミノ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-3-イル)尿素	
258	1-(3-アミノ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-[(4R)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]-尿素	
259	1-(3-アミノ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-尿素	10
260	1-(3-アミノ-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル)-3-[(S)-1-(1-ヒドロキシ-シクロペンチル)-(フェニル)メチル]-尿素	
261	1-(3-アミノ-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル)-3-(2-フェニルシクロペンチル)尿素	
262	1-(3-アミノ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-[(2-エトキシピリジン-3-イル)メチル]尿素	
263	1-(3-アミノ-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル)-3-[(1R)-2-(ジメチルアミノ)-1-フェニルエチル]尿素	20
264	1-(3-アミノ-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル)-3-(3-クロロ-4-フルオロベンジル)尿素	
265	1-(3-アミノ-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル)-3-(3-フルオロベンジル)尿素	
266	1-(3-アミノ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(2-クロロ-6-メチルベンジル)尿素	
267	1-(3-アミノ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-[2-(ジフルオロ-メキシ)ベンジル]-尿素	30
268	1-(3-アミノ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(2-メトキシ-ベンジル)尿素	
269	1-(3-アミノ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(2-フルオロ-6-メトキシ-ベンジル)尿素	
270	1-(3-アミノ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エチル]尿素	
271	1-(3-アミノ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-[(1R)-1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-エチル]尿素	40
272	1-(3-アミノ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-[(1R)-1-(3-クロロ-フェニル)エチル]尿素	
273	1-(3-アミノ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-[(1R)-1-(4-クロロ-フェニル)プロピル]尿素	



274	1-(3-アミノ-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル)-3-{{[2-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]-メチル}尿素	
275	1-(3-アミノ-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル)-3-[1-(3,4-ジフルオロフェニル)-エチル]尿素	
276	1-(3-アミノ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-[(1R)-1-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-エチル]尿素	
277	1-(3-アミノ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-[(3S,4R)-1-メチル-4-フェニルピロリジン-3-イル]尿素	10
278	1-[(3-クロロ-ピリジン-2-イル)-メチル]-3-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル]尿素	
279	1-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-[(3-フルオロピリジン-2-イル)メチル]尿素	
280	1-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-[1-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-エチル]尿素	
281	1-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-[1-(4-メチル-ピリジン-2-イル)-エチル]尿素	20
282	1-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-[1-(6-フルオロピリジン-3-イル)エチル]尿素	
283	1-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-(1-ピリジン-3-イルエチル)尿素	
284	1-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-[1-(5-フルオロピリジン-2-イル)エチル]尿素	
285	メチル[6-({[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-メトキシエチル]-カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]-カーバメート	30
286	メチル[6-({[(1R)-1-(4-クロロフェニル)-エチル]カルバモイル}-アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]カーバメート	
287	メチル[6-({[(1R)-1-(3-クロロフェニル)-エチル]カルバモイル}-アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-3-イル]-カーバメート	
288	メチル[6-({[(1S)-2-(ジフルオロ-メトキシ)-1-フェニルエチル]-カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]-カーバメート	40
289	メチル[6-({[(S)-(1-ヒドロキシシクロペンチル)(フェニル)-メチル]カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-3-イル]-カーバメート	
290	メチル{6-[({(S)-フェニル[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イル]-メチ	

	ル}カルバモイル)アミノ]-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-3-イル}- カーバメート	
291	メチル[6-({[(3S, 4R)-1-メチル-4-フェニル-ピロリジン-3-イ ル]カルバモイル}-アミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル]- カーバメート	
292	メチル[6-({[(1R)-1-シクロヘキシルエチル]-カルバモイル}アミノ)- 1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル]-カーバメート	
293	メチル{6-[ (1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-3-イルカルバモイル) -ア ミノ]-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-3-イル}-カーバメート	10
294	メチル{6-[ (3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-3-イルカルバモイル)アミノ] -1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル}-カーバメート	
295	メチル(6-{{[(4R)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イルカルバモイ ル]-アミノ}-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-3-イル)-カーバメート	
296	メチル[6-({[2-(ジフルオロメトキシ)ベンジル]カルバモイル}アミノ)-1 H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-3-イル]-カーバメート	
297	メチル(6-{{[(2-メトキシベンジル)カルバモイル]アミノ}-1H-ピラゾロ [4, 3-c]ピリジン-3-イル)-カーバメート	20
298	メチル(6-{{[(2-フルオロ-6-メトキシ-ベンジル)カルバモイル]-アミ ノ]-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-3-イル)-カーバメート	
299	メチル[6-({[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)-エチル]カルバモイル} -アミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-3-イル]-カーバメート	
300	メチル[6-({[(1R)-1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)エチル]カル バモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル]-カーバメ ート	30
301	メチル[6-({[(1R)-1-(4-クロロフェニル)-プロピル]カルバモイル} アミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-3-イル]-カーバメート	
302	メチル[6-({[(1R)-1-(3, 4-ジクロロフェニル)エチル]-カルバモ イル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル]-カーバメート	
303	メチル[6-({[1-(3, 4-ジフルオロフェニル)エチル]-カルバモイル} アミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル]-カーバメート	
304	メチル[6-({[(1R)-1-(4-クロロ-3-メチルフェニル)エチル]-カ ルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル]-カーバ メート	40
305	メチル[6-({[(1R)-1-(2-フルオロフェニル)-エチル]カルバモイル} -アミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-3-イル]-カーバメート	
306	メチル[6-({[(1R)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)エチル]カル	

	バモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル]-カーバメート	
307	メチル[6-({[(1R)-1-(4-クロロ-3-ヒドロキシフェニル)-エチル]カルバモイル}-アミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-3-イル]-カーバメート	
308	N', N' ' ' -1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-3, 6-ジイルビス{1-[(1R)-1-(4-クロロ-3-ヒドロキシフェニル)-エチル]尿素}	
309	メチル{6-[(1R)-1-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)-フェニル]エチル}-カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル]-カーバメート	10
310	N', N' ' ' -1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-3, 6-ジイルビス(1-[(1R)-1-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)-フェニル]エチル]尿素)	
311	メチル[6-({[(1R)-1-(6-クロロピリジン-3-イル)エチル]-カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル]-カーバメート	
312	N', N' ' ' -1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3, 6-ジイルビス{1-[(1R)-1-(6-クロロピリジン-3-イル)エチル]尿素}	20
313	(R)-1-(3-(3-エチルウレイド)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-6-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素	
314	1, 1' -(1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3, 6-ジイル)ビス(3-((R)-1-(4-クロロ-3-メトキシフェニル)-エチル)尿素)	
315	(R)-エチル(6-(3-(1-フェニルエチル)ウレイド)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル)-カーバメート	
316	(R)-1-(1-フェニルエチル)-3-(3-((ピリジン-3-イル-メチル)アミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-6-イル)尿素	30
317	(R)-N-(6-(3-(1-フェニルエチル)ウレイド)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル)-シクロプロパン-カルボキサミド	
318	(R)-2-メキシ-N-(6-(3-(1-フェニル-エチル)ウレイド)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-3-イル)-アセトアミド	
319	(S)-N-(6-(3-(2-メキシ-1-フェニルエチル)ウレイド)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル)-イソブチルアミド	
320	1-(3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-6-イル)-3-(1-(ピリジン-2-イル)プロピル)尿素	40
321	(R)-メチル(6-(3-(1-(4-フルオロフェニル)エチル)-ウレイド)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-3-イル)-カーバメート	
322	(R)-メチル(6-(3-(1-(4-クロロ-3-メトキシフェニル)-エチル)ウ	

	レイド) - 1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-3-イル) - カーバメート	
323	1-{7-フルオロ-3-[(1-メチルエチル)アミノ]-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-6-イル}-3-[(1R)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]尿素	
324	1-[(1R)-1-(4-フルオロフェニル)-2-メトキシエチル]-3-(3-ピロリジン-1-イル-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-6-イル)尿素	
325	1-{3-[(1-メチル-エチル)アミノ]-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-6-イル}-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	10
326	1-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-メトキシエチル]-3-{3-[(1-メチル-エチル)アミノ]-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-6-イル}尿素	
327	1-[(1R)-1-フェニルエチル]-3-[3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-6-イル]尿素	
328	1-[(1S)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]-3-[3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-6-イル]尿素	20
329	1-[3-(シクロプロピル-アミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-6-イル]-3-[(1S)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]尿素	
330	1-[3-(シクロプロピル-アミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-6-イル]-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	
331	1-[3-(エチルアミノ)-4-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-6-イル]-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	
332	1-[4-メチル-6-({[(1R)-1-フェニル-エチル]カルバモイル}-アミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-3-イル]プロリン	30
333	1-(3-アミノ-4-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-6-イル)-3-[(1S)-1-フェニルエチル]尿素	
334	1-[3-(エチルアミノ)-4-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-6-イル]-3-[(1S)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]尿素	
335	1-(3-アミノ-4-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-6-イル)-3-[(1S)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]尿素	
336	1-[4-メチル-3-(メチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-6-イル]-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	40
337	N-[4-メチル-6-({[(1R)-1-フェニル-エチル]カルバモイル}-アミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-3-イル]-アセトアミド	
338	メチル[4-メチル-6-({[(1R)-1-フェニル-エチル]カルバモイル}-アミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-3-イル]-カーバメート	

339	(R)-1-(1-(4-フルオロフェニル)-2-メトキシエチル)-3-(3-モルホリノ-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル)尿素	
340	(R)-1-(1-(4-フルオロフェニル)エチル)-3-(3-(イソプロピル-アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル)尿素	
341	1-[(1R)-1-フェニルエチル]-3-{3-[(2,2,2-トリフルオロ-エチル)アミノ]-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル}尿素	
342	1-[(1S)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]-3-{3-[(2,2,2-トリフルオロ-エチル)アミノ]-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル}尿素	10
343	1-[(1R)-1-(4-クロロフェニル)エチル]-3-[3-(メチル-アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル]尿素	
344	1-[(1R)-1-ピリジン-2-イルプロピル]-3-(3-ピロリジン-1-イル-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル)尿素	
345	1-[(1S)-1-ピリジン-2-イルプロピル]-3-(3-ピロリジン-1-イル-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル)尿素	
346	1-[3-(シクロブチル-アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル]-3-[(1S)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]尿素	20
347	N,N-ジメチル-N <sup>2</sup> -[6-({[(1R)-1-フェニルエチル]カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-3-イル]-グリシンアミド	
348	N,N-ジメチル-N <sup>3</sup> -[6-({[(1R)-1-フェニルエチル]-カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-3-イル]-β-アラニンアミド	
349	N-メチル-N-[6-({[(1R)-1-フェニル-エチル]カルバモイル}-アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-3-イル]-アセトアミド	30
350	N-エチル-N-[6-({[(1R)-1-フェニル-エチル]カルバモイル}-アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-3-イル]-アセトアミド	
351	1-[3-(tert-ブチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル]-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	
352	1-(3-アミノ-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル)-3-[(1S)-2-(ジフルオロメトキシ)-1-フェニルエチル]尿素	
353	1-[(1S)-2-(ジフルオロメトキシ)-1-フェニルエチル]-3-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル]尿素	40
354	1-(3-{{[(1S)-2,2-ジフルオロ-1-メチル-エチル]アミノ}}-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル)-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	
355	1-(3-{{[(1R)-2,2-ジフルオロ-1-メチル-エチル]アミノ}}-1H-	

	ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-6-イル)-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	
356	1-{3-[(1-メチルシクロブチル)アミノ]-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-6-イル}-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	
357	1-(3-アミノ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-6-イル)-3-[(1S)-2-(メチルスルファニル)-1-フェニルエチル]尿素	
358	1-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-6-イル]-3-[(1S)-2-(メチルスルファニル)-1-フェニルエチル]尿素	10
359	1-[(1R)-1-フェニルエチル]-3-[3-(テトラヒドロチオフェン-3-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-6-イル]尿素	
360	1-{3-[(1-オキシドテトラヒドロチオフェン-3-イル)アミノ]-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-6-イル}-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	
361	1-{3-[(2-メトキシ-1, 1-ジメチルエチル)-アミノ]-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-6-イル}-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	
362	1-(3-アミノ-7-フルオロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-6-イル)-3-[(1S)-2-(ジフルオロメキシ)-1-フェニルエチル]尿素	20
363	1-(3-アミノ-7-クロロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-6-イル)-3-[(1S)-2-(ジフルオロメキシ)-1-フェニルエチル]尿素	
364	N-[6-({[(1S)-2-(ジフルオロメキシ)-1-フェニルエチル]-カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル]-アセトアミド	
365	1-[3-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-6-イル]-3-[(1S, 2R)-1-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシプロピル]尿素	30
366	1-[3-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-6-イル]-3-[(1S)-2-ヒドロキシ-2-メチル-1-フェニルプロピル]尿素	
367	1-[3-(3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-6-イル]-3-[(1S)-2-ヒドロキシ-2-メチル-1-フェニルプロピル]尿素	
368	1-(8-オキソ-2, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7-オキサ-1, 2, 5, 9-テトラアザベンゾ[cd]アズレン-4-イル)-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	40
369	1-((1S, 2R)-2-ヒドロキシ-1-フェニルプロピル)-3-(3-(モルホリノ-D8)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-6-イル)尿素	
370	1-[(1S)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]-3-{3-[(1-メチル-1	

	H-ピラゾール-4-イル)-アミノ]-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-6-イル}尿素	
371	1-{3-[(2-メトキシ-エチル)アミノ]-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-6-イル}-3-[(1S)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]尿素	
372	1-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-メトキシエチル]-3-{3-[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-アミノ]-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-6-イル}尿素	
373	1-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-メトキシエチル]-3-{3-[(2-メトキシ-エチル)アミノ]-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-6-イル}尿素	10
374	1-[(1R)-1-(4-フルオロフェニル)エチル]-3-{3-[(2-メトキシ-エチル)アミノ]-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-6-イル}尿素	
375	1-(3-アミノ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-6-イル)-3-[(1S)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル]尿素	
376	1-[(1R)-1-(4-フルオロフェニル)エチル]-3-[3-(4-メチル-オクタヒドロ-2H-4, 7-エポキシイソインドール-2-イル)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-6-イル]尿素	20
377	1-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル]-3-[3-(4-メチルオクタヒドロ-2H-4, 7-エポキシイソインドール-2-イル)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-6-イル]尿素	
378	1-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-メトキシエチル]-3-[3-(フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-6-イル]尿素	
379	1-[3-(フェニル-アミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-6-イル]-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	30
380	1-[(1S)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]-3-[3-(フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-6-イル]尿素	
381	1-{3-[(6-シアノピリジン-3-イル)アミノ]-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-6-イル}-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	
382	1-{3-[(6-フルオロピリジン-3-イル)アミノ]-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-6-イル}-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	
383	1-{3-[(2-シアノフェニル)アミノ]-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-6-イル}-3-[(1S)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]尿素	40
384	1-{3-[(2-フルオロフェニル)アミノ]-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-6-イル}-3-[(1S)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]尿素	
385	メチル[6-({[(S)-(1-ヒドロキシシクロブチル)(フェニル)-メチル]カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-3-イル]-カー	

	バメート	
386	メチル[6-({[(S)-(4-フルオロフェニル)(1-ヒドロキシシクロブチル)メチル]カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-3-イル]-カーバメート	
387	1-[3-(6,7-ジヒドロ[1,3]-チアゾロ[5,4-c]-ピリジン-5(4H)-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-1-フェニルプロピル]尿素	
388	1-[3-(6,7-ジヒドロ[1,3]-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-5(4H)-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル]-3-[(1S,2S)-2-ヒドロキシ-1-フェニルプロピル]尿素	10
389	メチル[6-({[(1S)-2-ヒドロキシ-2-メチル-1-フェニルプロピル]カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-3-イル]-カーバメート	
390	メチル[6-({[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]-カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]-カーバメート	20
391	1-[(1R)-1-(4-フルオロフェニル)エチル]-3-(2'-メチル-2',4',6',7'-テトラヒドロ-1H-3,5'-ビピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル)尿素	
392	メチル[6-({[(3,4-ジクロロフェニル)(1,3-オキサゾール-5-イル)-メチル]カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-3-イル]-カーバメート	
393	1-[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-1-フェニルプロピル]-3-(2'-メチル-2',4',6',7'-テトラヒドロ-1H-3,5'-ビピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル)尿素	30
394	メチル[6-({[(4R,5S)-4-ヒドロキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1-ベンゾオキセピン-5-イル]-カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]-カーバメート	
395	N-[6-({[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-3-イル]-アセトアミド	
396	3,3-ジフルオロ-N-[6-({[(4R,5S)-4-ヒドロキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1-ベンゾオキセピン-5-イル]-カルバモイル}-アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-3-イル]-アゼチジン-1-カルボキサミド	40
397	3,3-ジフルオロ-N-(6-{{[(5R)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1-ベン	



	ゾオキセピン-5-イル-カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル)-アゼチジン-1-カルボキサミド	
398	1-メチルエチル[6-({[(1R)-1-(4-フルオロフェニル)エチル]カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル]-カーバメート	
399	テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル[6-({[(1R)-1-(4-フルオロフェニル)エチル]カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル]-カーバメート	10
400	テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル[6-({[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル]-カーバメート	
401	テトラヒドロフラン-3-イル[6-({[(1R)-1-(4-フルオロフェニル)エチル]カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル]-カーバメート	
402	テトラヒドロフラン-3-イル[6-({[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル]-カーバメート	20
403	1-メチルエチル[6-({[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル]-カーバメート	
404	2-ヒドロキシエチル[6-({[(1R)-1-(4-フルオロフェニル)エチル]カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル]-カーバメート	
405	2, 2-ジフルオロエチル[6-({[(1R)-1-(4-フルオロフェニル)エチル]カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル]-カーバメート	30
406	2, 2-ジフルオロエチル[6-({[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル]-カーバメート	
407	1-[(1R)-1-フェニルエチル]-3-{3-[(2, 2, 2-トリフルオロ-1-メチルエチル)アミノ]-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-6-イル}尿素	
408	1-[3-(2-オキソピロリジン-1-イル)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-6-イル]-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	40
409	1-[3-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-6-イル]-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	
410	1-[3-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-	

	ピリジン-6-イル]-3-[(1S)-2-メキシ-1-フェニルエチル]尿素	
411	1-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-[(1R,2R)-2-メキシ-シクロペンチル]尿素	
412	N,N-ジエチル-2-([3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル]-カルバモイル)アミノ)-2-(4-フルオロフェニル)アセトアミド	
413	1-[3-(4-メキシペリジン-1-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル]-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	10
414	2-([3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル]-カルバモイル)アミノ)-2-(4-フルオロフェニル)-N,N-ジメチルアセトアミド	
415	1-[(1S)-2-メキシ-1-フェニルエチル]-3-[3-(4-メキシペリジン-1-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]尿素	
416	1-(3-アミノ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-[(1R,2R)-2-メキシ-シクロペンチル]尿素	20
417	1-[(1S)-2-メキシ-1-フェニルエチル]-3-{3-[(2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエチル)アミノ]-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル}尿素	20
418	1-[(1R)-1-フェニルエチル]-3-{3-[(2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエチル)アミノ]-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル}尿素	
419	1-[(1R)-1-フェニルエチル]-3-{3-[(2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエチル)アミノ]-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル}尿素	
420	1-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-[(1S)-2-ヒドロキシ-2-メチル-1-フェニルプロピル]尿素	30
421	1-[(1S)-2-メキシ-1-フェニルエチル]-3-{3-[(2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエチル)アミノ]-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル}尿素	
422	1-[(1S)-2-メキシ-1-フェニルエチル]-3-{3-[(2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエチル)アミノ]-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル}尿素	
423	1-[3-(4-シアノペリジン-1-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル]-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	40
424	1-[3-(4-ヒドロキシ-4-メチルペリジン-1-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル]-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	
425	1-(3-アミノ-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル)-3-[(1S)-2-ヒドロキシ-2-メチル-1-フェニルプロピル]尿素	

426	1-[(1S)-2-(ジフルオロメキシ)-1-フェニルエチル]-3-[3-(4-メキシ-ピペリジン-1-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル]尿素	
427	1-{3-[4-(メチルスルファニル)ピペリジン-1-イル]-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル}-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	
428	1-[(1S)-2-(ジフルオロメキシ)-1-フェニルエチル]-3-{3-[(2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエチル)-アミノ]-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル}尿素	10
429	1-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-[1-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]尿素	
430	1-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-[1-(4-フルオロフェニル)-2-メキシ-2-メチルプロピル]尿素	
431	1-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-[(1S)-2-メキシ-2-メチル-1-フェニルプロピル]尿素	
432	1-{3-[(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル}-3-[1-(4-フルオロフェニル)-2-メキシ-2-メチルプロピル]尿素	20
433	1-[(1S)-2-ヒドロキシ-2-メチル-1-フェニルプロピル]-3-(3-モルホリン-4-イル-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル)尿素	
434	1-[(1S)-2-ヒドロキシ-2-メチル-1-フェニルプロピル]-3-{3-[(2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエチル)-アミノ]-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル}尿素	
435	1-{3-[(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル}-3-[1-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]尿素	30
436	1-{3-[(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル}-3-[(1S)-2-ヒドロキシ-2-メチル-1-フェニルプロピル]尿素	
437	1-[(1S)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル]-3-(3-モルホリン-4-イル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)尿素	
438	1-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]-3-(3-モルホリン-4-イル-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル)尿素	40
439	1-[(1S)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル]-3-[3-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]-オクタ-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル]尿素	

440	1-[(1S)-2-(ジフルオロメトキシ)-1-フェニルエチル]-3-(3-モルホリン-4-イル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)尿素	
441	1-[(1S)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]-3-[3-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]-オクタ-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル]尿素	
442	1-[(1S)-2-ヒドロキシ-2-メチル-1-フェニルプロピル]-3-[3-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]-オクタ-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル]尿素	10
443	1-(3-アミノ-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル)-3-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]尿素	
444	1-(3-アミノ-4-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル)-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	
445	1-[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-1-フェニルプロピル]-3-(3-モルホリン-4-イル-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル)尿素	
446	1-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]-3-[3-(2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]尿素	20
447	1-[(1S)-2-ヒドロキシ-2-メチル-1-フェニルプロピル]-3-[3-(2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]-ヘプタ-5-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル]尿素	
448	1-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]尿素	
449	1-[3-(2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]-ヘプタ-5-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル]-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	30
450	1-[(1S)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル]-3-[3-(2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]-ヘプタ-5-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル]尿素	
451	1-[(1S)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]-3-[3-(2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]-ヘプタ-5-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル]尿素	40
452	1-(3-アミノ-4-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル)-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	
453	1-[3-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]-オクタ-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル]-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	

	ル]尿素
454	1-[4-クロロ-3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素
455	1-[(1S)-2-ヒドロキシ-1-フェニルプロピル]-3-(3-モルホリン-4-イル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)尿素
456	1-[(1S)-2-ヒドロキシ-1-フェニルプロピル]-3-(3-モルホリン-4-イル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)尿素
457	(3aR, 6aS)-N-(6-(3-((S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-ウレイド)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-3-イル)-テトラヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピロール-5(3H)-カルボキサミド
458	(3aR, 6aS)-N-(6-(3-((R)-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ウレイド)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-テトラヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピロール-5(3H)-カルボキサミド

10

## 【請求項 16】

以下の化合物群から選択される請求項 15 に記載の化合物。

20

【表 2】

2	(R)-1-(3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素	
5	1-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-[(1R)-1-(4-フルオロフェニル)エチル]尿素	
27	1-[(1S)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]-3-[3-(3-メチルモルホリン-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]尿素	
28	1-[(1S)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]-3-(3-ピロリジン-1-イル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)尿素	10
29	1-[(1R)-1-フェニルエチル]-3-(3-ピロリジン-1-イル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)尿素	
30	1-[(1S)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]-3-(3-モルホリン-4-イル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)尿素	
31	1-[(1R)-1-(4-フルオロフェニル)エチル]-3-(3-モルホリン-4-イル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)尿素	
32	1-(3-モルホリン-4-イル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	20
33	1-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-[(1S)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]尿素	
34	1-[(1S)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]-3-{3-[(1-メチルエチル)アミノ]-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル}尿素	
35	1-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-[(1R)-1-(4-フルオロフェニル)-2-メトキシエチル]尿素	
39	1-[(1S)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]-3-{3-[(2R)-2-メチルモルホリン-4-イル]-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル}尿素	30
40	1-[(1S)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]-3-{3-[(2S)-2-メチルモルホリン-4-イル]-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル}尿素	
42	1-[(3S,4R)-1-メチル-4-フェニルピロリジン-3-イル]-3-(3-モルホリン-4-イル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)尿素	
43	(S)-1-(3-アミノ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(2-メトキシ-1-フェニルエチル)尿素	
46	1-(3-アミノ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	40
47	(R)-N-(6-(3-(1-フェニルエチル)ウレイド)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)アセトアミド	

48	N-[6-({[(1S)-2-メキシ-1-フェニルエチル]カルバモイル}-アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]アセトアミド	
49	N-[6-({[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-メキシエチル]カルバモイル}-アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]アセトアミド	
68	1-[3-アミノ-4-(ヒドロキシメチル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル]-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	
69	1-[3-アミノ-4-(メキシメチル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル]-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	10
70	1-[3-(エチルアミノ)-4-(ヒドロキシメチル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル]-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	
109	1-[4-(ヒドロキシメチル)-3-モルホリン-4-イル-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル]-3-[(1S)-2-ヒドロキシ-2-メチル-1-フェニルプロピル]尿素	
110	1-(3-アゼチジン-1-イル-4-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル)-3-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]尿素	20
113	(R)-1-(3-((エチル-D5)アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素	
114	(S)-1-(3-((エチル-D5)アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(2-メキシ-1-フェニルエチル)尿素	
115	(R)-N-(6-(3-(1-フェニルエチル)ウレイド)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)(アセトアミド-D3)	
123	1-[3-(6,7-ジヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-5(4H)-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	30
124	1-[3-(6,7-ジヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-5(4H)-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-[(1S)-2-ヒドロキシ-2-メチル-1-フェニルプロピル]尿素	
125	1-[3-(6,7-ジヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-5(4H)-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]尿素	
126	1-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]-3-(2'-メチル-2',4',6',7'-テトラヒドロ-1H-3,5'-ビピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)尿素	40
127	1-[3-(6,7-ジヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]-ピリジン-5(4H)-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-[(1S)-2-メキシ-1-フェニルエチル]尿素	

129	3, 3-ジフルオロ-N-[6-({[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]-カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル]-アゼチジン-1-カルボキサミド	
130	N-[6-({[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]-カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル]-アゼチジン-1-カルボキサミド	
220	メチル[6-({[(1R)-1-フェニルエチル]-カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル]-カーバメート	10
221	2-メトキシエチル[6-({[(1R)-1-フェニル-エチル]カルバモイル}-アミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-3-イル]-カーバメート	
222	フェニル[6-({[(1R)-1-フェニルエチル]-カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル]-カーバメート	
229	メチル[6-({[(1S)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]-カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル]-カーバメート	
272	1-(3-アミノ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-6-イル)-3-[(1R)-1-(3-クロロフェニル)エチル]尿素	20
273	1-(3-アミノ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-6-イル)-3-[(1R)-1-(4-クロロフェニル)プロピル]尿素	
287	メチル[6-({[(1R)-1-(3-クロロフェニル)-エチル]カルバモイル}-アミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-3-イル]-カーバメート	
288	メチル[6-({[(1S)-2-(ジフルオロ-メトキシ)-1-フェニルエチル]-カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル]-カーバメート	
289	メチル[6-({[(S)-(1-ヒドロキシシクロペンチル)(フェニル)-メチル]カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-3-イル]-カーバメート	30
366	1-[3-(4, 4-ジフルオロペリジン-1-イル)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-6-イル]-3-[(1S)-2-ヒドロキシ-2-メチル-1-フェニルプロピル]尿素	
367	1-[3-(3, 3-ジフルオロ-アゼチジン-1-イル)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-6-イル]-3-[(1S)-2-ヒドロキシ-2-メチル-1-フェニルプロピル]尿素	40
385	メチル[6-({[(S)-(1-ヒドロキシシクロブチル)(フェニル)-メチル]カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-3-イル]-カーバメート	
386	メチル[6-({[(S)-(4-フルオロフェニル)(1-ヒドロキシシクロブチル)メチル]カ	



	ルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-3-イル]-カーバメート
389	メチル[6-({[(1S)-2-ヒドロキシ-2-メチル-1-フェニルプロピル]カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-3-イル]-カーバメート
390	メチル[6-({[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]-カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル]-カーバメート

10

## 【請求項 17】

請求項 1 又は請求項 15 に記載の化合物および医薬として許容される担体を含む医薬組成物。

## 【請求項 18】

有効量の少なくとも一つの請求項 1 又は請求項 15 に記載の化合物を含む、癌の治療用の医薬組成物。

## 【請求項 19】

前記癌が結腸直腸癌またはメラノーマである請求項 18 に記載の医薬組成物。

20

## 【請求項 20】

有効量の少なくとも一つの化学療法剤と組み合わせて有効量の少なくとも一つの請求項 1 又は請求項 15 に記載の化合物を含む、癌の治療用の医薬組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【背景技術】

## 【0001】

腫瘍の増殖、進行および転移に關与するプロセスには、癌細胞内で活性化されるシグナル伝達経路が介在する。ERK経路は、erbBファミリー、PDGF、FGF、およびVEGF受容体チロシンキナーゼなどの、リガンド結合細胞表面チロシンキナーゼ受容体からの細胞外シグナルを中継することにより、哺乳類細胞増殖の調節において中心的役割を果たす。ERK経路の活性化は、Rasの活性化で始まるリン酸化事象のカスケードを介して行われる。Rasの活性化は、セリン-スレオニンキナーゼであるRafの動員および活性化をもたらす。活性化されたRafは、次に、MEK1/2をリン酸化および活性化し、これは次にERK1/2をリン酸化および活性化する。ERK1/2は、活性化されると、細胞骨格変化および転写活性化などの多数の細胞事象に關与するいくつかの下流の標的をリン酸化する。ERK/MAPK経路は、細胞増殖に最も重要なものの一つであり、またERK/MAPK経路は、多くの腫瘍において活性化されることが非常に多いと考えられている。ERK1/2の上流にあるRas遺伝子は、結腸直腸、黒色腫、乳房および膵臓の腫瘍などのいくつかの癌において突然変異されている。高いRas活性は、多くのヒト腫瘍において、高いERK活性を伴う。さらに、Rafファミリーのセリン-スレオニンキナーゼであるBRAFの突然変異は、キナーゼ活性の増大に關連している。BRAFにおける突然変異は、黒色腫(60%)、甲状腺癌(40%を超える)および結腸直腸癌において確認されている。これらの所見は、ERK1/2シグナリング経路が、広いスペクトルのヒト腫瘍での抗癌療法において魅力的な経路であることを示している。

30

40

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0002】

従って、例えば、黒色腫、膵臓癌、甲状腺癌、結腸直腸癌、肺癌、乳癌および卵巣癌などの広いスペクトルの癌の治療に有用であると考えられるERK活性(ERK2活性)を阻害する低分子(すなわち、化合物)は、当業界において優れた寄与をもたらすものと考

50

えられる。そのような寄与が、本発明により提供される。

【課題を解決するための手段】

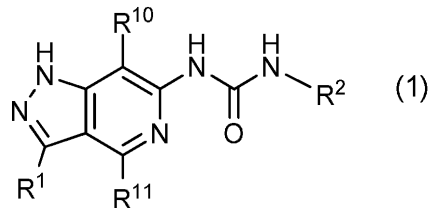
【0003】

本発明は、ERK2の活性を阻害する化合物を提供する。

【0004】

従って本発明は、ERK阻害剤（すなわち、ERK2阻害剤）である化合物であって、前記化合物が下記式（1）のものである化合物またはその医薬として許容される塩、エステル、溶媒和物もしくはプロドラッグを提供する。

【化1】



10

【0005】

式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{10}$  および  $R^{11}$  は下記で定義される。

【0006】

本発明は、(1)式(1)の化合物；(2)純粋型もしくは単離型での式(1)の化合物；(3)式(1)の化合物の医薬として許容される塩；(4)式(1)の化合物の溶媒和物；(5)水素のうち1個から全てが重水素である式(1)の化合物；(6)少なくとも1個のHが重水素である式(1)の化合物；(7)1から5個のHが重水素である式(1)の化合物；(8)1から2個のHが重水素である式(1)の化合物；および(9)1個のHが重水素である式(1)の化合物を提供する。

20

【0007】

本発明は、実施例1から458の最終化合物を提供する。

【0008】

本発明はまた、実施例1から60の最終化合物を提供する。

【0009】

本発明はまた、実施例61から458の最終化合物を提供する。

30

【0010】

本発明はまた、有効量の少なくとも一つ（例えば、一つ）の式(1)の化合物および医薬として許容される担体を含む医薬組成物を提供する。本発明はまた、有効量の少なくとも一つ（例えば、一つ）の式(1)の化合物および有効量の少なくとも一つ（例えば、一つ）の他の医薬有効成分（例えば、化学療法剤など）および医薬として許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

【0011】

本発明はまた、処置を必要とする患者でのERKを阻害する（すなわち、ERK2の活性を阻害する）方法であって、有効量の少なくとも一つ（例えば、一つ）の式(1)の化合物を前記患者に投与することを含む方法を提供する。

40

【0012】

本発明はまた、処置を必要とする患者での癌の治療方法であって、有効量の少なくとも一つ（例えば、一つ）の式(1)の化合物を前記患者に投与することを含む方法を提供する。本発明はまた、処置を必要とする患者での癌の治療方法であって、有効量の少なくとも一つの化学療法剤と組み合わせて有効量の少なくとも一つ（例えば、一つ）の式(1)の化合物を前記患者に投与することを含む方法を提供する。本発明の方法は、少なくとも一つ（例えば、一つ）の本発明の化合物および医薬として許容される担体を含む医薬組成物を投与することを含む。本発明はまた、癌が結腸直腸癌である上記いずれかの癌治療方法を提供する。本発明はまた、癌がメラノーマである上記いずれかの癌治療方法を提供する。

50

## 【 0 0 1 3 】

本明細書に記載の癌の治療方法は、有効量の放射線の投与を含むものであっても良い（すなわち、本明細書に記載の癌の治療方法は、放射線療法の実施を含んでも良い。）。

## 【 発明を実施するための形態 】

## 【 0 0 1 4 】

本明細書で確認される全ての特許、刊行物および係属中の特許出願は、参照によって本明細書に組み込まれる。

## 【 0 0 1 5 】

本明細書で記載される場合、別断の断りがない限り、指定の期間内の薬剤または化合物の使用は、治療サイクル当たりのものである。例えば、1日1回は、治療サイクルの各日の1日当たり1回を意味し、週1回は、治療サイクル中の1週間当たり1回を意味する。

10

## 【 0 0 1 6 】

以下の略称は、別断の定義がない限り、次の意味を有する。すなわち、DCM = ジクロロメタン；DIBAL-H = 水素化アルミニウムジイソブチル；DIEA = ジイソプロピルエチルアミン；DMA = ジメチルアセトアミド；DMF = ジメチルホルムアミド；DMSO = ジメチルスルホキシド；EtOAc = 酢酸エチル；NBS = N-ブロモコハク酸イミド；RT = 室温；Selectfluor（登録商標）= 1-クロロメチル-4-フルオロ-1,4-ジアゾニアピシクロ[2.2.2]オクタンビス（テトラフルオロボレート）；SFC = 超臨界流体クロマトグラフィー；TEA = トリエチルアミン；TFA = トリフルオロ酢酸；THF = テトラヒドロフラン；TRCl = トリフェニルメタンクロライド；TRT = トリチルまたはトリフェニルメタン；MeOH = メタノール；Cy = シクロヘキシルである。

20

## 【 0 0 1 7 】

本明細書で使用される場合、別段の断りがない限り、以下の用語は示した意味を有する。

## 【 0 0 1 8 】

「組成物」という用語は、特定の成分を特定の量で含む製造物、ならびに直接もしくは間接に、指定の成分を指定の量で組み合わせることで得られる製造物を包含するものである。

## 【 0 0 1 9 】

「抗癌剤」という用語は、癌を治療するための薬剤（医薬品または医薬有効成分）を意味する。

30

## 【 0 0 2 0 】

「抗新生物剤」という用語は、癌を治療するための薬剤（医薬品または医薬有効成分）（すなわち、化学療法剤）を意味する。

## 【 0 0 2 1 】

「少なくとも一つ」という用語は、1以上を意味する。1例において、「少なくとも一つ」は、1から4、別の例では1から3、別の例では1から2、別の例では1を意味する。本発明の化合物の数に関して「少なくとも一つ」の意味は、化学療法剤の数に関する意味とは独立である。

40

## 【 0 0 2 2 】

「化学療法剤」という用語は、癌を治療するための薬剤（医薬品または医薬有効成分）（すなわち、抗新生物剤）を意味する。

## 【 0 0 2 3 】

抗新生物剤に関連して「化合物」という用語は、抗体である薬剤を含む。

## 【 0 0 2 4 】

「連続的に」という用語は、一方が他方に続くことを意味する。

## 【 0 0 2 5 】

「有効量」という用語は、「治療上有効量」を意味する。「治療上有効量」という用語は、研究者、獣医、医師その他の臨床関係者が求めている組織、系、動物もしくはヒトで

50

の生理的もしくは医学的応答を誘発する活性化合物もしくは医薬の量を意味する。従って、例えば、本明細書に記載の癌の治療法では、「有効量」（または「治療上有効量」）は、結果として（a）癌によって引き起こされる1以上の症状の低減、緩和または消失、（b）腫瘍サイズの低下、（c）腫瘍の除去、および/または（d）腫瘍の長期疾患安定化（増殖停止）をもたらす化合物（もしくは薬剤）または放射線の量を意味する。さらに、例えば、ERK阻害剤（すなわち、本発明の化合物）の有効量もしくは治療上有効量は、ERK（ERK2）活性およびリン酸化の低下をもたらす量である。ERK活性の低下は、リン酸化RSK1、2などの薬力学的マーカーを、当業界で公知の技術を用いて分析することによって求めることができる。

【0026】

「癌を治療する」または「癌の治療」という用語は、癌状態に冒された哺乳動物への投与を指し、癌細胞を殺すことで癌状態を緩和する効果を指し、癌の増殖および/または転移の阻害を生じる効果も指す。

【0027】

「1以上」という用語は、「少なくとも一つ」と同じ意味を有する。

【0028】

「患者」という用語は、哺乳動物（例えばヒト、好ましくはヒト）などの動物を意味する。

【0029】

順次という用語は、（1）本方法の一つの成分（（a）本発明の化合物、または（b）化学療法剤、シグナル伝達阻害剤および/または放射線療法）の投与とそれに続く他成分または複数の他成分の投与を表す。一つの成分の投与後、次の成分を第1の成分の実質的に直後に投与することができ、または次の成分を、第1の成分後の有効期間の後に投与することができる。有効期間とは、第1の成分の投与から最大の利益を実現するために与えられる時間量である。

【0030】

「溶媒和物」という用語は、本発明の化合物と、1以上の溶媒分子との物理的会合を意味する。この物理的会合には、水素結合などの多様な程度のイオン結合および共有結合が関与する。場合によっては、溶媒和物は、例えば、1以上の溶媒分子が結晶性固体の結晶格子中に組み込まれている場合は、単離し得るものである。「溶媒和物」は、液相溶媒和物および単離可能な溶媒和物の両方を包含する。好適な溶媒和物の例には、エタノール、メタノールなどがあるが、これらに限定されるものではない。「水和物」は、溶媒分子がH<sub>2</sub>Oである溶媒和物である。

【0031】

例えば二つの縮合した環に関する「縮合」という用語は、二つの環が2個の原子を共有することを意味する。

【0032】

環を説明するのに用いられる「単環式」という用語は、その環が単一の環（すなわち、その環は縮合環ではない）であることを意味する。従って、例えば、「単環式ヘテロアリアル環」は、単一のヘテロアリアル環を意味する。架橋単環式環は、寒中の2個の原子が架橋によって連結されている単環式環を意味する。従って、例えば、「架橋単環式複素環アルキル環」は、環中の2個の原子が架橋によって連結されている単環式複素環アルキル環を意味する。

【0033】

本発明の化合物に関して「投与」およびその変形形態（例えば、化合物を「投与する」という用語は、処置を必要とする動物の系に、その化合物またはその化合物のプロドラッグを導入することを意味する。本発明の化合物またはそのプロドラッグが1以上の他の活性薬剤（例えば、細胞毒性薬など）と組み合わせて提供される場合、「投与」およびその変形形態はそれぞれ、当該化合物またはそのプロドラッグと他薬剤の同時または順次導入を含むものと理解される。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 3 4 】

本明細書で使用される場合、別段の断りがない限り、以下の用語は、示した意味を有し、そして別段の断りがない限り、各用語（例えば、部分または置換基）の定義は、その用語が個別に、または別の用語の成分として使用される場合に適用される（例えば、ヘテロアリーの定義は、ヘテロアリールについても、-アルキルヘテロアリールなどのヘテロアリール部分についても同じである。）。

## 【 0 0 3 5 】

「アルコキシ」という用語は、アルキル基が下記のように定義されるアルキル-O-基（すなわち、親部分への結合が、エーテル酸素を介したものである。）を意味する。好適なアルコキシ基の例には、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシおよびヘプトキシなどがあるが、これらに限定されるものではない。

10

## 【 0 0 3 6 】

「アルキル」という用語（アルコキシなどの他の部分のアルキル部分を含む）は、直鎖または分枝鎖であることができる脂肪族炭化水素基（鎖）を意味し、当該基は、約1から約20個の炭素原子を鎖中に含む。1例において前記アルキル基は、約1から約12個の炭素原子を鎖中に含み、別の例では鎖中に約1から約6個の炭素原子、別の例では鎖中に1から約4個の炭素原子、別の例では鎖中に1から約2個の炭素原子を含む。分岐アルキルは、メチル、エチル、またはプロピルなどの1以上の低級アルキル基が、直鎖アルキル鎖に結合していることを意味する。「低級アルキル」は、約1から約6個の炭素原子を鎖中に含む基を意味し、かつ前記鎖は、直鎖または分枝鎖であることができる。

20

## 【 0 0 3 7 】

-アルキルシクロアルキル（またはシクロアルキルアルキル-）という用語は、上記で定義のアルキルに結合した下記で定義のシクロアルキルであって、前記シクロアルキル部分が前記アルキル基を介して分子の残りの部分に結合しているものを意味する。

## 【 0 0 3 8 】

「アルキレン」という用語（他の部分のアルキレン部分を含む）は、少なくとも1個の-(CH<sub>2</sub>)-基を含む鎖を意味する。アルキレン鎖の例には、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>-および-(CH<sub>2</sub>)-などがあるが、これらに限定されるものではない。

## 【 0 0 3 9 】

「アミノ」という用語は、-NH<sub>2</sub>基を意味する。

30

## 【 0 0 4 0 】

「アリール」という用語（他の部分のアリール部分を含み、「アル(ar)」と略される場合がある）は、約6から約14個の炭素原子、好ましくは約6から約10個の炭素原子を含む単環式または多環式の芳香環系を意味する。好適なアリール基の例には、フェニルおよびナフチルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

## 【 0 0 4 1 】

「シクロアルキル」という用語は、約3から約7個または約3から約6個、好ましくは約3から約6個の炭素原子を含む単環式または多環式の非芳香環系を意味する。好適な単環式シクロアルキルの例には、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどがあるが、これらに限定されるものではない。好適な多環式シクロアルキルの例には、1-デカリン、ノルボルニル、アダマンチルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

40

## 【 0 0 4 2 】

「ハロ」という用語は、フルオロ、クロロ、プロモまたはヨード基を意味する。好ましいハロはフルオロ、クロロまたはプロモであり、より好ましいものは、フルオロおよびクロロである。

## 【 0 0 4 3 】

「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素を意味する。好ましいハロゲンは、フッ素、塩素、および臭素である。

50

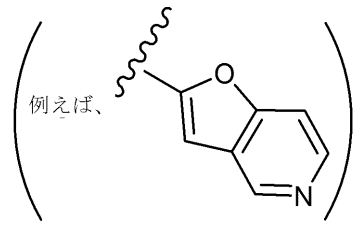
## 【 0 0 4 4 】

「ヘテロアリール」という用語は、約 5 から約 14 個の環原子、好ましくは約 5 から約 10 個の環原子を含む単環式または多環式芳香環系（例えば、縮合環系）であって、1 以上の環原子が、炭素以外の元素、例えば単独または組合せでの窒素、酸素または硫黄であるものを意味する。好ましいヘテロアリールは、約 5 から約 6 個の環原子を含む。語根名ヘテロアリールの前の接頭語アザ、オキサまたはチアは、それぞれ少なくとも 1 個の窒素、酸素または硫黄原子が環原子として存在することを意味する。ヘテロアリールの窒素原子は、相当する N - オキサイドへ酸化されていても良い。ヘテロアリール多環式環系には、互いに縮合した 2 個の環（すなわち、両方の環に共通の 2 個の原子がある。）が含まれる。ヘテロアリール多環式環系の例には、縮合ヘテロアリールアリール環（すなわち、アリール環に縮合したヘテロアリール環）および縮合ヘテロアリールヘテロアリール環（すなわち、ヘテロアリール環に縮合したヘテロアリール環）などがある。好適なヘテロアリールの例には、ピリジル、ピラジニル、フラニル、チエニル、ピリミジニル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、フラザニル、ピロリル、ピラゾリル、トリアゾリル、1, 2, 4 - チアジアゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、キノキサリニル、フタラジニル、イミダゾ [ 1, 2 - a ] ピリジニル、イミダゾ [ 2, 1 - b ] チアゾリル、ベンゾフラザニル、インドリル、アザインドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾピラゾリル、キノリニル、イミダゾリル、チエノピリジニル、キナゾリニル、チエノピリミジニル、ピロロピリジニル、イミダゾピリジニル、イソキノリニル、ベンゾアザインドリル、1, 2, 4 - トリアジニル、ベンゾチアゾリル、フロピリジン

10

20

## 【 化 2 】



## 【 0 0 4 5 】

などがあるが、これらに限定されるものではない。

30

## 【 0 0 4 6 】

「ヘテロアリールアルキル - 」という用語（またはヘテロアラキル - または - アルキルヘテロアリール）は、アルキル - 基（上記で定義）に結合したヘテロアリール - 基（上記で定義）であって、前記ヘテロアリール基が前記アルキル基を介して分子の残りの部分に結合したものを意味する。好ましいヘテロアリールアルキルは、低級アルキル基であるアルキル基を含む。好適なヘテロアラキル基の例には、ピリジル - CH<sub>2</sub> - 、ピリミジニル - CH<sub>2</sub> - 、イミダゾリル - CH<sub>2</sub> - 、ピラジニル - CH<sub>2</sub> - およびチアゾリル - CH<sub>2</sub> - などがあるが、これらに限定されるものではない。

## 【 0 0 4 7 】

「複素環アルキル」という用語（または「複素環」）は、約 3 から約 10 個の環原子、好ましくは約 5 から約 10 個の環原子、1 例では 4 から 6 個の環原子を含む飽和単環式または多環式非芳香環系であって、環系における 1 以上の原子が、炭素以外の元素、例えば単独または組合せでの窒素、酸素または硫黄であるものを意味する。その環系には、隣接する酸素および/または硫黄原子は存在しない。好ましい複素環は、約 5 から約 6 個の環原子を含有する。語根名複素環の前の接頭語アザ、オキサまたはチアは、それぞれ少なくとも 1 個の窒素、酸素または硫黄原子が環原子として存在することを意味する。複素環の窒素または硫黄原子は、酸化されて相当する N - オキサイド、S - オキサイドまたは S, S - ジオキサイドとなっても良い。好適な単環式複素環の例には、ピペリジル、ピロリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チアゾリジニル、1, 3 -

40

50

ジオキサニル、1,4-ジオキサニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロチオピラニルなどがあるが、これらに限定されるものではない。本発明の複素環アルキル環は「架橋複素環アルキル環」であることができる。「架橋複素環アルキル」（または「架橋複素環」という用語は、環中の2個の炭素原子を架橋するアルキレン鎖（通常は、アルキレン鎖が結合している環中の原子は数えずに1個もしくは2個の炭素のアルキレン鎖）を有する上記で定義の複素環アルキル基を意味する。

【0048】

- 複素環アルキルアリアル（またはアリアル複素環アルキル-）という用語は、上記で定義のアリアルに結合した上記で定義の複素環アルキルであって、前記アリアル部分が前記複素環アルキル基を介して分子の残りの部分に結合しているものを意味する。

10

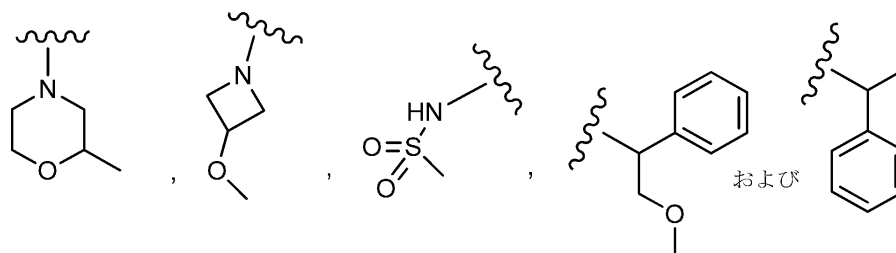
【0049】

本明細書における本文、図式、実施例、構造式および表中で価数が満足されない炭素原子もしくはヘテロ原子はいずれも、その価数を満足させるために水素原子または複数の水素原子を有するものと仮定される。これらの水素原子のうちのいずれか1以上は重水素であることができる。

【0050】

結合の末端に置換基を持たない結合を示した式がメチル基を表すことは、当業者には明らかであろう。従って、例えば、

【化3】

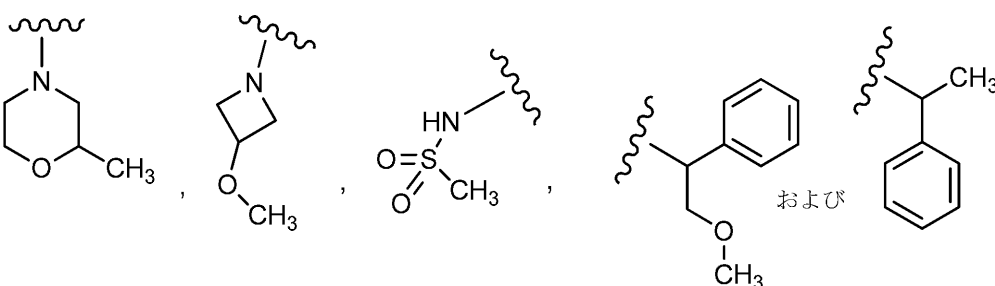


20

【0051】

が、それぞれ

【化4】



30

【0052】

と同じである。

40

【0053】

本発明の1以上の化合物はまた、溶媒和物として存在してもよく、または溶媒和物に変換しても良い。溶媒和物の製造は一般に公知である。従って、例えばM. Cairat et al, J. Pharmaceutical Sci., 93(3), 601-611 (2004)には、抗真菌剤フルコナゾールの溶媒和物の、酢酸エチル中での、ならびに水からの製造が記載されている。溶媒和物、半溶媒和物、水和物などの同様の製造法は、E. C. van Tonder et al, AAPS PharmSciTech., 5(1), article 12 (2004); およびA. L. Bingham et al, Chem. Commun., 603-604 (2001)によって記載されている。一般的な非限定的方法は、本発明の化合物を、所望の

50

量の所望の溶媒（有機溶媒もしくは水、またはそれらの混合物）中に、室温よりも高い温度で溶解すること、および結晶を形成するのに十分な速度で溶液を冷却することを含み、その結晶は、次に標準的な方法によって単離される。例えば、I . R . スペクトル分析などの分析技術は、溶媒和物（または水和物）としての、結晶中の溶媒（または水）の存在を示す。

【 0 0 5 4 】

「医薬組成物」という用語はまた、複数（例えば、2つ）の医薬活性剤、例えば、本発明の化合物、および本明細書に記載された別の薬剤のリストから選択される別の薬剤などを、任意の医薬として不活性な賦形剤とともに含むバルク組成物と、個々の用量単位との両方を包含するものである。バルク組成物および各個々の用量単位は、上記の「複数の医薬活性薬剤」の一定量を含むし得る。バルク組成物は、まだ個々の用量単位に成形されていない材料である。例示的な用量単位は、錠剤、カプセル、ピルなどの経口用量単位である。同様に、本発明の医薬組成物を投与することにより患者を治療する本明細書に記載の方法はまた、上記のバルク組成物および個々の用量単位を投与することを含むものである。

10

【 0 0 5 5 】

本発明の化合物は、不斉中心、キラル軸およびキラル面（E . L . Eliel and S . H . Wilen, Stereochemistry of Carbon Compounds, John Wiley & Sons, New York, 1994, pages 1119 - 1190 に記載のもの）を有することができ、ラセミ体、ラセミ混合物および個々のジアステレオマーとして得られ、光学異性体を含む全ての可能な異性体およびその混合物は本発明に包含される。さらに、本明細書に開示の化合物は、互変異体として存在することができ、一つの互変異体構造のみが描かれていたとしても、両方の互変異体が本発明の範囲に包含されるものである。さらに、例えば、当該化合物の全てのケト - エノール型およびイミン - エナミン型が本発明に含まれる。

20

【 0 0 5 6 】

例えば、下記の部分：

【化5】



30

【 0 0 5 7 】

などの互変異型は、本発明のある種の実施形態において等価であると考えられる。

【 0 0 5 8 】

従って、本発明の化合物（化合物の塩、溶媒和物およびプロドラッグ、ならびにプロドラッグの塩および溶媒和物を含む）の全ての立体異性体（例えば、幾何異性体、光学異性体など）、例えば、エナンチオマー型（これは、不斉炭素の非存在下でも存在し得る）、回轉異性体型、アトロプ異性体およびジアステレオマー型などの各種置換基上の不斉炭素に起因して存在し得るものなどは、本発明の範囲内であると考えられる。本発明の化合物の個々の立体異性体は、例えば、実質的に他の異性体を含まなくてもよく、あるいは、例えば、ラセミ体として、または他の全ての立体異性体もしくは他の選択された立体異性体と混合されていてもよい。本発明のキラル中心は、IUPAC 1974年推奨によって定義されているS配置またはR配置を有し得る。「塩」、「溶媒和物」、「プロドラッグ」などの用語の使用は、本発明化合物のエナンチオマー、立体異性体、回轉異性体、互変異性体、ラセミ体、またはプロドラッグの塩、溶媒和物およびプロドラッグに等しく適用されるものである。

40

【 0 0 5 9 】

ジアステレオマー混合物は、その物理化学的差異に基づいて、例えば、クロマトグラフ

50



イーおよび/または分別結晶などの当業者に公知の方法により、それらの個々のジアステレオマーに分離することができる。エナンチオマーは、好適な光学活性化合物（例えばキラルアルコールまたはモッシャー（Moshier）の酸塩化物などのキラル補助剤）との反応により、エナンチオマー混合物をジアステレオマー混合物に変換すること、ジアステレオマーを分離すること、および個々のジアステレオマーを相当する純粋なエナンチオマーに変換すること（例えば、加水分解すること）により分離することができる。また、式（I）の化合物の一部は、アトロプ異性体であることができ、本発明の一部と見なされる。エナンチオマーはまた、キラルHPLCカラムを用いることで分離することができる。

#### 【0060】

いずれかの構成要素において、いずれかの可変要素が複数回現れる場合、その出現ごとの定義は、すべての他の出現での定義から独立している。また、置換基および可変要素の組み合わせは、そのような組み合わせが安定な化合物を生じる場合にのみ可能である。置換基から環系中に引かれている線は、示された結合が置換可能な環原子のいずれかに結合していることができることを示している。その環系が二環式である場合、それは、その結合は二環部分のいずれかの環上のいずれか好適な原子に結合していることが可能なことを意図するものである。

#### 【0061】

当業者が本発明の化合物上の置換基および置換パターンを選択して、化学的に安定であって、容易に入手可能な原料から当業界で公知の技術ならびに下記に記載の方法によって容易に合成可能な化合物を提供できることは明らかである。置換基自体が複数の基で置換されている場合、安定な構造が得られる限りにおいて、それらの複数の基は同一炭素上にあっても異なる炭素上にあっても良いことは明らかである。さらに、「置換されていても良い」は、指定の基、遊離基または部分による適宜の置換を意味する。

#### 【0062】

当業者が、本発明の化合物に、1以上の炭素原子に代えて1以上のケイ素（Si）原子を組み込むことで、化学的に安定で、容易に入手可能な原料から当業界で公知の技術によって容易に合成可能な化合物を得ることができることは明らかである。炭素とケイ素は共有結合半径が異なることで、類縁のC-元素およびSi-元素結合と比較した場合に、結合距離および立体的配置に差を生じる。これらの相違は、炭素と比較した場合に、ケイ素含有化合物の大きさおよび形状にわずかな変化を生じる。大きさおよび形状の差が効力、溶解度、目指す活性の欠如、包装特性などにおける軽微もしくは大幅な変化に至る可能性があることは、当業者であれば理解するものと考えられる（Dias, J. O. et al. *Organometallics* (2006) 5: 1188 - 1198; Showell, G. A. et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (2006) 16: 2555 - 2558)。

#### 【0063】

本明細書においては、本発明の化合物のプロドラッグも想到される。本明細書で 사용되는場合の「プロドラッグ」という用語は、対象者に投与すると、代謝プロセスまたは化学プロセスによる化学変換を受けて、式（1）の化合物またはその塩および/または溶媒和物を生じる薬剤前駆体である化合物を指す。プロドラッグについての議論は、T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) 14 of the A.C.S. Symposium SeriesおよびBioreversible Carriers in Drug Design, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press (これらはいずれも、参照によって本明細書に組み込まれる。)にある。

#### 【0064】

本発明は、単離型および精製型での本発明の化合物も含む。

10

20

30

40

50

## 【0065】

式(1)の化合物ならびに式(1)の化合物の塩、溶媒和物およびプロドラッグの多形は、本発明に含まれるものである。

## 【0066】

本発明の化合物の医薬として許容される塩は、従来の化学的方法によって、塩基性もしくは酸性部分を含む本発明の化合物から合成することができる。一般に、塩基性化合物の塩は、イオン交換クロマトグラフィーによって、または好適な溶媒または溶媒の各種組み合わせ中、遊離塩基を化学量論量または過剰の所望の塩形成性無機もしくは有機酸と反応させることで製造される。同様に、酸性化合物の塩は、適切な無機もしくは有機塩基との反応によって形成される。

10

## 【0067】

従って、本発明の化合物の医薬として許容される塩には、塩基性の本発明の化合物を無機もしくは有機酸と反応させることで形成される本発明の化合物の従来の無毒性塩が含まれる。例えば、従来の無毒性塩には、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、消散などの無機酸から誘導される塩、ならびに酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモ酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンシルホン酸、メタンシルホン酸、エタンジシルホン酸、シュウ酸、イセチオン酸、トリフルオロ酢酸(TFA)などの有機酸から製造される塩などがある。

20

## 【0068】

本発明の化合物が酸性である場合、好適な「医薬として許容される塩」は、無機塩基および有機塩基などの医薬として許容される無毒性塩基から製造される塩を指す。無機塩基から誘導される塩には、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、第二マンガン塩、第一マンガン、カリウム、ナトリウム、亜鉛などがある。特に好ましいものは、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、カリウムおよびナトリウム塩である。医薬として許容される有機無毒性塩基から誘導される塩には、一級、二級および三級アミン、天然の置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、ならびに塩基性イオン交換樹脂、例えばアルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、N, N<sup>1</sup>-ジベンジルエチレン-ジアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラパミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン類、テオプロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンなどの塩などがある。

30

## 【0069】

上記の医薬として許容される塩および他の代表的な医薬として許容される塩の製造については、Berg et al., Pharmaceutical Salts, J. Pharm. Sci., 1977:66:1-19により詳細に記載されている。

40

## 【0070】

やはり留意すべき点として、生理的条件下では、カルボキシル基などの化合物中の脱プロトン化酸性部分がアニオン性である場合があり、その電荷が4級窒素原子などのプロトン化もしくはアルキル化塩基性部分に対して内部でバランスを取られている可能性があることから、本発明の化合物は分子内塩または両性イオンとなり得る。

## 【0071】

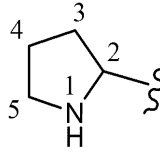
そのような酸および塩基塩はいずれも、本発明の範囲内の医薬として許容される塩であるものであり、全ての酸および塩基塩が、本発明に関しては相当する化合物の遊離型と等価であると考えられる。

## 【0072】

50

本発明のヘテロ原子含有環系においては、N、OまたはSに隣接する炭素原子にはヒドロキシル基がなく、かつ別のヘテロ原子に隣接する炭素上にはN基もS基もない。従って、例えば、環：

【化6】



【0073】

においては、2および5と印された炭素に直接結合した-OHはない。

【0074】

化合物に関する「精製された」、「精製型で」または「単離および精製型で」という用語は、合成プロセスもしくは天然の供給源から、またはそれらの組合せから単離された後の前記化合物の物理状態を指す。従って、化合物に関する「精製された」、「精製型で」または「単離および精製型で」という用語は、本明細書に記載されているか、当業者に公知の精製プロセスまたは複数のプロセスから、本明細書に記載されているか当業者に公知の標準的な分析技術によって特性決定する上で十分な純度で得られた後の前記化合物の物理状態を指す。

【0075】

化合物中の官能基が「保護された」と称される場合、このことは、化合物が反応に供された場合に、保護された部位で望ましくない副反応が起きないようにするため、その基が修飾形態にあることを意味する。好適な保護基は、当業者によって、そして例えばT. W. Greene et al, Protective Groups in Organic Synthesis (1991), Wiley, New Yorkなどの標準的な著作を参照することにより認識される。

【0076】

本発明はまた、1以上の原子が、自然界で通常見られる原子質量または質量数と異なる原子質量または質量数を有する原子によって置き換えられていること以外は、本明細書に列挙されたものと同一である、同位体標識された本発明の化合物も包含する。本発明の化合物に取込み得る同位体の例には、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素および塩素の同位体、例えばそれぞれ $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{36}\text{Cl}$ および $^{123}\text{I}$ などがある。

【0077】

ある種の同位体標識された式(1)の化合物(例えば、 $^3\text{H}$ および $^{14}\text{C}$ で標識されたもの)は、化合物および/または基質の、組織分布アッセイにおいて有用である。トリチウム化(すなわち、 $^3\text{H}$ )、および炭素-14(すなわち、 $^{14}\text{C}$ )同位体は、その製造の容易さおよび検出感度に関して、特に好ましい。ある種の同位体標識された式(1)の化合物は、医用画像撮影に関して有用であり得る。例えば、 $^{11}\text{C}$ または $^{18}\text{F}$ などの陽電子放出同位体で標識したものは、陽電子放射型断層撮影(PET)での利用に有用であることができ、 $^{123}\text{I}$ などの線放出同位体で標識したものは、単一光子放射型コンピュータ断層撮影(SPECT)での利用に有用であることができる。さらに、重水素(すなわち、 $^2\text{H}$ )などの、より重い同位体による置換は、より大きい代謝安定性の結果として得られるある種の治療上の利点(例えば、イン・ビボの半減期の増大、または必要用量の低減)をもたらし得るものであることから、状況によっては好ましい場合がある。同位体標識された式(1)の化合物、特に比較的長い半減期を有する同位体を含むもの(T1/2 > 1日)は、一般に、本明細書の下記の図式および/または実施例に開示されるものに類似の手順に従うことにより、同位体標識されていない試薬に代えて好適な同位体標識試薬を用いることによって製造することができる。

【0078】

10

20

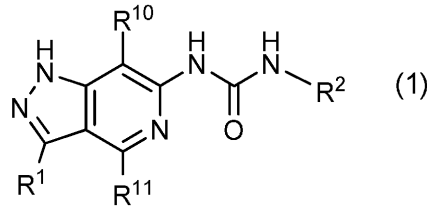
30

40

50

本発明は、E R K阻害剤（すなわち、E R K 2阻害剤）である化合物であって、下記式（1）を有する化合物またはそのそのの医薬として許容される塩、エステル、溶媒和物もしくはプロドラッグを提供する。

【化7】



10

【0079】

式中、

$R^1$  は  $-NR^4R^5$  であり；

$R^2$  は、H、 $(C_6 - C_{10})$ アリール- $(C_1 - C_3)$ アルキル-複素環アルキル-  
 $(C_1 - C_6)$ アルキル)、 $(C_1 - C_6)$ アルキル)-O- $(C_1 - C_6)$ アルキル)  
 $(C_1 - C_6)$ アルキル)-複素環アルキル- $(C_6 - C_{10})$ アリール)、 $(C_1 - C_4)$ アルキル)  
 $(C_6 - C_{10})$ アリール)、 $(C_1 - C_4)$ アルキル)ヘテロアリール、  
 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル)- $(C_6 - C_{10})$ アリール)、 $(C_6 - C_{10})$ アリール)、  
 $(C_1 - C_6)$ アルキル)- $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル)、  
 $CH(C_6 - C_{10})$ アリール) $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル)、 $CH(C_6 - C_{10})$ ア  
 リール) $(C_1 - C_6)$ アルキル) $N(R^{20})_2$ 、 $CH(C_6 - C_{10})$ ア  
 リール)  
 (複素環アルキル)、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル-O- $(C_1 - C_6)$ アルキル)、  
 $CH(C_6 - C_{10})$ アリール) $C(O)N(R^{21})_2$  (各 $R^{21}$ は独立に選択される  
 )および-縮合(複素環アルキル) $(C_6 - C_{10})$ アリールからなる群から選択され  
 、前記複素環アルキルはO、SおよびNからなる群から選択される1から3個のヘテロ原  
 子を含む5から8員環(前記アリールと共通の2個の原子を含む)であり、残りの原子は  
 炭素であり；

20

前記 $R^2$ 基の前記アリール、複素環アルキル、ヘテロアリールおよびシクロアルキル部  
 分は、CN、ハロ(例えば、F、BrおよびCl)、-O- $(C_1 - C_6)$ アルキル)、  
 OH、 $CF_3$ 、 $(C_1 - C_6)$ アルキル)、-O(ハロ置換された $(C_1 - C_6)$ アルキ  
 ル))、 $N(R^{20})_2$ 、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立に選択さ  
 れる1から3個の置換基で置換されていても良く；

30

前記 $R^2$ 基の前記アルキル部分は、CN、ハロ(例えば、F、BrおよびCl)、-O  
 - $(C_1 - C_6)$ アルキル)、-OHおよび $CF_3$ 、-O(ハロ置換された $(C_1 - C_6)$   
 アルキル)および-S $(C_1 - C_6)$ アルキル)からなる群から独立に選択される1から  
 3個の置換基で置換されていても良く；

$R^4$ および $R^5$ はそれぞれ、H、 $(C_1 - C_6)$ アルキル)、 $(C_1 - C_6)$ アルキル  
 )-O- $(C_1 - C_6)$ アルキル)、 $C(O)R^8$ 、 $S(O)_2R^9$ 、 $(C_1 - C_6)$ アルキル)からなる群から独立に選択される1から3  
 個の置換基で置換されている $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル)、  
 (ハロ、 $(C_1 - C_6)$ アルキル)からなる群から独立に選択される1から3個の置換  
 基で置換されている $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル)、 $NH_2$ 、 $NH(C_1 - C_6)$ アルキ  
 ル)、 $N(C_1 - C_6)$ アルキル) $_2$  (各アルキルは独立に選択される。)、 $(C_3 - C_6)$   
 シクロアルケニル)、 $(C_3 - C_6)$ オキソシクロアルケニル)、 $(C_6 - C_{10})$   
 アリール)、 $(C_1 - C_6)$ アルキル)およびハロからなる群から独立に  
 選択される1から3個の置換基で置換されている $(C_6 - C_{10})$ アリール)、 $(C_1 - C_6)$   
 アルキル) $(C_6 - C_{10})$ アリール)、 $(C_1 - C_6)$ アルキル) $C(O)N(R^{20})_2$   
 (各 $R^{20}$ は独立に選択される。)、ヘテロアリール、CN、ハロおよび $(C_1 - C_6)$   
 アルキル)からなる群から独立に選択される1から3個の置換基で置換されてい  
 るヘテロアリール、 $(C_1 - C_6)$ アルキル)(ヘテロアリール)、 $(C_1 - C_6)$ ア

40

50

ルキル) からなる群から独立に選択される 1 から 3 個の置換基で置換されている) ( $C_1 - C_6$  アルキル) (ヘテロアリール)、 $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル})(C_3 - C_6 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-(O - (C_1 - C_6 \text{ アルキル}))$  からなる群から独立に選択される 1 から 3 個の置換基で置換されている) ( $C_1 - C_6$  アルキル) ( $C_3 - C_6$  シクロアルキル)、 $-(\text{ヒドロキシ}C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_2 - C_6 \text{ アルケニル})$ 、 $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$  複素環アルキル、 $-C(O)$  (置換された  $C_1 - C_6$  アルキル)  $NHC(O)O$  ( $C_1 - C_6$  アルキル) (前記置換されたアルキルは、複素環アルキルで置換されている。)、 $-C(O)(C_1 - C_6 \text{ アルキル})NHC(O)O(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、複素環アルキル、 $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$  および八口からなる群から独立に選択される 1 から 3 個の置換基で置換されている複素環アルキル、 $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$  複素環アルケニル、 $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$  からなる群から独立に選択される 1 から 3 個の置換基で置換されている) ( $C_1 - C_6$  アルキル) 複素環アルケニルからなる群から独立に選択され; または

10

$R^4$  および  $R^5$  がそれらが結合している窒素と一体となって、4 から 6 員の複素環アルキル環を形成しており、前記環は O、S および N からなる群から独立に選択される 1 個もしくは 2 個の別のヘテロ原子を含んでいても良く、前記複素環アルキル環は 1 から 2 炭素の架橋を含んでいても良く、前記環は  $-O(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$  および  $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-OH$ 、 $-SCH_3$ 、八口、 $-CF_3$ 、 $CN$ 、 $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル}) - O - (C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル}) - OH$  および  $-C(O)OH$  からなる群から独立に選択される 1 から 3 個の置換基で置換されていても良く; または

20

$R^4$  および  $R^5$  がそれらが結合している窒素と一体となって、2 個の独立に選択される 4 から 6 員の複素環アルキル環を含むスピロ環を形成しており、前記環のうちの一方が  $N$   $R^4$   $R^5$  基の窒素を含み、前記スピロ環のうちの他方の環が O、N および S からなる群から選択される 1 個のヘテロ原子を含み、各複素環アルキル環は O、S および N からなる群から独立に選択される 1 個もしくは 2 個の別のヘテロ原子を含んでいても良く、前記スピロ環は  $-OH$ 、 $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル}) - O - (C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル}) - OH$ 、 $-O(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$  および  $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$  からなる群から独立に選択される 1 から 3 個の置換基で置換されていても良く; または

$R^4$  および  $R^5$  がそれらが結合している窒素と一体となって縮合二環式複素環アルキル環を形成しており、前記環は O、S および N からなる群から独立に選択される 1 から 3 個の別のヘテロ原子を含んでいても良く、前記環は 2 個の環炭素間の  $-O-$  架橋 (すなわち、エポキシ架橋) を含んでいても良く、前記環は八口ゲン、 $-O(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$  および  $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$  からなる群から独立に選択される 1 から 3 個の置換基で置換されていても良く; または

30

$R^4$  および  $R^5$  がそれらが結合している窒素と一体となって、縮合二環式環を形成しており、一方の環は複素環アルキル環であり、一方の環はヘテロアリール環であり、前記複素環アルキル環は O、S および N からなる群から独立に選択される 1 から 3 個の別のヘテロ原子を含んでいても良く、前記二環式環は八口ゲン、 $-O(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$  および  $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$  からなる群から独立に選択される 1 から 3 個の置換基で置換されていても良く; または

40

$R^4$  および  $R^{11}$  が一体となって、5 から 8 員の複素環アルキル環を形成しており、前記環は O、S、N および  $-(C=O)-$  からなる群から独立に選択される 1 個もしくは 2 個の別のヘテロ原子を含んでいても良く、前記環は独立に  $R^{14}$  基から選択される 1 から 3 個の置換基で置換されていても良く、

$R^8$  および  $R^9$  はそれぞれ、 $-OR^{12}$ 、 $-NHR^{12}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル}) - O - (C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_3 - C_6)$  シクロアルキル、 $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル}) - (C_3 - C_6)$  シクロアルキル、複素環アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル})(C_6 - C_{10} \text{ アリール})$  および  $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル})(C_3 - C_{10} \text{ シクロアルキル})$ 、縮合二環式複素環アルキル環からなる群から独立に選択され、前記複素環アルキルは O、S および

50

Nからなる群から選択される1から3個のヘテロ原子を含み、残りの環原子が炭素である4から6員の環であり、前記アリールは $C_6 - C_{10}$ 芳香環であり、前記ヘテロアリールはO、SおよびNからなる群から選択される1から3個のヘテロ原子を含み、残りの環原子が炭素である5から10員環であり、前記 $R^8$ 複素環アルキルは八口、 $-OH$ および $-(C_1 - C_6 \text{アルキル})$ からなる群から独立に選択される1から3個の置換基で置換されていても良く、前記 $R^8 - (C_1 - C_6 \text{アルキル})$ は八口、 $-NH(C_1 - C_6 \text{アルキル})$ および $-N(C_1 - C_6 \text{アルキル})_2$ からなる群から独立に選択される1から3個の置換基で置換されていても良く：各アルキルは独立に選択され、前記 $R^8$ ヘテロアリールは $-(C_1 - C_6 \text{アルキル})$ からなる群から独立に選択される1から3個の置換基で置換されていても良く、前記 $R^8$ アリールは八口からなる群から独立に選択される1から3個の置換基で置換されていても良く；

10

$R^{10}$ は独立に、H、八口、CN、OH、 $NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-O - (C_1 - C_6 \text{アルキル})$ 、 $-(C_1 - C_6 \text{アルキル})$ 、 $-(C_3 - C_6 \text{シクロアルキル})$ 、ヒドロキシ置換された $-(C_1 - C_6 \text{アルキル})$ 、 $-(C_1 - C_6 \text{アルキル}) - O - (C_1 - C_6 \text{アルキル})$ 、 $-(C_1 - C_6 \text{アルキル}) - N(C_1 - C_6 \text{アルキル})_2$ （各アルキルは独立に選択される。）および $-(C_1 - C_6 \text{アルキル}) - \text{複素環アルキル}$ からなる群から選択され、

$R^{11}$ は独立に、H、八口、CN、OH、 $NH_2$ 、アリール、ヘテロアリール、複素環アルキル、 $-NHR^{12}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-NHC(O)R^8$ 、 $-CF_3$ 、 $-O - (C_1 - C_6 \text{アルキル})$ 、 $-(C_1 - C_6 \text{アルキル})$ 、 $-(C_3 - C_6 \text{シクロアルキル})$ 、ヒドロキシ置換された $-(C_1 - C_6 \text{アルキル})$ 、 $-(C_1 - C_6 \text{アルキル}) - O - (C_1 - C_6 \text{アルキル})$ 、 $-(C_1 - C_6 \text{アルキル}) - N(C_1 - C_6 \text{アルキル})_2$ （各アルキルは独立に選択される。）および $-(C_1 - C_6 \text{アルキル}) - \text{複素環アルキル}$ からなる群から選択され、

20

各 $R^{12}$ は独立に、 $(C_1 - C_6 \text{アルキル})$ 、 $(C_3 - C_6 \text{シクロアルキル})$ 、 $((C_3 - C_6 \text{シクロアルキル})(C_1 - C_6 \text{アルキル}) -)$ 、 $(C_3 - C_6 \text{シクロアルケニル})$ 、複素環アルキル、 $(\text{複素環アルキル}(C_1 - C_6 \text{アルキル}) -)$ 、 $(C_6 - C_{10})$ アリール、 $(\text{アリール}(C_1 - C_6 \text{アルキル}) -)$ 、ヘテロアリール、 $(\text{ヘテロアリール}(C_1 - C_6 \text{アルキル}) -)$ からなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、複素環アルキル、複素環アルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル $R^{12}$ 基のそれぞれは、1から3個の独立に選択される $R^{14}$ 基で置換されていても良く、

30

各 $R^{13}$ は独立に、 $(C_1 - C_6 \text{アルキル})$ 、 $(C_3 - C_6 \text{シクロアルキル})$ 、 $((C_3 - C_6 \text{シクロアルキル})(C_1 - C_6 \text{アルキル}) -)$ 、 $(C_3 - C_6 \text{シクロアルケニル})$ 、複素環アルキル、 $(\text{複素環アルキル}(C_1 - C_6 \text{アルキル}) -)$ 、 $(C_6 - C_{10})$ アリール、 $(\text{アリール}(C_1 - C_6 \text{アルキル}) -)$ 、ヘテロアリール、 $(\text{ヘテロアリール}(C_1 - C_6 \text{アルキル}) -)$ からなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、複素環アルキル、複素環アルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル $R^{13}$ 基のそれぞれは、1から3個の独立に選択される $R^{14}$ 基で置換されていても良く、または

40

$R^{12}$ および $R^{13}$ がそれらが結合している窒素と一体となって、4から8員の複素環アルキル環を形成しており、前記環はO、SおよびNからなる群から独立に選択される1個もしくは2個の別のヘテロ原子を含んでいても良く、前記環は独立に $R^{14}$ 基から選択される1から3個の置換基で置換されていても良く、

各 $R^{14}$ 基は独立に、八口、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、OH、 $-OR^{15}$ 、 $(C_1 - C_6 \text{アルキル})$ 、 $(C_3 - C_6 \text{シクロアルキル})$ 、 $(C_3 - C_6 \text{シクロアルケニル})$ 、複素環アルキル、 $(C_6 - C_{10})$ アリール、ヘテロアリールおよび $-C(O)(C_1 - C_6 \text{アルキル})$ からなる群から選択され；

各 $R^{15}$ は独立に、 $(C_1 - C_6 \text{アルキル})$ 、 $(C_3 - C_6 \text{シクロアルキル})$ 、 $((C_3 - C_6 \text{シクロアルキル})(C_1 - C_6 \text{アルキル}) -)$ 、 $(C_3 - C_6 \text{シクロアルケニル})$

50

)、複素環アルキル、(複素環アルキル(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル))、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)アリアル、(アリアル(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル))、ヘテロアリアル、(ヘテロアリアル(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル))および-C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)からなる群から選択され；

R<sup>20</sup>は独立に、Hおよび(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)からなる群から選択され；

R<sup>21</sup>は-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)である。

【0080】

1例において本発明は、

R<sup>1</sup>が-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり；

R<sup>2</sup>が、H、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)アリアル-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル)-複素環アルキル-、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-複素環アルキル-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリアル)、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)アリアル、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル)ヘテロアリアル、-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル)-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリアル)、-複素環アルキル-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリアル)からなる群から選択され；前記R<sup>2</sup>基の前記アリアル、複素環アルキル、ヘテロアリアルおよびシクロアルキル部分が、ハロ(例えば、F、BrおよびCl)、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-OH、-CF<sub>3</sub>および-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)からなる群から独立に選択される1から3個の置換基で置換されていても良く；前記R<sup>2</sup>基の前記アルキル部分が、ハロ(例えば、F、BrおよびCl)、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-OHおよび-CF<sub>3</sub>からなる群から独立に選択される1から3個の置換基で置換されていても良く；

R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>がそれぞれ、H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-C(O)R<sup>8</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>からなる群から独立に選択され；または

R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>がそれらが結合している窒素と一体となって、4から6員の複素環アルキル環を形成しており、前記環がO、SおよびNからなる群から独立に選択される1個もしくは2個の別のヘテロ原子を含んでいても良く、前記環が-O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)および-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)からなる群から独立に選択される1から3個の置換基で置換されていても良く；

R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>がそれぞれ、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキル、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキル、複素環アルキル、アリアルおよびヘテロアリアルからなる群から独立に選択され、前記複素環アルキルがO、SおよびNからなる群から選択される1から3個のヘテロ原子を含み、残りの環原子が炭素である4から6員の環であり、前記アリアルがC<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳香環であり、前記ヘテロアリアルが、O、SおよびNからなる群から選択される1から3個のヘテロ原子を含み、残りの環原子が炭素である5から10員環であり；

R<sup>10</sup>およびR<sup>11</sup>がそれぞれ、H、ハロ、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル)、ヒドロキシ置換された-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)<sub>2</sub>(各アルキルは独立に選択される。)および-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-複素環アルキルからなる群から独立に選択される式(1)の化合物またはその医薬として許容される塩、エステル、溶媒和物もしくはプロドラッグを提供する。

【0081】

下記の基は、別段の定義がない限り、下記で定義の通りである。

【0082】

複素環アルキルを含むR<sup>2</sup>、R<sup>10</sup>およびR<sup>11</sup>基に関して、各複素環アルキルは独立に選択され、各複素環アルキルはO、NおよびSからなる群から独立に選択される1から3個のヘテロ原子を有し、残りの環原子が炭素である4から8員環、1例において4から6員環である。1例において、前記複素環アルキルは、O、NおよびSからなる群から独

10

20

30

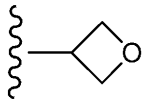
40

50

立に選択される 1 から 2 個のヘテロ原子を有し、残りの環原子が炭素である 4 から 6 員環である。別の例において、前記複素環アルキルは、O および N からなる群から独立に選択される 1 から 2 個のヘテロ原子を有し、残りの環原子が炭素である 4 から 6 員環である。別の例において、前記複素環アルキルは、O、N および S からなる群から選択される 1 個のヘテロ原子を有し、残りの環原子が炭素である 4 から 6 員環である。別の例において、前記複素環アルキルは、O および N からなる群から選択される 1 個のヘテロ原子を有し、残りの環原子が炭素である 4 から 6 員環である。別の例において、前記複素環アルキルは、1 から 2 個の N 原子を有し、残りの環原子が炭素である 4 から 6 員環である。別の例において、前記複素環アルキルは、1 個のヘテロ原子を有する 4 から 6 員環であり、前記ヘテロ原子は O である。別の例において、前記 R<sup>2</sup> の複素環アルキルは 4 員環、別の例において 5 員環、別の例において 6 員環である。当該複素環アルキルの例には、オキセタニル、テトラヒドロフラピラニル、テトラヒドロピラピラニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリピラニル、チエタニル、テトラヒドロチオフェニル（テトラヒドロチエニル）およびテトラヒドロチオピラピラニルなどがあるが、これらに限定されるものではない。1 例において、前記複素環アルキルは、

10

【化 8】

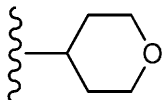


20

【0083】

であり、別の例は

【化 9】



【0084】

である。

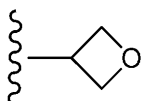
【0085】

30

別の例において、前記複素環アルキルは、ピペリジニル、ピロリジニル、アゼチジニル、ピペラジニルおよびモルホリピラニルからなる群から選択される。別の例において、前記複素環アルキルはピペリジニルである。R<sup>2</sup> の複素環アルキルの例には、ピペリジニル、ピロリジニル、アゼチジニル、ピペラジニルおよびモルホリピラニルなどがあるが、これらに限定されるものではない。別の例において、前記複素環アルキルはピペリジニルである。R<sup>2</sup> の複素環アルキルの例には、オキセタニル、テトラヒドロフラピラニル、テトラヒドロピラピラニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリピラニル、チエタニル、テトラヒドロチオフェニル（テトラヒドロチエニル）およびテトラヒドロチオピラピラニルなどがあるが、これらに限定されるものではない。1 例において、前記 R<sup>2</sup> の複素環アルキルは

40

【化 10】

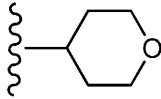


【0086】

であり、別の例は



## 【化 1 1】



## 【0087】

である。

## 【0088】

R<sup>10</sup>の複素環アルキルの例には、ピペリジニル、ピロリジニル、アゼチジニル、ピペラジニルおよびモルホリピラニルなどがあるが、これらに限定されるものではない。別の例において、前記複素環アルキルはピペリジニルである。R<sup>11</sup>の複素環アルキルの例には、ピペリジニル、ピロリジニル、アゼチジニル、ピペラジニルおよびモルホリピラニルなどがあるが、これらに限定されるものではない。別の例において、前記複素環アルキルはピペリジニルである。

10

## 【0089】

ヘテロアリールを有するR<sup>2</sup>基の場合、前記ヘテロアリールは、O、NおよびSからなる群から独立に選択される1から3個のヘテロ原子を有し、残りの環原子が炭素である5から6員環である。1例において、前記ヘテロアリールは、O、NおよびSからなる群から独立に選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む6員環である。別の例において、前記ヘテロアリールは、1個もしくは2個のN原子を含む6員環である。別の例において、前記ヘテロアリールは、1個のNを含む6員環である。

20

## 【0090】

C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリールを含むR<sup>2</sup>基の場合、前記C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリールは単一環または2個の縮合環であり、炭素総数は6から10である。C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリールの例はフェニルである。C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリールの別の例はナフチルである。

## 【0091】

R<sup>2</sup>の適宜置換基-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)において、アルキル部分の1例は-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)であり、別のものは-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>アルキル)であり、別のものはメチルである。

## 【0092】

R<sup>2</sup>の適宜置換基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)の場合、アルキル部分の1例は-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)であり、別のものは-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>アルキル)であり、別のものはメチルである。

30

## 【0093】

1例において、R<sup>2</sup>の複素環アルキルの適宜の置換基は、O、NおよびSからなる群から選択される1から3個のヘテロ原子を含む4から6員環(1例において5から6員環)である。別の例において前記複素環アルキルは、O、NおよびSからなる群から選択される1から3個のヘテロ原子を含む5から6員環である。別の例において、前記複素環アルキルは、1個のヘテロ原子を含む5から6員環である。別の例において、前記複素環アルキルは、1個の酸素原子を含む5から6員環である。別の例において前記複素環アルキル環はテトラヒドロピランである。

40

## 【0094】

R<sup>4</sup>および/またはR<sup>5</sup>の-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)基の例には、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル)および-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>アルキル)などがある。1例において、前記-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)基はメチルであり、別の例においてエチルであり、別の例においてプロピルであり、別の例においてイソプロピルであり、別の例においてt-ブチルである。

## 【0095】

1実施例において、前記R<sup>4</sup>および/またはR<sup>5</sup>は-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)であり、それはハロ(例えばCl、BrおよびF、1例においてCl、別の場合はFである)、-

50

OHおよび - S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル) (例えば、S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>アルキル) など) からなる群から独立に選択される1から3個の置換基で置換されている。別の例において、R<sup>4</sup> および/またはR<sup>5</sup> は - CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OHであり、別の例において - CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>であり、別の例において - CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>Clであり、別の例において - CH(CH<sub>3</sub>)CHF<sub>2</sub>である。別の例において、R<sup>5</sup> は、本段落に記載の置換された - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル) 基のうちのいずれかである。別の例において、R<sup>4</sup> はHであり、R<sup>5</sup> は本段落に記載の置換された - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル) 基のうちのいずれかである。

## 【0096】

前記R<sup>4</sup> および/またはR<sup>5</sup> の - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル) - O - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル) 基の例には、 - (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル) - O - (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)、 - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル) - O - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル)、 - (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>アルキル) - O - (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>アルキル) および - (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>アルキル) - O - CH<sub>3</sub> などがある。1例において、前記 - (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>アルキル) - O - (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>アルキル) 基は - (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> - O - CH<sub>3</sub> であり、別の例において - C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> である。

10

## 【0097】

前記R<sup>4</sup> および/またはR<sup>5</sup> の - C(O)R<sup>8</sup> 基の例には、前記R<sup>8</sup> の - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル) 基が、 - (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)、 - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル) および - (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>アルキル) からなる群から選択される基などがある。1例において、R<sup>8</sup> はメチルであり、別の例において、R<sup>4</sup> および/またはR<sup>5</sup> は - C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル) であり、別の例において - C(O)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> であり、別の場合は - C(O)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> であり、別の場合は - C(O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> である。他の例において、R<sup>4</sup> はHであり、R<sup>5</sup> は - C(O)R<sup>8</sup> であり、R<sup>8</sup> は本段落で定義の通りである。従って、1例において、R<sup>4</sup> はHであり、R<sup>5</sup> は - C(O)CH<sub>3</sub> である。

20

## 【0098】

1例において、R<sup>4</sup> は - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル) であり、R<sup>5</sup> は - C(O)R<sup>8</sup> であり、R<sup>8</sup> は - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル) 部分である(すなわち、R<sup>5</sup> は - C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル) 基である)。別の例において、R<sup>4</sup> は - (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル) であり、R<sup>5</sup> は本段落に記載の - C(O)R<sup>8</sup> 基のいずれかである。別の例において、R<sup>4</sup> は - (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>アルキル) であり、R<sup>5</sup> は本段落に記載の - C(O)R<sup>8</sup> 基のいずれかである。1例において、R<sup>5</sup> は - C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル) であり、別の例において - C(O)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> であり、別の例において - C(O)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> であり、別の例において - C(O)(CH<sub>3</sub>) である。別の例において、R<sup>4</sup> はメチルであり、R<sup>5</sup> は - C(O)CH<sub>3</sub> であり、別の例において、R<sup>4</sup> はエチルであり、R<sup>5</sup> は - C(O)CH<sub>3</sub> である。

30

## 【0099】

1例において、R<sup>4</sup> および/またはR<sup>5</sup> は - C(O)R<sup>8</sup> であり、R<sup>8</sup> は置換された - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル) である(すなわち、R<sup>4</sup> および/またはR<sup>5</sup> は置換された - C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル) であり、別の例において置換された - C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル) である)。1例において、前記R<sup>4</sup> および/またはR<sup>5</sup> の置換された - C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル) は、ハロ(例えば、F、Br およびCl、1例においてF)、 - NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル) および - N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)<sub>2</sub> からなる群から独立に選択される1から3個の置換基で置換されており、各アルキルは独立に選択される。前記 - NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル) および - N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)<sub>2</sub> 置換基における前記C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル部分の例には、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルおよびC<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>アルキルなどがあり、1例においてメチルである。1例において、前記置換された - C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル) は - C(O)CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> であり、別の場合は - C(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> である。別の例において、R<sup>5</sup> は本段落に記載の置換された - C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル) 基のいずれかである。別の例において、R<sup>4</sup> はHであり、R<sup>5</sup> は本段落に記載の置換された - C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル) 基のいずれかである。

40

50

## 【 0 1 0 0 】

1例において、前記R<sup>4</sup>および/またはR<sup>5</sup>は-S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>であり、R<sup>9</sup>は-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)である。1例において、R<sup>9</sup>は、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル)および-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>アルキル)からなる群から選択される。別の例において、R<sup>9</sup>はメチルであり、別の例において、R<sup>9</sup>はエチルである。他の例において、R<sup>4</sup>はHであり、R<sup>5</sup>は-S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>であり、R<sup>9</sup>は本段落における例のいずれかで定義の通りである。

## 【 0 1 0 1 】

1例において、前記R<sup>4</sup>および/またはR<sup>5</sup>は-S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>であり、R<sup>9</sup>は-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)である。1例において、R<sup>9</sup>は、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>アルキル)および-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>アルキル)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>アルキル)からなる群から選択される。別の例において、R<sup>9</sup>は-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>である。他の例において、R<sup>4</sup>はHであり、R<sup>5</sup>は-S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>であり、R<sup>9</sup>は本段落における例のいずれかで定義の通りである。

10

## 【 0 1 0 2 】

1例において、前記R<sup>4</sup>および/またはR<sup>5</sup>は-S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>であり、R<sup>9</sup>は-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキルである。1例において、R<sup>9</sup>は-(C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)シクロアルキルである。別の例において、R<sup>9</sup>はシクロプロピルである。別の例において、R<sup>9</sup>はシクロブチルである。他の例において、R<sup>4</sup>はHであり、R<sup>5</sup>は-S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>であり、R<sup>9</sup>は本段落における例のいずれかで定義の通りである。

20

## 【 0 1 0 3 】

1例において、前記R<sup>4</sup>および/またはR<sup>5</sup>は-S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>であり、R<sup>9</sup>は-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-シクロアルキルである。1例において、R<sup>9</sup>は、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキル、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)-(C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)シクロアルキルおよび-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>アルキル)-(C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)シクロアルキルからなる群から選択される。別の例において、R<sup>9</sup>は-CH<sub>2</sub>-シクロプロピルである。他の例において、R<sup>4</sup>はHであり、R<sup>5</sup>は-S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>であり、R<sup>9</sup>は本段落における例のいずれかで定義の通りである。

30

## 【 0 1 0 4 】

1例において、前記R<sup>4</sup>および/またはR<sup>5</sup>は-S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>であり、R<sup>9</sup>は複素環アルキル環である。1例において、R<sup>9</sup>は、O、NおよびSからなる群から選択される1から3個のヘテロ原子を含み、残りの環原子が炭素である4から6員の複素環アルキル環である。別の例において、R<sup>9</sup>は、OおよびNからなる群から選択される1から3個のヘテロ原子を含み、残りの環原子が炭素である4から6員の複素環アルキル環である。別の例において、R<sup>9</sup>は、O、NおよびSからなる群から選択される1から2個のヘテロ原子を含み、残りの環原子が炭素である4から6員の複素環アルキル環である。別の例において、R<sup>9</sup>は、OおよびNからなる群から選択される1から2個のヘテロ原子を含み、残りの環原子が炭素である4から6員の複素環アルキル環である。別の例において、R<sup>9</sup>は、1個もしくは2個の窒素原子を含み、残りの原子が炭素である4から5員複素環アルキル環である。別の例において、R<sup>9</sup>は、1個の窒素原子を含み、残りの原子が炭素である4から5員環である。別の例において、R<sup>9</sup>はアゼチジニルである。別の例において、R<sup>9</sup>はピロリジニルである。別の例において、R<sup>9</sup>は、O、NおよびSからなる群から独立に選択される1から3個のヘテロ原子を含み、残りの環原子が炭素である6員複素環アルキル環である。別の例において、R<sup>9</sup>は、独立にOおよびNからなる群から選択される1から2個のヘテロ原子を含み、残りの原子が炭素である6員複素環アルキル環である。別の例において、R<sup>9</sup>は、1個もしくは2個の窒素原子を含み、残りの原子が炭素である6員複素環アルキル環である。別の例において、R<sup>9</sup>はピペリジニルである。別の例において、R<sup>9</sup>はピペラジニルである。別の例において、R<sup>9</sup>はモルホリピラニルである。他の例において、R<sup>4</sup>はHであり、R<sup>5</sup>は-S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>であり、R<sup>9</sup>は本段落における例のい

40

50

ずれかで定義の通りである。

【 0 1 0 5 】

1例において、前記 $R^4$ および/または $R^5$ は $-S(O)_2R^9$ であり、 $R^9$ はアリー  
ルである。1例において、 $R^9$ はフェニルである。別の例において、 $R^9$ はナフチルであ  
る。他の例において、 $R^4$ はHであり、 $R^5$ は $-S(O)_2R^9$ であり、 $R^9$ は本段落に  
おける例のいずれかで定義の通りである。

【 0 1 0 6 】

1例において、前記 $R^4$ および/または $R^5$ は $-S(O)_2R^9$ であり、 $R^9$ はヘテロ  
アリールである。別の例において、 $R^9$ は5または6員ヘテロアリール環である。別の例  
において、 $R^9$ は、1から3個の窒素原子を含み、残りの原子が炭素である5または6員  
ヘテロアリール環である。別の例において、 $R^9$ は、1から2個の窒素原子を含み、残り  
の原子が炭素である5または6員ヘテロアリール環である。別の例において、 $R^9$ は、1  
個の窒素原子を含み、残りの原子が炭素である5または6員ヘテロアリール環である。別  
の例において、 $R^9$ はピリジルであり、別の場合はピリミジピラニルであり、別の場合で  
ピラジニルであり、別の場合でトリアゾリルであり、別の場合でピラゾリルであり、別  
の場合でイミダゾリルであり、別の場合でピロリルであり、別の場合でチアゾリルであり、  
別の場合でチエニルであり、別の場合でオキサゾリルである。他の例において、 $R^4$ はH  
であり、 $R^5$ は $-S(O)_2R^9$ であり、 $R^9$ は本段落における例のいずれかで定義の通  
りである。

【 0 1 0 7 】

1例において、前記 $R^4$ および/または $R^5$ は $-(C_3-C_6シクロアルキル)$ である  
。別の例において、 $R^4$ および/または $R^5$ は $-(C_4-C_6シクロアルキル)$ である。  
別の例において、 $R^4$ および/または $R^5$ はシクロプロピルであり、別の例においてシク  
ロブチルであり、別の例においてシクロペンチルであり、別の例においてシクロヘキシル  
である。別の例において、 $R^5$ は、本段落に記載の $-(C_3-C_6シクロアルキル)$ 基の  
いずれかである。別の例において、 $R^4$ はHであり、 $R^5$ は本段落に記載の $-(C_3-C_6シク  
ロアルキル)$ 基のいずれかである。

【 0 1 0 8 】

1例において、前記 $R^4$ および/または $R^5$ は、八口(例えば、F、ClおよびBr、  
1例においてF)、 $-(C_1-C_6アルキル)$ (例えば、 $-(C_1-C_4アルキル)$ であ  
り、別の例において $-(C_1-C_2アルキル)$ であり、別の例においてメチルである)、  
 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6アルキル)$ および $-N(C_1-C_6アルキル)_2$ (各アル  
キルは独立に選択される。)からなる群から独立に選択される1から3個の置換基で置換  
されている $-(C_3-C_6シクロアルキル)$ である。1例において、前記 $-(C_3-C_6シク  
ロアルキル)$ 部分は $-(C_4-C_6シクロアルキル)$ である。別の例において、前記  
 $-(C_3-C_6シクロアルキル)$ はシクロブチルであり、別の例においてシクロヘキシル  
である。別の例において、前記 $-NH(C_1-C_6アルキル)$ 置換基は $-NH(C_1-C_3アル  
キル)$ である。別の例において、前記 $-N(C_1-C_6アルキル)_2$ 置換基は $-N(C_1-C_3アル  
キル)_2$ であり、各アルキルは独立に選択される。別の例において、前記  
 $-(C_3-C_6シクロアルキル)$ 部分は、 $-N(C_1-C_6アルキル)_2$ で置換されて  
おり、各アルキルは独立に選択され、別の例において $-N(CH_3)_2$ で置換されている  
。別の例において、前記置換された $-(C_3-C_6シクロアルキル)$ 基はジメチルアミノ  
シクロブチルであり、別の例においてジメチルアミノシクロヘキシルであり、別の例にお  
いてジフルオロシクロヘキシルであり、別の例においてメチルシクロブチルであり、別の  
例においてアミノシクロブチルである。別の例において、 $R^5$ は、本段落で定義の置換さ  
れた $-(C_3-C_6シクロアルキル)$ 基のいずれかである。別の例において、 $R^4$ はHで  
あり、 $R^5$ は、本段落で定義の置換された $-(C_3-C_6シクロアルキル)$ 基のいずれか  
である。

【 0 1 0 9 】

1例において、前記 $R^4$ および/または $R^5$ は $-(C_3-C_6シクロアルケニル)$ であ

る。別の例において、 $R^4$  および / または  $R^5$  は - (  $C_3 - C_5$  シクロアルケニル ) である。別の例において、 $R^4$  および / または  $R^5$  はシクロペンテニルである。別の例において、 $R^5$  はシクロペンテニルである。別の例において、 $R^4$  は H であり、 $R^5$  はシクロペンテニルである。

【 0 1 1 0 】

1 例において、前記  $R^4$  および / または  $R^5$  は - (  $C_3 - C_6$  オキソシクロアルケニル ) ( すなわち、= O で置換されている  $C_3 - C_6$  シクロアルケニル ) である。別の例において、 $R^4$  および / または  $R^5$  は - (  $C_3 - C_5$  オキソシクロアルケニル ) である。別の例において、 $R^4$  および / または  $R^5$  はオキソシクロペンテニル - である。別の例において、 $R^5$  はオキソシクロペンテニル - である。別の例において、 $R^4$  は H であり、 $R^5$  はオキソシクロペンテニル - である。

10

【 0 1 1 1 】

1 例において、前記  $R^4$  および / または  $R^5$  は - (  $C_6 - C_{10}$  アリール ) である。別の例において、 $R^4$  および / または  $R^5$  はフェニルである。別の例において、 $R^4$  は H であり、 $R^5$  はフェニルである。

【 0 1 1 2 】

1 例において、前記  $R^4$  および / または  $R^5$  は - (  $C_6 - C_{10}$  アリール ) ( 例えば、フェニル ) であって、- CN、- O (  $C_1 - C_6$  アルキル ) および八口 ( 例えば、Br、Cl および F ) からなる群から独立に選択される 1 から 3 個の置換基で置換されているものである。- O (  $C_1 - C_6$  アルキル ) 置換基の例には、例えば、- O (  $C_1 - C_3$  アルキル ) などがあり、別の例において - OCH<sub>3</sub> である。1 例において、フェニルは - CN で置換されている。1 例において、前記八口置換基は F である。1 例において、前記  $R^4$  および / または  $R^5$  基は、フェニルで置換されている 1 から 3 個の置換基であり、前記置換基は本段落で定義の通りである。別の例において、前記  $R^4$  および / または  $R^5$  はメトキシフェニルである。1 例において、 $R^5$  は、本段落で定義の置換された - (  $C_6 - C_{10}$  アリール ) ( 例えば、フェニル ) 基のいずれかである。別の例において、 $R^4$  は H であり、 $R^5$  は、本段落で定義の置換された - (  $C_6 - C_{10}$  アリール ) ( 例えば、フェニル ) 基のいずれかである。

20

【 0 1 1 3 】

1 例において、 $R^4$  および / または  $R^5$  は - (  $C_1 - C_6$  アルキル ) (  $C_6 - C_{10}$  アリール ) であり、別の例において - (  $C_1 - C_2$  アルキル ) (  $C_6 - C_{10}$  アリール ) であり、別の例において - (  $C_1 - C_2$  アルキル ) ( フェニル ) であり、別の例において - CH<sub>2</sub> フェニルである。別の例において、 $R^5$  は、本段落に記載の - (  $C_1 - C_6$  アルキル ) (  $C_6 - C_{10}$  アリール ) 基のいずれかであり、別の例において、 $R^5$  は - CH<sub>2</sub> フェニルである。別の例において、 $R^4$  は H であり、 $R^5$  は本段落に記載の - (  $C_1 - C_6$  アルキル ) (  $C_6 - C_{10}$  アリール ) 基のいずれかである。別の例において、 $R^4$  は H であり、 $R^5$  は - CH<sub>2</sub> フェニルである。

30

【 0 1 1 4 】

1 例において、 $R^4$  および / または  $R^5$  は - (  $C_1 - C_6$  アルキル ) C ( O ) N (  $R^{20}$  )<sub>2</sub> であり、各  $R^{20}$  は独立に選択され、別の例においては - (  $C_1 - C_3$  アルキル ) C ( O ) N (  $R^{20}$  )<sub>2</sub> であり、各  $R^{20}$  は独立に選択され、別の例においては - (  $C_1 - C_3$  アルキル ) C ( O ) N (  $R^{20}$  )<sub>2</sub> であり、各  $R^{20}$  は独立に - (  $C_1 - C_3$  アルキル ) からなる群から選択され、別の例において各  $R^{20}$  はメチルである。別の例において前記 - (  $C_1 - C_6$  アルキル ) C ( O ) N (  $R^{20}$  )<sub>2</sub> は - CH<sub>2</sub> C ( O ) N ( CH<sub>3</sub> )<sub>2</sub> であり、別の例においては - ( CH<sub>2</sub> )<sub>2</sub> C ( O ) N ( CH<sub>3</sub> )<sub>2</sub> である。別の例において、 $R^5$  は、本段落に記載の - (  $C_1 - C_6$  アルキル ) C ( O ) N (  $R^{20}$  )<sub>2</sub> 基のいずれかである。別の例において、 $R^4$  は H であり、 $R^5$  は本段落に記載の - (  $C_1 - C_6$  アルキル ) C ( O ) N (  $R^{20}$  )<sub>2</sub> 基のいずれかである。

40

【 0 1 1 5 】

1 例において、前記  $R^4$  および / または  $R^5$  はヘテロアリールである。別の例において

50

、 $R^4$  および / または  $R^5$  は、N、O および S からなる群から独立に選択される 1 から 2 個のヘテロ原子を含む 5 から 6 員環である。別の例において、 $R^4$  および / または  $R^5$  は、1 から 2 個の窒素原子を含む 5 から 6 員環である。別の例において、 $R^4$  および / または  $R^5$  はピリジルである。別の例において、 $R^5$  は、本段落に記載のヘテロアリアル基のいずれかである。別の例において、 $R^4$  は H であり、 $R^5$  は本段落で定義のヘテロアリアル基のいずれかである。別の例において、 $R^4$  は H であり、 $R^5$  はピリジルである。

【0116】

1 例において、前記  $R^4$  および / または  $R^5$  は、 $-CN$ 、八口 (例えば、F、Cl および Br、1 例において F) および  $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$  からなる群から独立に選択される 1 から 3 個の置換基で置換されているヘテロアリアルである。別の例において、前記  $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$  置換基は、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキル})$  であり、別の例においてメチルである。別の例において、前記  $R^4$  および / または  $R^5$  のヘテロアリアル部分は、N、O および S からなる群から独立に選択される 1 から 2 個のヘテロ原子を含む 5 から 6 員環である。別の例において、前記  $R^4$  および / または  $R^5$  のヘテロアリアル部分は、1 から 2 個の窒素原子を含む 5 から 6 員環である。別の例において、前記  $R^4$  および / または  $R^5$  のヘテロアリアル部分はピリジルである。別の例において、前記置換されたヘテロアリアルはメチルピリジルであり、別の例においてメチルピラゾリルであり、別の例においてシアノピリジルであり、別の例においてフルオロピリジルである。別の例において、 $R^5$  は、本段落に記載の置換されたヘテロアリアル基のいずれかである。別の例において、 $R^4$  は H であり、 $R^5$  は本段落に記載の置換されたヘテロアリアル基のいずれかである。

【0117】

1 例において、 $R^4$  および / または  $R^5$  は  $-C(O)(C_1 - C_6 \text{ アルキル})NHC(O)O(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$  であり、別の例において  $-C(O)(C_1 - C_4 \text{ アルキル})NHC(O)O(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$  であり、別の例において  $-C(O)CH(CH_2)NHC(O)OCH_3$  である。別の例において、 $R^5$  は、本段落に記載の  $-C(O)(C_1 - C_6 \text{ アルキル})NHC(O)O(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$  基のいずれかである。別の例において、 $R^4$  は H であり、 $R^5$  は本段落に記載の  $-C(O)(C_1 - C_6 \text{ アルキル})NHC(O)O(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$  基のいずれかである。

【0118】

1 例において、 $R^4$  および / または  $R^5$  は、 $-C(O)(\text{置換された } C_1 - C_6 \text{ アルキル})NHC(O)O(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$  であり、前記置換されたアルキルは複素環アルキルで置換されており、別の例では  $-C(O)(\text{置換された } C_1 - C_4 \text{ アルキル})NHC(O)O(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$  であり、前記置換されたアルキルは複素環アルキルで置換されている。別の例において、前記置換されたアルキル上の前記複素環アルキル置換基は、O、S および N からなる群から選択される 1 から 2 個のヘテロ原子を含む 5 から 6 員環である。別の例において、前記置換されたアルキル上の前記複素環アルキル置換基は、O、S および N からなる群から選択される 1 から 2 個のヘテロ原子を含む 6 員環である。別の例において、前記複素環アルキル置換基はテトラヒドロピランである。別の例において、 $R^5$  は、本段落に記載の  $-C(O)(\text{置換された } C_1 - C_6 \text{ アルキル})NHC(O)O(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$  基のいずれかである。別の例において、 $R^4$  は H であり、 $R^5$  は本段落に記載の  $-C(O)(\text{置換された } C_1 - C_6 \text{ アルキル})NHC(O)O(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$  基のいずれかである。

【0119】

1 例において、 $R^4$  および / または  $R^5$  は複素環アルキルである。1 例において、前記複素環アルキルは、O、N および SO (すなわち、S = O) からなる群から選択される 1 から 2 個のヘテロ原子を含む 4 から 6 員環である。別の例において、前記複素環アルキルは 4 員環である。別の例において、前記複素環アルキルは 5 員環であり、別の例において 6 員環である。別の例において、前記複素環アルキル環は、1 個の酸素原子を含む 4 員環である。別の例において、前記複素環アルキル環は、1 個の酸素原子を含む 5 員環である

。別の例において、前記複素環アルキルは、1個の窒素を含む5員環であり、別の例においては6員環である。別の例において、前記複素環アルキルはテトラヒドロフラピラニルであり、別の例においてピペリジニルであり、別の例においてアゼチジニルであり、別の例においてテトラヒドロピランであり、別の例においてピロリジニルであり、別の例においてオキサニルであり、別の例においてテトラヒドロチオフェニルであり、別の例においてオキシドテトラヒドロチオフェニルである。別の例において、 $R^5$ は、本段落に記載の複素環アルキルのいずれかである。別の例において、 $R^4$ はHであり、 $R^5$ は本段落に記載の複素環アルキルのいずれかである。

## 【0120】

1例において、 $R^4$ および/または $R^5$ は、独立に-( $C_1$ - $C_6$ アルキル)およびハロ(例えば、F、BrおよびCl、1例においてF)からなる群から選択される1から3個の置換基で置換されている複素環アルキルである。1例において、前記置換された複素環アルキルは、O、NおよびSからなる群から選択される1から2個のヘテロ原子を含む5から6員環である。別の例において、前記置換された複素環アルキルは5員環であり、別の例において6員環である。別の例において、前記置換された複素環アルキルは1個の酸素原子を含む。別の例において、前記置換された複素環アルキルは、1個の酸素原子を含む5員環である。別の例において、前記置換された複素環アルキルは、1個の酸素および1から2個の-( $C_1$ - $C_6$ アルキル)置換基(1例において、前記置換基はメチルである。)を含む5から6員環(1例において5員環)である。別の例において、前記置換された複素環アルキルは、1個の酸素および1から2およびハロ原子置換基(例えば、F)を含む5から6員環(1例において5員環)である。別の例において、前記置換された複素環アルキルはジメチルテトラヒドロフラピラニルであり、別の例においてフルオロテトラヒドロフランである。別の例において、 $R^5$ は、本段落に記載の置換された複素環アルキルのいずれかである。別の例において、 $R^4$ はHであり、 $R^5$ は本段落に記載の置換された複素環アルキルのいずれかである。

## 【0121】

1例において、 $R^4$ および/または $R^5$ は-( $C_1$ - $C_6$ アルキル)ヘテロアリアルであり、1例において-( $C_1$ - $C_2$ アルキル)ヘテロアリアルである。1例において、前記ヘテロアリアル部分は、O、NおよびSからなる群から選択される1から3個のヘテロ原子を含む5から6員環(例えば6員環)である。1例において、前記ヘテロアリアル部分は、1から2個の窒素原子を含む5から6員環であり、1例において、前記ヘテロアリアル部分はピリジルである。別の例において、前記 $R^4$ および/または $R^5$ は、-( $C_1$ - $C_2$ アルキル)ピリジルであり、別の例において- $CH_2$ ピリジルである。別の例において、 $R^5$ は本段落に記載のアルキルヘテロアリアルのいずれかである。別の例において、 $R^4$ はHであり、 $R^5$ は本段落に記載のアルキルヘテロアリアルのいずれかである。

## 【0122】

1例において、 $R^4$ および/または $R^5$ は、置換された-( $C_1$ - $C_6$ アルキル)複素環アルケニルであり、別の例において-( $C_1$ - $C_6$ アルキル)(例えば-( $C_1$ - $C_3$ アルキルなど)、1例においてメチル)からなる群から独立に選択される1から3個の置換基で置換されている置換された-( $C_1$ - $C_2$ アルキル)複素環アルケニルであり、前記複素環アルケニルは1から2個の二重結合(1例においては1個の二重結合)を含む。1例において、前記複素環アルケニル部分は、O、NおよびSからなる群から選択される1から3個のヘテロ原子(1例において1から2個)を含む置換された5から6員環(1例において5員環)である。別の例において、前記 $R^4$ および/または $R^5$ は、置換された-( $C_1$ - $C_2$ アルキル)複素環アルケニルであり、別の例において- $CH_2$ (メチルジヒドロイソオキサゾリル)である。別の例において、 $R^5$ は、本段落に記載の置換された-( $C_1$ - $C_6$ アルキル)複素環アルケニルのいずれかである。別の例において、 $R^4$ はHであり、 $R^5$ は本段落に記載の置換された-( $C_1$ - $C_6$ アルキル)複素環アルケニルのいずれかである。

## 【0123】

10

20

30

40

50

1例において、 $R^4$  および/または  $R^5$  は、 $-C(O)R^8$  であり、 $R^8$  は複素環アルキルである（すなわち、 $R^4$  および/または  $R^5$  は  $-C(O)$  複素環アルキルである）。別の例において前記複素環アルキル部分は、O、N および S からなる群から選択される1から2個のヘテロ原子を含む4から6員（1例において4員、別の例において5員、別の例において6員）環である。別の例において、前記複素環アルキルは、独立にOおよびNから選択される1から2個のヘテロ原子を含む4から6員環である。別の例において、前記複素環アルキル部分は、1から2個の窒素原子を含む4から6員環である。別の例において、前記複素環アルキル部分は、1個の窒素を含む4から5員環である。別の例において、前記複素環アルキル部分はアゼチジニルであり、別の例においてピロリジニルであり、別の例においてモルホリピラニルであり、別の例においてテトラヒドロピランである。別の例において、前記  $R^5$  は本段落に記載の  $-C(O)$  複素環アルキル基のいずれかである。別の例において、 $R^4$  はHであり、 $R^5$  は本段落に記載の  $-C(O)$  複素環アルキル基のいずれかである。

10

## 【0124】

1例において、 $R^4$  および/または  $R^5$  は  $-C(O)R^8$  であり、 $R^8$  は置換された複素環アルキルである（すなわち、 $R^4$  および/または  $R^5$  は置換された  $-C(O)$  複素環アルキル基である。）。1例において、前記置換された複素環アルキル部分は、ハロ（例えば、F、Cl および Br、別の例においてF、別の例において2個のF原子）、 $-OH$ 、 $-(C_1-C_6)$  アルキル（例えば、メチルなど）からなる群から独立に選択される1から3個の置換基で置換されている。別の例において、前記置換された複素環アルキル部分は、O、N および S からなる群から選択される1から2個のヘテロ原子を含む4から6員（1例において4員、別の例において5員、別の例において6員）環である。別の例において、前記置換された複素環アルキル部分は、1個の窒素原子および1個の酸素原子を含む4から6員環である。別の例において、前記置換された複素環アルキル部分は、1から2個の窒素原子を含む4から6員環である。別の例において、前記置換された複素環アルキル部分は4員環であり、別の例において5員環であり、別の例において6員環である。別の例において、前記置換された複素環アルキル部分は、1個の窒素を含む4から6員環である。別の例において、前記置換された複素環アルキル部分はジフルオロアゼチジニルであり、別の例においてジフルオロピロリジニルであり、別の例においてジフルオロピペリジニルであり、別の例においてヒドロキシメチルアゼチジニルである。別の例において、前記  $R^5$  は、本段落に記載の置換された  $-C(O)$  複素環アルキル基のいずれかである。別の例において、 $R^4$  はHであり、 $R^5$  は本段落に記載の置換された  $-C(O)$  複素環アルキル基のいずれかである。

20

30

## 【0125】

1例において、 $R^4$  および/または  $R^5$  は  $-C(O)R^8$  であり、 $R^8$  はヘテロアリアルである（すなわち、 $R^4$  および/または  $R^5$  は  $-C(O)$  ヘテロアリアルである。）。1例において前記ヘテロアリアル部分は、1から3個のヘテロ原子を含む5員環であり、別の例において前記ヘテロアリアル部分は3個のヘテロ原子を含む5員環である。別の例において、前記ヘテロアリアル環はチアジアゾリルであり、別の例においてフラピラニルであり、別の場合でピリジルである。別の例において、 $R^5$  は、本段落に記載の  $-C(O)$  ヘテロアリアルのいずれかである。別の例において、 $R^4$  はHであり、 $R^5$  は本段落に記載の  $-C(O)$  ヘテロアリアルのいずれかである。

40

## 【0126】

1例において、 $R^4$  および/または  $R^5$  は  $-C(O)R^8$  であり、 $R^8$  は置換されたヘテロアリアルであり（すなわち、 $R^4$  および/または  $R^5$  は置換された  $-C(O)$  ヘテロアリアルである。）、前記置換されたヘテロアリアルは独立に  $-(C_1-C_6)$  アルキル（例えば、 $-(C_1-C_4)$  アルキル）、別の例においてメチル）からなる群から選択される1から3個の置換基で置換されている。1例において、前記置換されたヘテロアリアル部分は、1から3個のヘテロ原子を含む5員環であり、別の例において前記置換されたヘテロアリアル部分は3個のヘテロ原子を含む5員環である。別の例において、前記5員環

50



は - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル) (例えば、メチル) で置換されている。別の例において、前記置換されたヘテロアリアル環はチアジアゾリルであり、別の例において前記置換されたヘテロアリアルはメチルチアジアゾリルである。別の例において、R<sup>5</sup> は、本段落に記載の - C (O) ヘテロアリアル<sup>10</sup>のいずれかである。別の例において、R<sup>4</sup> はHであり、R<sup>5</sup> は本段落に記載の - C (O) ヘテロアリアル<sup>10</sup>のいずれかである。

【0127】

1例において、R<sup>4</sup> および/またはR<sup>5</sup> は、R<sup>8</sup> が - (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキルである - C (O) R<sup>8</sup> である (すなわち、R<sup>4</sup> および/またはR<sup>5</sup> は - C (O) (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル) である。)。別の例において、R<sup>8</sup> はシクロプロピルであり、別の場合でシクロブチルであり、別の場合でシクロペンチルであり、別の場合でシクロヘキシルである。別の例において、R<sup>5</sup> は本段落に記載の - C (O) (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル) のいずれかである。別の例において、R<sup>4</sup> はHであり、R<sup>5</sup> は本段落に記載の - C (O) (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル) のいずれかである。

【0128】

1例において、R<sup>4</sup> および/またはR<sup>5</sup> は - C (O) R<sup>8</sup> であり、R<sup>8</sup> は - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) (C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリアル) である (すなわち、R<sup>4</sup> および/またはR<sup>5</sup> は - C (O) (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) (C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリアル) 基である。)。別の例において、前記R<sup>8</sup> は - (C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> アルキル) (C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリアル) であり、別の例において - (C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> アルキル) (フェニル) であり、別の例において - CH<sub>2</sub> フェニルである。別の例において、R<sup>5</sup> は本段落に記載の - C (O) (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) (C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリアル) 基のいずれかである。別の例において、R<sup>4</sup> はHであり、R<sup>5</sup> は本段落に記載の - C (O) (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) (C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリアル) 基のいずれかである。<sup>20</sup>

【0129】

1例において、R<sup>4</sup> および/またはR<sup>5</sup> は - C (O) R<sup>8</sup> であり、R<sup>8</sup> は、置換された - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) (C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリアル) であり (すなわち、R<sup>4</sup> および/またはR<sup>5</sup> は、置換された - C (O) (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) (C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリアル) 基である。)、前記置換された - C (O) (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) (C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリアル) 基は、独立にハロ (例えば、Br、Cl およびF、1例においてF) からなる群から選択される1から3個の置換基で置換されている。別の例において、前記R<sup>8</sup> は置換された - (C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> アルキル) (C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリアル) であり、別の例において置換された - (C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> アルキル) (フェニル) である。他の例において、前記C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリアル部分は置換されており、前記C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル部分は置換されていない。別の例において、前記R<sup>8</sup> は、置換された - CH<sub>2</sub> フェニルであり、別の例において - CH<sub>2</sub> (フルオロフェニル) である。別の例において、R<sup>5</sup> は本段落に記載の - C (O) (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) (C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリアル) 基のいずれかである。別の例において、R<sup>4</sup> はHであり、R<sup>5</sup> は本段落に記載の - C (O) (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) (C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリアル) 基のいずれかである。<sup>30</sup>

【0130】

1例において、R<sup>4</sup> および/またはR<sup>5</sup> は - C (O) R<sup>8</sup> であり、R<sup>8</sup> は - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル) である (すなわち、R<sup>4</sup> および/またはR<sup>5</sup> は - C (O) (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル) 基である。)。別の例において、前記R<sup>8</sup> は - (C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> アルキル) (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル) であり、別の例において - (C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> アルキル) (シクロヘキシル) であり、別の例において - CH<sub>2</sub> シクロヘキシルであり、別の場合で - CH<sub>2</sub> シクロペンチルである。別の例において、R<sup>5</sup> は本段落に記載の - C (O) (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル) 基のいずれかである。別の例において、R<sup>4</sup> はHであり、R<sup>5</sup> は本段落に記載の - C (O) (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル) 基のいずれかである。<sup>40</sup>

【0131】

1例において、R<sup>4</sup> および/またはR<sup>5</sup> は - C (O) R<sup>8</sup> であり、R<sup>8</sup> は - OR<sup>1,2</sup> で<sup>50</sup>

あり、 $R^{1,2}$ は $-(C_1 - C_6 \text{アルキル})$ であり、すなわち、前記 $-C(O)R^8$ 基は $-C(O)OR^{1,2}$ である。1例において、 $R^{1,2}$ は $-(C_1 - C_4 \text{アルキル})$ である。別の例において、 $R^{1,2}$ は $-C(CH_3)_3$ であり、別の場合で $-CH_2CH(CH_3)_2$ であり、別の場合で $-CH_3$ であり、別の例において $-CH(CH_3)_2$ であり、別の例において $-CH_2C(CH_3)_3$ である。別の例において、 $R^5$ は本段落に記載の $-C(O)OR^{1,2}$ 基のいずれかである。別の例において、 $R^4$ はHであり、 $R^5$ は本段落に記載の $-C(O)OR^{1,2}$ 基のいずれかである。1例において、 $R^4$ はHであり、 $R^5$ は $-C(O)CH_3$ である。

【0132】

1例において、 $R^4$ および/または $R^5$ は $-C(O)R^8$ であり、 $R^8$ は $-OR^{1,2}$ であり、 $R^{1,2}$ は $R^{1,4}$ で置換されている $-(C_1 - C_6 \text{アルキル})$ である。1例において、前記 $R^{1,4}$ は $-OR^{1,5}$ である。別の例において、前記 $R^{1,5}$ は $-(C_1 - C_6 \text{アルキル})$ である。他の例において、前記 $R^{1,2}$ および前記 $R^{1,5}$ の前記 $-(C_1 - C_6 \text{アルキル})$ 部分は $-(C_1 - C_4 \text{アルキル})$ であり、各アルキルは独立に選択される。1例において、前記 $R^8$ 部分は $-CH_2CH_2OCH_3$ である。他の例において、 $R^5$ は本段落に記載の $-C(O)R^8$ 基のいずれかである。他の例において、 $R^4$ はHであり、 $R^5$ は本段落に記載の $-C(O)R^8$ 基のいずれかである。

10

【0133】

1例において、 $R^4$ および/または $R^5$ は $-C(O)R^8$ であり、 $R^8$ は $-OR^{1,2}$ であり、 $R^{1,2}$ は例えばフェニルなどの $(C_6 - C_{10} \text{アリール})$ である。他の例において、 $R^5$ は本段落に記載の $-C(O)R^8$ 基のいずれかである。他の例において、 $R^4$ はHであり、 $R^5$ は本段落に記載の $-C(O)R^8$ 基のいずれかである。

20

【0134】

1例において、 $R^4$ および/または $R^5$ は $-C(O)R^8$ であり、 $R^8$ は $-OR^{1,2}$ であり、 $R^{1,2}$ は $-(C_1 - C_6 \text{アルキル})(C_6 - C_{10} \text{アリール})$ である。1例において、前記 $R^{1,2}$ は $-(C_1 - C_2 \text{アルキル})(C_6 - C_{10} \text{アリール})$ であり、別の例において $-(C_1 - C_2 \text{アルキル})(\text{フェニル})$ であり、別の例において $-CH_2$ フェニルである。他の例において、 $R^5$ は本段落に記載の $-C(O)R^8$ 基のいずれかである。他の例において、 $R^4$ はHであり、 $R^5$ は本段落に記載の $-C(O)R^8$ 基のいずれかである。

30

【0135】

1例において、 $R^4$ および/または $R^5$ は $-C(O)R^8$ であり、 $R^8$ は $-NHR^{1,2}$ であり、 $R^{1,2}$ は $-(C_1 - C_6 \text{アルキル})$ であり、すなわち前記 $-C(O)R^8$ 基は $-C(O)NHR^{1,2}$ である。1例において、 $R^{1,2}$ は $-(C_1 - C_4 \text{アルキル})$ である。別の例において、 $R^{1,2}$ は $-CH(CH_3)_2$ であり、別の例において $-CH_2CH_3$ である。別の例において、 $R^5$ は本段落に記載の $-C(O)NHR^{1,2}$ 基のいずれかである。別の例において、 $R^4$ はHであり、 $R^5$ は本段落に記載の $-C(O)NH^{1,2}$ 基のいずれかである。

【0136】

1例において、 $R^4$ および/または $R^5$ は $-C(O)R^8$ であり、 $R^8$ は $-NHR^{1,2}$ であり、 $R^{1,2}$ は1から3個の独立に選択される $R^{1,4}$ 基で置換されている $-(C_1 - C_6 \text{アルキル})(C_6 - C_{10} \text{アリール})$ である。1例において、前記 $R^{1,2}$  ( $C_1 - C_6 \text{アルキル})(C_6 - C_{10} \text{アリール})$ 部分は、独立に $R^{1,4}$ からなる群から選択される1から3個の置換基で置換されている。別の例において、前記 $R^{1,2}$  ( $C_1 - C_6 \text{アルキル})(C_6 - C_{10} \text{アリール})$ 部分は、 $-CF_3$ 、ハロ(例えば、F、ClおよびBr、1例においてF、別の場合でClである。)、 $-O(C_1 - C_6 \text{アルキル})$ および $-OH$ からなる群から独立に選択される1から3個の置換基で置換されている。別の例において、前記 $R^{1,2}$ は、1から3個の独立に選択される $R^{1,4}$ 基で置換されている $-(C_1 - C_2 \text{アルキル})(\text{フェニル})$ である。別の例において、前記 $R^{1,2}$ は、1から3個の独立に選択される $R^{1,4}$ 基で置換されている $-(C_1 - C_2 \text{アルキル})(\text{フェニル})$ である

40

50

。別の例において、前記  $R^{1,2}$  は、 $-CF_3$ 、ハロ（例えば、 $F$ 、 $Cl$  および  $Br$ 、1例において  $F$ 、別の場合で  $Cl$  である。）、 $-O$  ( $C_1 - C_6$  アルキル) および  $-OH$  からなる群から独立に選択される 1 から 3 個の置換基で置換されている ( $C_1 - C_2$  アルキル) (フェニル) である。1例において、前記  $R^8$  基は、 $-NHCH(CH_3)$  (ヒドロキシクロロフェニル) であり、別の場合で  $-NHCH(CH_3)$  (トリフルオロメチルクロロフェニル) であり、別の例において  $-NHCH(CH_3)$  (クロロメトキシフェニル) である。別の例において、 $R^5$  は本段落に記載の  $-C(O)R^8$  基のいずれかである。別の例において、 $R^4$  は  $H$  であり、 $R^5$  は本段落に記載の  $-C(O)R^8$  基のいずれかである。

【0137】

1例において、 $R^4$  および/または  $R^5$  は  $-C(O)R^8$  であり、 $R^8$  は  $-NHR^{1,2}$  であり、 $R^{1,2}$  は 1 から 3 個の独立に選択される  $R^{1,4}$  基で置換されていても良い ( $C_1 - C_6$  アルキル) (ヘテロアリール) である。1例において、前記  $R^{1,2}$  ( $C_1 - C_6$  アルキル) (ヘテロアリール) 部分は、独立に  $R^{1,4}$  からなる群から選択される 1 から 3 個の置換基で置換されている。別の例において、前記  $R^{1,2}$  ( $C_1 - C_6$  アルキル) (ヘテロアリール) 部分は、ハロ（例えば、 $F$ 、 $Cl$  および  $Br$ 、別の場合で  $Cl$  である。）からなる群から独立に選択される 1 から 3 個の置換基で置換されている。別の例において、前記  $R^{1,2}$  は、1 から 3 個の独立に選択される  $R^{1,4}$  基で置換されていても良い ( $C_1 - C_2$  アルキル) (ピリジル) である。別の例において、前記  $R^{1,2}$  は、1 から 3 個の独立に選択される  $R^{1,4}$  基で置換されている ( $C_1 - C_2$  アルキル) (ピリジル) である。別の例において、前記  $R^{1,2}$  は、ハロ（例えば、 $F$ 、 $Cl$  および  $Br$ 、別の場合で  $Cl$  である。）からなる群から独立に選択される 1 から 3 個の置換基で置換されている ( $C_1 - C_2$  アルキル) (ピリジル) である。1例において、前記  $R^8$  基は  $-NHCH(CH_3)$  (クロロピリジル) である。別の例において、 $R^5$  は本段落に記載の  $-C(O)R^8$  基のいずれかである。別の例において、 $R^4$  は  $H$  であり、 $R^5$  は本段落に記載の  $-C(O)R^8$  基のいずれかである。

【0138】

1例において、 $R^4$  および/または  $R^5$  は  $-C(O)R^8$  であり、 $R^8$  は  $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル}) - O - (C_1 - C_6 \text{ アルキル})$  である。別の例において、 $R^8$  は  $-(C_1 - C_2 \text{ アルキル}) - O - (C_1 - C_2 \text{ アルキル})$  である。別の例において、 $R^8$  は  $-CH_2OCH_3$  である。別の例において、 $R^5$  は本段落に記載の  $-C(O)R^8$  基のいずれかである。別の例において、 $R^4$  は  $H$  であり、 $R^5$  は本段落に記載の  $-C(O)R^8$  基のいずれかである。

【0139】

1例において、 $R^4$  および/または  $R^5$  は  $-C(O)R^8$  であり、 $R^8$  は縮合二環式複素環アルキル環である。前記  $R^8$  縮合二環式複素環アルキル環は、2 個の縮合した複素環アルキル環を含み、各複素環アルキル環は 5 から 6 員（その環の大きさは、両方の環に共通の原子を含む。）であり、各複素環アルキル環は  $O$ 、 $N$  および  $S$  からなる群から独立に選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を含む。二環式環の環の環サイズは、1例において 5 - 6 であり、別の例において 5 - 5 であり、別の例において 6 - 5 であり、別の例において 6 - 6 であり、その環サイズの数はいずれかの環に共通する原子を含む。1例において、各複素環アルキル環は 5 員環（両方の環に共通する原子を含む）である。1例において、一方の環が 1 個の窒素原子を含み、他方の環が 1 個の酸素原子を含む。1例において、前記縮合二環式複素環アルキル二環式環はテトラヒドロピロリジニルである（すなわち、ピロリジンに縮合したテトラヒドロフラン）。

【0140】

1例において、 $R^4$  および/または  $R^5$  は  $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル})(C_3 - C_6 \text{ シクロアルキル})$  である。別の例において、 $R^4$  および/または  $R^5$  は、 $-(C_1 - C_2 \text{ アルキル})(C_3 - C_6 \text{ シクロアルキル})$  であり、別の例において  $-(C_1 - C_2 \text{ アルキル})(C_3 - C_4 \text{ シクロアルキル})$  であり、別の例において  $-CH_2(C_3 - C_4 \text{ シクロアルキル})$

10

20

30

40

50

キル)であり、別の例において - C H<sub>2</sub> シクロブチルである。別の例において、R<sup>5</sup>は、本段落に記載の - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル) 基のいずれかである。別の例において、R<sup>4</sup>はHであり、R<sup>5</sup>は本段落での - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル) 基のいずれかである。別の例において、R<sup>4</sup>はHであり、R<sup>5</sup>は - C H<sub>2</sub> シクロブチルである。別の例において、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、それぞれ同一もしくは異なる - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル) である。別の例において、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、それぞれ同一もしくは異なる - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) (C<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> シクロアルキル) である。別の例において、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>はそれぞれ - C H<sub>2</sub> シクロブチルである。

【0141】

1例において、R<sup>4</sup>および/またはR<sup>5</sup>は、- O - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) (例えば、- O - C<sub>4</sub> - C<sub>6</sub> アルキルなど、別の例において - O C H<sub>3</sub>)、(- ヒドロキシC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) (例えば、(ヒドロキシC<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル、例えば、- C (C H<sub>3</sub>)<sub>2</sub> O Hなど)および - (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニル) (例えば、- (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニル) など (例えば、- (C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルケニルなど)、例えば、- C H (C H<sub>3</sub>) C = C H<sub>2</sub> など) からなる群から独立に選択される1から3個の置換基で置換されている置換された - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル) である。別の例において、R<sup>4</sup>および/またはR<sup>5</sup>は、置換された - (C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> アルキル) (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル) であり、別の例において置換された - (C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> アルキル) (C<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> シクロアルキル) であり、別の例において置換された - C H<sub>2</sub> (C<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> シクロアルキル) であり、別の例において置換された - C H<sub>2</sub> シクロブチルであり、別の例において - C H<sub>2</sub> - シクロブチル - O C H<sub>3</sub> であり、別の例において - C H<sub>2</sub> シクロブチル - C (C H<sub>3</sub>)<sub>2</sub> O H であり、別の例において - C H<sub>2</sub> シクロブチル - C H (C H<sub>3</sub>) C = C H<sub>2</sub> であり、別の例において - C H<sub>2</sub> シクロブチル - C (C H<sub>3</sub>)<sub>2</sub> O H である。別の例において、R<sup>5</sup>は本段落に記載の置換された - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル) 基のいずれかである。別の例において、R<sup>4</sup>はHであり、R<sup>5</sup>は本段落での置換された - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル) 基のいずれかである。

【0142】

1例において、R<sup>4</sup>および/またはR<sup>5</sup>は - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) 複素環アルキルであり、別の例において - (C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> アルキル) 複素環アルキルであり、別の例において - C H<sub>2</sub> 複素環アルキルである。1例において、前記複素環アルキル部分は4から6員環であり、別の例において5から6員環であり、別の例において6員環であり、それは独立にO、NおよびSからなる群から選択される1から3個のヘテロ原子を含む。別の例において、前記複素環アルキル部分は1個のヘテロ原子を含み、別の例において前記ヘテロ原子はNであり、別の例においてOである。別の例において、前記 - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) 複素環アルキルは - C H<sub>2</sub> ピペリジニルであり、別の例において - C H<sub>2</sub> テトラヒドロピランであり、別の例において - C H (C H<sub>3</sub>) - テトラヒドロピランであり、別の例において - C H (C H<sub>3</sub>) C H<sub>2</sub> モルホリピラニルであり、別の例において - C H (C H<sub>3</sub>) C H<sub>2</sub> ピペリジニルであり、別の例において - C H<sub>2</sub> テトラヒドロフランであり、別の例において - (C H<sub>2</sub>)<sub>2</sub> モルホリピラニルである。別の例において、R<sup>5</sup>は本段落に記載の - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) 複素環アルキル基のいずれかである。別の例において、R<sup>4</sup>はHであり、R<sup>5</sup>は本段落に記載の - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) 複素環アルキル基のいずれかである。

【0143】

1例において、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、それらが結合している窒素と一体となって、4から6員複素環アルキル環を形成している。1例において、前記複素環アルキル環は4員環であり、別の例において5員環 (例えば、ピロリジニル) であり、別の例において6員環である。別の例において、少なくとも1個 (例えば、1から10個) のH原子が重水素 (D) 原子である (例えば、6員環における1から10個のH原子が重水素である。)。別の例において、前記複素環アルキル環は置換されていない。別の例において、前記複素環ア

10

20

30

40

50

ルキル環（例えば、4員環、別の例において5員環）はヒドロキシ基で、別の例において - C ( O ) O H 基で、別の例において - ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル ) - O - ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル )（例えば、 - ( C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> アルキル ) - O - ( C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> アルキル )）基で、別の例において - ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル ) - O H（例えば、 - ( C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> アルキル ) - O H）基で、別の例において1から2個のハロ原子（例えば、F、1例においてジフルオロ）で、別の例において - C H<sub>2</sub> O C H<sub>3</sub> 基で、別の例において - C H<sub>2</sub> O H 基で置換されている。別の例において、前記複素環アルキル環は、 - ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル )（例えば、 - ( C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> アルキル )、例えばメチルなど）で置換されている。別の例において、前記複素環アルキルは、 - O H および - ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル )（例えば、 - ( C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> アルキル )、例えばメチルなど）で置換されている。別の例において、前記複素環アルキル環（例えば、6員複素環アルキル環）は1炭素架橋を有し、別の例において前記複素環アルキル環は、1炭素架橋を有するモルホリピラニルである。別の例において、前記複素環アルキル環（例えば、6員複素環アルキル環）は2炭素架橋を有する（例えば、2炭素架橋を有するモルホリピラニル）。別の例において、前記複素環アルキルはメトキシピペリジニルであり、別の例においてシアノピペリジニルであり、別の例においてヒドロキシメチルピペリジニルであり、別の例においてメチルスルファニルピペリジニルであり、別の例においてジメチルモルホリピラニルである。別の例において、前記複素環アルキル環はヒドロキシアゼチジニルであり、別の例においてメトキシメチルアゼチジニルであり、別の例においてヒドロキシメチルアゼチジニルであり、別の例においてメチルアゼチジニルであり、別の例においてヒドロキシメチルアゼチジニルであり、別の例においてプロ

10

20

## 【0144】

1例において、R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> がそれらが結合している窒素と一体となって、2個の独立に選択される4から6員の複素環アルキル環を含むスピロ環（すなわち、スピロ環の両方の環に共通する1個の原子がある。）を形成しており、前記環のうちの一方は - N R<sup>4</sup> R<sup>5</sup> 基の窒素を含み、前記スピロ環の他方の環はO、NおよびSからなる群から選択される1個のヘテロ原子（1例においてO）を含み、前記スピロ環の各複素環アルキル環は、O、SおよびNからなる群から独立に選択される1個もしくは2個の別のヘテロ原子を含んでいても良く、前記スピロ環は - O H、 - ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル ) - O - ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル )、 - ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル ) - O H、 - O ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル ) および - ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル ) からなる群から独立に選択される1から3個の置換基で置換されていても良い。1例において、 - N R<sup>4</sup> R<sup>5</sup> の窒素を含む前記複素環アルキル環は6員環（前記スピロ環の各複素環アルキル環と共通の原子を含む）であり、他方の複素環アルキル環は酸素原子を含む4から6員の環（例えば、前記スピロ環の各複素環アルキル環と共通する原子を含む4員環）である。1例において、 - N R<sup>4</sup> R<sup>5</sup> 基の窒素を含む前記環はピリジニルであり、前記スピロ環の他方の環はオキサニルである。

30

## 【0145】

1例において、R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> が、それらが結合している窒素と一体となって、縮合二環式環を形成しており、その場合に一つの環が複素環アルキル環であり、一つの環がヘテロアリーニル環であり、前記複素環アルキル環はO、SおよびNからなる群から独立に選択される1から3個の別のヘテロ原子を含んでいても良く、前記二環式環はハロゲン、 - O ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル ) および - ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル ) からなる群から独立に選択される1から3個の置換基で置換されていても良い。前記二環式環の前記複素環アルキル環中の適宜のヘテロ原子のうちの1個もしくは2個が、前記複素環アルキル環および前記ヘテロアリーニル環に共通するものであることができる。前記複素環アルキル環は、5または6員環（両方の環に共通する原子を含む）であることができ、前記ヘテロアリーニル環は5または6員環（両方の環に共通する原子を含む）であることができる。例えば、前記複素環アルキル - ヘテロアリーニル環のサイズは、5 - 6、5 - 5、6 - 5または6 - 6（最初の

40

50

数字は複素環アルキル環サイズを表し、2番目の数字はヘテロアリアル環サイズを表し、それらの数字は両方の環に共通する原子を含む。)であることができる。前記ヘテロアリアル環は、O、NおよびSからなる群から選択される1から3個のヘテロ原子を含む。1例において、前記ヘテロ原子はNおよびSからなる群から選択される。1例において、前記二環式環はテトラヒドロチアゾロピリジンである。

【0146】

1例において、 $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している窒素と一体となって、縮合二環式複素環アルキル環を形成している。すなわち、前記縮合二環式環の各環は複素環アルキル環である。前記二環式環の環の環サイズは、1例において5-6であり、別の例において5-5であり、別の例において6-5であり、別の例において6-6であり、前記環サイズの数字は両方の環に共通の原子を含む。前記複素環アルキル二環式環は、O、SおよびNからなる群から独立に選択される1から3個の別のヘテロ原子を含んでいても良く、前記環は2個の環炭素間の-O-架橋(すなわち、エポキシ架橋)を含んでいても良く、前記複素環アルキル二環式環はハロゲン、-O( $C_1-C_6$ アルキル)および-( $C_1-C_6$ アルキル)(例えば、メチル)からなる群から独立に選択される1から3個の置換基で置換されていても良い。前記複素環アルキル二環式環中の適宜のヘテロ原子のうちの1個もしくは両方が、複素環アルキル二環式環の両方の環に共通していることができる。1例において、前記二環式環はメチルオクタヒドロエポキシソインドリルであり、別の例においてテトラヒドロチアゾロピリジニルである。

【0147】

別の例において、 $R^4$ および $R^{11}$ が一体となって、5から8員の複素環アルキル環を形成しており、前記環はO、S、Nおよび-(C=O)-からなる群から独立に選択される1個もしくは2個の別のヘテロ原子を含んでいても良く、前記環は独立に $R^{14}$ 基から選択される1から3個の置換基で置換されていても良い。1例において、前記複素環アルキル環は、置換されていないピペリジニル環である(例えば下記のA21を参照する)。別の例において前記複素環アルキル環は-( $C_1-C_6$ アルキル(例えば、メチル、エチルまたはイソプロピル))基で置換されており、1例において前記アルキル基は環炭素に結合しており、別の例において前記アルキル基は環窒素に結合している。別の例において、前記複素環アルキル環はメチル置換されたピペリジニル環であり(例えばA22およびA23参照)、別の例においてN-エチル置換されたピペリジニル(例えばA24参照)であり、別の例においてN-イソプロピル置換されたピペリジニル(例えばA25参照)であり、別の例においてN-C(O)CH<sub>3</sub>置換されたピペリジニル(例えばA26参照)である。別の例において前記複素環アルキル環は、オキセパン-オン(例えばA29参照)である。

【0148】

本発明の1例において、 $R^4$ および $R^5$ は独立に、H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-アゼチジニル、-S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-シクロプロピル、-S(O)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-シクロブチル、-S(O)<sub>2</sub>-シクロプロピルおよび-S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>からなる群から選択される。別の例において、 $R^4$ および $R^5$ は独立に、H、メチル、エチル、イソプロピル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-アゼチジニル、-S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-シクロプロピル、-S(O)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-シクロブチル、-S(O)<sub>2</sub>-シクロプロピルおよび-S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>からなる群から選択される。別の例において、 $R^4$ および $R^5$ は独立に、H、メチル、エチル、イソプロピルおよび-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>からなる群から選択される。他の例において、 $R^4$ はHであり、 $R^5$ は本段落で定義の基のいずれかである。

【0149】

1例において、 $R^4$ はHである。

【0150】

10

20

30

40

50

1例において、 $R^4$ はHであり、 $R^5$ はHである。

【0151】

1例において、 $R^4$ はHであり、 $R^5$ は $-(C_1 - C_6 \text{アルキル})$ である。前記 $R^5$ の $-(C_1 - C_6 \text{アルキル})$ 基の例には、 $-(C_1 - C_4 \text{アルキル})$ 、 $-(C_1 - C_3 \text{アルキル})$ および $-(C_1 - C_2 \text{アルキル})$ などがある。別の例において、 $R^5$ は $-CH_3$ である。

【0152】

1例において、 $R^4$ はHであり、 $R^5$ は $-(C_1 - C_6 \text{アルキル}) - O - (C_1 - C_6 \text{アルキル})$ である。この $R^5$ 基の例には、 $-(C_1 - C_4 \text{アルキル}) - O - (C_1 - C_4 \text{アルキル})$ 、 $-(C_1 - C_3 \text{アルキル}) - O - (C_1 - C_3 \text{アルキル})$ 、 $-(C_1 - C_2 \text{アルキル}) - O - (C_1 - C_2 \text{アルキル})$ および $-(C_1 - C_2 \text{アルキル}) - O - CH_3$ などがある。

10

【0153】

1例において、 $R^4$ はHであり、 $R^5$ は、H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルおよび $-(CH_2)_2 - O - CH_3$ からなる群から選択される。別の例において、 $R^4$ はHであり、 $R^5$ はH、メチル、エチル、イソプロピルおよび $-(CH_2)_2 - O - CH_3$ からなる群から選択される。

【0154】

別の例において、 $R^4$ はHであり、 $R^5$ はメチルである。別の例において、 $R^4$ はHであり、 $R^5$ はエチルである。別の例において、 $R^4$ はHであり、 $R^5$ はイソプロピルである。別の例において、 $R^4$ はHであり、 $R^5$ は $-(CH_2)_2 - O - CH_3$ である。

20

【0155】

別の例において、 $R^4$ および $R^5$ は独立に、 $-(C_1 - C_6 \text{アルキル})$ （例えば、 $-(C_1 - C_4 \text{アルキル})$ 、 $-(C_1 - C_3 \text{アルキル})$ 、 $-(C_1 - C_2 \text{アルキル})$ および $-CH_3$ ）からなる群から選択される。別の例において、 $R^4$ および $R^5$ は独立に、 $-(C_1 - C_4 \text{アルキル})$ からなる群から選択される。別の例において、 $R^4$ および $R^5$ は同一の $-(C_1 - C_6 \text{アルキル})$ であり、別の例において、同一の $-(C_1 - C_4 \text{アルキル})$ である。1例において、 $R^4$ および $R^5$ は独立に、メチル、エチルおよびイソプロピルからなる群から選択される。1例において、 $R^4$ および $R^5$ はそれぞれメチルである。別の例において、 $R^4$ および $R^5$ は独立に、メチルおよびエチルからなる群から選択される。別の例において、 $R^4$ および $R^5$ はそれぞれエチルである。別の例において、 $R^4$ はメチルであり、 $R^5$ はエチルである。

30

【0156】

本発明の別の例において、 $R^4$ は $-(C_1 - C_6 \text{アルキル}) - O - (C_1 - C_6 \text{アルキル})$ 基（例えば、 $-(C_1 - C_4 \text{アルキル}) - O - (C_1 - C_4 \text{アルキル})$ 、 $-(C_1 - C_3 \text{アルキル}) - O - (C_1 - C_3 \text{アルキル})$ 、 $-(C_1 - C_2 \text{アルキル}) - O - (C_1 - C_2 \text{アルキル})$ および $-(C_1 - C_2 \text{アルキル}) - O - CH_3$ ）であり、 $R^5$ は $-(C_1 - C_6 \text{アルキル})$ （例えば、 $-(C_1 - C_4 \text{アルキル})$ 、 $-(C_1 - C_3 \text{アルキル})$ 、 $-(C_1 - C_2 \text{アルキル})$ および $-CH_3$ ）である。1例において、 $R^4$ は $-(CH_2)_2 - O - CH_3$ であり、 $R^5$ はメチル、エチルおよびイソプロピルからなる群から選択される。1例において、 $R^4$ は $-(CH_2)_2 - O - CH_3$ であり、 $R^5$ はメチルである。

40

【0157】

別の例において、 $R^4$ および $R^5$ がそれらが結合している窒素と一体となって、4から6員の複素環アルキル環を形成しており、前記環はO、SおよびNからなる群から独立に選択される1個もしくは2個の別のヘテロ原子を含んでいても良く、残りの環原子が炭素であり、前記環は $-O(C_1 - C_6 \text{アルキル})$ （例えば、 $-O(C_1 - C_4 \text{アルキル})$ 、 $-O(C_1 - C_3 \text{アルキル})$ および $-O(C_1 - C_2 \text{アルキル})$ など）および $-(C_1 - C_6 \text{アルキル})$ （例えば、 $-(C_1 - C_4 \text{アルキル})$ 、 $-(C_1 - C_3 \text{アルキル})$ 、 $-(C_1 - C_2 \text{アルキル})$ および $-CH_3$ など）からなる群から独立に選択される1から3個の置換基で置換されていても良い。

50

## 【0158】

1例において、前記R<sup>14</sup>の-C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)の適宜の置換基は-C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)であり、別の例において-C(O)CH<sub>3</sub>である。

## 【0159】

1例において、R<sup>1</sup>は4員複素環アルキル環である。別の例において、R<sup>1</sup>は5員複素環アルキル環である。別の例において、R<sup>1</sup>は6員複素環アルキル環である。1例においてR<sup>1</sup>はアゼチジニルであり、別の例においてR<sup>1</sup>はピロリジニルであり、別の例においてR<sup>1</sup>はピペラジニルであり、別の例においてR<sup>1</sup>はピペリジニルであり、別の例においてR<sup>1</sup>はモルホリピラニルである。

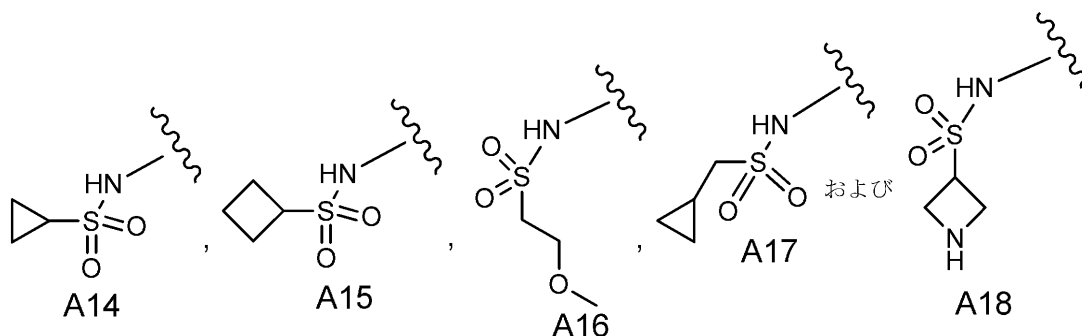
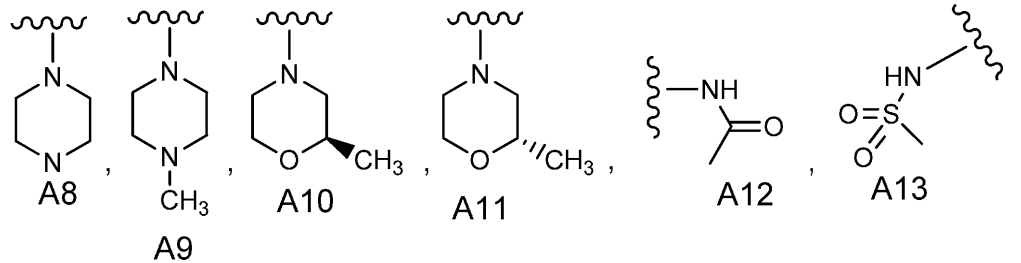
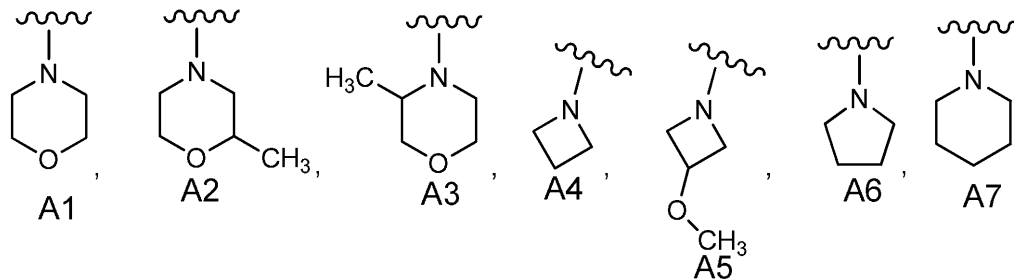
## 【0160】

別の例において、R<sup>1</sup>は置換された4員複素環アルキル環である。別の例において、R<sup>1</sup>は置換された5員複素環アルキル環である。別の例において、R<sup>1</sup>は置換された6員複素環アルキル環である。1例において、R<sup>1</sup>は置換されたアゼチジニル環であり、別の例において置換されたピロリジニル環であり、別の例において置換されたピペラジニル環であり、別の例において置換されたピペリジニル環であり、別の例において置換されたモルホリピラニル環である。別の例において、前記置換された環は、-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>アルキルまたは-O(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>アルキル)基で置換されている。別の例において、前記置換された環は、1個のメチルで置換されている。別の例において、前記置換された環は、-OCH<sub>3</sub>で置換されている。1例において、R<sup>1</sup>はメチル置換されたピペラジニル環であり、別の例においてメチル置換されたモルホリピラニル環であり、別の例においてメチル置換されたアゼチジニル環である。

## 【0161】

別の例において、R<sup>1</sup>は、

## 【化12】



## 【0162】

10

20

30

40

50



からなる群から選択される。

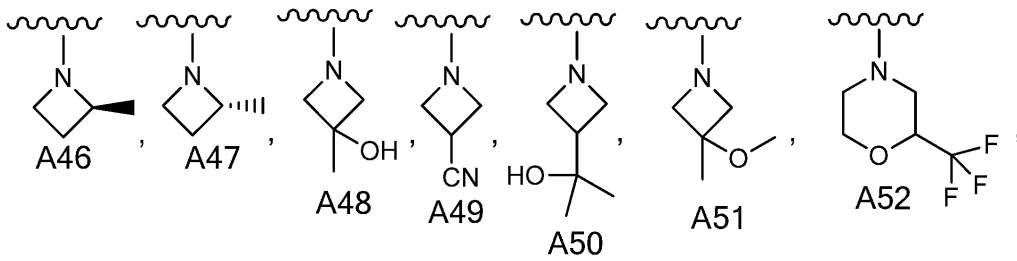
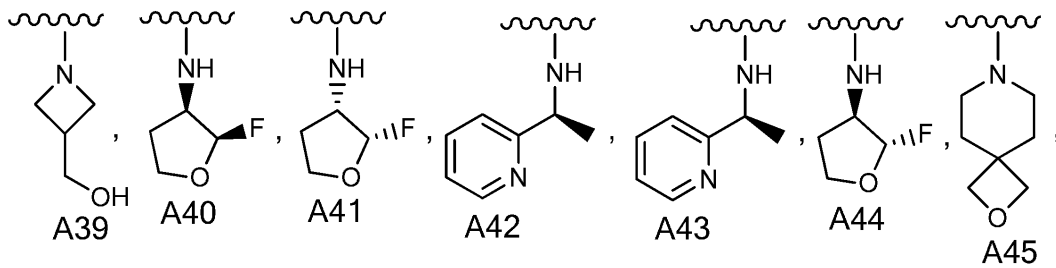
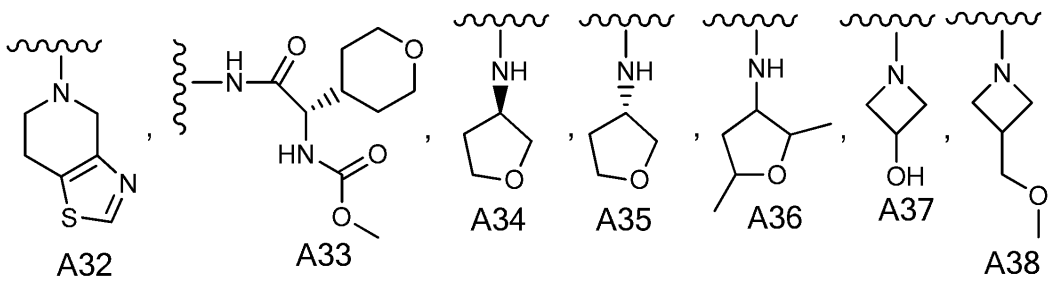
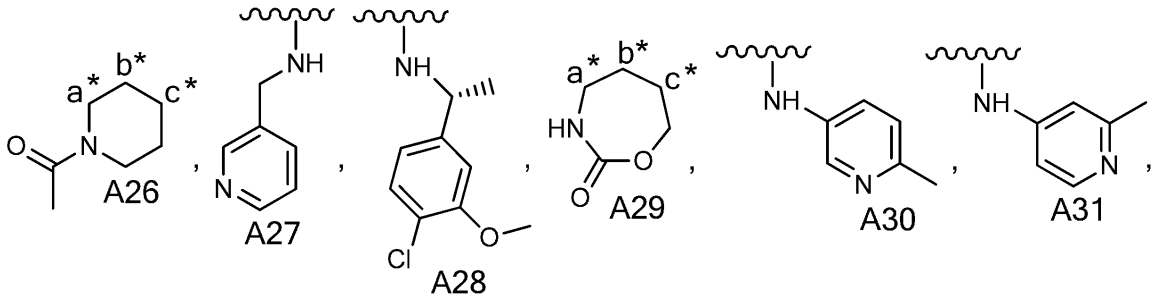
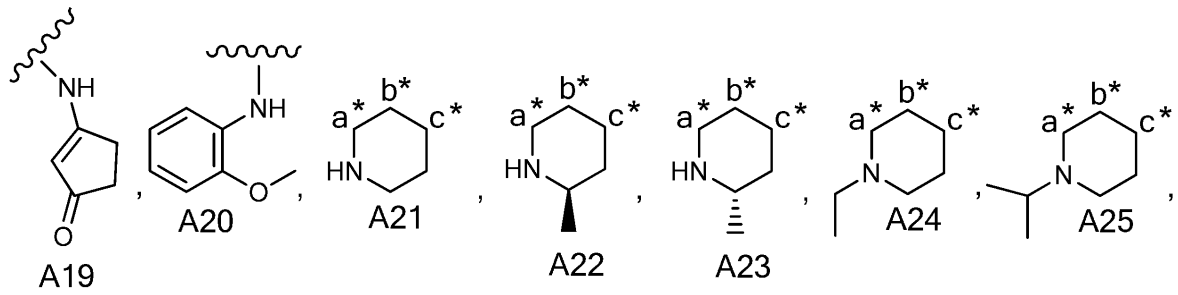
【0163】

別の例において、 $R^1$  は、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-NHCH(CH_3)_2$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-NHC(O)NHCH_2CH_3$ 、 $-NHC(O)$ シクロプロピル、 $-NHC(O)OCH_3$ 、 $-NHC(O)OCH_2CHF$ 、 $-NHC(O)CH(CH_2CH_3)NHC(O)OCH_3$ 、 $-NH$ -テトラヒドロフラン、 $-NHC(D_2)CD_3$  ( $D$ は重水素を表す)、 $-NHC(O)CD_3$ 、 $-NHCH_2$ シクロブチル、 $-NH(CH_2$ シクロブチル) $_2$ 、 $-NHCH_2$ シクロプロピル、 $-NH(CH_2$ シクロプロピル) $_2$ 、 $-NHC(O)CH(CH_3)_2$ 、 $-NHCH_2$ フェニル、 $-NHCH(CH_3)CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-NHCH(CH_3)CH_2S(O)_2CH_3$ 、 $-NHCH(CH_3)CH_2Cl$ 、 $-NHC(O)CHCF_3$ 、 $-NHC(O)$ シクロブチル、 $-NHC(O)CH_2$ フェニル、 $-NHC(O)CH_2$ シクロヘキシル、 $-NHC(O)$ シクロヘキシル、 $-NHC(O)$ シクロペンチル、 $-NHC(O)CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-NHC(O)CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-NHC(O)CH_2$ シクロペンチル、 $-NHC(O)C(CH_3)_3$ 、 $-NHC(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-NHC(O)NHCH(CH_3)_2$ 、 $-NHC(O)OCH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-NHC(O)OCH_3$ 、 $-NHC(O)O(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-NHC(O)O$ フェニル、 $-NHC(O)OCH(CH_3)_2$ 、 $-NHC(O)OCH_2C(CH_3)_3$ 、 $-NHC(O)OCH_2$ フェニル、 $-NHC(O)OCH_2CH_3$ 、 $-NHC(O)$ シクロプロピル、 $-NHC(O)CH_2OCH_3$ 、 $-NH$ テトラヒドロピラン、 $-NH$ シクロプロピル、 $-NHCH_2CF_3$ 、 $-NH$ シクロブチル、 $-NHCH_2C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-NH(CH_2)_2C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)C(O)CH_3$ 、 $-N(CH_2CH_3)C(O)CH_3$ 、 $-NHC(CH_3)_3$ 、 $-NHCH(CH_3)CHF_2$ 、 $-NHC(CH_3)_2CH_2OCH_3$ 、 $-NH(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-NH$ フェニル、 $-NH$ シアノピリジル、 $-NH$ フルオロピリジル、 $-NH$ シアノフェニル、 $-NH$ シクロペンチル、 $-NH$ シクロヘキシル、

10

20

【化 1 3】

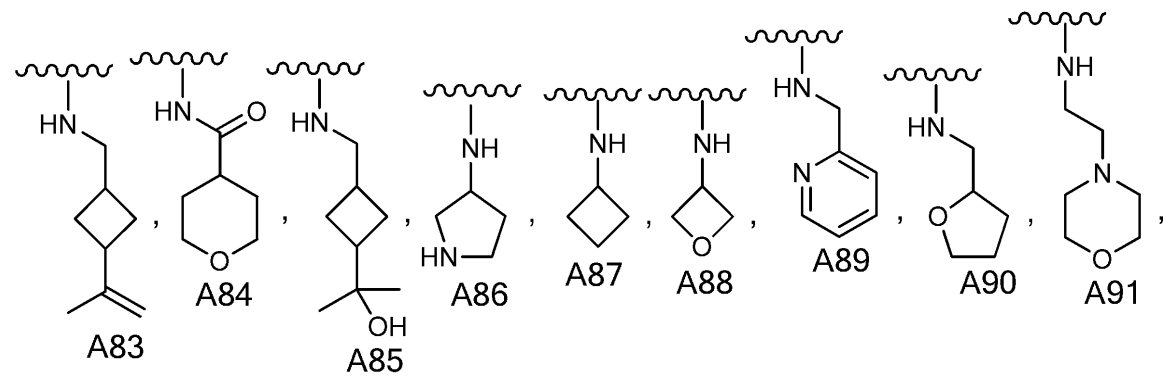
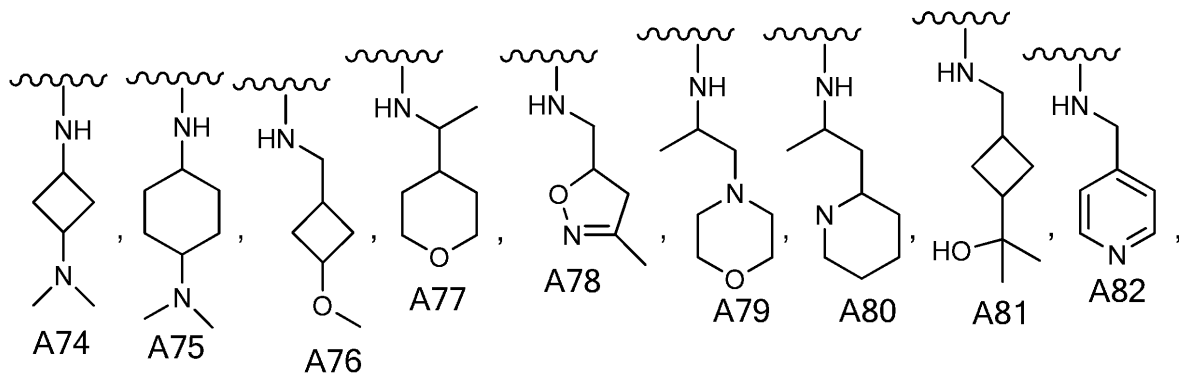
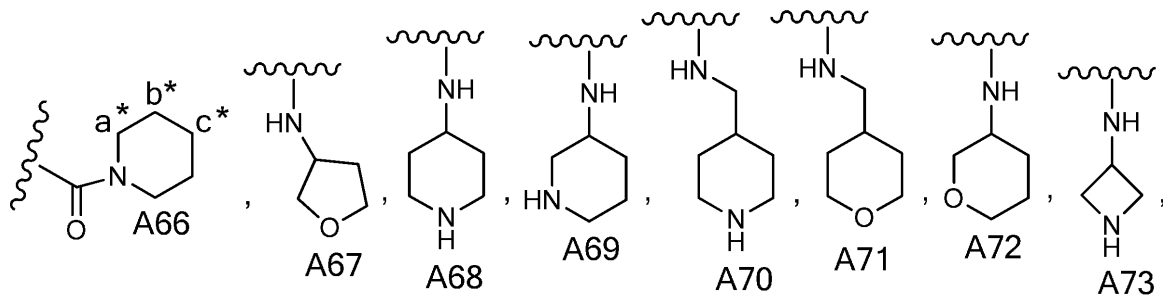
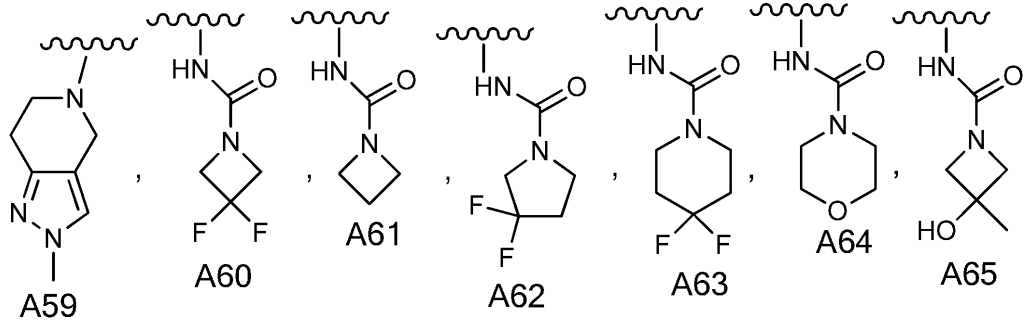
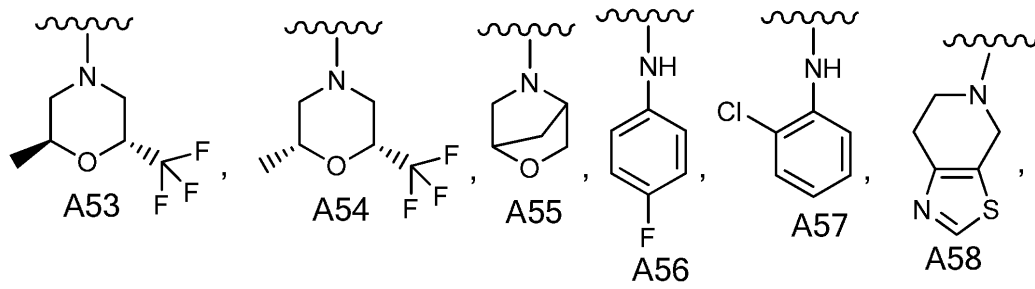


10

20

30

40

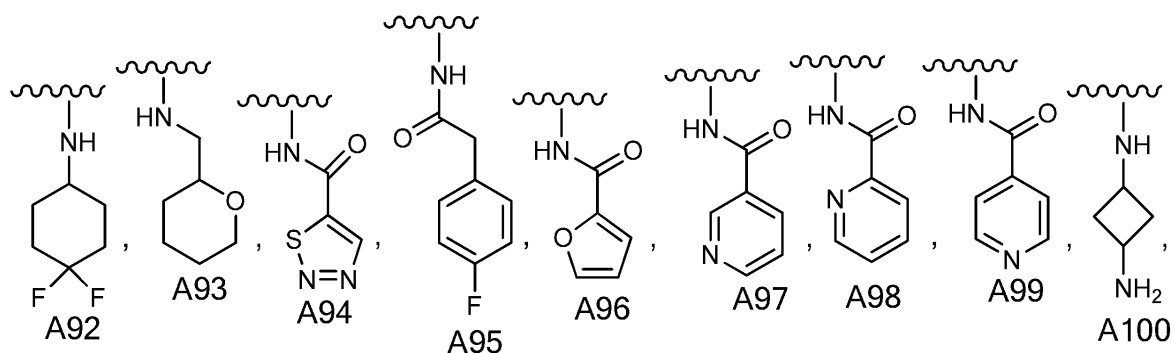


10

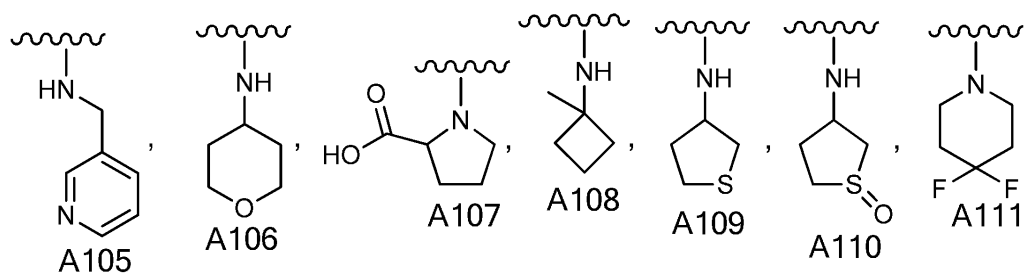
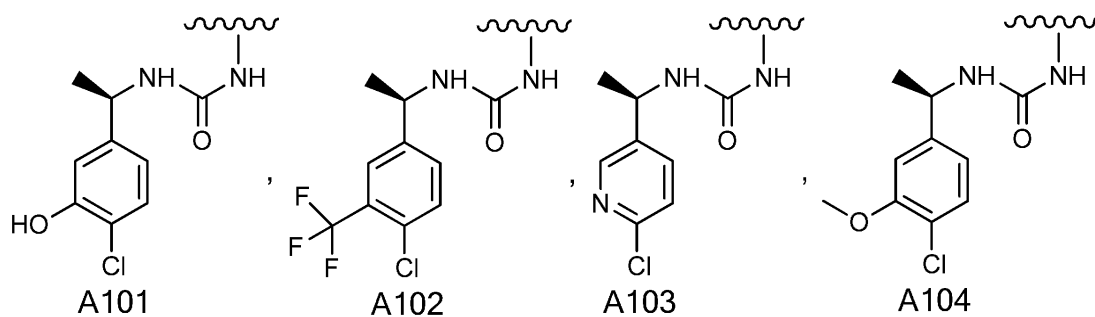
20

30

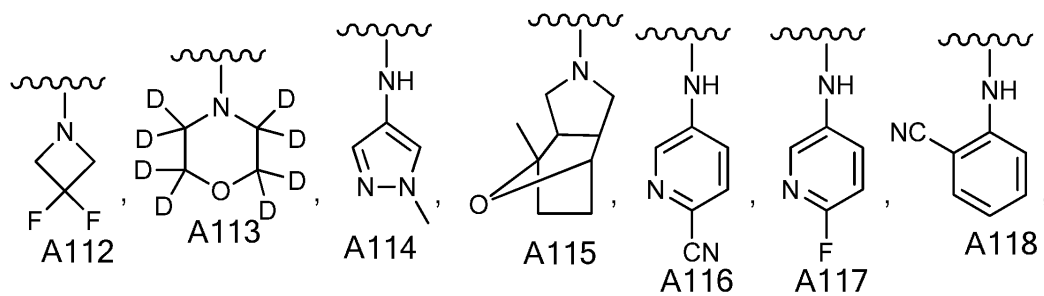
40



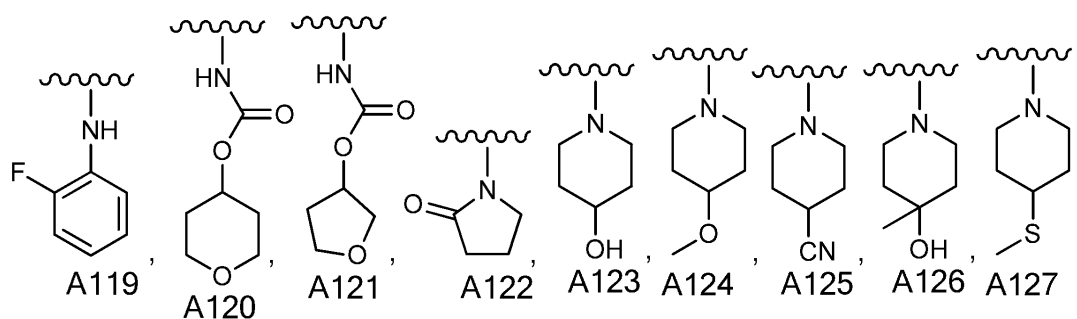
10



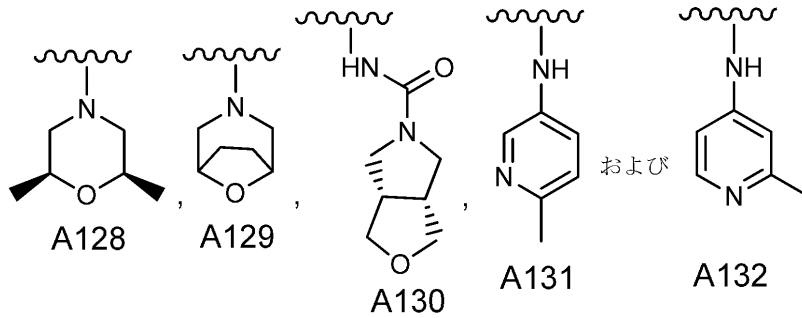
20



30



40



## 【0164】

10

からなる群から選択され、

A 2 1 から A 2 5 および A 2 9 は、 $R^4$  が  $R^{11}$  と一体となった場合に複素環アルキル環を表し、前記複素環アルキル環において、 $a^*$  は式 (1) 中の前記複素環アルキル環および前記ピラゾリル環とで共通の炭素原子を表し、 $b^*$  は式 (1) 中の前記複素環アルキル環ならびに前記ピラゾリルおよびピリジル環とで共通の炭素原子を表し、 $c^*$  は式 (1) 中の前記複素環アルキル環および前記ピリジル環とで共通の炭素原子を表す。他の例において、 $R^1$  は、それぞれが別個の例として個々に挙げられているかのように、本段落における基のいずれかである。従って、1 例において、 $R^1$  は  $-NH_2$  であり、別の場合で  $-NHCH_3$  であり、別の場合で  $-NHCH_2CH_3$  であり、別の場合で  $-NHCH(CH_3)_2$  であり、別の場合で  $-NHC(O)CH_3$  であり、別の場合で  $-NHC(O)NH_2CH_3$  である等、A 1 3 2 までそのようである。

20

## 【0165】

別の例において、 $R^1$  は A 1 である。別の例において、 $R^1$  は A 2 である。別の例において、 $R^1$  は A 3 である。別の例において、 $R^1$  は A 4 である。別の例において、 $R^1$  は A 5 である。別の例において、 $R^1$  は A 6 である。別の例において、 $R^1$  は A 7 である。別の例において、 $R^1$  は A 8 である。別の例において、 $R^1$  は A 9 である。別の例において、 $R^1$  は A 1 0 である。別の例において、 $R^1$  は A 1 1 である。別の例において、 $R^1$  は A 1 2 である。別の例において、 $R^1$  は A 1 3 である。別の例において、 $R^1$  は A 1 4 である。別の例において、 $R^1$  は A 1 5 である。別の例において、 $R^1$  は A 1 6 である。別の例において、 $R^1$  は A 1 7 である。別の例において、 $R^1$  は A 1 8 である。

30

## 【0166】

1 例において、 $R^2$  は  $-(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$  ヘテロアリールである。

## 【0167】

1 例において、 $R^2$  は、 $H$ 、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキル})(C_6 - C_{10} \text{ アリール})$ 、 $-CH(C_6 - C_{10} \text{ アリール})(C_1 - C_3 \text{ アルキル}-O-(C_1 - C_3 \text{ アルキル}))$ 、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキル})$  ヘテロアリール、 $-\text{複素環アルキル}(C_6 - C_{10} \text{ アリール})$  および  $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル})-O-(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$  からなる群から選択され、前記アリール (例えば、フェニルおよびナフチル、通常はフェニル)、ヘテロアリールおよび複素環アルキル基は、 $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$  (例えば、 $-(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ )、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキル})$  および  $-(C_1 - C_2 \text{ アルキル})$ 、1 例においてメチル、

ハロ (例えば、 $F$ 、 $Br$  および  $Cl$ 、1 例において  $F$ ) からなる群から独立に選択される 1 から 3 個の置換基で置換されていても良く；前記ヘテロアリール基は  $N$ 、 $O$  および  $S$  からなる群から独立に選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を含む 5 から 6 員芳香環であり、残りの環員は炭素であり；前記複素環アルキル基は、 $N$ 、 $O$  および  $S$  からなる群から独立に選択される 1 から 2 個のヘテロ原子を含む 4 から 6 員の環であり、残りの環員は炭素である。

40

## 【0168】

$R^2$  において、前記  $-(C_1 - C_4 \text{ アルキル})(C_6 - C_{10} \text{ アリール})$  基の例には、 $-(C_1 - C_2 \text{ アルキル})(C_6 - C_{10} \text{ アリール})$ 、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキル})$  フェニル、 $-CH(CH_3)$  フェニル、 $-CH_2CH_2$  フェニルおよび  $-CH_2$  フェニルなどが

50

ある。前記 - CH (C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリール) ( (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル) - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル) ) 基の例には、 - CH (フェニル) ( (C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> アルキル) - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> アルキル) ) および - CH (フェニル) CH<sub>2</sub> OCH<sub>3</sub> などがある。前記 - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル) - ヘテロアリール基の例には、 - (C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> アルキル) ヘテロアリール、 - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル) ピリジル、 - (C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> アルキル) ピリジルおよび - CH (CH<sub>3</sub>) ピリジルなどがある。前記 - 複素環アルキル (C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリール) 基の例には、 - 複素環アルキルフェニルおよび - ピロリジニルフェニルなどがある。前記 - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) の例には、 - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル) - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub>) アルキル、 - (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> - O - CH<sub>3</sub> および - CH (CH<sub>3</sub>) CH<sub>2</sub> OCH<sub>3</sub> などがある。

10

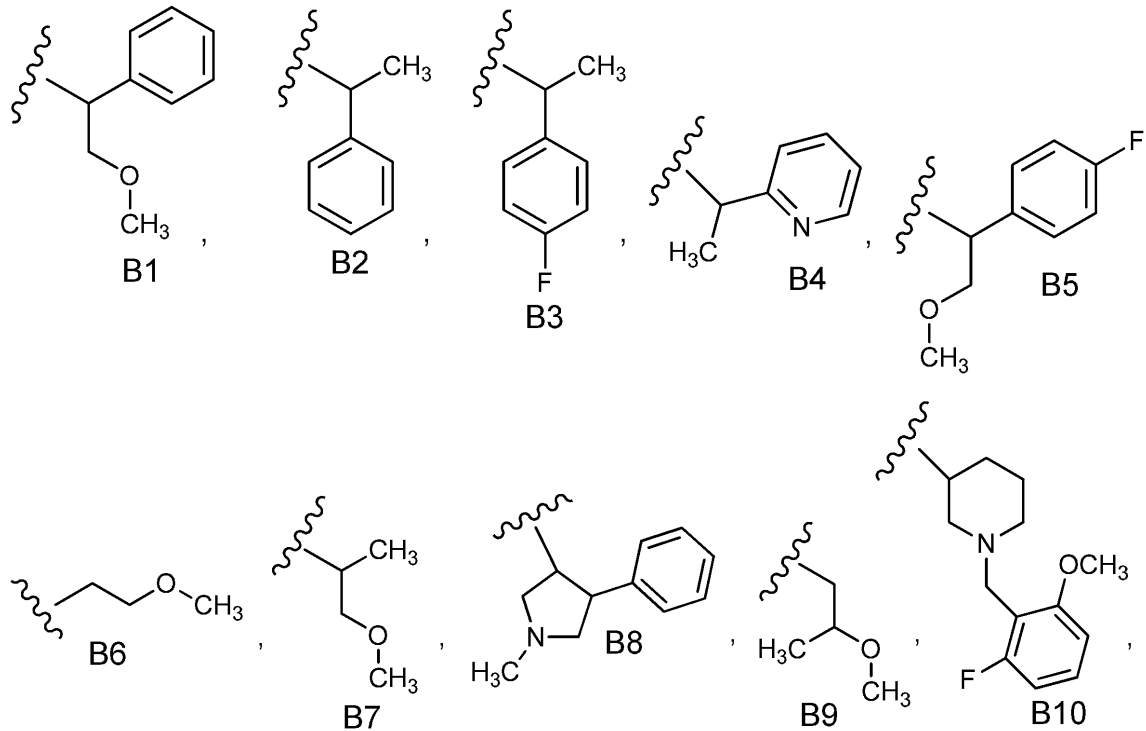
## 【0169】

R<sup>2</sup> において、前記置換された基の例には、フェニル部分がハロ (例えば、F) で置換されており、複素環アルキル (例えば、ピロリジニル) 部分が - C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> アルキル (例えば、メチル) で置換されている基などがある。

## 【0170】

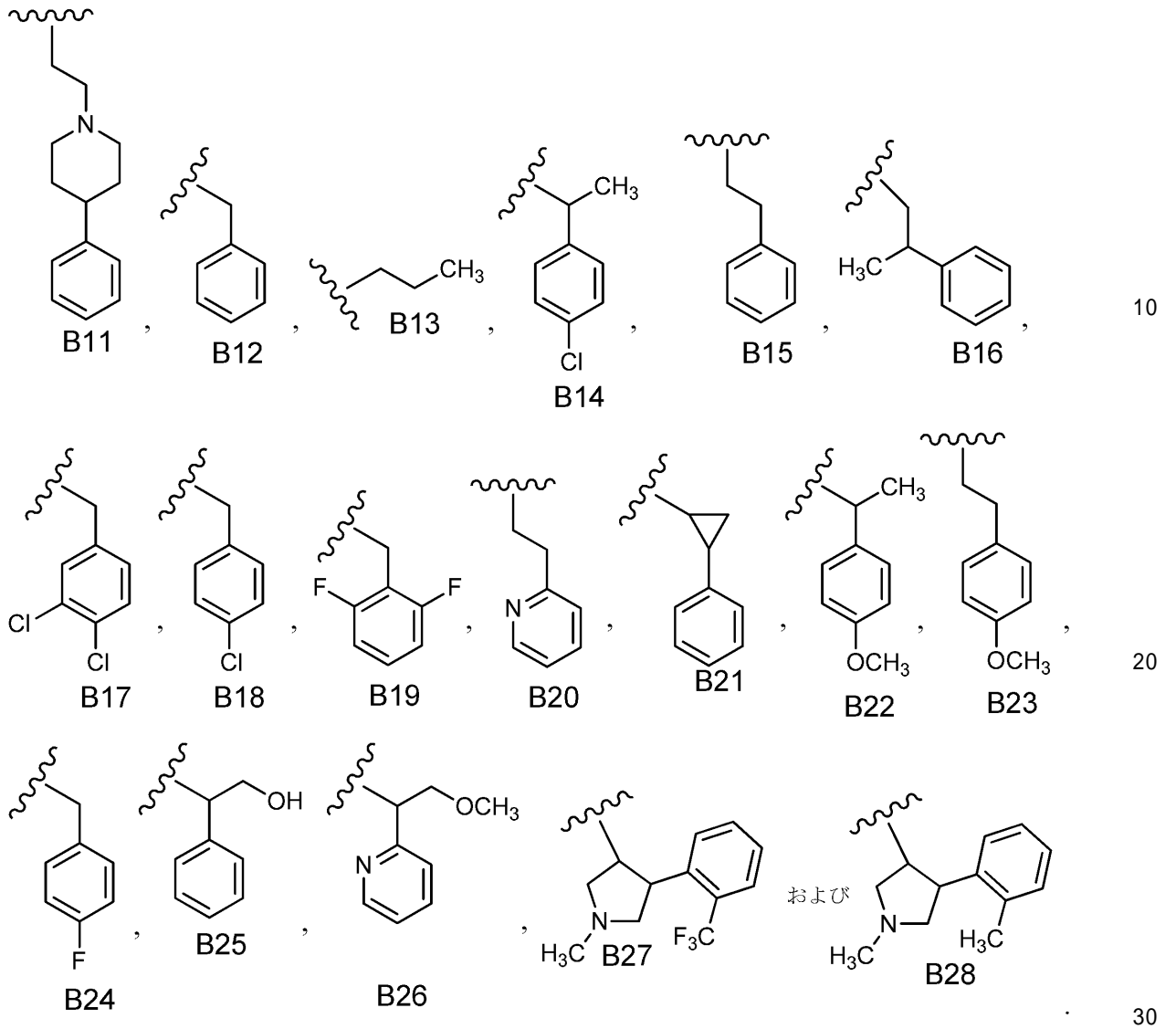
1例において、R<sup>2</sup> は、H、

## 【化14】



20

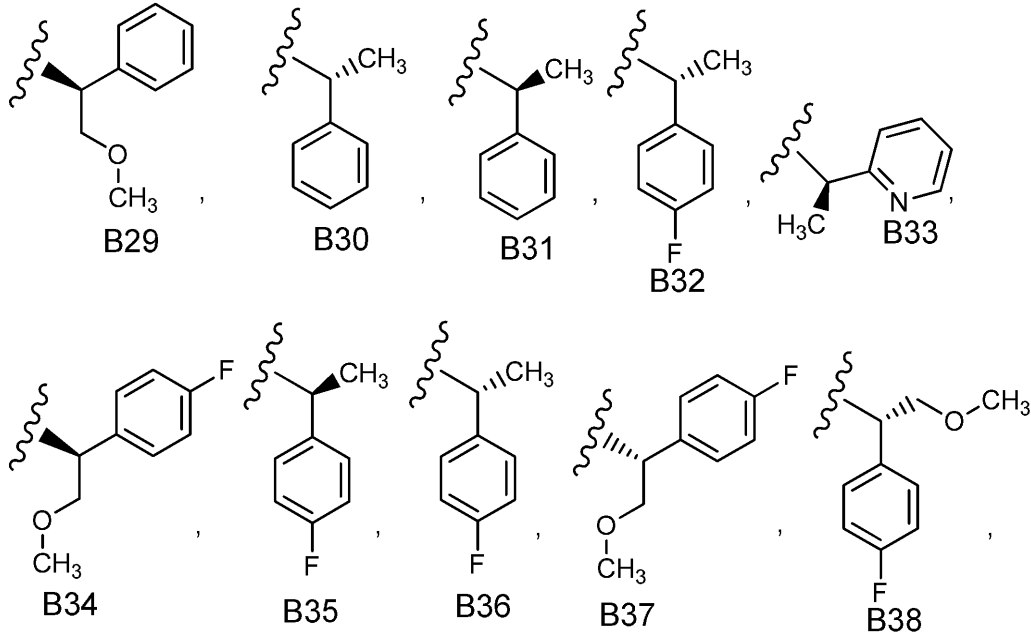
30



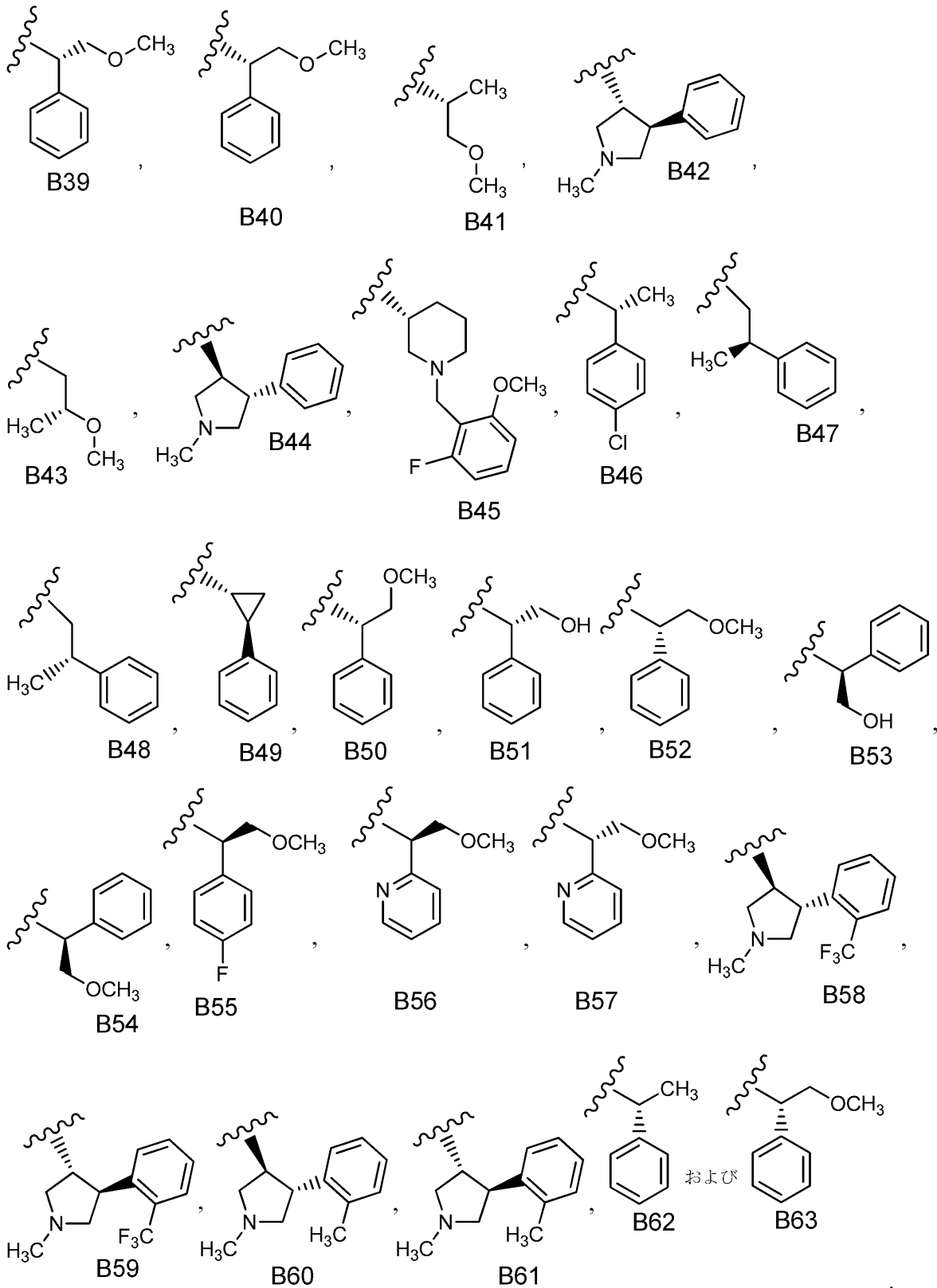
【0171】  
 からなる群から選択される。

【0172】  
 別の例において、 $R^2$  は、H、

## 【化 1 5】







10

20

30

40

【 0 1 7 3 】

からなる群から選択される。

【 0 1 7 4 】

1例において、 $R^2$ は、H、B1、B2、B3、B4、B5、B6、B7、B8、B9、B29、B30、B31、B32、B33、B34、B35、B36、B37、B38、B39、B40、B41、B42、B43およびB44からなる群から選択される。

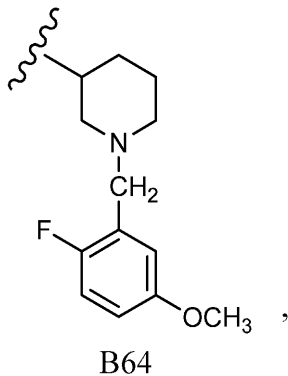
【 0 1 7 5 】

50

1例において、 $R^2$ は(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル)-複素環アルキル-である。この $R^2$ 基の1例は、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール)-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>アルキル)-複素環アルキル-であり、別の例はフェニル-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>アルキル)-複素環アルキル-であり、別の例はフェニル-CH<sub>2</sub>-複素環アルキル-である。別の例において、 $R^2$ は、置換された(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル)-複素環アルキル-であり、別の例において、置換された(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール)-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>アルキル)-複素環アルキル-であり、別の例において、置換されたフェニル-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>アルキル)-複素環アルキル-であり、別の例において、置換されたフェニル-CH<sub>2</sub>-複素環アルキル-である。別の例において、前記フェニル部分は、八口(例えば、F、BrおよびCl)および-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(1例において-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)アルキル)からなる群から独立に選択される1から3個の置換基で、別の例において1から2個の置換基で置換されている。別の例において、前記フェニル部分は、Fおよび-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(1例において-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)アルキル、別の場合で-OCH<sub>3</sub>である)からなる群から独立に選択される1から2個の置換基で置換されている。1例において、前記複素環アルキル部分はピペリジニルである。前記 $R^2$ の置換された(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル)-複素環アルキル-基の1例は、(F、OCH<sub>3</sub>-フェニル)-CH<sub>2</sub>-ピペリジニル-である。別の例において、 $R^2$ は、

10

【化16】

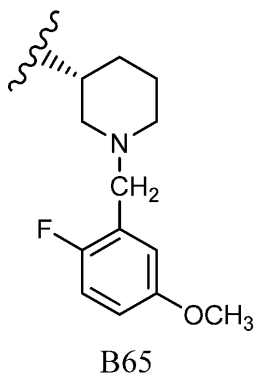


20

【0176】

であり、別の例において、

【化17】



30

40

【0177】

である。

【0178】

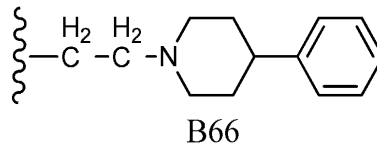
前記 $R^2$ -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-複素環アルキル-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)アリールの前記アリールおよび複素環アルキル部分は、上記の(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル)-複素環アルキル-の場合と同様に定義される。前記-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキ

50

ル) - 複素環アルキル - (C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリール) の前記 - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) 部分の 1 例は、 - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル) であり、別のものは - (C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> アルキル) である。前記 R<sup>2</sup> - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) - 複素環アルキル - (C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリール) 基の 1 例は、 - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - 複素環アルキル - フェニルであり、別の例は - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - ピペリジル - フェニルである。前記 R<sup>2</sup> - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) - 複素環アルキル - (C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリール) 基は、ハロ (例えば、F、Br および Cl) および - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) (1 例において - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub>) アルキル) からなる群から独立に選択される 1 から 3 個の置換基で置換されていても良い。前記 R<sup>2</sup> (C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリール) - 複素環アルキル - 基は、ハロ (例えば、F、Br および Cl) および O - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) (1 例において - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub>) アルキル) からなる群から独立に

10

【化 18】



【0179】

である。

20

【0180】

前記 - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) R<sup>2</sup> 基の 1 例は - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル) であり、別のものは - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル) であり、別のものは - (C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> アルキル) である。R<sup>2</sup> の 1 例はメチルであり、別の例はエチルであり、別の例はプロピルである。

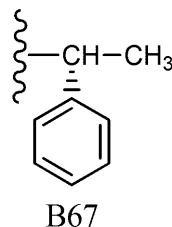
【0181】

1 例において、R<sup>2</sup> は - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル) (C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリール) である。この基の 1 例は、 - (C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> アルキル) (C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリール) であり、別の例は - (C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> アルキル) フェニルである。1 例において、前記 R<sup>2</sup> - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル) (C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリール) 基は - CH (CH<sub>3</sub>) フェニルであり、別の例において - CH - フェニルであり、別の例において - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> フェニルであり、別の例において

30

- CH<sub>2</sub>CH (CH<sub>3</sub>) フェニルである。別の例において、R<sup>2</sup> は

【化 19】



【0182】

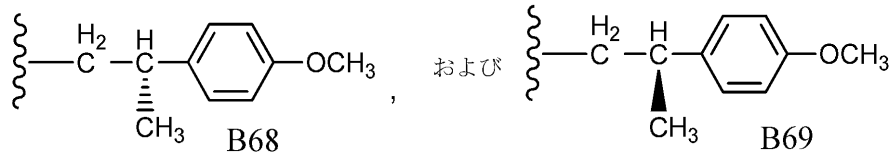
である。

40

【0183】

別の例において、前記 R<sup>2</sup> の - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル) (C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリール) 基は、ハロ (例えば、F、Br および Cl)、 - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) (1 例において - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub>) アルキル) および - OH からなる群から独立に選択される 1 から 3 個の置換基で置換されている。1 例において、前記 R<sup>2</sup> 基は - CH (CH<sub>3</sub>) - メトキシフェニルであり、別の例において - (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> - メトキシフェニルである。 - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) 置換された R<sup>2</sup> 基の例には、

## 【化20】



## 【0184】

などがあるが、これらに限定されるものではない。

## 【0185】

前記  $R^2$  の - O (八口置換された ( $C_1 - C_6$  アルキル)) 適宜置換基において、前記 10  
 八口の例には Cl、F および Br などがあり、1例において前記八口は F である。前記 -  
 O (八口置換された ( $C_1 - C_6$  アルキル)) 置換基についての前記 ( $C_1 - C_6$  アルキル)  
 部分の例には、( $C_1 - C_4$  アルキル) および ( $C_1 - C_2$  アルキル) などがある。  
 1例において、前記 - O (八口置換された ( $C_1 - C_6$  アルキル)) 置換基は - O C H F  
 $_2$  である。1例において、前記  $R^2$  - ( $C_1 - C_4$  アルキル) ( $C_6 - C_{10}$  アリール)  
 基の前記 - ( $C_1 - C_4$  アルキル) 部分は、- O (八口置換された ( $C_1 - C_6$  アルキル)  
 )) で、1例において - O C H F  $_2$  置換されている。

## 【0186】

前記  $R^2$  の - S ( $C_1 - C_6$  アルキル) 適宜置換基において、前記アルキル部分の例に 20  
 は、- ( $C_1 - C_4$  アルキル) および - ( $C_1 - C_2$  アルキル) などがある。1例におい  
 て、前記 - S ( $C_1 - C_6$  アルキル) 適宜の置換基は - S C H  $_3$  である。

## 【0187】

1例において、前記  $R^2$  のアリール適宜置換基はフェニルである。

## 【0188】

1例において、前記  $R^2$  のヘテロアリール適宜置換基は、O、N および S からなる群から 30  
 独立に選択される1から3個のヘテロ原子 (例えば、1から2個) を含む5から6員環  
 である。別の例において、前記  $R^2$  のヘテロアリール適宜置換基は、O、N および S から  
 なる群から独立に選択される、別の例においては独立に O および N からなる群から選択さ  
 れる1から2個のヘテロ原子を含む5員環である。別の例において、前記  $R^2$  のヘテロア  
 リール適宜置換基はオキサゾリルである。

## 【0189】

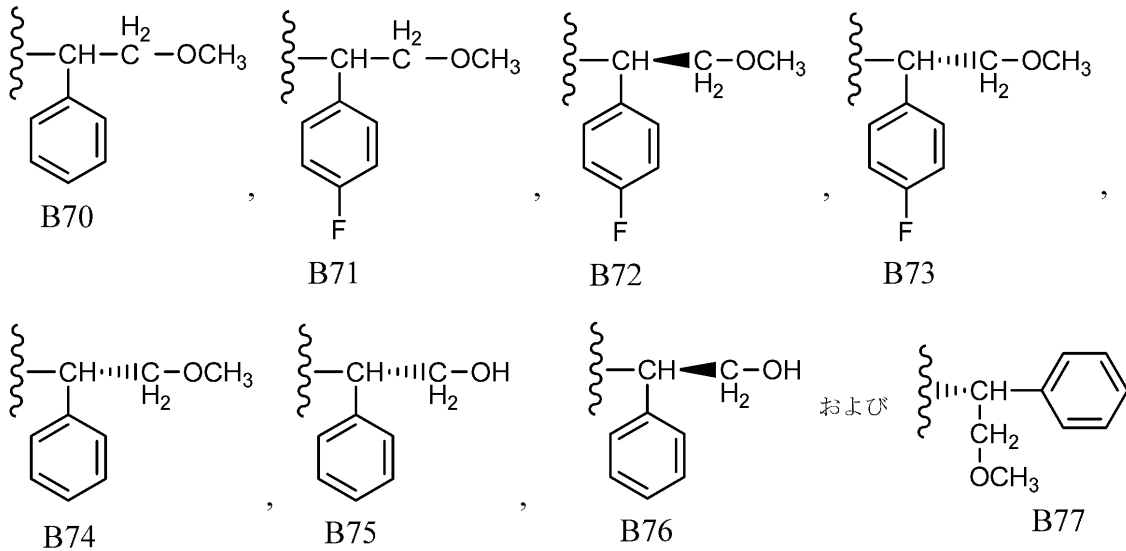
1例において、前記  $R^2$  の - ( $C_1 - C_4$  アルキル) ( $C_6 - C_{10}$  アリール) 基は、  
 - O H、八口 (例えば、F、Br および Cl)、- O - ( $C_1 - C_6$  アルキル) (1例に  
 おいて - O - ( $C_1 - C_2$ ) アルキル)、- O (八口置換された ( $C_1 - C_6$  アルキル)  
 ) および - S ( $C_1 - C_6$  アルキル) からなる群から独立に選択される1から3個の置換  
 基で置換されており、例えば、前記 - O (八口置換された ( $C_1 - C_6$  アルキル)) およ  
 び - S ( $C_1 - C_6$  アルキル) 置換基は上記で定義の通りである。1例において、前記  $R^2$   
 $R^2$  基は - C H (C H  $_3$ ) クロロ - メトキシフェニルであり、別の例において - C H (フェ  
 ニル) C H  $_2$  O C H F  $_2$  であり、別の例において - C H (フェニル) C H  $_2$  S C H  $_3$  であ  
 り、別の例において - C H (フェニル) C H  $_2$  O H であり、別の例において - C H (フル  
 オロフェニル) C (C H  $_3$ )  $_2$  O C H  $_3$  であり、別の例において - C H (フェニル) C ( 40  
 C H  $_3$ )  $_2$  O C H  $_3$  である。

## 【0190】

1例において、前記  $R^2$  の - ( $C_1 - C_4$  アルキル) - ( $C_6 - C_{10}$  アリール) 基は  
 、前記 ( $C_1 - C_4$  アルキル) 部分上において - O - ( $C_1 - C_6$  アルキル) で置換され  
 ている。この  $R^2$  基の1例は - C H (C  $_6 - C_{10}$  アリール) ( $C_1 - C_3$  アルキル) -  
 O - ( $C_1 - C_6$  アルキル) である。別の例は - C H (C  $_6 - C_{10}$  アリール) ( $C_1 -$   
 $C_3$  アルキル) - O - ( $C_1 - C_3$  アルキル) である。別の例は - C H (C  $_6 - C_{10}$  ア  
 リール) ( $C_1 - C_3$  アルキル) - O - ( $C_1 - C_2$  アルキル) である。別の例は - C H  
 (フェニル) ( $C_1 - C_3$  アルキル) - O - ( $C_1 - C_6$  アルキル) であり、別の例は - 50

CH (フェニル) (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル) - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル) であり、別の例は - CH (フェニル) (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル) - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> アルキル) である。1例において、R<sup>2</sup> は - CH (CH<sub>2</sub> OCH<sub>3</sub>) - フェニル であり、別の例において - CH (CH<sub>2</sub> OH) - フェニル である。別の例において、前記 (R<sup>2</sup> - CH (C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリール) (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル) - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) 基は、ハロ (例えば、F、Br および Cl)、- O - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) (1例において - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub>) アルキル) および - OH からなる群から独立に選択される 1 から 3 個の置換基で置換されている。別の例において、前記 R<sup>2</sup> 基は、置換された - CH (フェニル) (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル) - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル) であり、別の例において置換された - CH (フェニル) (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル) - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> アルキル) であり、各例において前記 R<sup>2</sup> 基はハロ (例えば、F、Br および Cl)、- O - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) (1例において - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub>) アルキル) および - OH からなる群から独立に選択される 1 から 3 個の置換基で置換されている。1例において、前記 R<sup>2</sup> 基は - CH (フルオロフェニル) CH<sub>2</sub> OCH<sub>3</sub> である。前記 R<sup>2</sup> 基の例には、

## 【化 2 1】



## 【0191】

などがあるが、これらに限定されるものではない。

## 【0192】

1例において、前記 R<sup>2</sup> の - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル) (C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリール) (別の場合、- (C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> アルキル) (C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) アリール)、別の場合は - (C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> アルキル) フェニル、別の場合は - CH (CH<sub>3</sub>) フェニル、別の場合は - CH - フェニル、別の場合は - CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> フェニル、別の場合は - CH<sub>2</sub> CH (CH<sub>3</sub>) フェニル) は、1 から 3 個の独立に選択されるハロ原子で、別の例において 1 から 2 個の独立に選択されるハロ原子で、別の例において 1 個のハロ原子で置換されている。1例において、前記 R<sup>2</sup> の - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル) (C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリール) 基は - CH (CH<sub>3</sub>) フルオロフェニル であり、別の例において - CH (CH<sub>3</sub>) - クロロフェニル であり、別の例において - CH<sub>2</sub> - クロロフェニル であり、別の例において - CH<sub>2</sub> - ジクロロフェニル であり、別の例において - CH<sub>2</sub> - ジフルオロフェニル であり、別の例において - CH<sub>2</sub> フルオロフェニル である。前記ハロ置換された R<sup>2</sup> の - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル) (C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリール) 基の例には、

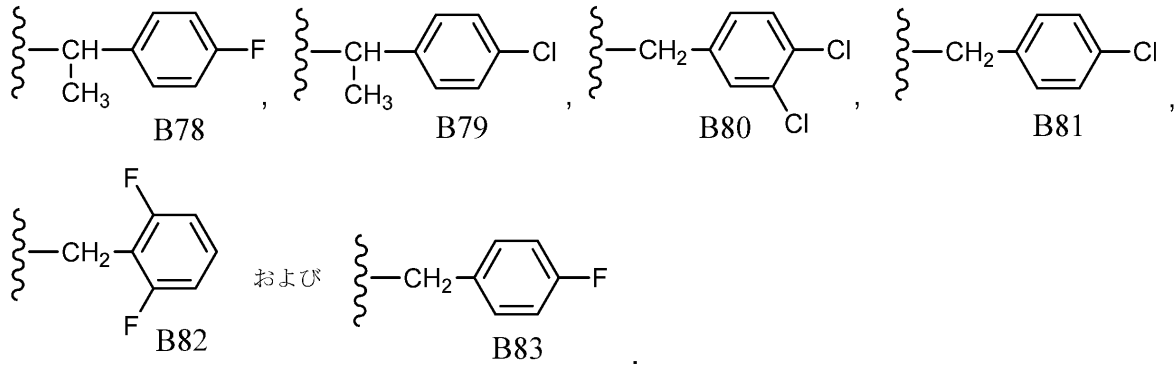
10

20

30

40

## 【化22】



10

## 【0193】

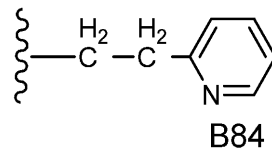
などがあるが、これらに限定されるものではない。

## 【0194】

1例において、 $R^2$ は-( $C_1$ - $C_3$ アルキル)ヘテロアリアルである。前記-( $C_1$ - $C_3$ アルキル)ヘテロアリアル $R^2$ 基の1例は、-( $C_1$ - $C_2$ アルキル)ヘテロアリアルであり、別のものは-( $C_1$ - $C_3$ アルキル)ピリジルであり、別のものは-( $C_1$ - $C_2$ アルキル)ピリジルである。1例において、 $R^2$ は- $CH_2CH_2$ -ピリジルであり、別の例において、 $R^2$ は

20

## 【化23】



## 【0195】

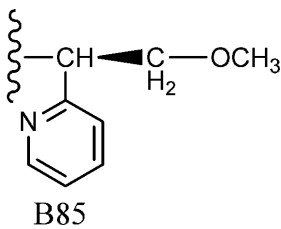
である。

## 【0196】

1例において、前記 $R^2$ の-( $C_1$ - $C_3$ アルキル)ヘテロアリアル基は、前記( $C_1$ - $C_4$ アルキル)部分上において-O-( $C_1$ - $C_6$ アルキル)で置換されている。従って、1例において、 $R^2$ は- $CH$ (ヘテロアリアル)-( $C_1$ - $C_6$ アルキル)-O-( $C_1$ - $C_6$ アルキル)である。この $R^2$ 基の例には、- $CH$ (ヘテロアリアル)-( $C_1$ - $C_4$ アルキル)-O-( $C_1$ - $C_4$ アルキル)、- $CH$ (ヘテロアリアル)-( $C_1$ - $C_2$ アルキル)-O-( $C_1$ - $C_2$ アルキル)および- $CH$ (プリジル(pyridyl))-( $C_1$ - $C_2$ アルキル)-O-( $C_1$ - $C_2$ アルキル)などがあるが、これらに限定されるものではない。1例において、前記 $R^2$ 基は- $CH$ (ピリジル)- $CH_2$ - $OCH_3$ である。別の例において、前記 $R^2$ 基は

30

## 【化24】

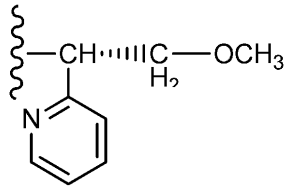


40

## 【0197】

であり、別の例において、

## 【化25】



B86

## 【0198】

である。

10

## 【0199】

1例において、前記 $R^2$ の $-(C_1-C_3)$ アルキル)ヘテロアリアルは $-CH_2$ チアジアゾリルであり、別の例において $-CH_2$ ピリジルであり、別の例において $-CH(CH_2CH_3)$ ピリジルである。

## 【0200】

1例において、前記 $R^2$ の $-(C_1-C_3)$ アルキル)ヘテロアリアル基は置換されており、1例において前記置換された $R^2$   $-(C_1-C_3)$ アルキル)ヘテロアリアル基は $-(C_1-C_3)$ アルキル) (置換されたヘテロアリアル)である。別の例において、前記置換されたヘテロアリアル部分上の前記置換基は、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル)であり、別の例において $-O(C_1-C_4)$ アルキル)であり、別の例において $-OCH_2CH_3$ である。別の例において、前記置換基は $-N(R^{20})_2$ であり、別の例において $-NHR^{20}$ であり、別の例において $-N(CH_3)_2$ である。別の例において、前記置換基はハロゲンであり、別の例において $Cl$ であり、別の例において $F$ である。別の例において、前記置換基は $-(C_1-C_6)$ アルキル)であり、別の例において $-(C_1-C_3)$ アルキル)であり、別の例においてメチルである。1例において、前記置換されたヘテロアリアル部分は置換されたピリジルである。1例において、前記 $R^2$ 基は $-CH_2$ エトキシピリジルであり、別の例において $-CH_2$ ジメチルアミノピリジルであり、別の例において $-CH_2$ クロロピリジルであり、別の例において $-CH_2$ フルオロピリジルであり、別の例において $-CH(CH_3)$ メチルピリジルであり、別の例において $-CH(CH_3)$ フルオロピリジルである。

20

30

## 【0201】

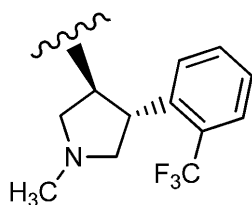
1例において、 $R^2$ は $-(C_3-C_6)$ シクロアルキル)  $-(C_6-C_{10})$ アリアル)である。この $R^2$ 基の1例は $-(C_3-C_6)$ シクロアルキル) - フェニル)であり、別のものは $(C_3-C_4)$ シクロアルキル) - フェニル)であり、別のものは $-シクロプロピル - フェニル)$ である。別の例は $-シクロペンチルフェニル)$ である。

## 【0202】

1例において、 $R^2$ は $-複素環アルキル - (C_6-C_{10})$ アリアル)である。この $R^2$ 基の1例は $-複素環アルキル - フェニル)$ であり、別のものは $-ピロリジニル - フェニル)$ である。別の例において、 $R^2$ は、 $-CF_3$ および $-(C_1-C_6)$ アルキル) (1例において $-(C_1-C_4)$ アルキル)、別の例において $-(C_1-C_2)$ アルキル)、別の例においてメチル)からなる群から独立に選択される1から3個の置換基で置換されている $-複素環アルキル - (C_6-C_{10})$ アリアル)である。1例において、 $R^2$ は、

40

## 【化26】



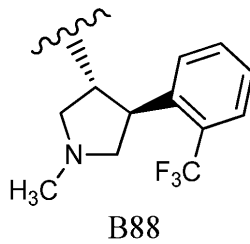
B87

50

【0203】

であり、別の例において

【化27】

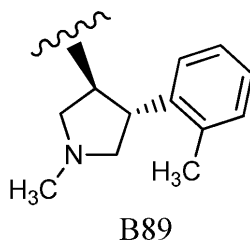


10

【0204】

であり、別の例において

【化28】

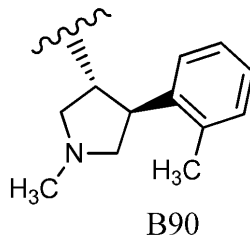


20

【0205】

であり、別の例において

【化29】



30

【0206】

である。

【0207】

1例において、 $R^2$ は-縮合(複素環アルキル)( $C_6 - C_{10}$ )アリール基である。別の例において前記 $R^2$ 基は-縮合(複素環アルキル)( $C_6 - C_{10}$ )アリールであり、前記複素環アルキル部分は7員環(前記アリールと共通の2個の原子を含む)である。別の例において前記 $R^2$ 基は、-縮合(複素環アルキル)( $C_6 - C_{10}$ アリール)であり、前記複素環アルキル部分は6員環(前記アリールと共通の2個の原子を含む)である。別の例において前記 $R^2$ 基は、-縮合(複素環アルキル)(フェニル)基である。別の例において前記 $R^2$ 基は-縮合(複素環アルキル)(フェニル)基であり、前記複素環アルキル部分は7員環(前記フェニル環と共通の2個の原子を含む)である。別の例において前記 $R^2$ 基は-縮合(複素環アルキル)(フェニル)基であり、前記複素環アルキル部分は6員環(前記フェニル環と共通の2個の原子を含む)である。別の例において前記 $R^2$ はテトラヒドロベンゾオキセピンであり、別の例においてテトラヒドロキノリニルであり、別の例においてジヒドロクロメニルであり、別の例においてテトラヒドロキノリニルであり、別の例においてジヒドロクロメニルであり、別の例においてジヒドロベンゾフラピラニルである。別の例において前記-縮合(複素環アルキル)( $C_6 - C_{10}$ )アリール基は置換されており、1例において-OHで置換されている。1例において前記-縮合(複素環アルキル)( $C_6 - C_{10}$ )アリール基は、ヒドロキシテトラヒドロベンゾオキ

40

50



セピンである。

【0208】

1例において、 $R^2$ は $-(C_1 - C_6 \text{アルキル}) - (C_3 - C_6 \text{シクロアルキル})$ であり、別の例において $-(C_1 - C_2 \text{アルキル}) - (C_3 - C_6 \text{シクロアルキル})$ であり、別の例において $-(C_1 - C_2 \text{アルキル}) - (\text{シクロヘキシル})$ であり、別の例において $-CH(CH_3) \text{シクロヘキシル}$ である。

【0209】

1例において、 $R^2$ は $-CH(C_6 - C_{10} \text{アリーール})(C_3 - C_6 \text{シクロアルキル})$ であり、別の例において $-CH(\text{フェニル})(C_3 - C_6 \text{シクロアルキル})$ であり、別の例において $-CH(\text{フェニル})(C_5 - C_6 \text{シクロアルキル})$ であり、別の例において $-CH(\text{フェニル})(\text{シクロペンチル})$ である。

10

【0210】

別の例において前記 $R^2 - CH(C_6 - C_{10} \text{アリーール})(C_3 - C_6 \text{シクロアルキル})$ は置換されている。1例において前記置換された $-CH(C_6 - C_{10} \text{アリーール})(C_3 - C_6 \text{シクロアルキル})$ は $-CH(\text{フェニル})(\text{ヒドロキシ置換された}C_3 - C_6 \text{シクロアルキル})$ であり、別の例において前記置換された $R^2$ 基は $-CH(\text{フェニル})(\text{ヒドロキシシクロペンチル})$ である。

【0211】

1例において、 $R^2$ は、 $-OH$ およびハロ（例えば、 $F$ 、 $Br$ および $Cl$ 、1例において $F$ )からなる群から独立に選択される1から3個の置換基で置換されている $-CH(C_6 - C_{10} \text{アリーール})(C_3 - C_6 \text{シクロアルキル})$ である。1例において、前記置換された $-CH(C_6 - C_{10} \text{アリーール})(C_3 - C_6 \text{シクロアルキル})$ は、置換された $-CH(\text{フェニル})(C_3 - C_5 \text{シクロアルキル})$ であり、別の例において置換された $-CH(\text{フェニル})(\text{シクロブチル})$ であり、別の例において $-CH(\text{フェニル})(\text{シクロペンチル})$ である。1例において、前記置換された $-CH(C_6 - C_{10} \text{アリーール})(C_3 - C_6 \text{シクロアルキル})$ は $-CH(\text{フェニル})(\text{ヒドロキシ置換された}C_3 - C_6 \text{シクロアルキル})$ であり、別の例において前記置換された $R^2$ 基は $-CH(\text{フェニル})(\text{ヒドロキシシクロペンチル})$ であり、別の例において $-CH(\text{フェニル})(\text{ヒドロキシシクロブチル})$ である。別の例において、前記置換された $-CH(C_6 - C_{10} \text{アリーール})(C_3 - C_6 \text{シクロアルキル})$ は、 $-OH$ およびハロ（例えば、 $F$ )で置換されており、1例において前記置換された $-CH(C_6 - C_{10} \text{アリーール})(C_3 - C_6 \text{シクロアルキル})$ は $-CH(\text{ヒドロキシシクロブチル})(\text{フルオロフェニル})$ である。

20

30

【0212】

1例において、 $R^2$ は $-CH(C_6 - C_{10} \text{アリーール})(\text{複素環アルキル})$ であり、別の例において $-CH(\text{フェニル})(\text{複素環アルキル})$ であり、別の例において $-CH(\text{フェニル})(\text{複素環アルキル})$ であり、前記複素環アルキルは、 $O$ 、 $S$ および $N$ からなる群から選択される1から3個のヘテロ原子を含む5から6員環である。1例において、前記複素環アルキル環は5員環である。別の例において、前記複素環アルキル環は、1個の酸素原子を含む5員環である。別の例において、前記 $R^2$ 基は $-CH(\text{フェニル})\text{テトラヒドロフラピラニル}$ である。

40

【0213】

1例において、 $R^2$ は $-CH(C_6 - C_{10} \text{アリーール})(C_1 - C_6 \text{アルキル})N(R^{20})_2$ であり、各 $R^{20}$ は独立に $H$ および $(C_1 - C_6 \text{アルキル})$ からなる群から選択される。別の例において、前記 $R^2$ 基は $-CH(\text{フェニル})(C_1 - C_6 \text{アルキル})N(R^{20})_2$ であり、別の例において $-CH(\text{フェニル})(C_1 - C_2 \text{アルキル})N(R^{20})_2$ であり、別の例において $-CH(\text{フェニル})CHN(R^{20})_2$ であり、各 $R^{20}$ は独立に選択される。1例において、各 $R^{20}$ はアルキルであり、別の例において各 $R^{20}$ は同一のアルキルであり、別の例において各 $R^{20}$ はメチルである。

【0214】

1例において、 $R^2$ は $-(C_3 - C_6 \text{シクロアルキル} - O - (C_1 - C_6 \text{アルキル}))$

50

である。別の例において、 $R^2$  は - (  $C_5 - C_6$  シクロアルキル - O - (  $C_1 - C_2$  アルキル ) ) であり、別の例においてメトキシシクロペンチルである。

【0215】

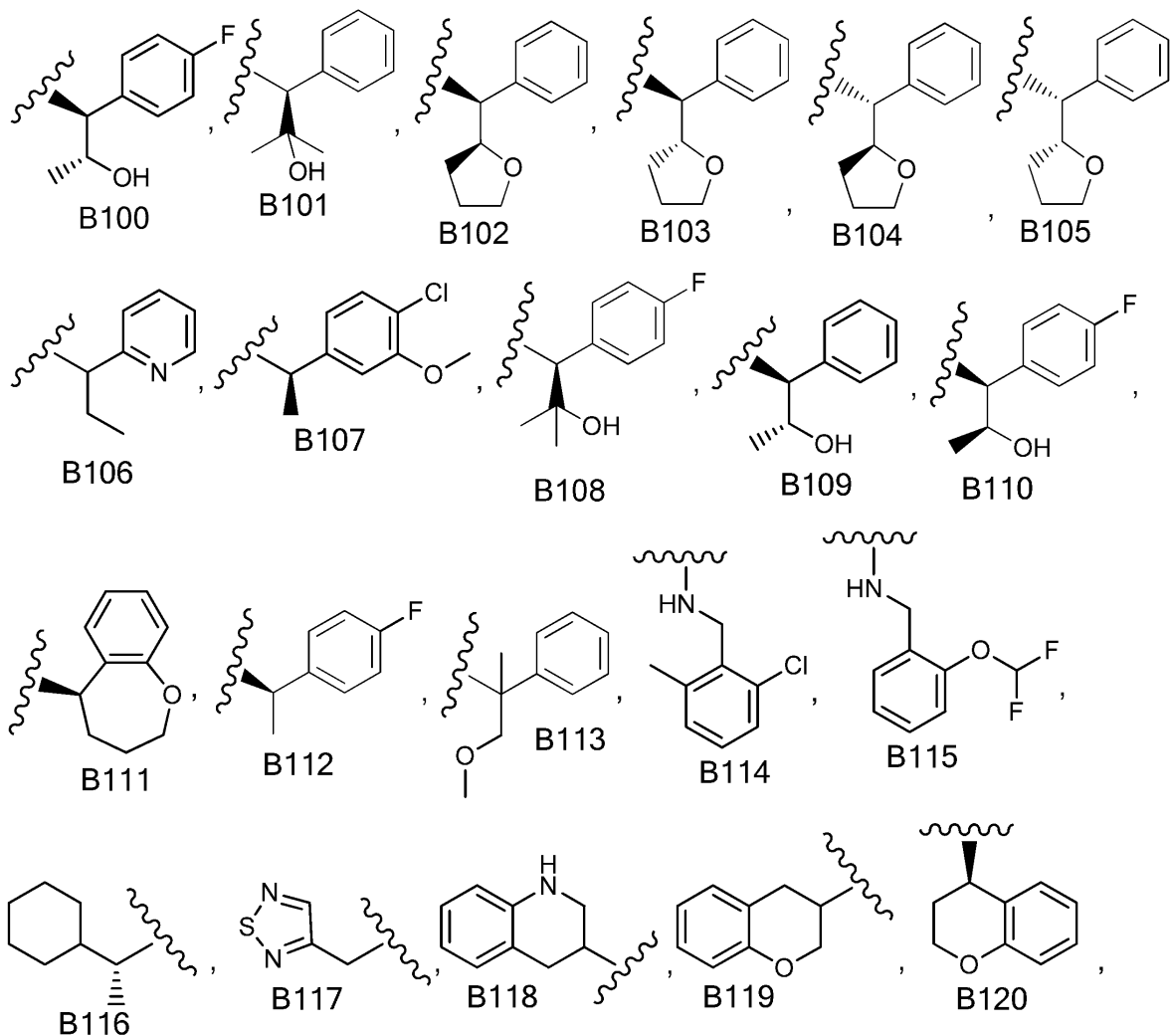
1例において、 $R^2$  は - CH (  $C_6 - C_{10}$  アリール ) C ( O ) N (  $R^{2,1}$  ) <sub>2</sub> ( 各  $R^{2,1}$  は独立に選択される。 ) である。各  $R^{2,1}$  は、独立に選択される - (  $C_1 - C_6$  アルキル ) であり、1例において各  $R^{2,1}$  は独立に選択される - (  $C_1 - C_2$  アルキル ) であり、別の例において各  $R^{2,1}$  は独立にメチルおよびエチルからなる群から選択され、別の例において両方の  $R^{2,1}$  基が同一である。1例において、 $R^2$  は - CH ( フェニル ) ( C ( O ) N (  $R^{2,1}$  ) ) <sub>2</sub> であり、 $R^{2,1}$  は本段落で定義の通りである。別の例において、 $R^2$  は、ハロ ( 例えば、F ) で置換されている - CH (  $C_6 - C_{10}$  アリール ) C ( O ) N (  $R^{2,1}$  ) <sub>2</sub> であり、前記  $C_6 - C_{10}$  アリール部分および  $R^{2,1}$  は本段落で定義の通りである。1例において、 $R^2$  は - CH ( フルオロフェニル ) C ( O ) N ( CH<sub>3</sub> ) <sub>2</sub> であり、別の例において - CH ( フルオロフェニル ) C ( O ) N ( CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> ) <sub>2</sub> である。

10

【0216】

$R^2$  の例には、例えば

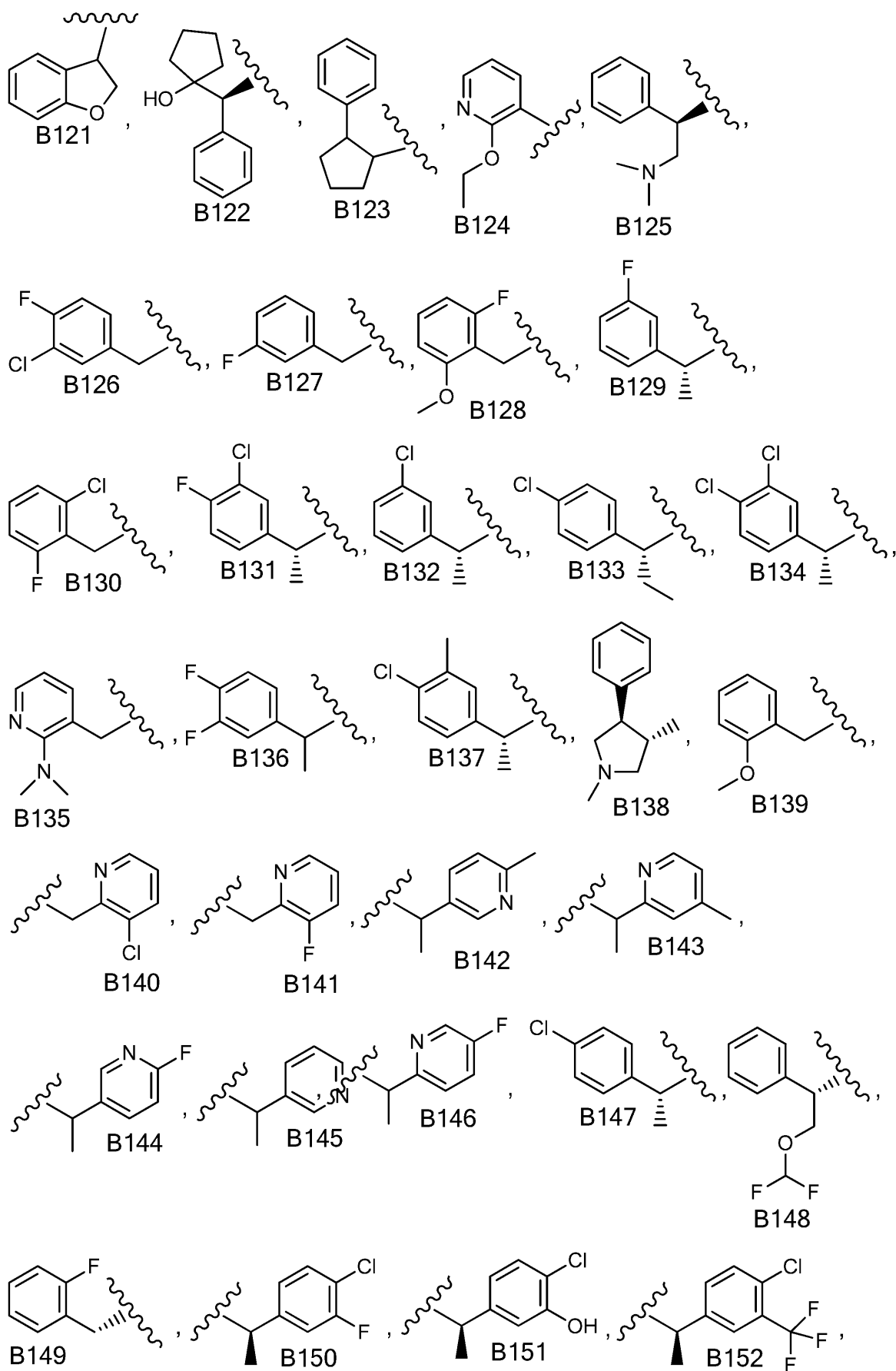
【化30】



20

30

40

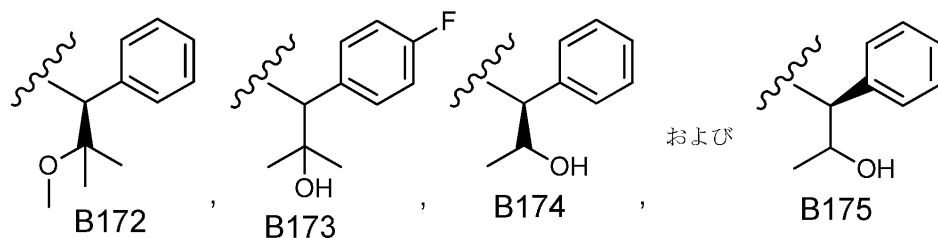
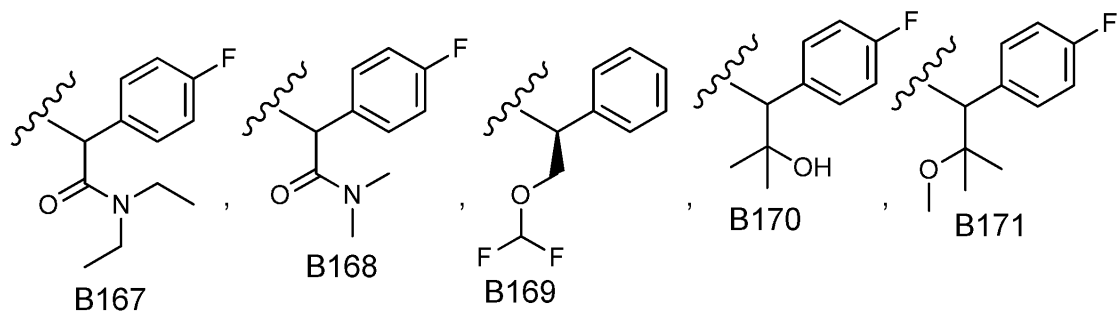
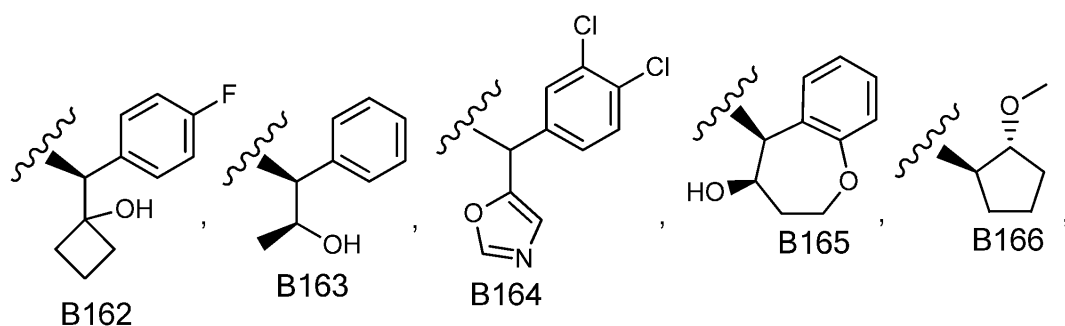
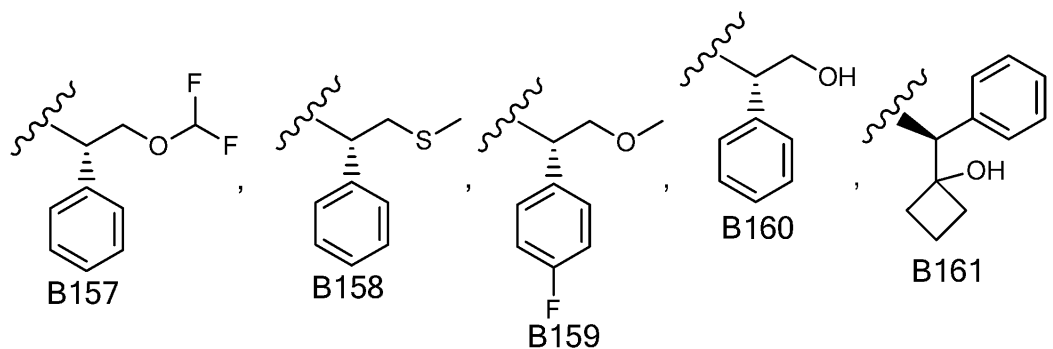
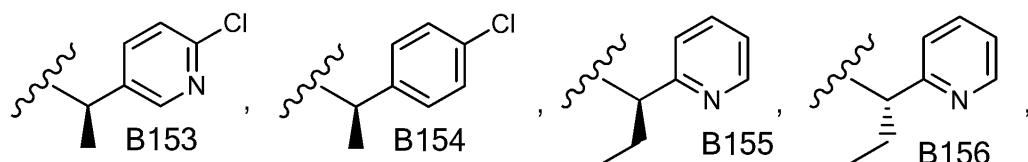


10

20

30

40



【0217】  
などがある。

【0218】  
置換された  $R^2$  基の例には、ハロ（例えば、F および Cl）、 $-CF_3$  および  $-(C_1 - C_3 \text{ アルキル})$ （1 例においてメチル）からなる群から独立に選択される 1 から 3 個の置換基で置換されているフェニルを含む基などがある。置換された  $R^2$  基の例には、 $-(C_1 - C_2 \text{ アルキル})$ （1 例においてメチル）で置換されている複素環アルキル（例えば、ピロリジニル）を含む基などがある。

【0219】  
置換された  $R^2$  基の例には、Cl、F および  $-OCH_3$  からなる群から選択される 1 から 3 個の置換基で置換されているフェニルを含む基などがある。例えば、 $R^2$  は  $-CH_2$

10

20

30

40

50

フェニルまたは  $-\text{CH}(\text{CH}_3)$  フェニルまたは  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$  フェニルであり、前記フェニル部分は、 $\text{C}_1$ 、 $\text{F}$  および  $-\text{OCH}_3$  からなる群から選択される 1 から 3 個の置換基で置換されている。

【0220】

1 例において、 $\text{R}^2$  は  $-(\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{ アルキル}) - \text{O} - (\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{ アルキル})$  である。この  $\text{R}^2$  基の 1 例は、 $-(\text{C}_1 - \text{C}_3 \text{ アルキル}) - \text{O} - (\text{C}_1 - \text{C}_3 \text{ アルキル})$  である。1 例において、 $\text{R}^2$  は  $-(\text{CH}_2)_2 - \text{O} - \text{CH}_3$  であり、別の場合で  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2 - \text{O} - \text{CH}_3$  である。

【0221】

1 例において、 $\text{R}^2$  は、 $(\text{F}, \text{OCH}_3 - \text{フェニル}) - \text{CH}_2 - \text{ピペリジニル}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2 - \text{ピペリジル}$ 、 $-\text{フェニル}$ 、 $-\text{メチル}$ 、 $-\text{エチル}$ 、 $-\text{プロピル}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$  フェニル、 $-\text{CH} - \text{フェニル}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$  フェニル、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$  フェニル、 $-\text{CH}(\text{CH}_3) - \text{メトキシフェニル}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2 - \text{メトキシフェニル}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OCH}_3) - \text{フェニル}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH}) - \text{フェニル}$ 、 $-\text{CH}(\text{フルオロフェニル})\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$  フェニル、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$  フルオロフェニル、 $-\text{CH}(\text{CH}_3) - \text{クロロフェニル}$ 、 $-\text{CH}_2 - \text{クロロフェニル}$ 、 $-\text{CH}_2 - \text{ジクロロフェニル}$ 、 $-\text{CH}_2 - \text{ジフルオロフェニル}$ 、 $-\text{CH}_2$  フルオロフェニル、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2 - \text{ピリジル}$ 、 $-\text{CH}(\text{ピリジル}) - \text{CH}_2 - \text{OCH}_3$ 、 $-\text{シクロプロピル} - \text{フェニル}$ 、 $-\text{ピロリジニル} - \text{フェニル}$ 、 $\text{B}64 - \text{B}89$  および  $\text{B}90$  からなる群から選択される。

【0222】

1 例において、 $\text{R}^2$  は  $\text{B}1$  である。別の例において、 $\text{R}^2$  は  $\text{B}2$  である。別の例において、 $\text{R}^2$  は  $\text{B}3$  である。別の例において、 $\text{R}^2$  は  $\text{B}4$  である。別の例において、 $\text{R}^2$  は  $\text{B}5$  である。別の例において、 $\text{R}^2$  は  $\text{B}6$  である。別の例において、 $\text{R}^2$  は  $\text{B}7$  である。別の例において、 $\text{R}^2$  は  $\text{B}8$  である。別の例において、 $\text{R}^2$  は  $\text{B}9$  である。別の例において、 $\text{R}^2$  は  $\text{B}10$  である。別の例において、 $\text{R}^2$  は  $\text{B}11$  である。別の例において、 $\text{R}^2$  は  $\text{B}12$  である。別の例において、 $\text{R}^2$  は  $\text{B}13$  である。別の例において、 $\text{R}^2$  は  $\text{B}14$  である。別の例において、 $\text{R}^2$  は  $\text{B}15$  である。別の例において、 $\text{R}^2$  は  $\text{B}16$  である。別の例において、 $\text{R}^2$  は  $\text{B}17$  である。別の例において、 $\text{R}^2$  は  $\text{B}18$  である。別の例において、 $\text{R}^2$  は  $\text{B}19$  である。別の例において、 $\text{R}^2$  は  $\text{B}20$  である。別の例において、 $\text{R}^2$  は  $\text{B}21$  である。別の例において、 $\text{R}^2$  は  $\text{B}22$  である。別の例において、 $\text{R}^2$  は  $\text{B}23$  である。別の例において、 $\text{R}^2$  は  $\text{B}24$  である。別の例において、 $\text{R}^2$  は  $\text{B}25$  である。別の例において、 $\text{R}^2$  は  $\text{B}26$  である。別の例において、 $\text{R}^2$  は  $\text{B}27$  である。別の例において、 $\text{R}^2$  は  $\text{B}28$  である。別の例において、 $\text{R}^2$  は  $\text{B}29$  である。別の例において、 $\text{R}^2$  は  $\text{B}30$  である。別の例において、 $\text{R}^2$  は  $\text{B}31$  である。別の例において、 $\text{R}^2$  は  $\text{B}32$  である。別の例において、 $\text{R}^2$  は  $\text{B}33$  である。別の例において、 $\text{R}^2$  は  $\text{B}34$  である。別の例において、 $\text{R}^2$  は  $\text{B}35$  である。別の例において、 $\text{R}^2$  は  $\text{B}36$  である。別の例において、 $\text{R}^2$  は  $\text{B}37$  である。別の例において、 $\text{R}^2$  は  $\text{B}38$  である。別の例において、 $\text{R}^2$  は  $\text{B}39$  である。別の例において、 $\text{R}^2$  は  $\text{B}40$  である。別の例において、 $\text{R}^2$  は  $\text{B}41$  である。別の例において、 $\text{R}^2$  は  $\text{B}42$  である。別の例において、 $\text{R}^2$  は  $\text{B}43$  である。別の例において、 $\text{R}^2$  は  $\text{B}44$  である。別の例において、 $\text{R}^2$  は  $\text{B}45$  である。別の例において、 $\text{R}^2$  は  $\text{B}46$  である。別の例において、 $\text{R}^2$  は  $\text{B}47$  である。別の例において、 $\text{R}^2$  は  $\text{B}48$  である。別の例において、 $\text{R}^2$  は  $\text{B}49$  である。別の例において、 $\text{R}^2$  は  $\text{B}50$  である。別の例において、 $\text{R}^2$  は  $\text{B}51$  である。別の例において、 $\text{R}^2$  は  $\text{B}52$  である。別の例において、 $\text{R}^2$  は  $\text{B}53$  である。別の例において、 $\text{R}^2$  は  $\text{B}54$  である。別の例において、 $\text{R}^2$  は  $\text{B}55$  である。別の例において、 $\text{R}^2$  は  $\text{B}56$  である。別の例において、 $\text{R}^2$  は  $\text{B}57$  である。別の例において、 $\text{R}^2$  は  $\text{B}58$  である。別の例において、 $\text{R}^2$  は  $\text{B}59$  である。別の例において、 $\text{R}^2$  は  $\text{B}60$  である。別の例において、 $\text{R}^2$  は  $\text{B}61$  である。別の例において、 $\text{R}^2$  は  $\text{B}62$  である。別の例において、 $\text{R}^2$  は  $\text{B}63$  である。別の例において、 $\text{R}^2$  は  $\text{B}64$  である。別の例において、 $\text{R}^2$  は  $\text{B}65$  である。別の例において、 $\text{R}^2$  は  $\text{B}66$  である。別の例において、 $\text{R}^2$  は  $\text{B}67$  である。別の例

10

20

30

40

50

において、 $R^2$  は B 6 8 である。別の例において、 $R^2$  は B 6 9 である。別の例において、 $R^2$  は B 7 0 である。別の例において、 $R^2$  は B 7 1 である。別の例において、 $R^2$  は B 7 2 である。別の例において、 $R^2$  は B 7 3 である。別の例において、 $R^2$  は B 7 4 である。別の例において、 $R^2$  は B 7 5 である。別の例において、 $R^2$  は B 7 6 である。別の例において、 $R^2$  は B 7 7 である。別の例において、 $R^2$  は B 7 8 である。別の例において、 $R^2$  は B 7 9 である。別の例において、 $R^2$  は B 8 0 である。別の例において、 $R^2$  は B 8 1 である。別の例において、 $R^2$  は B 8 2 である。別の例において、 $R^2$  は B 8 3 である。別の例において、 $R^2$  は B 8 4 である。別の例において、 $R^2$  は B 8 5 である。別の例において、 $R^2$  は B 8 6 である。別の例において、 $R^2$  は B 8 7 である。別の例において、 $R^2$  は B 8 8 である。別の例において、 $R^2$  は B 8 9 である。別の例において、 $R^2$  は B 9 0 である。他の例において、 $R^2$  は、あたかもそれぞれが別個の例として個別の列記されているかのように、B 1 0 0 から 1 7 5 のうちのいずれかである。

【 0 2 2 3 】

別の例において、 $R^2$  は H である。

【 0 2 2 4 】

別の例において、 $R^2$  は、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキル})(C_6 - C_{10} \text{ アリール})$ 、 $-CH(C_6 - C_{10} \text{ アリール})(C_1 - C_3 \text{ アルキル}) - O - (C_1 - C_3 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキル})$ ヘテロアリール、 $-$ 複素環アルキル( $C_6 - C_{10}$ アリール)および $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル}) - O - (C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ からなる群から選択され、これらの基は上記で記載されている( $R^2$ の定義のいずれかで)。例えば、 $R^2$ は、(1)  $-(C_1 - C_3 \text{ アルキル})(C_6 - C_{10} \text{ アリール})$  (例えば、 $-(C_1 - C_2 \text{ アルキル})(C_6 - C_{10} \text{ アリール})$ 、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキル})$ フェニル、 $-CH(CH_3)$ フェニル、 $-CH_2CH_2$ フェニルおよび $-CH_2$ フェニルなど)、(2)  $-CH(C_6 - C_{10} \text{ アリール})(C_1 - C_3 \text{ アルキル}) - O - (C_1 - C_3 \text{ アルキル})$  (例えば、 $-CH$ (フェニル)  $-(C_1 - C_2 \text{ アルキル}) - O - (C_1 - C_2 \text{ アルキル})$ ) および  $-CH$ (フェニル)  $CH_2OCH_3$  など)、(3)  $-(C_1 - C_3 \text{ アルキル})$ ヘテロアリール (例えば、 $-(C_1 - C_2 \text{ アルキル})$ ヘテロアリール、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキル})$ ピリジル、 $-(C_1 - C_2 \text{ アルキル})$ ピリジルおよび $-CH(CH_3)$ ピリジルなど)、(4)  $-$ 複素環アルキル( $C_6 - C_{10}$ アリール) (例えば、 $-$ 複素環アルキル-フェニルおよび-ピロリジニルフェニルなど)、(5)  $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル}) - O - (C_1 - C_6 \text{ アルキル})$  (例えば、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキル}) - O - (C_1 - C_2 \text{ アルキル})$ 、 $-(CH_2)_2 - O - CH_3$  および  $-CH(CH_3)CH_2OCH_3$  など)、(6) 前記アリール、ヘテロアリールまたは複素環アルキル部分が独立にハロゲン (例えば、F、Br および Cl、1 例において F) および  $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$  (例えば、 $-(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキル})$  および  $-(C_1 - C_2 \text{ アルキル})$ 、1 例においてメチル) からなる群から選択される 1 から 3 個の置換基で置換されている (1)、(2)、(3) および (4) における基のいずれか、(7) 前記アリール、ヘテロアリールまたは複素環アルキル部分がハロゲン (例えば、F、Br および Cl、1 例において F) および  $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$  (例えば、 $-(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキル})$  および  $-(C_1 - C_2 \text{ アルキル})$ 、1 例においてメチル) からなる群から選択される 1 個の置換基で置換されている (1)、(2)、(3) および (4) における基のいずれか、(8) 前記アリール、ヘテロアリールまたは複素環アルキル部分が F およびメチルからなる群から選択される 1 個の置換基で置換されている (1)、(2)、(3) および (4) における基のいずれか、ならびに (9) 前記アリール (例えば、フェニル) が 1 から 3 個の独立に選択されるハロゲン (例えば、F、Br および Cl、1 例において F) で置換されており、前記ヘテロアリール (例えば、ピリジル) または複素環アルキル (例えば、ピロリジン) 部分が独立に  $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$  (例えば、 $-(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキル})$  および  $-(C_1 - C_2 \text{ アルキル})$ 、1 例においてメチル) から選択される 1 から 3 個の置換基で置換されている (1)、(2)、(3) および (4) における基のいずれか、(10) 前記アリール (例えば、フェニル) が 1 個のハロゲン (例

10

20

30

40

50

例えば、F、BrまたはCl、1例においてF)で置換されており、前記ヘテロアリール(例えば、ピリジル)または複素環アルキル(例えば、ピロリジン)部分が1個の-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(例えば、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル)および-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>アルキル)、1例においてメチル)で置換されている(1)、(2)、(3)および(4)における基のいずれか、および(11)前記アルキルがハロ(例えば、F、BrおよびCl)、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-OHおよび-CF<sub>3</sub>からなる群から独立に選択される1から3個の置換基で置換されている(1)、(2)、(3)および(5)における基のいずれか、からなる群から選択される。

## 【0225】

1例において、R<sup>10</sup>は、H、ハロ、CN、-CF<sub>3</sub>、OH、NH<sub>2</sub>、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)および-(C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル)からなる群から選択される。

10

## 【0226】

1例において、R<sup>10</sup>は、CN、-OHおよびNH<sub>2</sub>からなる群から選択される。

## 【0227】

1例において、前記R<sup>10</sup>またはR<sup>11</sup>の-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)は-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>アルキル)である。

## 【0228】

1例において、R<sup>10</sup>は、H、F、Cl、Br、-CF<sub>3</sub>、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、-OCH<sub>3</sub>、-CH(OH)CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>および-CH<sub>2</sub>-モルホリニルからなる群から選択される。別の例において、R<sup>10</sup>は、H、メチル、FおよびOHからなる群から選択される。別の例において、R<sup>10</sup>は、Hおよびメチルからなる群から選択される。

20

## 【0229】

1例において、R<sup>11</sup>は、CN、OH、NH<sub>2</sub>、アリールおよび複素環アルキル、-NHR<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>および-NHC(O)R<sup>8</sup>からなる群から選択される。

## 【0230】

1例において、R<sup>11</sup>は、H、F、Cl、Br、-CF<sub>3</sub>メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、-OCH<sub>3</sub>、-CH(OH)CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>および-CH<sub>2</sub>-モルホリニルからなる群から選択される。別の例において、R<sup>11</sup>は、Hおよび-CH<sub>2</sub>OHからなる群から選択される。

30

## 【0231】

1例において、R<sup>10</sup>は、H、Cl、Fおよび-CF<sub>3</sub>からなる群から選択される。

## 【0232】

1例において、R<sup>11</sup>は、H、Cl、-CH<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OHおよび-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>からなる群から選択される。

## 【0233】

1例において、R<sup>10</sup>は、H、Cl、Fおよび-CF<sub>3</sub>からなる群から選択され、R<sup>11</sup>は、H、Cl、-CH<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OHおよび-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>からなる群から選択される。

40

## 【0234】

1例において、R<sup>10</sup>は、H、F、Cl、Br、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、-CH(OH)CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>および-CH<sub>2</sub>-モルホリニルからなる群から選択される。別の例において、R<sup>10</sup>は、H、Fおよびメチルからなる群から選択される。

## 【0235】

1例において、R<sup>11</sup>は、H、F、Cl、Br、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、-CH(OH)CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>および-CH<sub>2</sub>-モルホリニルからなる群から選択される。別の例において、R<sup>11</sup>は、Hおよびメチルからなる群から選択される。

50

## 【0236】

1例において、 $R^{10}$ はHである。別の例において、 $R^{10}$ はハロゲンである。別の例において、 $R^{10}$ はF、ClおよびBrからなる群から選択されるハロゲンである。別の例において、 $R^{10}$ はFである。別の例において、 $R^{10}$ はBrであり、別の例においてClである。別の例において、 $R^{10}$ は-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)であり、別の例において-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)であり、別の例において-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)であり、別の例において-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル)であり、別の例において-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>アルキル)である。別の例において、 $R^{10}$ はメチルである。別の例において、 $R^{10}$ はエチルである。別の例において、 $R^{10}$ はイソプロピルである。別の例において、 $R^{10}$ は-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル)である。別の例において、 $R^{10}$ はシクロプロピルである。別の例において、 $R^{10}$ はヒドロキシ置換された-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)であり、別の例においてヒドロキシ置換された-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル)であり、別の例においてヒドロキシ置換された-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル)である。別の例において、 $R^{10}$ は-CH(OH)CH<sub>3</sub>である。別の例において、 $R^{10}$ は-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)であり、別の例において-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)であり、別の例において-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>アルキル)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>アルキル)である。別の例において、 $R^{10}$ は-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>である。別の例において、 $R^{10}$ は-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)<sub>2</sub>であり、各アルキルは独立に選択され、別の例において-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)<sub>2</sub>であり、各アルキルは独立に選択され、別の例において-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>アルキル)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>アルキル)<sub>2</sub>であり、各アルキルは独立に選択される。別の例において、 $R^{10}$ は-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>である。別の例において、 $R^{10}$ は-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-複素環アルキルであり、別の例において-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)-複素環アルキルであり、別の例において-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>アルキル)-複素環アルキルであり、別の例において-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>アルキル)-(6員複素環アルキル)である。別の例において、 $R^{10}$ は-CH<sub>2</sub>-ホルホルニルである。

10

20

## 【0237】

1例において、 $R^{11}$ はHである。別の例において、 $R^{11}$ はハロゲンである。別の例において、 $R^{11}$ はF、ClおよびBrからなる群から選択されるハロゲンである。別の例において、 $R^{11}$ はFである。別の例において、 $R^{11}$ はBrであり、別の例においてClである。別の例において、 $R^{11}$ は-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)であり、別の例において-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)であり、別の例において-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)であり、別の例において-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル)であり、別の例において-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>アルキル)である。別の例において、 $R^{11}$ はメチルである。別の例において、 $R^{11}$ はエチルである。別の例において、 $R^{11}$ はイソプロピルである。別の例において、 $R^{11}$ は-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル)。別の例において、 $R^{11}$ はシクロプロピルである。別の例において、 $R^{11}$ はヒドロキシ置換された-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)であり、別の例においてヒドロキシ置換された-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル)であり、別の例においてヒドロキシ置換された-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル)である。別の例において、 $R^{11}$ は-CH(OH)CH<sub>3</sub>である。別の例において、 $R^{11}$ は-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)であり、別の例において-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)であり、別の例において-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>アルキル)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>アルキル)である。別の例において、 $R^{11}$ は-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>である。別の例において、 $R^{11}$ は-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)<sub>2</sub>であり、各アルキルは独立に選択され、別の例において-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)<sub>2</sub>であり、各アルキルは独立に選択され、別の例において-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>アルキル)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>アルキル)<sub>2</sub>であり、各アルキルは独立に選択される。別の例において、 $R^{11}$ は-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>である。別の例において、 $R^{11}$ は-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-複素環アルキルであり、別の例において-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)-複素環アルキルであり、別の例において-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>アルキル)-複素環アルキルであり、別の例において-(C<sub>1</sub>

30

40

50



- C<sub>2</sub> アルキル) - (6員複素環アルキル) である。別の例において、R<sup>1 1</sup> は - CH<sub>2</sub> - モルホリニルである。他の例において、R<sup>1 0</sup> は、H、Br、Cl、F および - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル) (1例においてメチル、別の例においてエチル) からなる群から選択され、R<sup>1 1</sup> は本段落に記載の例のいずれかで定義の通りである。他の例において、R<sup>1 0</sup> は、H、F およびメチルからなる群から選択され、R<sup>1 1</sup> は本段落に記載の例のいずれかで定義の通りである。

## 【0238】

別の例において、R<sup>1 0</sup> はHであり、R<sup>1 1</sup> はHである。R<sup>1 0</sup> はハロゲンであり、R<sup>1 1</sup> はHである。別の例において、R<sup>1 0</sup> はFであり、R<sup>1 1</sup> はHである。別の例において、R<sup>1 0</sup> はBrであり、R<sup>1 1</sup> はHである。別の例において、R<sup>1 0</sup> はClであり、R<sup>1 1</sup> はHである。別の例において、R<sup>1 0</sup> は - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) であり、R<sup>1 1</sup> はHである。別の例において、R<sup>1 0</sup> は - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル) であり、R<sup>1 1</sup> はHである。別の例において、R<sup>1 0</sup> は - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル) であり、R<sup>1 1</sup> はHである。別の例において、R<sup>1 0</sup> は - (C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> アルキル) であり、R<sup>1 1</sup> はHである。別の例において、R<sup>1 0</sup> はメチルであり、R<sup>1 1</sup> はHである。別の例において、R<sup>1 0</sup> はエチルであり、R<sup>1 1</sup> はHである。他の例において、R<sup>1 0</sup> および R<sup>1 1</sup> は本段落における例のいずれかで定義の通りであり、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は上記で提供の例のいずれかで定義の通りである。

10

## 【0239】

別の例において、R<sup>1 0</sup> はHであり、R<sup>1 1</sup> は - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル) (1例においてメチル、別の例においてエチル、別の例においてイソプロピル) である。別の例において、R<sup>1 0</sup> はHであり、R<sup>1 1</sup> は - (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル) (別の例においてシクロプロピル) である。別の例において、R<sup>1 0</sup> はHであり、R<sup>1 1</sup> は - (C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> アルキル) - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> アルキル) (別の例において - CH<sub>2</sub> OCH<sub>3</sub>) である。別の例において、R<sup>1 0</sup> はHであり、R<sup>1 1</sup> は - (C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> アルキル) - N(C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> アルキル)<sub>2</sub> であり、各アルキルは独立に選択される (別の例において - CH<sub>2</sub> - N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)。別の例において、R<sup>1 0</sup> はHであり、R<sup>1 1</sup> は - (C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> アルキル) - 複素環アルキル (別の例において - CH<sub>2</sub> - モルホリニル) である。別の例において、R<sup>1 0</sup> はHであり、R<sup>1 1</sup> はヒドロキシ置換された - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル) (別の例において - CH(OH)CH<sub>3</sub>) である。他の例において、R<sup>1 0</sup> および R<sup>1 1</sup> は本段落における例のいずれかで定義の通りであり、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は上記で提供の例のいずれかで定義の通りである。

20

30

## 【0240】

他の例において、R<sup>1 0</sup> は、H、ハロゲン (例えば、F または Br または Cl) および - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) (例えば、 - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル) または - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル) または - (C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> アルキル、1例においてメチルであり、別の場合でエチルである) からなる群から選択され、R<sup>1 1</sup> は、ハロゲン (例えば、F または Br または Cl) および - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) (例えば、 - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル) または - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル) または - (C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> アルキル)、1例においてメチルであり、別の場合でエチルである) からなる群から選択される。他の例において、R<sup>1 0</sup> は、H、F、Br、Cl、メチルおよびエチルからなる群から選択され、R<sup>1 1</sup> は、F、Br、Cl、メチルおよびエチルからなる群から選択される。他の例において、R<sup>1 0</sup> は、H、F、メチルおよびエチルからなる群から選択され、R<sup>1 1</sup> は、F、メチルおよびエチルからなる群から選択される。他の例において、R<sup>1 0</sup> は、H、F およびメチルからなる群から選択され、R<sup>1 1</sup> は、F およびメチルからなる群から選択される。他の例において、R<sup>1 0</sup> はHであり、R<sup>1 1</sup> はF、メチルおよびエチルからなる群から選択される。他の例において、R<sup>1 0</sup> はHであり、R<sup>1 1</sup> はF およびメチルからなる群から選択される。他の例において、R<sup>1 0</sup> および R<sup>1 1</sup> は本段落における例のいずれかで定義の通りであり、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は上記で提供の例のいずれかで定義の通りである。

40

## 【0241】

50

本発明の他の例において、 $R^1$ 、 $R^{10}$ および $R^{11}$ は式(1)について定義お通りであり、 $R^4$ および $R^5$ はそれぞれ、 $-(C_1 - C_6 \text{アルキル})$ および $-(C_1 - C_4 \text{アルキル})$ からなる群から独立に選択され、 $R^2$ は、 $B_1$ から $B_9$ および $B_{29}$ から $B_{44}$ からなる群から選択される。本発明の他の例において、 $R^1$ 、 $R^{10}$ および $R^{11}$ は式(1)について定義の通りであり、 $R^4$ および $R^5$ はそれぞれ、 $-(C_1 - C_6 \text{アルキル})$ および $-(C_1 - C_4 \text{アルキル})$ からなる群から独立に選択され、 $R^2$ は1例において $B_1$ であり、別の例において $B_2$ であり、別の例において $B_3$ であり、別の例において $B_9$ であり、別の例において $B_{29}$ であり、別の例において $B_{30}$ であり、別の例において $B_{31}$ であり、別の例において $B_{32}$ であり、別の例において $B_{33}$ であり、別の例において $B_{34}$ であり、別の例において $B_{35}$ であり、別の例において $B_{36}$ であり、別の例において $B_{37}$ であり、別の例において $B_{38}$ であり、別の例において $B_{39}$ であり、別の例において $B_{40}$ であり、別の例において $B_{41}$ であり、別の例において $B_{42}$ であり、別の例において $B_{43}$ であり、別の例において $B_{44}$ である。本発明の他の例において、 $R^1$ 、 $R^{10}$ および $R^{11}$ は式(1)について定義の通りであり、 $R^4$ および $R^5$ はそれぞれ、メチルおよびエチルからなる群から独立に選択され、 $R^2$ は、 $B_1$ から $B_9$ および $B_{29}$ から $B_{44}$ からなる群から選択される。本発明の他の例において、 $R^1$ 、 $R^{10}$ および $R^{11}$ は式(1)について定義の通りであり、 $R^4$ および $R^5$ はそれぞれ、メチルおよびエチルからなる群から独立に選択され、 $R^2$ は1例において $B_1$ であり、別の例において $B_2$ であり、別の例において $B_3$ であり、別の例において $B_9$ であり、別の例において $B_{29}$ であり、別の例において $B_{30}$ であり、別の例において $B_{31}$ であり、別の例において $B_{32}$ であり、別の例において $B_{33}$ であり、別の例において $B_{34}$ であり、別の例において $B_{35}$ であり、別の例において $B_{36}$ であり、別の例において $B_{37}$ であり、別の例において $B_{38}$ であり、別の例において $B_{39}$ であり、別の例において $B_{40}$ であり、別の例において $B_{41}$ であり、別の例において $B_{42}$ であり、別の例において $B_{43}$ であり、別の例において $B_{44}$ である。他の例には、 $R^4$ および $R^5$ が同一である本段落における例のいずれかなどがある。他の例には、 $R^{10}$ がH、Fおよびメチルからなる群から選択され、 $R^{11}$ がH、Fおよびメチルからなる群から選択される本段落における例のいずれかなどがある。他の例には、 $R^{10}$ がHであり、 $R^{11}$ がH、Fおよびメチルからなる群から選択される本段落における例のいずれかなどがある。他の例には、 $R^{10}$ がFであり、 $R^{11}$ がH、Fおよびメチルからなる群から選択される本段落における例のいずれかなどがある。他の例には、 $R^{10}$ がFであり、 $R^{11}$ がH、Fおよびメチルからなる群から選択される本段落における例のいずれかなどがある。他の例には、 $R^{10}$ がメチルであり、 $R^{11}$ がH、Fおよびメチルからなる群から選択される本段落における例のいずれかなどがある。他の例には、 $R^{10}$ がHであり、 $R^{11}$ がHである本段落における例のいずれかなどがある。他の例には、 $R^{10}$ がFであり、 $R^{11}$ がHである本段落における例のいずれかなどがある。他の例には、 $R^{10}$ がメチルであり、 $R^{11}$ がHである本段落における例のいずれかなどがある。

#### 【0242】

別の例において、 $R^4$ および $R^5$ は独立に、H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルおよび $-(CH_2)_2-O-CH_3$ からなる群から選択され； $R^2$ は、(1) -  $(C_1 - C_3 \text{アルキル})$ アリール（例えば、 $-(C_1 - C_2 \text{アルキル})$ アリール、 $-(C_1 - C_3 \text{アルキル})$ フェニル、 $-CH(CH_3)$ フェニル、 $-CH_2CH_2$ フェニルおよび $-CH_2$ フェニルなど）、(2) -  $CH$ （アリール）（ $(C_1 - C_3 \text{アルキル}) - O - (C_1 - C_3 \text{アルキル})$ ）（例えば、 $-CH$ （フェニル）（ $(C_1 - C_2 \text{アルキル}) - O - (C_1 - C_2 \text{アルキル})$ ）および $-CH$ （フェニル） $CH_2OCH_3$ など）、(3) -  $(C_1 - C_3 \text{アルキル})$ ヘテロアリール（例えば、 $-(C_1 - C_2 \text{アルキル})$ ヘテロアリール、 $-(C_1 - C_3 \text{アルキル})$ ピリジル、 $-(C_1 - C_2 \text{アルキル})$ ピリジルおよび $-CH(CH_3)$ ピリジルなど）、(4) - 複素環アルキルアリール（例えば、 $-$ 複素環アルキルフェニルおよび $-$ ピロリジニル $-$ フェニルなど）、(5) -  $(C_1 - C_6 \text{アルキル}) - O - (C_1 - C_6 \text{アルキル})$ （例えば、 $-(C_1 - C_3 \text{アルキル}) - O - (C_1 - C_2 \text{ア$

10

20

30

40

50

ルキル)、 $-(CH_2)_2-O-CH_3$  および  $-CH(CH_3)CH_2OCH_3$  など)、  
 (6) 前記アリール、ヘテロアリールまたは複素環アルキル部分が独立にハロゲン (例えば、 $F$ 、 $Br$  および  $Cl$ 、1 例において  $F$ ) および  $-(C_1-C_6)$  アルキル (例えば、 $-(C_1-C_4)$  アルキル)、 $-(C_1-C_3)$  アルキル および  $-(C_1-C_2)$  アルキル)、1 例においてメチル) からなる群から選択される 1 から 3 個の置換基で置換されている (1)、(2)、(3) および (4) における基のいずれか、(7) 前記アリール、ヘテロアリールまたは複素環アルキル部分がハロゲン (例えば、 $F$ 、 $Br$  および  $Cl$ 、1 例において  $F$ ) および  $-(C_1-C_6)$  アルキル (例えば、 $-(C_1-C_4)$  アルキル)、 $-(C_1-C_3)$  アルキル および  $-(C_1-C_2)$  アルキル)、1 例においてメチル) から選択される 1 個の置換基で置換されている (1)、(2)、(3) および (4) における基のいずれか、(8) 前記アリール、ヘテロアリールまたは複素環アルキル部分が  $F$  およびメチルからなる群から選択される 1 個の置換基で置換されている (1)、(2)、(3) および (4) における基のいずれか、および (9) 前記アリール (例えば、フェニル) が 1 から 3 個の独立に選択されるハロゲン (例えば、 $F$ 、 $Br$  および  $Cl$ 、1 例において  $F$ ) で置換されており、前記ヘテロアリール (例えば、ピリジル) または複素環アルキル (例えば、ピロリジン) 部分が独立に  $-(C_1-C_6)$  アルキル (例えば、 $-(C_1-C_4)$  アルキル)、 $-(C_1-C_3)$  アルキル および  $-(C_1-C_2)$  アルキル)、1 例においてメチル) から選択される 1 から 3 個の置換基で置換されている (1)、(2)、(3) および (4) における基のいずれか、および (10) 前記アリール (例えば、フェニル) が 1 個のハロゲン (例えば、 $F$ 、 $Br$  または  $Cl$ 、1 例において  $F$ ) で置換されており、前記ヘテロアリール (例えば、ピリジル) または複素環アルキル (例えば、ピロリジン) 部分が 1 個の  $-(C_1-C_6)$  アルキル (例えば、 $-(C_1-C_4)$  アルキル)、 $-(C_1-C_3)$  アルキル および  $-(C_1-C_2)$  アルキル)、1 例においてメチル) で置換されている (1)、(2)、(3) および (4) における基のいずれか、からなる群から選択される。他の例には、 $R^{10}$  が  $H$ 、 $F$  およびメチルからなる群から選択され、 $R^{11}$  が  $H$ 、 $F$  およびメチルからなる群から選択される本段落に記載の例のいずれかなどがある。他の例には、 $R^{10}$  が  $H$  からなる群から選択され、 $R^{11}$  が  $H$ 、 $F$  およびメチルからなる群から選択される本段落に記載の例のいずれかなどがある。他の例には、 $R^{10}$  が  $F$  であり、 $R^{11}$  が  $H$ 、 $F$  およびメチルからなる群から選択される本段落に記載の例のいずれかなどがある。他の例には、 $R^{10}$  がメチルであり、 $R^{11}$  が  $H$ 、 $F$  およびメチルからなる群から選択される本段落に記載の例のいずれかなどがある。他の例には、 $R^{10}$  が  $H$  であり、 $R^{11}$  が  $H$  である本段落に記載の例のいずれかなどがある。他の例には、 $R^{10}$  が  $F$  であり、 $R^{11}$  が  $H$  である本段落に記載の例のいずれかなどがある。他の例には、 $R^{10}$  がメチルであり、 $R^{11}$  が  $H$  である本段落に記載の例のいずれかなどがある。

#### 【0243】

別の例において、 $R^4$  および  $R^5$  は独立に、 $H$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル および  $-(CH_2)_2-O-CH_3$  からなる群から選択され； $R^2$  は、 $B1$ 、 $B2$ 、 $B3$ 、 $B4$ 、 $B5$ 、 $B6$ 、 $B7$ 、 $B8$  および  $B9$  からなる群から選択され、 $R^{10}$  は、 $H$ 、 $F$  およびメチルからなる群から選択され、 $R^{11}$  は、 $H$ 、 $F$  およびメチルからなる群から選択される。別の例において、 $R^2$ 、 $R^4$  および  $R^5$  は本段落で定義の通りであり、 $R^{10}$  は  $H$  であり、 $R^{11}$  は  $H$  である。別の例において、 $R^2$ 、 $R^4$  および  $R^5$  は本段落で定義の通りであり、 $R^{10}$  は  $F$  であり、 $R^{11}$  は  $H$  である。別の例において、 $R^2$ 、 $R^4$  および  $R^5$  は本段落で定義の通りであり、 $R^{10}$  はメチルであり、 $R^{11}$  は  $H$  である。

#### 【0244】

別の例において、 $R^4$  および  $R^5$  は独立に、 $H$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル および  $-(CH_2)_2-O-CH_3$  からなる群から選択され； $R^2$  は、 $B29$ 、 $B30$ 、 $B31$ 、 $B32$ 、 $B33$ 、 $B34$ 、 $B35$ 、 $B36$ 、 $B37$ 、 $B38$ 、 $B39$ 、 $B40$ 、 $B41$ 、 $B42$ 、 $B43$  および  $B44$  からなる群から選択され、 $R^{10}$  は、 $H$ 、 $F$  およびメチルからなる群から選択され、 $R^{11}$  は、 $H$ 、 $F$  およびメチルからなる群から選択される。別の例において、 $R^2$ 、 $R^4$  および  $R^5$  は本段落で定義の通りであり、 $R^{10}$  は

10

20

30

40

50

Hであり、 $R^{11}$ はHである。別の例において、 $R^2$ 、 $R^4$ および $R^5$ は本段落で定義の通りであり、 $R^{10}$ はFであり、 $R^{11}$ はHである。別の例において、 $R^2$ 、 $R^4$ および $R^5$ は本段落で定義の通りであり、 $R^{10}$ はメチルであり、 $R^{11}$ はHである。

【0245】

別の例において、 $R^4$ はHであり、 $R^5$ はメチル、エチル、プロピル、イソプロピルおよび $-(CH_2)_2-O-CH_3$ からなる群から選択され、 $R^2$ はB1、B2、B3、B4、B5、B6、B7、B8およびB9からなる群から選択され、 $R^{10}$ はH、Fおよびメチルからなる群から選択され、 $R^{11}$ はH、Fおよびメチルからなる群から選択される。別の例において、 $R^2$ 、 $R^4$ および $R^5$ は本段落で定義の通りであり、 $R^{10}$ はHであり、 $R^{11}$ はHである。別の例において、 $R^2$ 、 $R^4$ および $R^5$ は本段落で定義の通りであり、 $R^{10}$ はFであり、 $R^{11}$ はHである。別の例において、 $R^2$ 、 $R^4$ および $R^5$ は本段落で定義の通りであり、 $R^{10}$ はメチルであり、 $R^{11}$ はHである。

10

【0246】

別の例において、 $R^4$ はHであり、 $R^5$ はメチル、エチル、プロピル、イソプロピルおよび $-(CH_2)_2-O-CH_3$ からなる群から選択され、 $R^2$ はB29、B30、B31、B32、B33、B34、B35、B36、B37、B38、B39、B40、B41、B42、B43およびB44からなる群から選択され、 $R^{10}$ はH、Fおよびメチルからなる群から選択され、 $R^{11}$ はH、Fおよびメチルからなる群から選択される。別の例において、 $R^2$ 、 $R^4$ および $R^5$ は本段落で定義の通りであり、 $R^{10}$ はHであり、 $R^{11}$ はHである。別の例において、 $R^2$ 、 $R^4$ および $R^5$ は本段落で定義の通りであり、 $R^{10}$ はFであり、 $R^{11}$ はHである。別の例において、 $R^2$ 、 $R^4$ および $R^5$ は本段落で定義の通りであり、 $R^{10}$ はメチルであり、 $R^{11}$ はHである。

20

【0247】

別の例において、 $R^4$ はHであり、 $R^5$ はメチル、エチル、プロピルおよびイソプロピルからなる群から選択され、 $R^2$ はB1、B2、B3、B4、B5、B6、B7、B8およびB9からなる群から選択され、 $R^{10}$ はH、Fおよびメチルからなる群から選択され、 $R^{11}$ はH、Fおよびメチルからなる群から選択される。別の例において、 $R^2$ 、 $R^4$ および $R^5$ は本段落で定義の通りであり、 $R^{10}$ はHであり、 $R^{11}$ はHである。別の例において、 $R^2$ 、 $R^4$ および $R^5$ は本段落で定義の通りであり、 $R^{10}$ はFであり、 $R^{11}$ はHである。別の例において、 $R^2$ 、 $R^4$ および $R^5$ は本段落で定義の通りであり、 $R^{10}$ はメチルであり、 $R^{11}$ はHである。

30

【0248】

別の例において、 $R^4$ はHであり、 $R^5$ はメチル、エチル、プロピルおよびイソプロピルからなる群から選択され、 $R^2$ はB29、B30、B31、B32、B33、B34、B35、B36、B37、B38、B39、B40、B41、B42、B43およびB44からなる群から選択され、 $R^{10}$ はH、Fおよびメチルからなる群から選択され、 $R^{11}$ はH、Fおよびメチルからなる群から選択される。別の例において、 $R^2$ 、 $R^4$ および $R^5$ は本段落で定義の通りであり、 $R^{10}$ はHであり、 $R^{11}$ はHである。別の例において、 $R^2$ 、 $R^4$ および $R^5$ は本段落で定義の通りであり、 $R^{10}$ はFであり、 $R^{11}$ はHである。別の例において、 $R^2$ 、 $R^4$ および $R^5$ は本段落で定義の通りであり、 $R^{10}$ はメチルであり、 $R^{11}$ はHである。

40

【0249】

本発明の他の例において、 $R^1$ 、 $R^{10}$ および $R^{11}$ は式(1)について定義の通りであり、 $R^4$ はHであり、 $R^5$ はメチル、エチル、プロピルおよびイソプロピルからなる群から選択され、 $R^2$ はB1からB9およびB29からB44からなる群から選択される。本発明の他の例において、 $R^1$ 、 $R^{10}$ および $R^{11}$ は式(1)について定義の通りであり、 $R^4$ はHであり、 $R^5$ はメチル、エチル、プロピルおよびイソプロピルからなる群から選択され、 $R^2$ は1例においてB1であり、別の例においてB2であり、別の例においてB3であり、別の例においてB9であり、別の例においてB29であり、別の例においてB30であり、別の例においてB31であり、別の例においてB32であり、別の例に

50

においてB 3 3であり、別の例においてB 3 4であり、別の例においてB 3 5であり、別の例においてB 3 6であり、別の例においてB 3 7であり、別の例においてB 3 8であり、別の例においてB 3 9であり、別の例においてB 4 0であり、別の例においてB 4 1であり、別の例においてB 4 2であり、別の例においてB 4 3であり、別の例においてB 4 4である。識別を容易にするため、本段落における例は群1の例である。

【0250】

本発明の他の例において、 $R^1$ 、 $R^{10}$ および $R^{11}$ は式(1)について定義の通りであり、 $R^4$ はHであり、 $R^5$ はメチルおよびエチルからなる群から選択され、 $R^2$ はB 1からB 9およびB 2 9からB 4 4からなる群から選択される。本発明の他の例において、 $R^1$ 、 $R^{10}$ および $R^{11}$ は式(1)について定義の通りであり、 $R^4$ はHであり、 $R^5$ はメチルおよびエチルからなる群から選択され、 $R^2$ は1例においてB 1であり、別の例においてB 2であり、別の例においてB 3であり、別の例においてB 9であり、別の例においてB 2 9であり、別の例においてB 3 0であり、別の例においてB 3 1であり、別の例においてB 3 2であり、別の例においてB 3 3であり、別の例においてB 3 4であり、別の例においてB 3 5であり、別の例においてB 3 6であり、別の例においてB 3 7であり、別の例においてB 3 8であり、別の例においてB 3 9であり、別の例においてB 4 0であり、別の例においてB 4 1であり、別の例においてB 4 2であり、別の例においてB 4 3であり、別の例においてB 4 4である。識別を容易にするため、本段落における例は群2の例である。

【0251】

別の例において、 $R^4$ および $R^5$ は独立にH、メチルおよびエチルからなる群から選択され、 $R^2$ はB 1、B 2、B 3、B 4、B 5、B 6、B 7、B 8およびB 9からなる群から選択され、 $R^{10}$ はH、Fおよびメチルからなる群から選択され、 $R^{11}$ はH、Fおよびメチルからなる群から選択される。別の例において、 $R^2$ 、 $R^4$ および $R^5$ は本段落で定義の通りであり、 $R^{10}$ はHであり、 $R^{11}$ はHである。別の例において、 $R^2$ 、 $R^4$ および $R^5$ は本段落で定義の通りであり、 $R^{10}$ はFであり、 $R^{11}$ はHである。別の例において、 $R^2$ 、 $R^4$ および $R^5$ は本段落で定義の通りであり、 $R^{10}$ はメチルであり、 $R^{11}$ はHである。

【0252】

別の例において、 $R^4$ および $R^5$ は独立にH、メチルおよびエチルからなる群から選択され、 $R^2$ はB 2 9、B 3 0、B 3 1、B 3 2、B 3 3、B 3 4、B 3 5、B 3 6、B 3 7、B 3 8、B 3 9、B 4 0、B 4 1、B 4 2、B 4 3およびB 4 4からなる群から選択され、 $R^{10}$ はH、Fおよびメチルからなる群から選択され、 $R^{11}$ はH、Fおよびメチルからなる群から選択される。別の例において、 $R^2$ 、 $R^4$ および $R^5$ は本段落で定義の通りであり、 $R^{10}$ はHであり、 $R^{11}$ はHである。別の例において、 $R^2$ 、 $R^4$ および $R^5$ は本段落で定義の通りであり、 $R^{10}$ はFであり、 $R^{11}$ はHである。別の例において、 $R^2$ 、 $R^4$ および $R^5$ は本段落で定義の通りであり、 $R^{10}$ はメチルであり、 $R^{11}$ はHである。

【0253】

別の例において、 $R^4$ はHであり、 $R^5$ はメチルおよびエチルからなる群から選択され、 $R^2$ はB 1、B 2、B 3、B 4、B 5、B 6、B 7、B 8およびB 9からなる群から選択され、 $R^{10}$ はH、Fおよびメチルからなる群から選択され、 $R^{11}$ はH、Fおよびメチルからなる群から選択される。別の例において、 $R^2$ 、 $R^4$ および $R^5$ は本段落で定義の通りであり、 $R^{10}$ はHであり、 $R^{11}$ はHである。別の例において、 $R^2$ 、 $R^4$ および $R^5$ は本段落で定義の通りであり、 $R^{10}$ はFであり、 $R^{11}$ はHである。別の例において、 $R^2$ 、 $R^4$ および $R^5$ は本段落で定義の通りであり、 $R^{10}$ はメチルであり、 $R^{11}$ はHである。

【0254】

別の例において、 $R^4$ はHであり、 $R^5$ はメチルおよびエチルからなる群から選択され、 $R^2$ はB 2 9、B 3 0、B 3 1、B 3 2、B 3 3、B 3 4、B 3 5、B 3 6、B 3 7、

B 3 8、B 3 9、B 4 0、B 4 1、B 4 2、B 4 3およびB 4 4からなる群から選択され、 $R^{10}$ はH、Fおよびメチルからなる群から選択され、 $R^{11}$ はH、Fおよびメチルからなる群から選択される。別の例において、 $R^2$ 、 $R^4$ および $R^5$ は本段落で定義の通りであり、 $R^{10}$ はHであり、 $R^{11}$ はHである。別の例において、 $R^2$ 、 $R^4$ および $R^5$ は本段落で定義の通りであり、 $R^{10}$ はFであり、 $R^{11}$ はHである。別の例において、 $R^2$ 、 $R^4$ および $R^5$ は本段落で定義の通りであり、 $R^{10}$ はメチルであり、 $R^{11}$ はHである。

## 【0255】

別の例において、 $R^1$ は $-NH_2$ 、A 1、A 2、A 3、A 4、A 5、A 6、A 7、A 8、A 9、A 10、A 11、A 12、A 13、A 14、A 15、A 16、A 17およびA 18からなる群から選択され、 $R^2$ はB 1、B 2、B 3、B 4、B 5、B 6、B 7、B 8およびB 9からなる群から選択される。別の例において、 $R^1$ は $-NH_2$ 、A 1、A 2、A 3、A 4、A 5、A 6、A 7、A 8、A 9、A 10、A 11、A 12、A 13、A 14、A 15、A 16、A 17およびA 18からなる群から選択され、 $R^2$ はB 29、B 30、B 31、B 32、B 33、B 34、B 35、B 36、B 37、B 38、B 39、B 40、B 41、B 42、B 43およびB 44からなる群から選択される。

10

## 【0256】

別の例において、 $R^1$ はA 1、A 2、A 3、A 4、A 5、A 6、A 7、A 8、A 9、A 10、A 11、A 12、A 13、A 14、A 15、A 16、A 17およびA 18からなる群から選択され、 $R^2$ はB 1、B 2、B 3、B 4、B 5、B 6、B 7、B 8およびB 9からなる群から選択される。

20

## 【0257】

別の例において、 $R^1$ はA 1、A 2、A 3、A 4、A 5、A 6、A 7、A 8、A 9、A 10、A 11、A 12、A 13、A 14、A 15、A 16、A 17およびA 18からなる群から選択され、 $R^2$ はB 29、B 30、B 31、B 32、B 33、B 34、B 35、B 36、B 37、B 38、B 39、B 40、B 41、B 42、B 43およびB 44からなる群から選択される。

## 【0258】

本発明の他の例において、 $R^{10}$ および $R^{11}$ は式(1)について定義の通りであり、 $R^1$ はA 1、A 2、A 3、A 4、A 5、A 6、A 7、A 8、A 9、A 10、A 11、A 12、A 13、A 14、A 15、A 16、A 17およびA 18からなる群から選択され、 $R^2$ は1例においてB 1であり、別の例においてB 2であり、別の例においてB 3であり、別の例においてB 9であり、別の例においてB 29であり、別の例においてB 30であり、別の例においてB 31であり、別の例においてB 32であり、別の例においてB 33であり、別の例においてB 34であり、別の例においてB 35であり、別の例においてB 36であり、別の例においてB 37であり、別の例においてB 38であり、別の例においてB 39であり、別の例においてB 40であり、別の例においてB 41であり、別の例においてB 42であり、別の例においてB 43であり、別の例においてB 44である。本発明の他の例において、 $R^{10}$ および $R^{11}$ は式(1)について定義の通りであり、 $R^1$ はA 1、A 2、A 3、A 4、A 5、A 6、A 8、A 9、A 10、A 11、A 12、A 13、A 14、A 15、A 16、A 17およびA 18からなる群から選択され、 $R^2$ は1例においてB 1であり、別の例においてB 2であり、別の例においてB 3であり、別の例においてB 9であり、別の例においてB 29であり、別の例においてB 30であり、別の例においてB 31であり、別の例においてB 32であり、別の例においてB 33であり、別の例においてB 34であり、別の例においてB 35であり、別の例においてB 36であり、別の例においてB 37であり、別の例においてB 38であり、別の例においてB 39であり、別の例においてB 40であり、別の例においてB 41であり、別の例においてB 42であり、別の例においてB 43であり、別の例においてB 44である。識別を容易にするため、本段落における例は群3の例である。

30

40

## 【0259】

50

他の例には、上記の群 1、2 および 3 のいずれかにおけるいずれかの例などがある。R<sup>1 0</sup> は H、F およびメチルからなる群から選択され、R<sup>1 1</sup> は H、F およびメチルからなる群から選択される。他の例には、R<sup>1 0</sup> が H であり、R<sup>1 1</sup> が H であり、別の例において、R<sup>1 0</sup> が F であり、R<sup>1 1</sup> が H であり、別の例において、R<sup>1 0</sup> がメチルであり、R<sup>1 1</sup> が H である上記の群 1、2 および 3 のいずれかにおけるいずれかの例などがある。

**【 0 2 6 0 】**

本発明の代表的化合物には、実施例 1 から 6 0 の最終化合物などがあるが、これらに限定されるものではない。本発明の代表的化合物には、実施例 6 1 から 4 5 8 の最終化合物などもあるが、これらに限定されるものではない。従って、本発明の 1 例は実施例 1 の化合物であり、別のものは実施例 2 の化合物であり、別のものは実施例 3 の化合物であり、別のものは実施例 4 の化合物であり、別のものは実施例 5 の化合物であり、別のものは実施例 6 の化合物であり、別のものは実施例 7 の化合物であり、別のものは実施例 8 の化合物であり、別のものは実施例 9 の化合物であり、別のものは実施例 1 0 の化合物であり、別のものは実施例 1 1 の化合物であり、別のものは実施例 1 2 の化合物であり、別のものは実施例 1 3 の化合物であり、別のものは実施例 1 4 の化合物であり、別のものは実施例 1 5 の化合物であり、別のものは実施例 1 6 の化合物であり、別のものは実施例 1 7 の化合物であり、別のものは実施例 1 8 の化合物であり、別のものは実施例 1 9 の化合物であり、別のものは実施例 2 0 の化合物であり、別のものは実施例 2 1 の化合物であり、別のものは実施例 2 2 の化合物であり、別のものは実施例 2 3 の化合物であり、別のものは実施例 2 4 の化合物であり、別のものは実施例 2 5 の化合物であり、別のものは実施例 2 6 の化合物であり、別のものは実施例 2 7 の化合物であり、別のものは実施例 2 8 の化合物であり、別のものは実施例 2 9 の化合物であり、別のものは実施例 3 0 の化合物であり、別のものは実施例 3 1 の化合物であり、別のものは実施例 3 2 の化合物であり、別のものは実施例 3 3 の化合物であり、別のものは実施例 3 4 の化合物であり、別のものは実施例 3 5 の化合物であり、別のものは実施例 3 6 の化合物であり、別のものは実施例 3 7 の化合物であり、別のものは実施例 3 8 の化合物であり、別のものは実施例 3 9 の化合物であり、別のものは実施例 4 0 の化合物であり、別のものは実施例 4 1 の化合物であり、別のものは実施例 4 2 の化合物であり、別のものは実施例 4 3 の化合物であり、別のものは実施例 4 4 の化合物であり、別のものは実施例 4 5 の化合物であり、別のものは実施例 4 6 の化合物であり、別のものは実施例 4 7 の化合物であり、別のものは実施例 4 8 の化合物であり、別のものは実施例 4 9 の化合物であり、別のものは実施例 5 0 の化合物であり、別のものは実施例 5 1 の化合物であり、別のものは実施例 5 2 の化合物であり、別のものは実施例 5 3 の化合物であり、別のものは実施例 5 4 の化合物であり、別のものは実施例 5 5 の化合物であり、別のものは実施例 5 6 の化合物であり、別のものは実施例 5 7 の化合物であり、別のものは実施例 5 8 の化合物であり、別のものは実施例 5 9 の化合物であり、別のものは実施例 6 0 の化合物である。他の例には、あたかもそれぞれが別個の例として個別に列記されているかのように、実施例 6 1 から 4 5 8 の最終化合物のいずれかなどがある。

**【 0 2 6 1 】**

本発明の他の例には、式 ( 1 ) の化合物の医薬として許容される塩などがある。

**【 0 2 6 2 】**

他の例には、実施例 1 から 6 0 の最終化合物のいずれかの医薬として許容される塩などがあり、他の例では実施例 6 1 から 4 5 8 の最終化合物のいずれかの前記医薬として許容される塩などがある。

**【 0 2 6 3 】**

本発明の他の例には、式 ( 1 ) の化合物の医薬として許容されるエステルなどがある。本発明の他の例には、実施例 1 から 6 0 の最終化合物のいずれかの医薬として許容されるエステルなどがあり、他の例では実施例 6 1 から 4 5 8 の最終化合物のいずれかの前記医薬として許容されるエステルなどがある。

**【 0 2 6 4 】**

本発明の他の例には、式(1)の化合物の溶媒和物などがある。本発明の他の例には、実施例1から60の最終化合物のいずれかの溶媒和物などがあり、他の例では実施例61から458の最終化合物のいずれかの前記溶媒和物などがある。

【0265】

本発明の他の例には、少なくとも一つの式(1)の化合物および医薬として許容される担体を含む医薬組成物などがある。

【0266】

本発明の他の例には、実施例1から60の最終化合物からなる群から選択される少なくとも一つの化合物および医薬として許容される担体を含む、他の例においては実施例61から458の最終化合物からなる群から選択される少なくとも一つの化合物および医薬として許容される担体を含む医薬組成物などがある。

10

【0267】

本発明の他の例には、一つの式(1)の化合物および医薬として許容される担体を含む医薬組成物などがある。

【0268】

本発明の他の例には、実施例1から60の最終化合物からなる群から選択される一つの化合物および医薬として許容される担体を含む、他の例では実施例61から458の最終化合物からなる群から選択される一つの化合物および医薬として許容される担体を含む医薬組成物などがある。

【0269】

20

本発明の他の例には、少なくとも一つの式(1)の化合物の少なくとも一つの医薬として許容される塩および医薬として許容される担体を含む医薬組成物などがある。

【0270】

本発明の他の例には、実施例1から60の最終化合物からなる群から選択される一つの化合物の少なくとも一つの医薬として許容される塩および医薬として許容される担体を含む、他の例では実施例61から458の最終化合物からなる群から選択される一つの化合物の少なくとも一つの医薬として許容される塩および医薬として許容される担体を含む医薬組成物などがある。

【0271】

本発明の他の例には、一つの式(1)の化合物の一つの医薬として許容される塩および医薬として許容される担体を含む医薬組成物などがある。

30

【0272】

本発明の他の例には、実施例1から60の最終化合物からなる群から選択される一つの化合物の一つの医薬として許容される塩および医薬として許容される担体を含む、他の例では実施例61から458の最終化合物からなる群から選択される一つの化合物の一つの医薬として許容される塩および医薬として許容される担体を含む医薬組成物などがある。

【0273】

本発明の他の例には、純粋型および単離型での式(1)の化合物などがある。

【0274】

本発明の他の例には、純粋型および単離型での実施例1から60の最終化合物のいずれか、他の例では実施例61から458の最終化合物からなる群から選択される一つの化合物の少なくとも一つの医薬として許容される塩および医薬として許容される担体などがある。

40

【0275】

本発明の別の例は、有効量の式(1)の化合物(例えば、実施例1から60の最終化合物)、化学療法剤および医薬として許容される担体を含む医薬組成物である。

【0276】

本発明の化合物は、癌治療において有用な医薬品を製造する上で有用である。

【0277】

本発明の化合物はERK2の活性を阻害する。従って、本発明はさらに、有効量の1以

50



上（例えば、１）の本発明の化合物の投与により、哺乳動物、特別にはヒトでのE R Kの阻害方法を提供する。E R K 2を阻害するための患者への本発明の化合物の投与は、癌治療において有用である。

【0278】

本明細書に記載のいずれの癌治療方法においても、別段の断りがない限り、その方法は、有効量の1以上（例えば、1、2もしくは3または1もしくは2または1）の化学療法剤の投与を含むものであっても良い。それらの化学療法剤は、本発明の化合物と同時にまたは順次に投与することができる。乳癌治療において、式（1）の化合物は、有効量の少なくとも一つ（例えば、1から3または1から2または1）の抗ホルモン剤の投与も含む治療プロトコールで投与することができる（すなわち、乳癌治療法はホルモン療法を含むことができる。）。 10

【0279】

本明細書に記載の癌治療方法は、薬剤の組み合わせ（すなわち、化合物または医薬有効成分または医薬組成物）を用いる方法を含むものである（すなわち、本発明の癌治療方法は併用療法を含む。）。それら薬剤は通常は、医薬組成物として個別に投与されることは、当業者には明らかであろう。複数の薬剤を含む医薬組成物の使用は、本発明の範囲内である。

【0280】

本明細書に記載の癌治療方法には、放射線療法と組み合わせて、および/またはエストロゲン受容体調節剤、アンドロゲン受容体調節剤、レチノイド受容体調節剤、細胞傷害/細胞増殖抑制剤（cytotoxic agent）、抗増殖剤、プレニルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤、HMG-CoAレダクターゼ阻害薬、HIVプロテアーゼ阻害薬、逆転写酵素阻害薬、血管新生阻害薬、PPAR- $\alpha$  作動薬、PPAR- $\gamma$  作動薬、固有多剤耐性阻害剤、制吐剤、貧血治療に有用な薬剤、好中球減少症治療に有用な薬剤、免疫増強薬、細胞の増殖および生存シグナル伝達の阻害剤、ビスホスホネート、アロマトラーゼ阻害剤、siRNA治療剤、 $\beta$ -セクレターゼおよび/またはNOTCH阻害剤、受容体チロシンキナーゼ（RTK）を妨害する薬剤、細胞周期チェックポイントを妨害する薬剤および本明細書で列記されているいずれかの治療剤からなる群から選択される第2の化合物と組み合わせて、治療上有効量の本発明の化合物を投与することを含む方法などがある。 20 30

【0281】

本明細書に記載のいずれの癌の治療方法においても、別段の断りがない限り、当該方法には、有効量の放射線療法の実施が含まれていても良い。放射線療法には、 $\gamma$ 線が好ましい。

【0282】

従って、本発明の別の例は、有効量の式（1）の化合物を投与することを含む、処置を必要とする患者での癌の治療方法である。本発明の別の例は、有効量の式（1）の化合物および有効量の少なくとも一つ（例えば、1から3、1から2または1）の化学療法剤を患者に投与することを含む、処置を必要とする患者での癌の治療方法である。

【0283】

本明細書で提供される化合物、組成物および方法は、癌の治療において有用である。本発明の化合物、組成物および方法によって治療可能な癌には、（1）心臓：肉腫（血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫）、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫および奇形腫；（2）肺：気管支癌（扁平細胞癌、未分化小細胞癌、未分化大細胞癌、腺癌）、肺胞（細気管支）癌、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨性過誤腫、中皮腫、非小細胞癌；（3）消化管：食道（扁平上皮癌、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃（癌、リンパ腫、平滑筋肉腫）、膵臓（導管腺癌、膵島細胞腺腫、グルカゴン産生腫瘍、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、ピポーマ）、小腸（腺癌、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カポジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫）、大腸（腺癌、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫）、結腸、結腸直腸、直腸；（4）尿生殖路：腎臓（腺癌、ウィルムス 40 50

腫瘍〔腎芽腫〕、リンパ腫、白血病)、膀胱および尿道(扁平上皮癌、移行上皮癌、腺癌)、前立腺(腺癌、肉腫)、睾丸(精上皮腫、奇形腫、胚性癌腫、奇形癌腫、絨毛癌、肉腫、間細胞癌、線維腫、線維腺腫、類腺腫瘍、脂肪腫);(5)肝臓:肝細胞腫(肝臓癌)、胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫;(6)骨:骨原性肉腫(骨肉腫)、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫(細網肉腫)、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫、脊索腫、骨軟骨腫(osteochondroma)(骨軟骨腫)、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨骨腫および巨細胞腫;(7)神経系:頭蓋(骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎)、髄膜(髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症)、脳(星細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上皮細胞腫、胚細胞腫〔松果体腫〕、多形性膠芽腫、乏突起細胞腫、シュワン腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍)、脊髄神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫);(8)婦人科:子宮(子宮内膜癌)、頸部(子宮頸癌、前腫瘍子宮頸部形成異常)、卵巣(卵巣癌〔漿液性嚢胞腺癌、ムチン性嚢胞腺癌、分類不能癌〕、顆粒膜-莢膜細胞腫瘍、セルトリ-ライデック細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫)、外陰部(扁平上皮癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、メラノーマ)、膣(明細胞癌、扁平上皮癌、ブドウ状肉腫(胎児性横紋筋肉腫)、輸卵管(癌)、乳房;(9)血液:血液(骨髄性白血病〔急性および慢性〕、急性リンパ性白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄単球性(CMML)、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群)、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫〔悪性リンパ腫〕;(10)皮膚:悪性メラノーマ、基底細胞癌、扁平上皮癌、カボジ肉腫、異形成性母斑(moles dysplastic nevi)、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、ケロイド、乾癬;および(11)副腎:神経芽細胞腫などがあるが、これらに限定されるものではない。本発明の化合物、組成物および方法によって治療可能な癌の例には、甲状腺癌、未分化甲状腺癌、表皮癌、頭部および頸部癌(例えば、頭部および頸部の扁平上皮癌)、肉腫、奇形癌(tetracarcinoma)、肝癌および多発性骨髄腫などがある。従って、本明細書で提供される「癌細胞」という用語は、上記で確認された状態のいずれかに冒された細胞を含む。

#### 【0284】

乳癌(例えば、閉経後および閉経前乳癌、例えばホルモン依存性乳癌)の治療では、式(1)の化合物を、有効量の(a)アロマターゼ阻害剤、(b)抗エストロゲン剤および(c)LHRH類縁体からなる群から選択される少なくとも一つの抗ホルモン剤;および適宜に有効量の少なくとも一つの化学療法剤と併用することができる。アロマターゼ阻害剤の例には、アナストロゾール(例えば、アリミデックス(AlimideX))、レトロゾール(例えば、フェマーラ(Femara))、エキセメスタン(例えば、アロマシン(Aromasin))、ファドロゾールおよびフォルメスタン(例えば、レントロン(Lentaron))などがあるが、これらに限定されるものではない。抗エストロゲン剤の例には、タモキシフェン(例えば、ノルバデックス(Norvadex))、フルベストラント(例えば、ファスロデックス(Faslodex))、ラロキシフェン(例えば、エビスタ(Evistat))およびアコルピフェンなどがあるが、これらに限定されるものではない。LHRH類縁体の例には、ゴセレリン(例えば、ゾラデックス(Zoladex))およびロイプロリド(例えば、酢酸ロイプロリン、例えば、リュープロンまたはリュープロンデポ)などがあるが、これらに限定されるものではない。化学療法剤の例には、トラスツズマブ(例えば、ハーセプチン)、ゲフィチニブ(例えば、イレッサ)、エルロチニブ(例えば、エルロチニブHCl、例えば、タルセバ)、ペバシズマブ(例えば、アバスタチン(Avastin))、セツキシマブ(例えば、アービタックス)、およびボルテゾミブ(例えば、ベルケード(Velcade))などがあるが、これらに限定されるものではない。

#### 【0285】

本発明の1例において、治療される癌は結腸直腸癌(例えば、結腸腺癌および結腸腺腫など)である。従って、本発明の別の例は、処置を必要とする患者での結腸直腸癌の治療方法であって、有効量の式(1)の化合物(例えば、実施例1から60の最終化合物、別

10

20

30

40

50

の例では実施例 6 1 から 4 5 8 の最終化合物) またはその医薬として許容される塩を前記患者に投与することを含む方法である。別の例は、処置を必要とする患者での結腸直腸癌の治療方法であって、前記患者に有効量の実施例 2、5、27 から 35、39 から 40、42、43、46 から 49、68 から 70、109 から 110、113 から 115、123 から 127、129、130、220 から 222、229、272 から 273、287 から 289、366 から 367、385 から 386 および 389 から 390 の最終化合物、別の例では実施例 2、5、27 から 35、39 から 40、42、43 および 47 から 49 の最終化合物からなる群から選択される化合物またはその医薬として許容される塩を投与することを含む方法である。本発明の別の例は、処置を必要とする患者での結腸直腸癌の治療方法であって、前記患者に有効量の式(1)の化合物(例えば、実施例 1 から 60 の最終化合物、別の例では実施例 6 1 から 4 5 8 の最終化合物) またはその医薬として許容される塩および有効量の少なくとも一つの(例えば、1 から 3 または 1 から 2 または 1) 化学療法剤を投与することを含む方法である。

10

#### 【0286】

本発明の 1 例において、治療される癌はメラノーマである。従って、本発明の別の例は、処置を必要とする患者でのメラノーマの治療方法であって、有効量の式(1)の化合物(例えば、実施例 1 から 60 の最終化合物、別の例では実施例 6 1 から 4 5 8 の最終化合物) またはその医薬として許容される塩を前記患者に投与することを含む方法に関するものである。別の例は、処置を必要とする患者でのメラノーマの治療方法であって、前記患者に有効量の実施例 2、5、27 から 35、39 から 40、42、43、46 から 49、68 から 70、109 から 110、113 から 115、123 から 127、129、130、220 から 222、229、272 から 273、287 から 289、366 から 367、385 から 386 および 389 から 390 の最終化合物、別の例では実施例 2、5、27 から 35、39 から 40、42、43 および 47 から 49 の最終化合物からなる群から選択される化合物: またはその医薬として許容される担体を投与することを含む方法である。本発明の別の例は、処置を必要とする患者でのメラノーマの治療方法であって、前記患者に有効量の式(1)の化合物(例えば、実施例 1 から 60 の最終化合物、別の例では実施例 6 1 から 4 5 8 の最終化合物) またはその医薬として許容される塩および有効量の少なくとも一つの(例えば、1 から 3 または 1 から 2 または 1) 化学療法剤を投与することを含む方法である。

20

30

#### 【0287】

本発明の化合物は、癌治療で有用な医薬品を製造する上でも有用である。

#### 【0288】

本発明の化合物は、標準的な製薬上の実務に従って、単独でまたは医薬組成物中で医薬として許容される担体、賦形剤もしくは希釈剤と組み合わせて、ヒトなどの哺乳動物に投与することができる。その化合物は、静脈、筋肉、腹腔内、皮下、直腸および局所の投与経路等で経口もしくは非経口で投与することができる。

#### 【0289】

有効成分を含む医薬組成物は、例えば錠剤、トローチ、ロゼンジ剤、水系もしくは油系の懸濁液、分散性粉体もしくは粒剤、乳濁液、硬もしくは軟カプセルまたはシロップもしくはエリキシル剤などの経口用に適した剤型とすることができる。経口投与用組成物は、医薬組成物の製造に関して当業界で公知のいずれかの方法に従って製造することができ、そのような組成物には、甘味剤、香味剤、着色剤および保存剤から成る群から選択される 1 以上の薬剤を含有させて、医薬的に見た目および風味が良い製剤を提供することができる。錠剤は、錠剤製造に好適な無毒性の医薬として許容される賦形剤との混合で有効成分を含有する。これらの賦形剤には例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、乳糖、リン酸カルシウムもしくはリン酸ナトリウムなどの不活性希釈剤; および微結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、コーンスターチもしくはアルギン酸などの造粒剤および崩壊剤; デンプン、ゼラチン、ポリビニルピロリドンもしくはアカシアなどの結合剤; ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸もしくはタルクなどの潤滑剤などがあり得る。錠

40

50

剤は未コーティングとすることができるか、あるいは公知の方法によってコーティングを施して、薬剤の不快感を隠したり、消化管での崩壊および吸収を遅延させ、それによって比較的長期間にわたって持続的作用を提供するようにすることができる。例えば、ヒドロキシプロピル - メチルセルロースもしくはヒドロキシプロピルセルロースなどの水溶性味被覆材料またはエチルセルロース、酢酸酪酸セルロースなどの時間遅延材料を用いることができる。

【0290】

経口投与用製剤は、有効成分を例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウムもしくはカオリンなどの不活性固体希釈剤と混和した硬ゼラチンカプセルとして、あるいは有効成分を、ポリエチレングリコールなどの水溶性担体または例えば落花生油、液体パラフィンもしくはオリーブ油などの油系媒体と混和した軟ゼラチンカプセルとして提供することもできる。

10

【0291】

水系懸濁液は、水系懸濁液の製造に好適な賦形剤と混和した形で活性材料を含む。そのような賦形剤には、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントガムおよびアカシアガムなどの懸濁剤がある。分散剤または湿展剤には、レシチンなどの天然ホスファチド、あるいは例えばポリオキシエチレンステアレートなどのアルキレンオキサイドと脂肪酸との縮合生成物、またはヘプタデカエチレンオキシセタノールなどのエチレンオキサイドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物、またはポリオキシエチレンソルビトールモノオレエートなどのエチレンオキサイドと脂肪酸およびヘキシトールから誘導される部分エステルとの縮合生成物、または例えばポリエチレンソルビタンモノオレエートなどのエチレンオキサイドと脂肪酸およびヘキシトール無水物から誘導される部分エステルとの縮合生成物があり得る。水系懸濁液には、例えばp - ヒドロキシ安息香酸のエチルもしくはn - プロピルエステルなどの1以上の保存剤、1以上の着色剤、1以上の香味剤、ショ糖、サッカリンもしくはアスパルテームなどの1以上の甘味剤を含有させることもできる。

20

【0292】

油系懸濁液は、例えば落花生油、オリーブ油、ゴマ油もしくはヤシ油などの植物油または液体パラフィンなどの鉱油中に有効成分を懸濁させることで製剤することができる。油系懸濁液には、蜜ロウ、硬パラフィンもしくはセチルアルコールなどの増粘剤を含有させることができる。上記のような甘味剤および香味剤を加えて、風味の良い経口製剤を得ることができる。これらの組成物は、ブチル化ヒドロキシアニソールまたは - トコフェロールなどの酸化防止剤を加えることで防腐することができる。

30

【0293】

水を加えることで水系懸濁液を調製する上で好適な分散性粉体および粒剤では、有効成分を、分散剤もしくは湿展剤、懸濁剤および1以上の保存剤と混合する。好適な分散剤もしくは湿展剤および懸濁剤の例としては、前述したものがある。例えば甘味剤、香味剤および着色剤などの別の賦形剤を存在させることもできる。これらの組成物は、アスコルビン酸などの酸化防止剤を加えることで防腐することができる。

40

【0294】

本発明の医薬組成物はまた、水中油型乳濁液の形とすることもできる。油相は、オリーブ油もしくは落花生油などの植物油または液体パラフィンなどの鉱油、あるいはそれらの混合物とすることができる。好適な乳化剤には、例えば大豆レシチンなどの天然ホスファチド；ならびに、ソルビタンモノオレエートなどの脂肪酸とヘキシトール無水物から誘導されるエステルもしくは部分エステル、および例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートなどのエチレンオキサイドと前記部分エステルとの縮合生成物があり得る。乳濁液にはさらに、甘味剤、香味剤、保存剤および酸化防止剤を含有させることもできる。

【0295】

シロップおよびエリキシル剤は、例えばグリセリン、プロピレングリコール、ソルビト

50

ールまたはショ糖などの甘味剤を加えて製剤することができる。そのような製剤には、粘滑剤、保存剤、香味剤および着色剤ならびに酸化防止剤を含有させることもできる。

【0296】

医薬組成物は、無菌の注射用水溶液の形とすることができる。使用可能な許容される担体および溶媒には、水、リンゲル液および等張塩化ナトリウム溶液がある。

【0297】

無菌注射用製剤は、有効成分を油相に溶かした無菌注射用水中油ミクロ乳濁液であることもできる。例えば、最初に有効成分を大豆油とレシチンの混合物の溶かすことができる、次に、その油系溶液を水とグリセリンの混合液に入れ、処理してミクロ乳濁液を形成する。

10

【0298】

注射用液剤またはミクロ乳濁液は、局所ボラス注射によって患者の血流に導入することができる。別法として、本発明の化合物の一定の循環濃度を維持するような形で、液剤またはミクロ乳濁液を投与することが有利な場合がある。そのような一定濃度を維持するには、連続静脈投与装置を用いることができる。そのような装置の例には、D e l t e c C A D D - P L U S (商標名) 5 4 0 0 型静脈ポンプがある。

【0299】

医薬組成物は、筋肉投与または皮下投与用の無菌注射用水系もしくは油系懸濁液の形態とすることができる。この懸濁液は、上記の好適な分散剤もしくは湿展剤および懸濁剤を用いて、公知の方法に従って製剤することができる。無菌注射製剤は、例えば1, 3-ブタンジオール溶液のように、無毒性の非経口的に許容される希釈剤もしくは溶媒中の無菌注射用液剤または懸濁液とすることもできる。さらに、従来から溶媒または懸濁媒体として、無菌の固定油が使用されている。それに関しては、合成モノもしくはジグリセリドなどのいかなる種類の固定油も使用可能である。さらに、オレイン酸などの脂肪酸を注射剤の製剤に使用することができる。

20

【0300】

本発明の化合物は、薬剤の直腸投与用の坐剤の形で投与することもできる。そのような組成物は、常温では固体であるが直腸体温では液体となることで、直腸で融解して薬剤を放出する好適な無刺激性賦形剤と該薬剤とを混和することで製剤することができる。そのような材料には、カカオ脂、グリセリンゼラチン、硬化植物油、各種分子量のポリエチレングリコール類の混合物ならびにポリエチレングリコールの脂肪酸エステル類などがある。

30

【0301】

局所用には、本発明の化合物を含むクリーム、軟膏、ゼリー、液剤または懸濁液などを用いる(この投与法に関して、局所投与には含嗽液およびうがい剤が含まれる)。

【0302】

本発明の化合物は、好適な経鼻媒体およびおよび投与装置の局所使用を介して経皮的に、あるいは当業者には公知の経皮皮膚貼付剤の形態のものを用いて経皮経路で投与することができる。経皮投与系の形態で投与するには当然のことながら、製剤の投与は、投与法を通じて間歇的ではなく連続的なものとなる。本発明の化合物は、カカオ脂、グリセリンゼラチン、硬化植物油、各種分子量のポリエチレングリコール類の混合物ならびにポリエチレングリコールの脂肪酸エステル類などの基剤を用いる坐剤として投与することもできる。

40

【0303】

本発明による組成物をヒト被験者に投与する場合、1日用量は通常、個々の患者の年齢、体重および応答、ならびに患者の症状の重度に応じて用量を変えながら、処方医が決定する。

【0304】

本発明の化合物を利用する投与法は、種類、生物種、年齢、体重、性別および治療される癌の種類; 治療すべき癌の重度(すなわち段階); 投与経路; 患者の腎機能および肝機

50

能；および使用される特定の化合物またはその塩などの多様な因子に従って選択することができる。通常の技術を有する医師または獣医は、疾患を処理、例えば予防、阻害（完全もしくは部分的）または進行停止させる上で必要な薬剤の有効量を容易に決定および処方することができる。本発明の化合物は、10 mg から 3000 mg の総1日用量で投与することができる。例えば、本発明の化合物は、3000 mg までの総1日用量で投与することができる。本発明の化合物は、1日1回（QD）投与することができるか、1日2回（BID）および1日3回（TID）などの複数の1日用量に分割することができる。本発明の化合物は、3000 mg 以下、例えば200 mg、300 mg、400 mg、600 mg、800 mg、1000 mg、2000 mg または 3000 mg の総1日用量で投与ことができ、それは1回の1日用量で投与することができるか、上記のように複数の1日用量に分けることができる。

10

**【0305】**

さらに、その投与は連続的、すなわち毎日、または間欠的であることができる。本明細書で使用される「間欠的」または「間欠的に」という用語は、一定間隔または不規則な間隔で停止および開始することを意味する。例えば、本発明の化合物の間欠的投与は、投与1から6日/週であることができ、またはそれは、周期での投与（例えば、2から8連続週にわたり1日1回投与し、次に1週間までの投与休止期間を設ける。）を意味することができる、またはそれは、隔日での投与を意味することができる。本発明の化合物は、治療周期期間において連続的ではなく非連続的に投与することができる。従って、本発明の化合物は、周期のうちの1週間以上にわたり1日1回投与し、周期のうちの1週間以上

20

**【0306】**

さらに、本発明の化合物は、上記の計画のいずれかに従って、数週間にわたって連続的に投与し、その後休止期間を設けることができる。例えば、本発明の化合物を上記の計画のいずれかに従って、2から8週間にわたって投与し、次に1週間の休止期間を設けるか、1週間のうち3から5日にわたり用量100から500 mg で1日2回投与することができる。別の特定の実施形態では、本発明の化合物を連続2週にわたり1日3回投与し次に1週間の休止期間を設けることができる。

30

**【0307】**

本発明の化合物の特定の用量または投与計画のいずれか1以上を、併用治療で使用される1以上の治療剤（以下、「第2の治療剤」と称する）に適用することもできる。

**【0308】**

さらに、この第2の治療剤の特定の用量および投与計画はさらに変動し得るものであり、至適な用量、投与計画および投与経路は、使用される具体的な第2の治療剤に基づいて決定されよう。

40

**【0309】**

当然のことながら、本発明の化合物の投与経路は、第2の治療剤の投与経路から独立である。1実施形態において、本発明の化合物の投与は経口投与である。別の実施形態において、本発明の化合物の投与は静脈投与である。従って、これらの実施形態によれば、本発明の化合物は経口投与または静脈投与され、第2の治療剤は経口投与、非経口投与、腹腔内投与、静脈投与、動脈投与、経皮投与、舌下投与、筋肉投与、直腸投与、トランスブッカル（transbuccally）投与、鼻腔内投与、リポソーム投与、吸入投与、経膈投与、眼内投与、カテーテルもしくはステントによる局所送達、皮下投与、脂肪内投与、関節内投与、髄腔内投与または徐放製剤投与することができる。

**【0310】**

50

さらに、本発明の化合物および第2の治療剤は、同じ投与形態によって投与することができる。すなわち、両方の薬剤を、例えば経口投与、静脈投与することができる。しかしながら、本発明の化合物を一つの投与形態、例えば経口で投与し、第2の治療剤を別の投与形態、例えば静脈投与または本明細書において上記で記載の他の投与形態のいずれかによって投与することも、本発明の範囲に含まれる。

#### 【0311】

第1の治療手順、すなわち本発明の化合物の投与を、第2の治療手順、すなわち第2の治療剤の前に、第2の治療剤による治療の後に、第2の治療剤による治療と同時に、またはそれらの組み合わせで行うことができる。例えば、総治療期間を、本発明の化合物について決定することができる。第2の治療剤は、本発明の化合物による治療開始の前に、または本発明の化合物による治療後に投与することができる。さらに、抗癌治療は、本発明の化合物の投与期間中に行うことができるが、本発明の化合物の全治療期間にわたって行う必要はない。

#### 【0312】

本発明の化合物は、治療剤、化学療法剤または抗癌剤との併用でも有用である。本明細書に開示の化合物と他の治療剤、化学療法薬および抗癌剤との組み合わせは、本発明に範囲に含まれるものである。そのような薬剤の例は、デビータらの編著 (Cancer Principles and Practice of Oncology, V. T. Devita and S. Hellman (編者)、第6版(2001年2月15日); Lippincott Williams & Wilkins Publishers) に記載されている。当業者であれば、関与する薬剤および癌の特定の特性に基づいて、どの薬剤の組み合わせが有用であると考えられるかは理解できるものと考えられる。そのような薬剤には、エストロゲン受容体調節剤、アンドロゲン受容体調節剤、レチノイド受容体調節剤、細胞傷害剤/細胞増殖抑制剤、抗増殖剤、プレニル蛋白トランスフェラーゼ阻害薬、HMG-CoAレダクターゼ阻害薬および他の血管新生阻害薬、HIVプロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素阻害剤、細胞増殖および生存シグナル伝達の阻害剤、ビスホスホネート類、アロマトラーゼ阻害剤、siRNA治療剤、-セクレターゼ阻害剤、受容体チロシンキナーゼ(RTK)を妨害する薬剤ならびに細胞周期のチェックポイントを妨害する薬剤などがある。本発明の化合物は、放射線療法と併用して投与すると特に有用である。

#### 【0313】

「エストロゲン受容体調節剤」とは、機序とは無関係に、受容体に対するエストロゲンの結合を妨害または阻害する化合物を指す。エストロゲン受容体調節剤の例には、タモキシフェン、ラロキシフェン、イドキシフェン、LY353381、LY117081、トレミフェン、フルベストラント、4-[7-(2,2-ジメチル-1-オキソプロポキシ-4-メチル-2-[4-[2-(1-ピペリジニル)エトキシ]フェニル]-2H-1-ベンゾピラン-3-イル]-フェニル-2,2-ジメチルプロパノエート、4,4-ジヒドロキシベンゾフェノン-2,4-ジニトロフェニルヒドラゾンおよびSH646などがあるが、これらに限定されるものではない。

#### 【0314】

「アンドロゲン受容体調節剤」とは、機序とは無関係に、アンドロゲンの受容体への結合を妨害または阻害する化合物を指す。アンドロゲン受容体調節剤の例としては、フィナステリドおよび他の5 $\alpha$ -レダクターゼ阻害薬、ニルタミド(nilutamide)、フルタミド(flutamide)、ピカルタミド(bicalutamide)、リアゾール(liarozole)および酢酸アビラテロン(abiraterone)などがある。

#### 【0315】

「レチノイド受容体調節剤」とは、機序とは無関係に、レチノイドの受容体への結合を妨害または阻害する化合物を指す。そのようなレチノイド受容体調節剤の例には、ベキサロテン(bexarotene)、トレチノイン、13-シス-レチノイン酸、9-シス

10

20

30

40

50

- レチノイン酸、 - ジフルオロメチルオルニチン、 I L X 2 3 - 7 5 5 3、トランス - N - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) レチンアミドおよび N - 4 - カルボキシフェニルレチンアミドなどがある。

【 0 3 1 6 】

「細胞傷害 / 細胞増殖抑制剤」とは、主として細胞の機能を直接妨害するか細胞の有糸分裂を阻害もしくは妨害することで細胞死を引き起こしたり、細胞増殖を阻害する化合物を指し、アルキル化剤、腫瘍壊死因子、インターカレーター、低酸素症活性化化合物、微小管阻害薬 / 微小管安定化剤、有糸分裂キネシン阻害薬、増殖因子およびサイトカインシグナル伝達経路に関与するキナーゼ類の阻害剤、抗代謝剤；生体応答調節剤；ホルモン / 抗ホルモン治療剤、造血成長因子、モノクローナル抗体標的治療薬、トポイソメラーゼ阻害薬、プロテアソーム ( proteosome ) 阻害剤、ユビキチンリガーゼ阻害剤およびオーロラキナーゼ阻害剤などがある。

10

【 0 3 1 7 】

細胞傷害 / 細胞増殖抑制剤の例には、セルテネフ、カケクチン、イホスファミド、タソネルミン ( tasonermin )、ロニダミン、カルボプラチン、アルトレタミン、ブレドニマスチン、ジブプロズルシトール、ラニムスチン、フォテムシチン、ネダプラチン、オキサリプラチン、テモゾロミド、ヘプタプラチン ( heptaplatin )、エストラムスチン、トシル酸インプロスルファン、トロホスファミド ( trofosfamide )、ニムスチン、ジブロスピヂウム ( dibrospidium ) クロライド、プミテーパ ( pumitepa )、ロバプラチン ( lobaplatin )、サトラプラチン、プロフィロマイシン ( profiromycin )、シスプラチン、イロフルベン、デキシホスファミド ( dexifosfamide )、シス - アミンジクロロ ( 2 - メチル - ピリジン ) 白金、ベンジルグアニン、グルホスファミド ( glufosfamide )、G P X 1 0 0、( トランス, トランス, トランス ) - ビス - mu - ( ヘキサン - 1, 6 - ジアミン ) - mu - [ ジアミン - 白金 ( I I ) ] ビス [ ジアミン ( クロロ ) 白金 ( I I ) ] テトラクロライド、ジアリジニルスベルミン、三酸化ヒ素、1 - ( 11 - ドデシルアミノ - 10 - ヒドロキシウンデシル ) - 3, 7 - ジメチルキサンチン、ゾルビシン ( zorubicin )、イダルビシン、ダウノルビシン、ピスアントレン、ミトキサントロン、ピラルビシン、ピナフィド ( pinafide )、バルルビシン、アムルビシン、アンチネオプラストン、3 - デアミノ - 3 - モルホリノ - 13 - デオキソ - 10 - ヒドロキシカルミノマイシン、アナマイシン、ガラルビシン ( galarubicin )、エリナフィド、M E N 1 0 7 5 5、4 - デメトキシ - 3 - デアミノ - 3 - アジリジニル - 4 - メチルスルホニル - ダウノルビシン ( W O 0 0 / 5 0 0 3 2 参照 )、R a f キナーゼ阻害剤 ( B a y 4 3 - 9 0 0 6 など ) および m T O R 阻害剤 ( W y e t h の C C I - 7 7 9 など ) などがあるが、これらに限定されるものではない。

20

30

【 0 3 1 8 】

低酸素症活性化化合物の例には、チラパザミンがある。

【 0 3 1 9 】

プロテアソーム ( proteosome ) 阻害剤の例には、ラクタシスチンおよび M L N - 3 4 1 ( V e l c a d e ) などがあるが、これらに限定されるものではない。

40

【 0 3 2 0 】

微小管阻害薬 / 微小管安定化剤の例には、パクリタキセル、硫酸ビンデシン、3, 4 - ジデヒドロ - 4 - デオキシ - 8 - ノルピンカロイコブラスチン、ドセタキソール、リゾキシチン、ドラスタチン、イセチオン酸ミボプリン、アウリスタチン ( auristatin )、セマドチン、R P R 1 0 9 8 8 1、B M S 1 8 4 4 7 6、ビンフルニン ( vinflunine )、クリプトフィシン ( cryptophycin )、2, 3, 4, 5, 6 - ペンタフルオロ - N - ( 3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル ) ベンゼンスルホンアミド、アンヒドロピンブラスチン、N, N - ジメチル - 1 - バリル - 1 - バリル - N - メチル - 1 - バリル - 1 - プロリル - 1 - プロリン - t - ブチルアミド、T D X 2 5 8、エポチロン類 ( 例えば、米国特許第 6 2 8 4 7 8 1 号および同 6 2 8 8 2 3 7 号 ) およ

50



びBMS188797などがある。1実施形態では、エポチロン類は、微小管阻害薬/微小管安定化剤には含まれない。

【0321】

トポイソメラーゼ阻害薬のいくつかの例を挙げると、トポテカン、ヒカプタミン(hycaptamine)、イリノテカン、ルビテカン(rubitecan)、6-エトキシプロピオニル-3,4-O-エキソ-ベンジリデン-チャルトロイシン(chartreusin)、9-メトキシ-N,N-ジメチル-5-ニトロピラゾロ[3,4,5-k1]アクリジン-2-(6H)プロパンアミン、1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H,12H-ベンゾ[de]ピラノ[3,4:b,7]-インドリジノ[1,2b]キノリン-10,13(9H,15H)ジオン、ルルトテカン(lurtotecan)、7-[2-(N-イソプロピルアミノ)エチル]-(20S)カンプトテシン、BNP1350、BNPI1100、BN80915、BN80942、リン酸エトポシド、テニポシド、ソブゾキサソ、2-ジメチルアミノ-2-デオキシ-エトポシド、GL331、N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-9-ヒドロキシ-5,6-ジメチル-6H-ピリド[4,3-b]カルバゾール-1-カルボキサミド、アスラクリン(asulacrine)、(5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-メチルアミノ]エチル]-5-[4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシフェニル]-5,5a,6,8,8a,9-ヘキサヒドロ(hexahydro)フロ(3,4:6,7)ナフト(2,3-d)-1,3-ジオキサール-6-オン、2,3-(メチレンジオキシ)-5-メチル-7-ヒドロキシ-8-メトキシベンゾ[c]-フェナントリジニウム、6,9-ビス[(2-アミノエチル)アミノ]ベンゾ[g]イソキノリン(isoguinoline)-5,10-ジオン、5-(3-アミノプロピルアミノ)-7,10-ジヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシエチルアミノメチル)-6H-ピラゾロ[4,5,1-de]アクリジン-6-オン、N-[1-[2(ジエチルアミノ)エチルアミノ]-7-メトキシ-9-オキソ-9H-チオキサテン-4-イルメチル]ホルムアミド、N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)アクリジン-4-カルボキサミド、6-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]-3-ヒドロキシ-7H-インデノ[2,1-c]キノリン-7-オンおよびジメスナがある。

【0322】

有糸分裂キネシン、特にヒト有糸分裂キネシンKSPの阻害薬の例は、刊行物WO03/039460、WO03/050064、WO03/050122、WO03/049527、WO03/049679、WO03/049678、WO04/039774、WO03/079973、WO03/099211、WO03/105855、WO03/106417、WO04/037171、WO04/058148、WO04/058700、WO04/126699、WO05/018638、WO05/019206、WO05/019205、WO05/018547、WO05/017190、US2005/0176776に記載されている。1実施形態において、有糸分裂キネシンの阻害剤には、KSPの阻害剤、MKLP1の阻害剤、CENP-Eの阻害剤、MCAKの阻害剤およびRab6-KIFLの阻害剤などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0323】

「ヒストンデアセチラーゼ阻害剤」の例には、SAHA、TSA、オキサムフラチン、PXD101、MG98およびスクリプタイドなどがあるが、これらに限定されるものではない。他のヒストンデアセチラーゼ阻害剤については、次の原稿; Miller, T. A. et al. J. Med. Chem. 46(24):5097-5116(2003)に記載がある。

【0324】

「有糸分裂進行に關与するキナーゼの阻害剤」には、オーロラキナーゼの阻害剤、Polo様キナーゼの阻害剤(PLK;特に、PLK-1の阻害剤)、bub-1の阻害剤およびbub-R1の阻害剤などがあるが、これらに限定されるものではない。「オーロラ

10

20

30

40

50

キナーゼ阻害剤」の1例はVX - 680である。

【0325】

「抗増殖剤」には、G3139、ODN698、RVASKRAS、GEM231およびINX3001などのアンチセンスRNAおよびDNAオリゴヌクレオチド類、ならびにエノシタピン、カルモフル、テガフル、ペントスタチン、ドキシフルリジン、トリメトレキサート、フルダラビン、カペシタピン、ガロシタピン、シタラビンオクホスフェート、フォステアピン (fosteabine) ナトリウム水和物、ラルチトレキセド、パルチトレキシド (paltitrexid)、エミテフル (emitefur)、チアゾフリン、デシタピン (decitabine)、ノラトレキセド (nolatrexed)、ペメトレキセド、ネルザラビン、2 - デオキシ - 2 - メチリデンシスチジン、2 - フルオロメチレン - 2 - デオキシシスチジン、N - [5 - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾフリル) スルホニル] - N - (3, 4 - ジクロロフェニル) 尿素、N6 - [4 - デオキシ - 4 - [N2 - [2 (E), 4 (E) - テトラデカジエノイル] グリシルアミノ] - 1 - グリセロ - B - L - マンノ - ヘプトピラノシル] アデニン、アブリジン、エクチナサイジン、トロキサシタピン (troxacitabine)、4 - [2 - アミノ - 4 - オキソ - 4, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 3H - ピリミジノ [5, 4 - b] [1, 4] チアジン - 6 - イル - (S) - エチル] - 2, 5 - チエノイル - L - グルタミン酸、アミノプテリン、5 - フルオロウラシル、アラノシン (alanosine)、11 - アセチル - 8 - (カルバモイルオキシメチル) - 4 - ホルミル - 6 - メトキシ - 14 - オキサ - 1, 11 - ジアザテトラシクロ (7.4.1.0.0) - テトラデカ - 2, 4, 6 - トリエン - 9 - イル酢酸エステル、スウィンソニン、ロメトレキソール、デクスラゾキサ (dexrazoxane)、メチオニナーゼ、2 - シアノ - 2 - デオキシ - N4 - パルミトイル - 1 - B - D - アラビノフラノシルシトシン、3 - アミノピリジン - 2 - カルボキシアルデヒドチオセミカルバゾンおよびトランスズマブなどの代謝拮抗剤などがある。

【0326】

モノクローナル抗体標的治療薬の例には、癌細胞特異もしくは標的細胞特異モノクローナル抗体に結合した細胞傷害剤または放射性同位体を有する治療薬などがある。例としては、ベキサールなどがある。

【0327】

「HMG - CoAレダクターゼ阻害薬」とは、3 - ヒドロキシ - 3 - メチルグルタリル - CoAレダクターゼの阻害薬を指す。

【0328】

使用可能なHMG - CoAレダクターゼ阻害薬の例としては、ロバスタチン (MEVACOR (登録商標) ; 米国特許第4231938号、4294926号、4319039号参照)、シンバスタチン (simvastatin) (ZOCOR (登録商標) ; 米国特許第4444784号、4820850号、4916239号参照)、プラバスタチン (pravastatin) (PRAVACHOL (登録商標) ; 米国特許第4346227号、4537859号、4410629号、5030447号および5180589号参照)、フルバスタチン (fluvastatin) (LESCOL (登録商標) ; 米国特許第5354772号、4911165号、4929437号、5189164号、5118853号、5290946号、5356896号参照)、アトルバスタチン (atorvastatin) (LIPITOR (登録商標) ; 米国特許第5273995号、4681893号、5489691号、5342952号参照) およびセリバスタチン (cerivastatin) (リバスタチン (rivastatin) およびBAYCROL (登録商標) とも称される ; 米国特許第5177080号参照) などがあるが、これらに限定されるものではない。本発明の方法で用いることができる上記および別のHMG - CoAレダクターゼ阻害薬の構造式は、M. Yalpani, "Cholesterol Lowering Drugs", chemistry & Industry, pp. 85 - 89 (1996年2月5日) の87頁ならびに米国特許第4782

10

20

30

40

50

084号および4885314号に記載されている。

【0329】

本明細書で使用されるHMG-CoAレダクターゼ阻害薬という用語は、HMG-CoAレダクターゼ阻害活性を有する化合物の全ての医薬として許容されるラクトンおよび環酸型（すなわち、ラクトン環が開環して遊離酸を形成している）ならびに塩およびエステル型を含むものであり、それに関してそのような塩、エステル、環酸およびラクトン型の使用は本発明の範囲に含まれる。

【0330】

「プレニルタンパク質トランスフェラーゼ阻害薬」とは、ファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ（FPTase）、ゲラニルゲラニルタンパク質トランスフェラーゼI型（GGPTase-I）およびゲラニルゲラニルタンパク質トランスフェラーゼII型（GGPTase-II、RabGGPTaseとも称される）などの1種類またはいずれかの組合せのプレニルタンパク質トランスフェラーゼ酵素を阻害する化合物を指す。

【0331】

プレニルタンパク質トランスフェラーゼ阻害薬の例は、WO96/30343、WO97/18813、WO97/21701、WO97/23478、WO97/38665、WO98/28980、WO98/29119、WO95/32987、米国特許第5420245号、米国特許第5523430号、米国特許第5532359号、米国特許第5510510号、米国特許第5589485号、米国特許第5602098号、欧州特許公開0618221、欧州特許公開0675112、欧州特許公開0604181、欧州特許公開0696593、WO94/19357、WO95/08542、WO95/11917、WO95/12612、WO95/12572、WO95/10514、米国特許第5661152号、WO95/10515、WO95/10516、WO95/24612、WO95/34535、WO95/25086、WO96/05529、WO96/06138、WO96/06193、WO96/16443、WO96/21701、WO96/21456、WO96/22278、WO96/24611、WO96/24612、WO96/05168、WO96/05169、WO96/00736、米国特許第5571792号、WO96/17861、WO96/33159、WO96/34850、WO96/34851、WO96/30017、WO96/30018、WO96/30362、WO96/30363、WO96/31111、WO96/31477、WO96/31478、WO96/31501、WO97/00252、WO97/03047、WO97/03050、WO97/04785、WO97/02920、WO97/17070、WO97/23478、WO97/26246、WO97/30053、WO97/44350、WO98/02436および米国特許第5532359号という刊行物および特許に記載されている。血管新生に関するプレニルタンパク質トランスフェラーゼ阻害薬の例については、European J. of Cancer, Vol. 35, No. 9, pp. 1394-1401 (1999)を参照する。

【0332】

「血管新生阻害薬」とは、機序とは無関係に、新たな血管の形成を阻害する化合物に関する。血管新生阻害薬の例としては、チロシンキナーゼ受容体Flt-1（VEGFR1）およびFlk-1/KDR（VEGFR2）の阻害薬などのチロシンキナーゼ阻害薬、表皮由来、線維芽細胞由来もしくは血小板由来の成長因子の阻害薬、MMP（基質金属プロテアーゼ）阻害薬、インテグリン遮断薬、インターフェロン-、インターロイキン-12、ペントサンポリ硫酸、アスピリンおよびイブプロフェンなどの非ステロイド系抗炎症薬（NSAID）のようなシクロオキシゲナーゼ阻害薬、ならびにセレコキシブ（celecoxib）およびロフェコキシブ（rofecoxib）などの選択的シクロオキシゲナーゼ-2阻害薬（PNAS, Vol. 89, p. 7384 (1992); JNCI, Vol. 69, p. 475 (1982); Arch. Ophthalmol., Vol. 108, p. 573 (1990); Anat. R

ec., Vol. 238, p.68 (1994); FEBS Letters, Vol. 372, p.83 (1995); Clin. Orthop. Vol. 313, p.76 (1995); J. Mol. Endocrinol., Vol. 16, p.107 (1996); Jpn. J. Pharmacol., Vol. 75, p.105 (1997); Cancer Res., Vol. 57, p.1625 (1997); Cell, Vol. 93, p.705 (1998); Intl. J. Mol. Med., Vol. 2, p.715 (1998); J. Biol. Chem., Vol. 274, p.9116 (1999)、ステロイド系抗炎症剤(副腎皮質ホルモン、無機質コルチコイド、デキサメタゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレド(methylpred)、ベタメタゾン)、カルボキシアミドトリアゾール、コンプレタスタチンA-4、スクアラミン、6-O-(クロロアセチル-カルボニル)-フマギロール、サリドマイド、アンギオスタチン、トロポニン-1、アンギオテンシンII拮抗薬(Fernandez et al., J. Lab. Clin. Med. 105: 141-145 (1985))およびVEGFに対する抗体などがあるが、これらに限定されるものではない(Nature Biotechnology, Vol. 17, pp.963-968 (October 1999); Kim et al., Nature, 362, 841-844 (1993); WO 00/44777 およびWO 00/61186 参照)。

10

## 【0333】

20

血管新生を調節または阻害し、本発明の化合物と併用することもできる他の治療薬には、凝血およびフィブリン溶解系を調節もしくは阻害する薬剤(Clin. Chem. Lab. Med. 38: 679-692 (2000)の総説を参照)などがある。凝血およびフィブリン溶解の経路を調節もしくは阻害するそのような薬剤の例には、ヘパリン(Thromb. Haemost. 80: 10-23 (1998)参照)、低分子量ヘパリン類およびカルボキシペプチダーゼU阻害薬(活性トロンビン活性化フィブリン溶解阻害薬[TAFIa]の阻害薬とも称される)(Thrombosis Res. 101: 329-354 (2001)参照)などがあるが、これらに限定されるものではない。TAFIa阻害薬は、米国特許出願第60/310927号(2001年8月8日出願)および同60/349925号(2002年1月18日出願)に記載されている。

30

## 【0334】

「細胞周期チェックポイントを妨害する薬剤」とは、細胞周期チェックポイント信号を変換するタンパク質キナーゼを阻害することで、癌細胞をDNA損傷薬に対して増感させる化合物を指す。そのような薬剤には、ATR、ATM、Chk1およびChk2キナーゼの阻害薬ならびにcdkおよびcdcキナーゼ阻害薬などがあり、具体例としては7-ヒドロキシスタウロスポリン、フラボピリドール、CYC202(サイクラセル)およびBMS-387032などがある。

## 【0335】

「受容体チロシンキナーゼ(RTK)を妨害する薬剤」とは、RTKを阻害、従って発癌および腫瘍進行に關与する機序を阻害する化合物を指す。そのような薬剤には、c-Kit、Eph、PDGF、Flt3およびc-Metの阻害剤などがある。さらに別の薬剤には、Bume-Jensen and Hunter, Nature, 411: 355-365, 2001によって記載されているRTKの阻害剤などがある。

40

## 【0336】

「細胞増殖および生存シグナル伝達経路の阻害剤」とは、細胞表面受容体の下流のシグナル伝達カスケードを阻害する化合物を指す。そのような薬剤には、セリン/トレオニンキナーゼの阻害剤(WO02/083064、WO02/083139、WO02/083140、US2004-0116432、WO02/083138、US2004-0102360、WO03/086404、WO03/086279、WO03/0863

50

94、WO03/084473、WO03/086403、WO2004/041162、WO2004/096131、WO2004/096129、WO2004/096135、WO2004/096130、WO2005/100356、WO2005/100344、US2005/029941、US2005/44294、US2005/43361、60/734188、60/652737、60/670469に記載のAktの阻害剤などがあるが、これらに限定されるものではない。)、Rafキナーゼの阻害剤(例えばBAY-43-9006)、MEKの阻害剤(例えばCI-1040およびPD-098059)、mTORの阻害剤(例えばWyethCCI-779)およびPI3Kの阻害剤(例えばLY294002)などがある。

【0337】

前述のように、NSAIDとの併用は、強力なCOX-2阻害薬であるNSAIDの使用に関するものである。本明細書に関してNSAIDは、細胞アッセイまたはマイクロソームアッセイによって測定して、1 $\mu$ M以下のCOX-2阻害IC<sub>50</sub>を有する場合に強力である。

【0338】

本発明はさらに、選択的COX-2阻害薬であるNSAIDとの併用をも包含するものである。本明細書に関して、COX-2の選択的阻害薬であるNSAIDとは、細胞アッセイまたはマイクロソームアッセイによって評価されるCOX-1についてのIC<sub>50</sub>に対するCOX-2についてのIC<sub>50</sub>の比によって測定されるCOX-1阻害に対するCOX-2阻害の特異性が少なくとも100倍であるものと定義される。そのような化合物には、米国特許第5,474,995号、米国特許第5,861,419号、米国特許第6,001,843号、米国特許第6,020,343号、米国特許第5,409,944号、米国特許第5,436,265号、米国特許第5,536,752号、米国特許第5,550,142号、米国特許第5,604,260号、米国特許第5,698,584号、米国特許第5,710,140号、WO94/15932、米国特許第5,344,991号、米国特許第5,134,142号、米国特許第5,380,738号、米国特許第5,393,790号、米国特許第5,466,823号、米国特許第5,633,272号および米国特許第5,932,598号(これらはいずれも参照によって本明細書に組み込まれる)に開示のものなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0339】

本発明の治療方法で特に有用なCOX-2阻害薬は、

3-フェニル-4-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-2-(5H)-フラノンおよび5-クロロ-3-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-2-(2-メチル-5-ピリジニル)ピリジンまたはこれらの医薬として許容される塩である。

【0340】

COX-2の特異的阻害薬であると記載されていることから、本発明で有用な化合物には、パレコキシブ、BEXTRA(登録商標)およびCELEBREX(登録商標)またはこれらの医薬として許容される塩などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0341】

血管新生阻害薬の他の例には、エンドスタチオン(endostatin)、ウクライン(ukrain)、ランピナーゼ(ranpinase)、IM862、5-メトキシ-4-[2-メチル-3-(3-メチル-2-ブテニル)オキシラニル]-1-オキサスピロ[2,5]オクト-6-イル(クロロアセチル)カーバメート、アセチルジナナリン(acetyldinanaline)、5-アミノ-1-[[3,5-ジクロロ-4-(4-クロロベンゾイル)フェニル]メチル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、CM101、スクアラミン、コンプレタスタチン、RPI4610、NX31838、硫酸化リン酸マノペンタオース(manopentaoose)、7,7-(カルボニル-ビス[イミノ-N-メチル-4,2-ピロロカルボニルイミノ[N-メチル-4,2-ピロール]-カルボニルイミノ]-ビス-(1,3-ナフタレン・ジスルホネート)および3-[(2,4-ジメチルピロール-5-イル)メチレン]-2-イン

10

20

30

40

50

ドリノン (SU5416) などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0342】

上記で使用される「インテグリン遮断薬」とは、生理的リガンドの  $\alpha_3$  インテグリンへの結合を選択的に拮抗、阻害または妨害する化合物；生理的リガンドの  $\alpha_5$  インテグリンへの結合を拮抗、阻害または妨害する化合物；生理的リガンドの  $\alpha_3$  および  $\alpha_5$  インテグリンの両方への結合を拮抗、阻害または妨害する化合物；ならびに毛細管内皮細胞上で発現される特定のインテグリンの活性を拮抗、阻害または妨害する化合物を指す。その用語はまた、 $\alpha_6$ 、 $\alpha_8$ 、 $\beta_1$ 、 $\beta_2$ 、 $\beta_5$  および  $\alpha_6\beta_4$  インテグリンの拮抗薬をも指す。その用語はまた、 $\alpha_3$ 、 $\alpha_5$ 、 $\alpha_6$ 、 $\alpha_8$ 、 $\beta_1$ 、 $\beta_2$ 、 $\beta_5$  および  $\alpha_6\beta_4$  インテグリンのいずれかの組合せの拮抗薬をも指す。

【0343】

チロシンキナーゼ阻害薬の具体例をいくつか挙げると、N-(トリフルオロメチルフェニル)-5-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド、3-[(2,4-ジメチルピロール-5-イル)メチリデニル]インドリン-2-オン、17-(アリルアミノ)-17-デメトキシゲルダマイシン、4-(3-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-7-メトキシ-6-[3-(4-ホルホニル)プロポキシル]キナゾリン、N-(3-エチルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)-4-キナゾリンアミン、BBX1382、2,3,9,10,11,12-ヘキサヒドロ-10-(ヒドロキシメチル)-10-ヒドロキシ-9-メチル-9,12-エポキシ-1H-ジインドロ[1,2,3-fg:3,2,1-kl]ピロロ[3,4-i][1,6]ベンゾジアゾシン-1-オン、SH268、ゲニステイン、STI571、CEP2563、4-(3-クロロフェニルアミノ)-5,6-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジンメタンスルホネート、4-(3-プロモ-4-ヒドロキシフェニル)アミノ-6,7-ジメトキシキナゾリン、4-(4-ヒドロキシフェニル)アミノ-6,7-ジメトキシキナゾリン、SU6668、STI571A、N-4-クロロフェニル-4-(4-ピリジルメチル)-1-フタラジンアミンおよびEMD121974などがある。

【0344】

抗癌化合物以外の化合物との併用も、本発明の方法に包含される。例えば本発明の特許請求の化合物とPPAR- $\gamma$  (すなわちPPAR-ガンマ) 作働薬およびPPAR- $\delta$  (すなわち、PPAR-デルタ) との併用は、ある種の悪性腫瘍の治療において有用である。PPAR- $\delta$  およびPPAR- $\gamma$  は、核ペルオキシゾーム増殖因子活性化受容体 である。内皮細胞でのPPAR- $\delta$  の発現ならびにその血管新生における関与が文献で報告されている (J. Cardiovasc. Pharmacol. 1998; 31: 909-913; J. Biol. Chem. 1999; 274: 9116-9121; Invest. Ophthalmol Vis. Sci. 2000; 41: 2309-2317 参照)。さらに最近では、PPAR- $\gamma$  作働薬が、イン・ビトロでVEGFに対する血管由来応答を阻害することが明らかになっている。トログリタゾン (troglitazone) およびマレイン酸ロシグリタゾン (rosiglitazone) の両方が、マウスでの網膜新血管形成の発達を阻害する (Arch. Ophthalmol. 2001; 119: 709-717)。PPAR- $\gamma$  作働薬およびPPAR- $\delta$  作働薬の例には、チアゾリジンジオン類 (DRF2725、CS-011、トログリタゾン、ロシグリタゾンおよびピオグリタゾン (pioglitazone) など)、フェノフィブレート、ゲムフィプロジル、クロフィブレート、GW2570、SB219994、AR-H039242、JTT-501、MCC-555、GW2331、GW409544、NN2344、KRP297、NP0110、DRF4158、NN622、GI262570、PNU182716、DRF552926、2-[(5,7-ジプロピル-3-トリフルオロメチル-1,2-ベンゾイソオキサゾール-6-イル)オキシ]-2-メチルプロピオン酸 (USSN09/782856に開示) および2(R)-7-(3-(2-クロロ-4-(4-フルオロフェノキシ))

フェノキシ)プロポキシ) - 2 - エチルクロマン - 2 - カルボン酸 (USSN 60/235708 および 60/244697 に開示) などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0345】

本発明の別の実施形態は、癌治療のための遺伝子療法との併用での本明細書に開示の化合物の使用である。癌治療に向けた遺伝子戦略の概説については、ホールらの報告 (Hall et al., Am J Hum Genet 61: 785 - 789, 1997) およびクーフェ (Kufe) らの報告 (Cancer Medicine, 5th Ed., pp. 876 - 889, BC Decker, Hamilton, 2000) を参照する。遺伝子療法を用いて、腫瘍抑制遺伝子を送達させることが可能である。そのような遺伝子の例には、組換えウイルス介在遺伝子転移を介して送達することができる p53 (例えば、米国特許第 6069134 号)、uPA/uPAR 拮抗薬 (Adenovirus-Mediated Delivery of a uPA/uPAR Antagonist Suppresses Angiogenesis-Dependent Tumor Growth and Dissemination in MICE, GENE Therapy, August 1998; 5(8): 1105 - 13) およびインターフェロン - (J Immunol 2000; 164: 217 - 222) などがあるが、これらに限定されるものではない。

10

【0346】

本発明の化合物は、固有多薬剤耐性 (MDR)、特に輸送タンパク質の高レベル発現に関連する MDR の阻害薬と併用して投与することもできる。そのような MDR 阻害薬には、LY335979、XR9576、OC144-093、R101922、VX853 および PSC833 (バルスポダール) などの p-糖タンパク質 (P-gp) 阻害薬などがある。

20

【0347】

本発明の化合物は、本発明の化合物の単独での使用または放射線療法との併用によって生じる可能性がある急性、遅発性、遅発相および期待性の嘔吐などの吐き気もしくは嘔吐を治療するために、鎮吐剤と併用することができる。嘔吐の予防または治療のため、本発明の化合物は、他の鎮吐剤、特にニューロキニン - 1 受容体拮抗薬、5HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬 (オンダンセトロン、グラニセトロン、トロピセトロンおよびザチセトロン (zatisetron) など)、GABA<sub>B</sub> 受容体作働薬 (バクロフェンなど)、コルチコステロイド (デカドロン (デキサメタゾン)、ケナログ、アリストコルト (Aristocort)、ナサリド (Nasalide)、プレフェリド (Preferid)、ベネコルテン (Benecorten) または米国特許第 2789118 号、2990401 号、3048581 号、3126375 号、3929768 号、3996359 号、3928326 号および 3749712 号に開示のものなどの他の薬剤など)、抗ドーパミン薬 (フェノチアジン類 (例えばプロクロルペラジン、フルフェナジン、チオリダジンおよびメソリダジン)、メトクロプラミドまたはドロナビノール (dronabinol) など) と併用することができる。別の実施形態では、ニューロキニン - 1 受容体拮抗薬、5HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬およびコルチコステロイドから選択される鎮吐剤との併用療法が、本発明の化合物の投与で生じる可能性のある嘔吐の治療または予防のために開示される。

30

40

【0348】

本発明の化合物と併用されるニューロキニン - 1 受容体拮抗薬については、例えば米国特許第 5162339 号、5232929 号、5242930 号、5373003 号、5387595 号、5459270 号、5494926 号、5496833 号、5637699 号、5719147 号; 欧州特許公開 EP0360390、0394989、0428434、0429366、0430771、0436334、0443132、0482539、0498069、0499313、0512901、0512902、0514273、0514274、0514275、0514276、0515681、0517589、0520555、0522808、0528495、0532456、053

50

3 2 8 0、0 5 3 6 8 1 7、0 5 4 5 4 7 8、0 5 5 8 1 5 6、0 5 7 7 3 9 4、0 5 8  
 5 9 1 3、0 5 9 0 1 5 2、0 5 9 9 5 3 8、0 6 1 0 7 9 3、0 6 3 4 4 0 2、0 6 8  
 6 6 2 9、0 6 9 3 4 8 9、0 6 9 4 5 3 5、0 6 9 9 6 5 5、0 6 9 9 6 7 4、0 7 0  
 7 0 0 6、0 7 0 8 1 0 1、0 7 0 9 3 7 5、0 7 0 9 3 7 6、0 7 1 4 8 9 1、0 7 2  
 3 9 5 9、0 7 3 3 6 3 2 および 0 7 7 6 8 9 3 ; P C T 国際特許公開 W O 9 0 / 0 5 5  
 2 5、9 0 / 0 5 7 2 9、9 1 / 0 9 8 4 4、9 1 / 1 8 8 9 9、9 2 / 0 1 6 8 8、9  
 2 / 0 6 0 7 9、9 2 / 1 2 1 5 1、9 2 / 1 5 5 8 5、9 2 / 1 7 4 4 9、9 2 / 2 0  
 6 6 1、9 2 / 2 0 6 7 6、9 2 / 2 1 6 7 7、9 2 / 2 2 5 6 9、9 3 / 0 0 3 3 0、  
 9 3 / 0 0 3 3 1、9 3 / 0 1 1 5 9、9 3 / 0 1 1 6 5、9 3 / 0 1 1 6 9、9 3 / 0  
 1 1 7 0、9 3 / 0 6 0 9 9、9 3 / 0 9 1 1 6、9 3 / 1 0 0 7 3、9 3 / 1 4 0 8 4  
 、9 3 / 1 4 1 1 3、9 3 / 1 8 0 2 3、9 3 / 1 9 0 6 4、9 3 / 2 1 1 5 5、9 3 /  
 2 1 1 8 1、9 3 / 2 3 3 8 0、9 3 / 2 4 4 6 5、9 4 / 0 0 4 4 0、9 4 / 0 1 4 0  
 2、9 4 / 0 2 4 6 1、9 4 / 0 2 5 9 5、9 4 / 0 3 4 2 9、9 4 / 0 3 4 4 5、9 4  
 / 0 4 4 9 4、9 4 / 0 4 4 9 6、9 4 / 0 5 6 2 5、9 4 / 0 7 8 4 3、9 4 / 0 8 9  
 9 7、9 4 / 1 0 1 6 5、9 4 / 1 0 1 6 7、9 4 / 1 0 1 6 8、9 4 / 1 0 1 7 0、9  
 4 / 1 1 3 6 8、9 4 / 1 3 6 3 9、9 4 / 1 3 6 6 3、9 4 / 1 4 7 6 7、9 4 / 1 5  
 9 0 3、9 4 / 1 9 3 2 0、9 4 / 1 9 3 2 3、9 4 / 2 0 5 0 0、9 4 / 2 6 7 3 5、  
 9 4 / 2 6 7 4 0、9 4 / 2 9 3 0 9、9 5 / 0 2 5 9 5、9 5 / 0 4 0 4 0、9 5 / 0  
 4 0 4 2、9 5 / 0 6 6 4 5、9 5 / 0 7 8 8 6、9 5 / 0 7 9 0 8、9 5 / 0 8 5 4 9  
 、9 5 / 1 1 8 8 0、9 5 / 1 4 0 1 7、9 5 / 1 5 3 1 1、9 5 / 1 6 6 7 9、9 5 /  
 1 7 3 8 2、9 5 / 1 8 1 2 4、9 5 / 1 8 1 2 9、9 5 / 1 9 3 4 4、9 5 / 2 0 5 7  
 5、9 5 / 2 1 8 1 9、9 5 / 2 2 5 2 5、9 5 / 2 3 7 9 8、9 5 / 2 6 3 3 8、9 5  
 / 2 8 4 1 8、9 5 / 3 0 6 7 4、9 5 / 3 0 6 8 7、9 5 / 3 3 7 4 4、9 6 / 0 5 1  
 8 1、9 6 / 0 5 1 9 3、9 6 / 0 5 2 0 3、9 6 / 0 6 0 9 4、9 6 / 0 7 6 4 9、9  
 6 / 1 0 5 6 2、9 6 / 1 6 9 3 9、9 6 / 1 8 6 4 3、9 6 / 2 0 1 9 7、9 6 / 2 1  
 6 6 1、9 6 / 2 9 3 0 4、9 6 / 2 9 3 1 7、9 6 / 2 9 3 2 6、9 6 / 2 9 3 2 8、  
 9 6 / 3 1 2 1 4、9 6 / 3 2 3 8 5、9 6 / 3 7 4 8 9、9 7 / 0 1 5 5 3、9 7 / 0  
 1 5 5 4、9 7 / 0 3 0 6 6、9 7 / 0 8 1 4 4、9 7 / 1 4 6 7 1、9 7 / 1 7 3 6 2  
 、9 7 / 1 8 2 0 6、9 7 / 1 9 0 8 4、9 7 / 1 9 9 4 2 および 9 7 / 2 1 7 0 2 ; 英  
 国特許公開 2 2 6 6 5 2 9、2 2 6 8 9 3 1、2 2 6 9 1 7 0、2 2 6 9 5 9 0、2 2 7  
 1 7 7 4、2 2 9 2 1 4 4、2 2 9 3 1 6 8、2 2 9 3 1 6 9 および 2 3 0 2 6 8 9 に詳  
 細に記載されている。そのような化合物の製造については、上記の特許および公報（これ  
 らは参照によって本明細書に組み込まれる）に詳細に記載されている。

10

20

30

## 【0349】

1 実施形態において、本発明の化合物と併用されるニューロキニン - 1 受容体拮抗薬は、米国特許第 5 7 1 9 1 4 7 号に記載の 2 - ( R ) - ( 1 - ( R ) - ( 3 , 5 - ビス(トリフルオロメチル)フェニル)エトキシ) - 3 - ( S ) - ( 4 - フルオロフェニル) - 4 - ( 3 - ( 5 - オキソ - 1 H , 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾロ)メチル)モルホリンまたはその医薬として許容される塩から選択される。

## 【0350】

本発明の化合物は、貧血の治療において有用な薬剤とともに投与することもできる。そのような貧血治療薬は例えば、連続赤血球生成受容体活性化剤(エポエチンアルファなど)である。

40

## 【0351】

本発明の化合物は、好中球減少症の治療に有用な薬剤とともに投与することもできる。そのような好中球減少症治療薬は例えば、ヒト顆粒球コロニー刺激因子(G - C S F)などの好中球の産生および機能を調節する造血成長因子である。G - C S F の例にはフィルグラスチムなどがある。

## 【0352】

本発明の化合物は、レバミソール、イソプリノシンおよびザダキシン(Z a d a x i n

50



)などの免疫強化剤とともに投与することもできる。

【0353】

本発明の化合物は、生体異物、キニジン、チラミン、ケトコナゾール、テストステロン、キニーネ、メチラポン、カフェイン、フェネルジン、ドキシソルピシン、トロレアンドマイシン、シクロベンザプリン、エリスロマイシン、コカイン、フラフィリン、シメチジン、デキストロメトルファン、リトナビル、インジナビル、アンブレナビル、ジルチアゼム、テルフェナジン、ベラパミル、コルチゾール、イトラコナゾール、ミベフラジル、ネファゾドンおよびネルフィナビルなどのP450阻害剤との併用で癌を治療または予防する上でも有用であり得る。

【0354】

本発明の化合物は、シクロスポリンA、PSC833、GF120918、クレモホルエルE L、フミトレモルギンC、Ko132、Ko134、イレッサ、イマチニブ・メシレート、EKI-785、C11033、ノボビオシン、ジエチルスチルベストロール、タモキシフェン、レセルピン、VX-710、トリプロスタチンA、フラボノイド類、リトナビル、サキナビル、ネルフィナビル、オメプラゾール、キニジン、ベラパミル、テルフェナジン、ケトコナゾール、ニフィデピン(nifedipine)、FK506、アミオダロン、XR9576、インジナビル、アンブレナビル、コルチゾール、テストステロン、LY335979、OC144-093、エリスロマイシン、ピンクリスチン、ジゴキシンおよびタリノロールなどのPgpおよび/またはBCRP阻害剤との併用で癌を治療または予防する上でも有用であり得る。

【0355】

本発明の化合物は、ビスホスホネート類(ビスホスホンネート類、ジホスホネート類、ビスホスホン酸類および次ホスホン酸類などであると理解される)と併用して、骨肉腫などの癌を治療または予防する上でも有用であり得る。実施例ビスホスホネート類の例には、全ての医薬として許容される塩、誘導体、水和物および混合物を含むエチドロネート(Didronel)、パミドロネート(Aredia)、アレンドロネート(Fosamax)、リセドロネート(Actonel)、ゾレドロネート(Zometax)、イバンドロネート(Boniva)、インカドロネートまたはシマドロネート、クロドロネート、EB-1053、ミノドロネート、ネリドロネート、ピリドロネートおよびチルドロネートなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0356】

本発明の化合物は、アロマターゼ阻害剤と併用して、乳癌を治療または予防する上でも有用であり得る。アロマターゼ阻害剤の例には、アナストロゾール、レトロゾールおよびエキセメスタンなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0357】

本発明の化合物は、siRNA治療剤と併用して、癌を治療または予防する上でも有用であり得る。

【0358】

本発明の化合物は、 - セクレターゼ阻害剤および/またはNOTCHシグナル伝達の阻害剤と併用投与することもできる。そのような阻害剤には、WO01/90084、WO02/30912、WO01/70677、WO03/013506、WO02/36555、WO03/093252、WO03/093264、WO03/093251、WO03/093253、WO2004/039800、WO2004/039370、WO2005/030731、WO2005/014553、USSN10/957,251、WO2004/089911、WO02/081435、WO02/081433、WO03/018543、WO2004/031137、WO2004/031139、WO2004/031138、WO2004/101538、WO2004/101539およびWO02/47671(LY-450139を含む)に記載の化合物などがある。

【0359】

10

20

30

40

50

本発明の化合物は、PARP阻害剤と併用して、癌を治療または予防する上でも有用であり得る。

【0360】

本発明の化合物は、次の治療剤：アバレリクスアルデスロイキン；（Plenaxis  
デポー（登録商標））；アルデスロイキン（Prokine（登録商標））；アルデスロ  
イキン（Proleukin（登録商標））；アレムツズマブ（Campath（登録商  
標））；アリトレチノイン（Panretin（登録商標））；アロプリノール（Zyl  
oprim（登録商標））；アルトレタミン（Hexalen（登録商標））；アミフォ  
スチン（Ethyol（登録商標））；アナストロゾール（Arimidex（登録商標  
））；三酸化ヒ素（Trisenox（登録商標））；アスパラギナーゼ（Elspar  
（登録商標））；アザシチジン（Vidaza（登録商標））；ベバクジマブ（beva  
cuzimab）（Avastin（登録商標））；ベキサロテンカプセル（Targr  
etin（登録商標））；ベキサロテングル（Targretin（登録商標））；ブレ  
オマイシン（Blenoxane（登録商標））；ボルテゾミブ（Velcade（登録  
商標））；ブスルファン静脈注射（Busulfex（登録商標））；ブスルファン経口  
（Myleran（登録商標））；カルステロン（Methosarb（登録商標））；  
カペシタピン（Xeloda（登録商標））；カルボプラチン（Paraplatin（  
登録商標））；カルムスチン（BCNU（登録商標）、BiCNU（登録商標））；カル  
ムスチン（Gliadel（登録商標））；カルムスチン+Polifeprosan  
20インプラント（Gliadelウェハ（登録商標））；セレコキシブ（Celebr  
ex（登録商標））；セツキシマブ（Erbix（登録商標））；クロラムブシル（  
Leukeran（登録商標））；シスプラチン（Platinol（登録商標））；ク  
ラドリピン（Leustatin（登録商標）、2-CdA（登録商標））；クロファラ  
ピン（Clolar（登録商標））；シクロホスファミド（Cytosan（登録商標）  
、Neosar（登録商標））；シクロホスファミド（Cytosan注射（登録商標）  
）；シクロホスファミドシ（Cytosan錠（登録商標））；シタラピン（Cytos  
ar-U（登録商標））；シタラピン・リポソーム（DepoCyt（登録商標））；ダ  
カルバジン（DTIC-Dome（登録商標））；ダクチノマイシン、アクチノマイシン  
D（Cosmegen（登録商標））；ダルベポエチンアルファ（Aranesp（登録  
商標））；ダウノルピシン・リポソーム（Danuoxome（登録商標））；ダウノル  
ピシン、ダウノマイシン（Daunorubicin（登録商標））；ダウノルピシン、  
ダウノマイシン（Cerubidine（登録商標））；デニロイキンジフチトクス（O  
ntak（登録商標））；デクスラゾキサ（Zinecard（登録商標））；ドセタ  
キセル（Taxotere（登録商標））；ドキソルピシン（AdriamycinPF  
S（登録商標））；ドキソルピシン（Adriamycin（登録商標）、Rubex（  
登録商標））；ドキソルピシン（Adriamycin PFS注射（登録商標））；ド  
キソルピシン・リポソーム（Doxil（登録商標））；プロピオン酸ドロモスタノロン  
（DROMOSTANOLONE（登録商標））；プロピオン酸ドロモスタノロン（MA  
STERONE注射（登録商標））；エリオットB溶液（エリオットB溶液（登録商標）  
）；エピルピシン（Ellence（登録商標））；エポエチンアルファ（epogen  
（登録商標））；エルロチニブ（Tarceva（登録商標））；エストラムスチン（E  
mcyt（登録商標））；エトポシドリン酸（Etopophos（登録商標））；エト  
ポシド、VP-16（Vepesid（登録商標））；エキセメスタン（Aromasin  
（登録商標））；フィルグラスチム（Neupogen（登録商標））；フロキシリジ  
ン（動脈投与）（FUDR（登録商標））；フルダラピン（Fludara（登録商標）  
）；フルオロウラシル、5-FU（Adrucil（登録商標））；フルベストラント（  
Faslodex（登録商標））；ゲフィチニブ（Iressa（登録商標））；ゲムシ  
タラピン（Gemzar（登録商標））；ゲムツズマブオゾガミシン（Mylotarg  
（登録商標））；ゴセリン酢酸（Zoladexインプラント（登録商標））；ゴセレ  
リン酢酸（Zoladex（登録商標））；ヒストレリン酢酸（Histrelinイン

プラント（登録商標）；ヒドロキシ尿素（Hydrea（登録商標））；イブリツモマ  
 プチウキセタン（Zevalin（登録商標））；イダルピシン（Idamycin（登  
 録商標））；イフォスファミド（IFEX（登録商標））；イマチニブメシレート（Gl  
 eevec（登録商標））；インターフェロン - 2a（RoferonA（登録商標）  
 ）；インターフェロン - 2b（IntronA（登録商標））；イリノテカン（Cam  
 ptosar（登録商標））；レナリドマイド（Revlimid（登録商標））；レト  
 ロゾール（Femara（登録商標））；ロイコボリン（Wellcovorin（登録  
 商標））、Leucovorin（登録商標））；ロイプロリド酢酸（Eligard（登  
 録商標））；レバミゾール（Ergamisol（登録商標））；ロムスチン、CCNU  
 （CeeBU（登録商標））；メクロレタミン、ナイトロジェンマスタード窒素（Mus  
 targen（登録商標））；メゲストロール酢酸（Megace（登録商標））；メル  
 ファラン、L-PAM（Alkeran（登録商標））；メルカプトプリン、6-MP（  
 Purinethol（登録商標））；メスナ（Mesnex（登録商標））；メスナ（  
 Mesnextabs（登録商標））；メトトレキセート（Methotrexate（  
 登録商標））；メトキサレン（Uvadex（登録商標））；マイトマイシンC（Mut  
 amyacin（登録商標））；マイトタン（Lysodren（登録商標））；マイトキ  
 サントロン（Novantrone（登録商標））；ナンドロンフェンプロピオン酸（  
 Durabolin-50（登録商標））；ネララピン（Arranon（登録商標））  
 ；ノフェツモマブ（Verluma（登録商標））；オブレルベキン（Neumega（  
 登録商標））；オキサリプラチン（Eloxatin（登録商標））；パクリタキセル（  
 Paxene（登録商標））；パクリタキセル（Taxol（登録商標））；パクリタキ  
 セルタンパク質結合粒子（Abraxane（登録商標））；パリフェルミン（Kepi  
 vance（登録商標））；パミドロナト（Aredia（登録商標））；ペガデマーズ  
 （Adagen（Pegademase Bovine）（登録商標））；ペガスパルガ  
 ーゼ（Oncaspar（登録商標））；ペグフィルグラスチンム（Neulasta（  
 登録商標））；ペメトレキセドニナトリウム（Alimta（登録商標））；ペントスタ  
 チン（Nipent（登録商標））；ピポプロマン（Vercyte（登録商標））；プ  
 リカマイシン、ミタラマイシン（Mithracin（登録商標））；ポルフィメールナ  
 トリウム（Photofrin（登録商標））；プロカルバジン（Matulane（登  
 録商標））；キナクリン（Ataブライン（登録商標））；ラスプリカーゼ（Elite  
 k（登録商標））；リツキシマブ（Rituxan（登録商標））；リダフォロリムス；  
 サルグラモスチン（Leukine（登録商標））；サルグラモスチン（Prokine  
 （登録商標））；ソラフェニブ（Nexavar（登録商標））；ストレプトゾシン（Z  
 anosar（登録商標））；スニチニブマレイン酸（Sutent（登録商標））；タ  
 ルク（Sclerosol（登録商標））；タモキシフェン（Nolvadex（登録商  
 標））；テモゾロマイド（Temodar（登録商標））；テニボシド、VM-26（V  
 umon（登録商標））；テストラクトン（Teslac（登録商標））；チオグアニン  
 、6-TG（Thioguanine（登録商標））；チオテパ（Thioplex（登  
 録商標））；トポテカン（Hycamtin（登録商標））；トレミフェン（Fares  
 ton（登録商標））；トシツモマブ（Bexxar（登録商標））；トシツモマブ/I  
 -131トシツモマブ（Bexxar（登録商標））；トラスツズマブ（Hercept  
 in（登録商標））；トレチノイン、ATRA（Vesanoïd（登録商標））；ウラ  
 シルマスタード（Uracil Mustardカプセル（登録商標））；バルルピシン  
 （Valstar（登録商標））；ピンブラスチン（Velban（登録商標））；ピン  
 クリスチン（Oncovin（登録商標））；ピノレルピン（Navelbine（登録  
 商標））；ポリノスタット（Zolinzä（登録商標））およびゾレドロネート（Z  
 ometa（登録商標））との併用で癌を治療または予防する上でも有用であり得る。  
 【0361】

1例において、第2の化合物として使用される血管新生阻害薬は、チロシンキナーゼ阻  
 害薬、表皮由来成長因子阻害薬、線維芽細胞由来成長因子阻害薬、血小板由来成長因子阻

10

20

30

40

50

害薬、MMP（基質金属プロテアーゼ）阻害薬、インテグリン遮断薬、インターフェロン- $\alpha$ 、インターロイキン-12、ペントサンポリ硫酸、シクロオキシゲナーゼ阻害薬、カルボキシアミドトリアゾール、コンブレタスタチン（combretastatin）A-4、スクアラミン、6-O-クロロアセチルカルボニル）-フマギロール（fumagillol）、サリドマイド、アンギオスタチン、トロポニン-1またはVEGFに対する抗体から選択される。1実施形態において、エストロゲン受容体調節剤は、タモキシフェンおよびラロキシフェンである。

【0362】

従って、本発明の範囲は、エストロゲン受容体調節剤、アンドロゲン受容体調節剤、レチノイド受容体調節剤、細胞傷害剤、細胞傷害性/細胞増殖抑制剤、抗増殖剤、プレニルタンパク質トランスフェラーゼ阻害薬、HMG-CoAレダクターゼ阻害薬、HIVプロテアーゼ阻害薬、逆転写酵素阻害薬、血管新生阻害薬、PPAR- $\alpha$ 作働薬、PPAR- $\gamma$ 作働薬、固有多薬剤耐性阻害薬、鎮吐剤、貧血治療に有用な薬剤、好中球減少症の治療に有用な薬剤、免疫強化剤、細胞の増殖および生存シグナル伝達の阻害剤、ビスホスホネート、アロマターゼ阻害剤、siRNA治療剤、 $\beta$ -セクレターゼおよび/またはNOTCH阻害剤、受容体チロシンキナーゼ（RTK）を妨害する薬剤、細胞周期チェックポイントを妨害する薬剤、ならびに上記で列記されているいずれかの治療剤から選択される第2の化合物と組み合わせた本特許請求化合物の使用を包含する。

【0363】

放射線療法との併用でおよび/またはエストロゲン受容体調節剤、アンドロゲン受容体調節剤、レチノイド受容体調節剤、細胞傷害・細胞増殖抑制剤、抗増殖剤、プレニルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤、HMG-CoAレダクターゼ阻害薬、HIVプロテアーゼ阻害薬、逆転写酵素阻害薬、血管新生阻害薬、PPAR- $\alpha$ 作働薬、PPAR- $\gamma$ 作働薬、固有多薬剤耐性阻害剤、制吐剤、貧血治療に有用な薬剤、好中球減少症治療に有用な薬剤、免疫増強薬、細胞の増殖および生存シグナル伝達の阻害剤、ビスホスホネート、アロマターゼ阻害剤、siRNA治療剤、 $\beta$ -セクレターゼおよび/またはNOTCH阻害剤、受容体チロシンキナーゼ（RTK）を妨害する薬剤、細胞周期チェックポイントを妨害する薬剤および本明細書で列記されているいずれかの治療剤から選択される第2の化合物との併用で治療上有効量の本発明の化合物を投与することを含む癌の治療方法も特許請求の範囲に含まれる。

【0364】

本発明のさらに別の例は、パクリタキセルまたはトラスズマブとの併用で治療上有効量の本発明の化合物を投与することを含む癌の治療方法である。

【0365】

本発明はさらに、COX-2阻害剤との併用で治療上有効量の本発明の化合物を投与することを含む癌の治療または予防方法である。

【0366】

本発明は、治療上有効量の本発明の化合物ならびにエストロゲン受容体調節剤、アンドロゲン受容体調節剤、レチノイド受容体調節剤、細胞傷害・細胞増殖抑制剤、抗増殖剤、プレニルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤、HMG-CoAレダクターゼ阻害薬、HIVプロテアーゼ阻害薬、逆転写酵素阻害薬、血管新生阻害薬、PPAR- $\alpha$ 作働薬、PPAR- $\gamma$ 作働薬、細胞の増殖および生存シグナル伝達の阻害剤、ビスホスホネート、アロマターゼ阻害剤、siRNA治療剤、 $\beta$ -セクレターゼおよび/またはNOTCH阻害剤、受容体チロシンキナーゼ（RTK）を妨害する薬剤、細胞周期チェックポイントを妨害する薬剤および本明細書で列記されているいずれかの治療剤から選択される第2の化合物を含む、癌の治療または予防に有用な医薬組成物も含むものである。

【0367】

これら化学療法剤のほとんどの安全かつ効果的な投与方法は当業者には知られている。さらに、それらの投与は、標準的な文献に記載されている。例えば、多くの化学療法剤の投与が、「Physicians Desk Reference」（PDR）、例え

10

20

30

40

50

ば1996年版(Medical Economics Company, Montvale, NJ 07645-1742, USA)、Physicians Desk Reference、第56版、2002(Medical Economics Company, Inc. Montvale, NJ 07645-1742によって刊行)、Physicians Desk Reference、第57版、2003(Thompson PDR, Montvale, NJ 07645-1742によって刊行)、Physicians Desk Reference、第60版、2006(Thompson PDR, Montvale, NJ 07645-1742によって刊行)およびPhysicians Desk Reference、第64版、2010(PDR Network, LLC at Montvale, NJ 07645-1725によって刊行)(これらの開示内容は、参照によって本明細書に組み込まれる。)に記載されている。

10

**【0368】**

治療周期が完了した後に患者が応答しているか安定している場合、その治療周期は熟練した臨床関係者の判断に従って繰り返すことができる。治療周期が完了したら、患者には、治療プロトコルで投与されたものと同じ用量で本発明の化合物での治療を続けることができる。この維持用量は、患者に改善があるか、それ以上その用量に耐容できなくなるまで続けることができる(その場合、用量を減らすことができ、患者は減らした用量で続けることができる。)

**【0369】**

20

本発明の方法で使用される実際の用量および投与プロトコルは、熟練した臨床関係者の判断に従って変えることができることは、当業者には明らかであろう。使用される実際の用量は、患者の必要条件および治療する状態の重度に応じて変わり得る。特定の状況についての適切な用量の決定は、当業界の技術の範囲内である。用量および投与プロトコルを変える決断は、当業者が患者の年齢、状態および大きさ、ならびに治療される癌の重度および治療に対する患者の応答などの要素を考慮して行うことができる。

**【0370】**

式(1)の化合物および化学療法剤の量および投与回数は、患者の年齢、状態および大きさならびに治療される癌の重度などの因子を考慮して、担当の臨床関係者(医師)の判断に従って調節される。

30

**【0371】**

化学療法剤は、当業界で公知の治療プロトコルに従って投与することができる。化学療法剤の投与が治療される癌およびその疾患に対する化学療法剤の既知の効果に応じて変わり得ることは、当業者には明らかであろう。さらに、熟練した臨床関係者の知識に従い、患者に投与される治療剤で認められる効果を考慮し、投与される治療剤に対する癌の認められる応答を考慮して、治療プロトコル(例えば、投与量および投与回数)を変えることができる。

**【0372】**

最初の投与は当業界で公知の確立されたプロトコルに従って行い、次に、観察される効果に基づいて、投与形態および投与回数を熟練した臨床関係者が変えることができる。

40

**【0373】**

化学療法剤の特定の選択は、担当医の診断および患者の状態についての担当医の判断および適切な治療プロトコルに応じて変わるものである。

**【0374】**

治療プロトコル中の化学療法剤の投与順および投与の繰り返し回数の決定は、治療される癌および患者の状態の評価後の熟練の医師の知識の範囲内である。

**【0375】**

従って、経験および知識に従って、治療の進行に連れて、個々の患者のニーズに応じて化学療法剤投与の各プロトコルを開業医が変えることができる。そのような変更はいずれも、本発明の範囲内である。

50

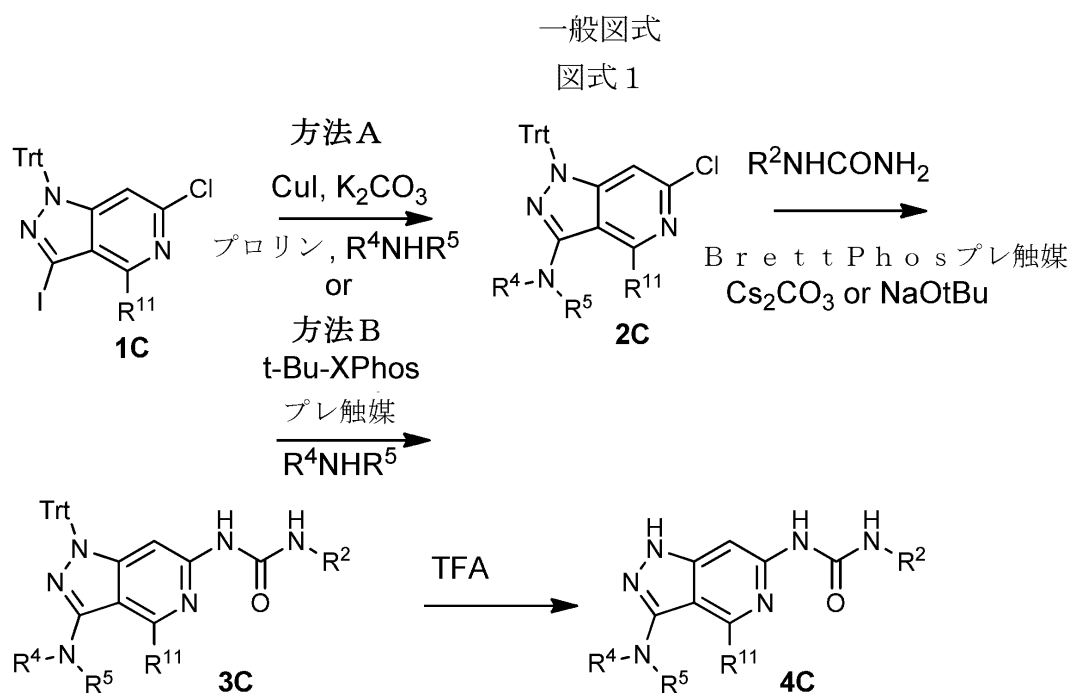
## 【0376】

担当の臨床関係者は、投与される用量で治療が有効であるか否かを判断する上で、患者の全般的健康ならびに癌関連の症状（例えば、疼痛）の軽減、腫瘍増殖の阻害、腫瘍の実際の縮小または転移の阻害などのより確定的な徴候を考慮する。腫瘍の大きさは、放射線学的試験、例えばCATもしくはMRI走査などの標準的な方法によって測定することができ、連続測定データを用いて、腫瘍の増殖が遅れていたり後退しているか否かを判断することができる。疼痛などの疾患関連の症状の軽減および全体的な状態における改善も、治療の有効性を判断する上で役立ち得る。

## 【0377】

本発明の化合物は、文献で公知であったり、実験手順で例示されている他の標準的な手法に加えて、下記の反応図式に示した反応を用いて製造することができる。従って、下記の例示的反応図式は、列記の化合物や例示を目的として陥られている特定の置換基によって限定を受けるものではない。反応図式中で示した置換基の番号付けは、必ずしも特許請求の範囲で使用されるものに相関しているわけではなく、多くの場合、明瞭を期するため、単一の置換基が化合物に結合して示されているが、その場合、本明細書で上記の式(1)の定義下で複数の置換基が許容されても良い。

## 【化31】



## 【0378】

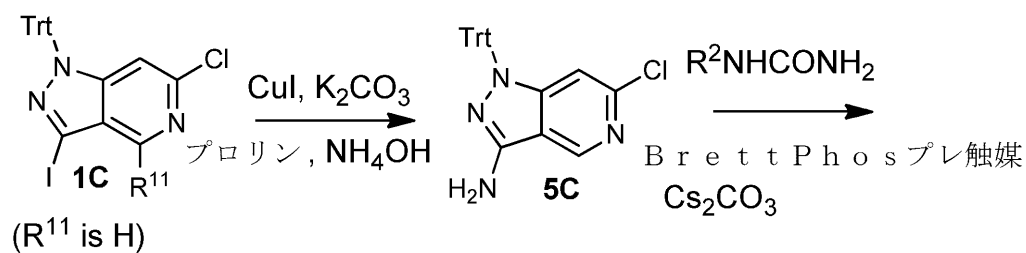
段階1：DMSO中70℃にてCuI、プロリンおよび好適な塩基（すなわち、 $K_2CO_3$ ）の存在下に適切なアミンで各種6-クロロ-3-ヨード-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン中間体1Cを処理することでアミン誘導体を製造して、2Cを得た。

## 【0379】

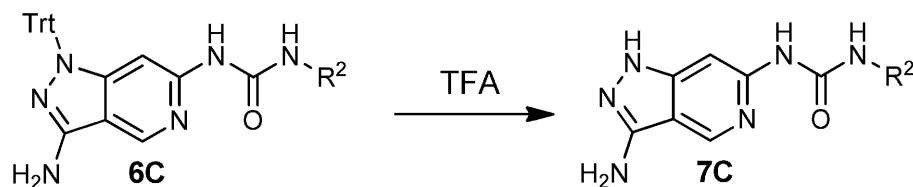
段階2：1,4-ジオキサン中適切な1級尿素（市販されているか、HClおよびシアン酸カリウムの存在下に適切なアミンを加熱することで合成）、 $Cs_2CO_3$ およびBrettPhosプレ触媒とともに2Cを100℃に加熱することで（1から16時間）、アリール尿素誘導体を製造した。残留物をTFAおよびトリエチルシランで処理して（DCMを使用または使用せず）、所望の生成物4Cを得た。

## 【化32】

図式2



10



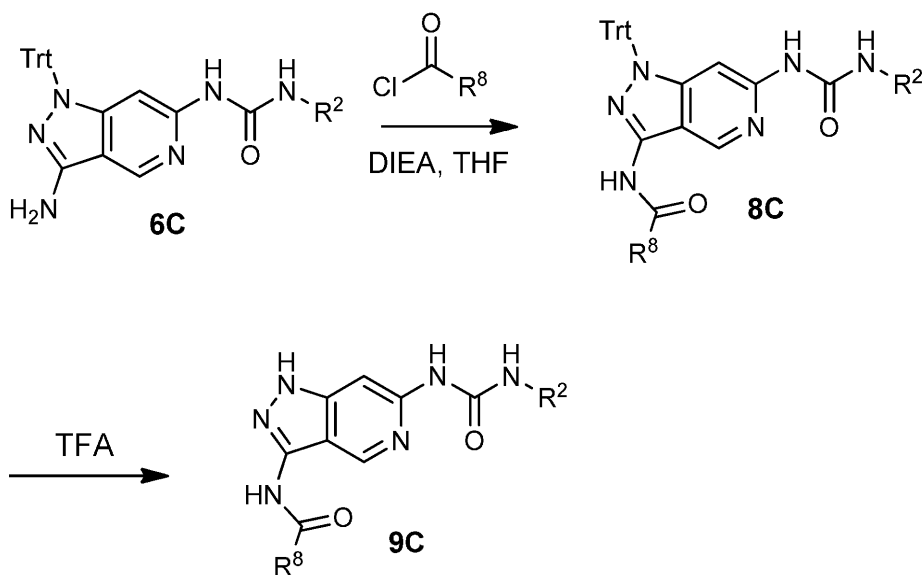
## 【0380】

1,4-ジオキササン中適切な1級尿素(市販されているか、HClおよびシアン酸カリウムの存在下に適切なアミンを加熱することで合成)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>およびBrettPhosプレ触媒とともに6-クロロ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-アミン(5C)を加熱して100 とすることで(1から16時間)、アール尿素誘導体を製造した。残留物をTFAおよびトリエチルシランで処理して(DCMを使用または使用せず)、所望の生成物7Cを得た。

20

## 【化33】

図式3



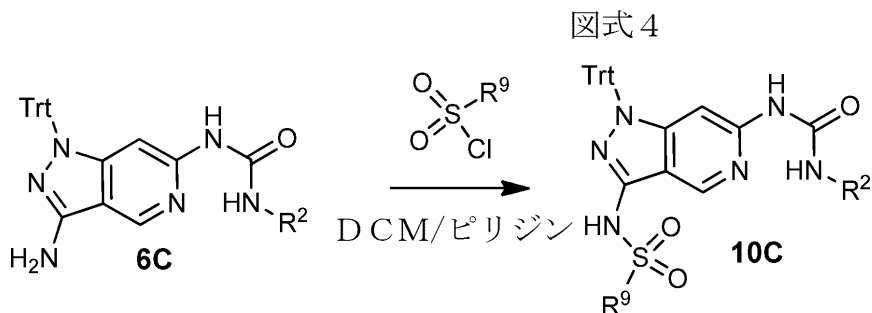
30

40

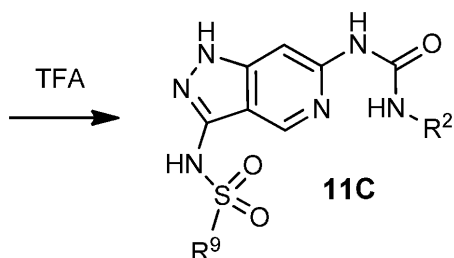
## 【0381】

環境温度でTHF中にてDIEAの存在下に適切な酸塩化物で6C(図式2)を処理することで、アミド誘導体を製造した。残留物をTFAおよびトリエチルシランで処理して、所望の生成物9Cを得た。

## 【化34】



10

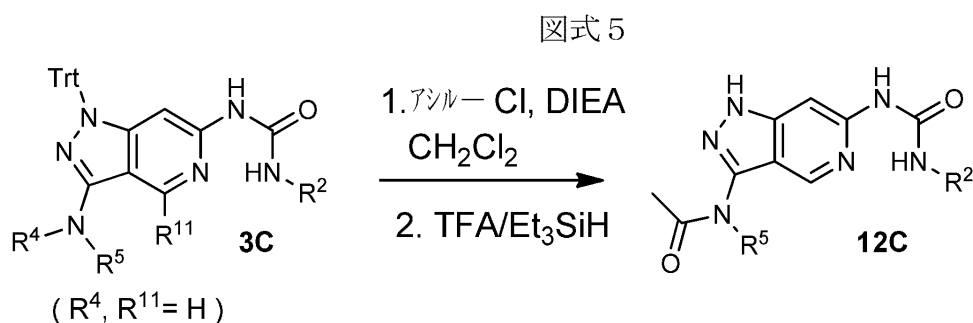


## 【0382】

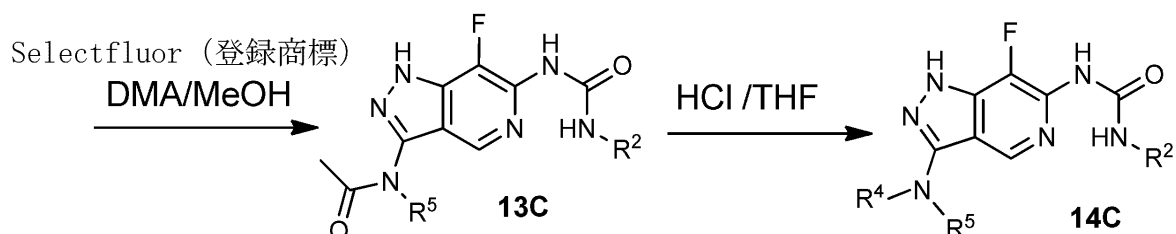
20

DCM/ピリジン中にて環境温度で適切なスルホニルクロライドで6C(図式2)を処理することで、スルホンアミド誘導体を製造した。残留物をTFAおよびトリエチルシランで処理して、所望の生成物11Cを得た。

## 【化35】



30



40

## 【0383】

段階1: DCM中にて0 でDIEAの存在下にアセチルクロライドで3C(図式1)を処理することで、アシル誘導体を製造した。残留物をTFAおよびトリエチルシランで処理して、所望の生成物12Cを得た。

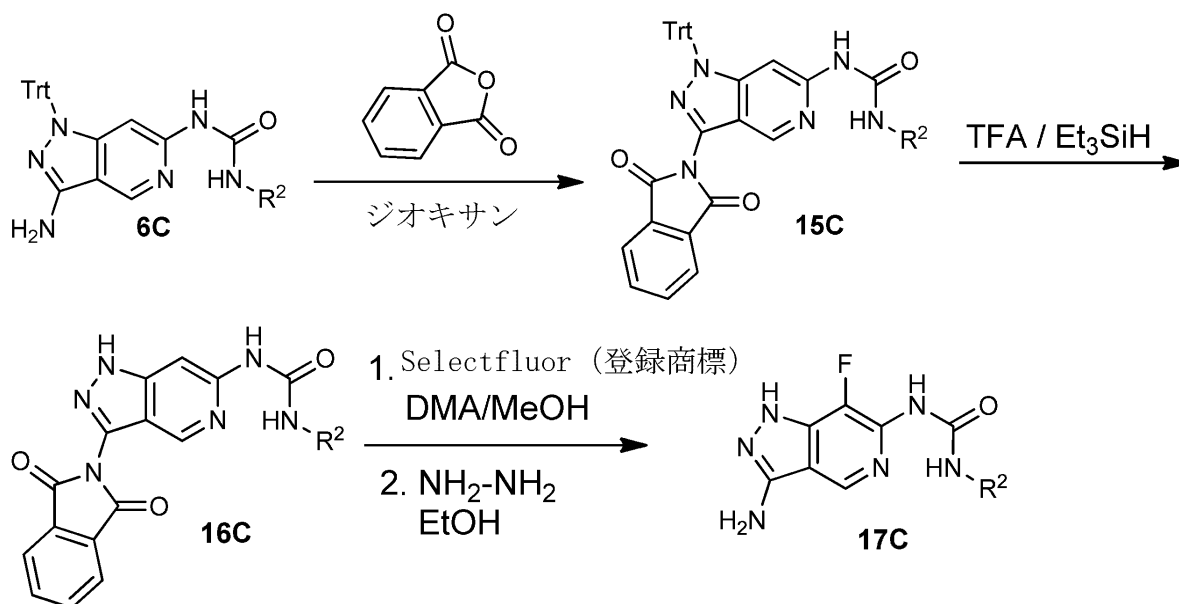
## 【0384】

段階2: DMA/MeOH中Selectfluor(登録商標)とともに12Cを60 に加熱することで(2から8時間)、フッ素化合物を製造して13Cを得た。残留物を60 にてTHF中HClで処理して、所望の生成物14Cを得た。



## 【化36】

図式6



10

## 【0385】

段階1：ジオキサン中110 でイソベンゾフラン - 1, 3 - ジオンとともに6C (図式2) を処理し、次にTFAおよびトリエチルシランで処理することで、保護アミンアリアル尿素誘導体を製造して、所望の生成物16Cを得た。

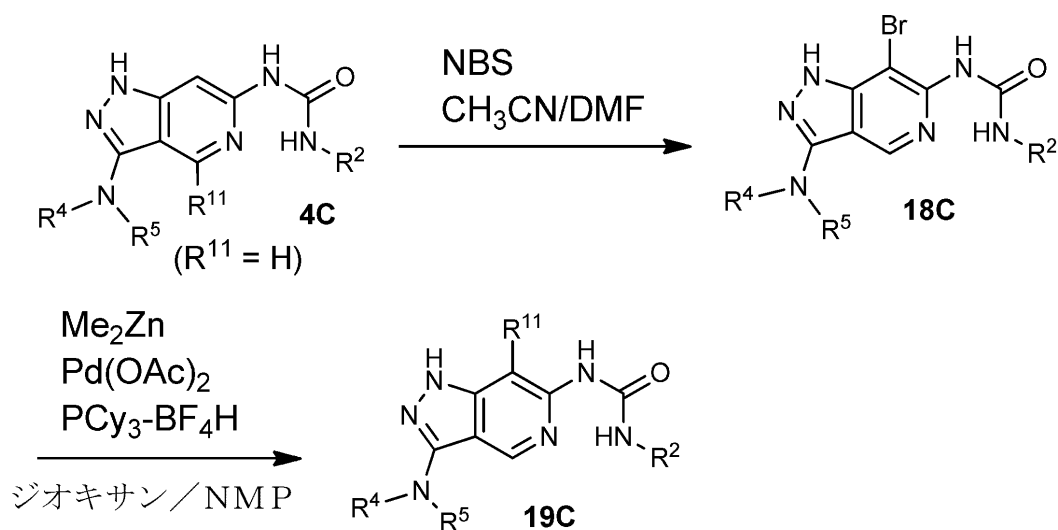
20

## 【0386】

段階2：DMA / MeOH中Selectfluor (登録商標) とともに16Cを加熱して60 とすることで(2から8時間)、フッ素化合物を製造した。残留物を、エタノール中85 でヒドラジン水和物で処理して、所望の生成物17Cを得た。

## 【化37】

図式7



30

40

## 【0387】

段階1：アセトニトリルおよびDMF中、環境温度で4C (図式1) をNBSで処理することで、臭素化合物を製造した。

## 【0388】

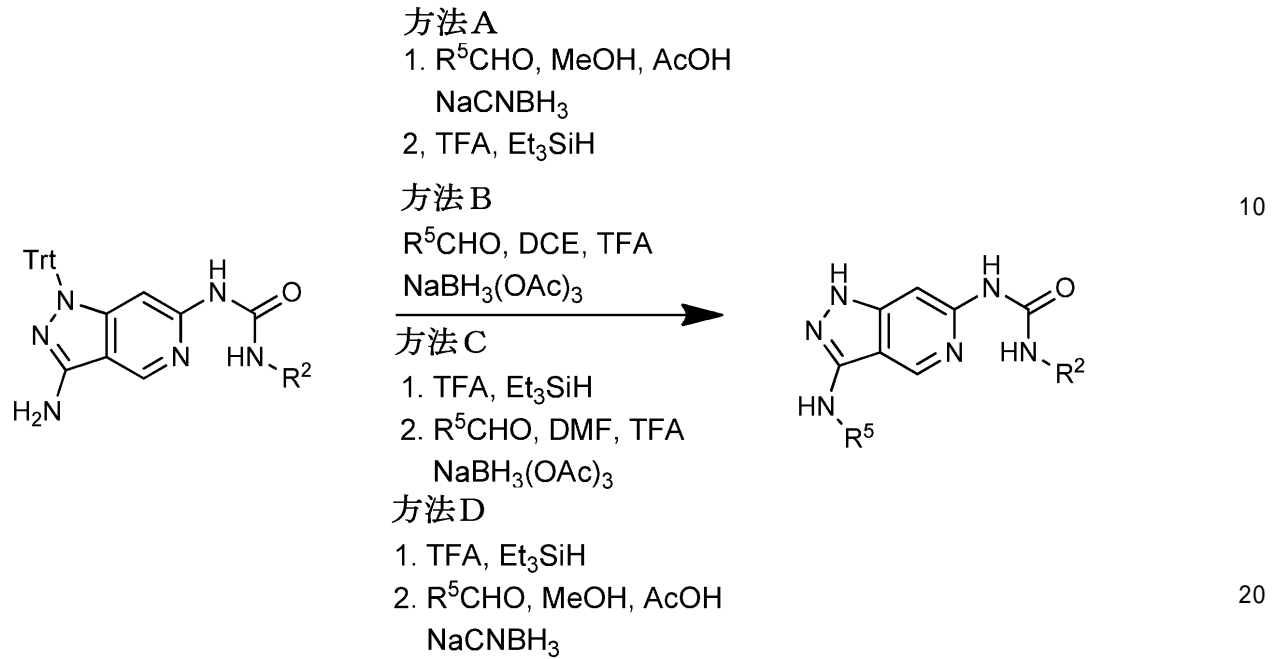
段階2：ジオキサン / NMP中にて適切な亜鉛試薬、PdOAc<sub>2</sub> およびPCy<sub>3</sub> - BF<sub>4</sub>Hとともに18Cを100 に加熱して17時間経過させることで、アルキル誘導体

50

を製造して、所望の生成物 19C を得た。

【化 38】

図式 8

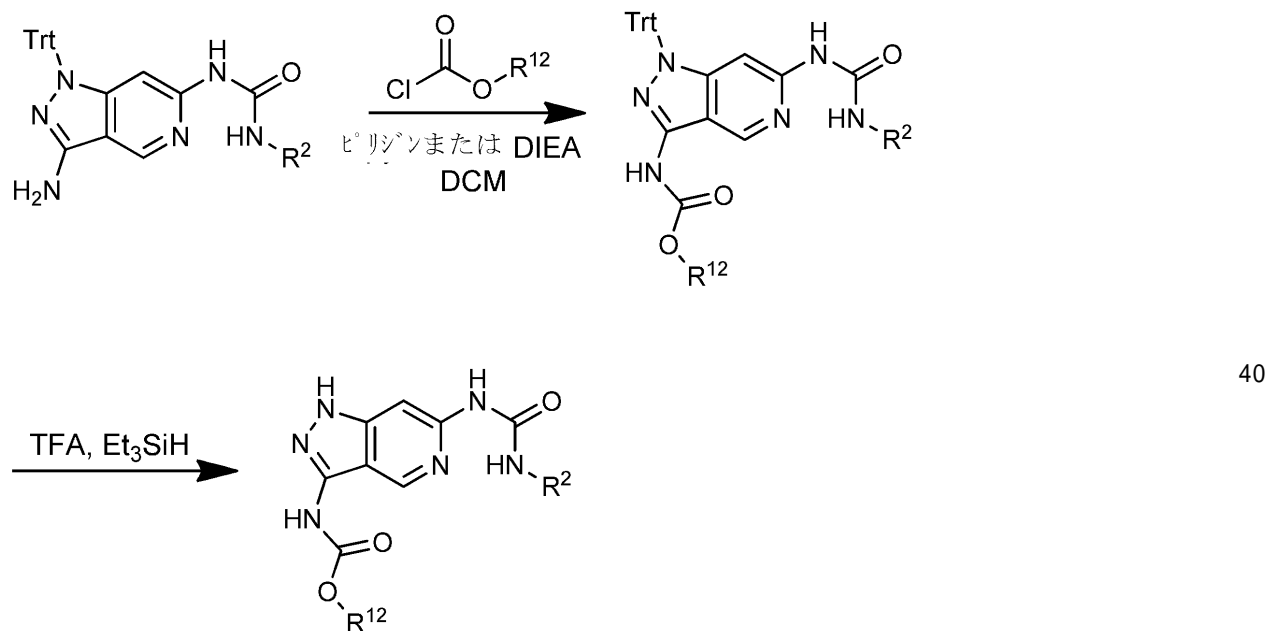


【0389】

図式 8 において、 $R^5$  は、 $R^5$  が  $-C(O)R^8$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-C(O)$  (置換された  $C_1 - C_6$  アルキル)  $NHC(O)O(C_1 - C_6$  アルキル) および  $-C(O)$  ( $C_1 - C_6$  アルキル)  $NHC(O)O(C_1 - C_6$  アルキル) ではない以外は、式 1 について定義の通りである。

【化 39】

図式 9



【化40】

図式10

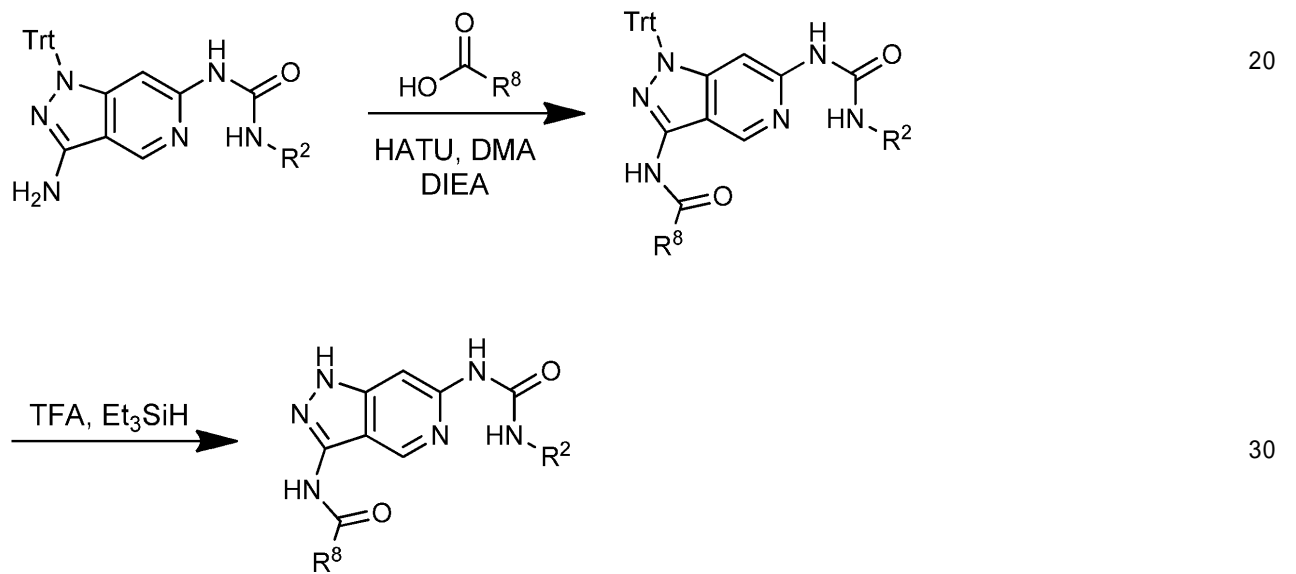


【0390】

図式10において、 $R^8$ は、 $R^8$ が  $-OR^{12}$ 、 $-NHR^{12}$  および  $-NR^{12}R^{13}$  ではない以外は、式1について定義の通りである。

【化41】

図式11

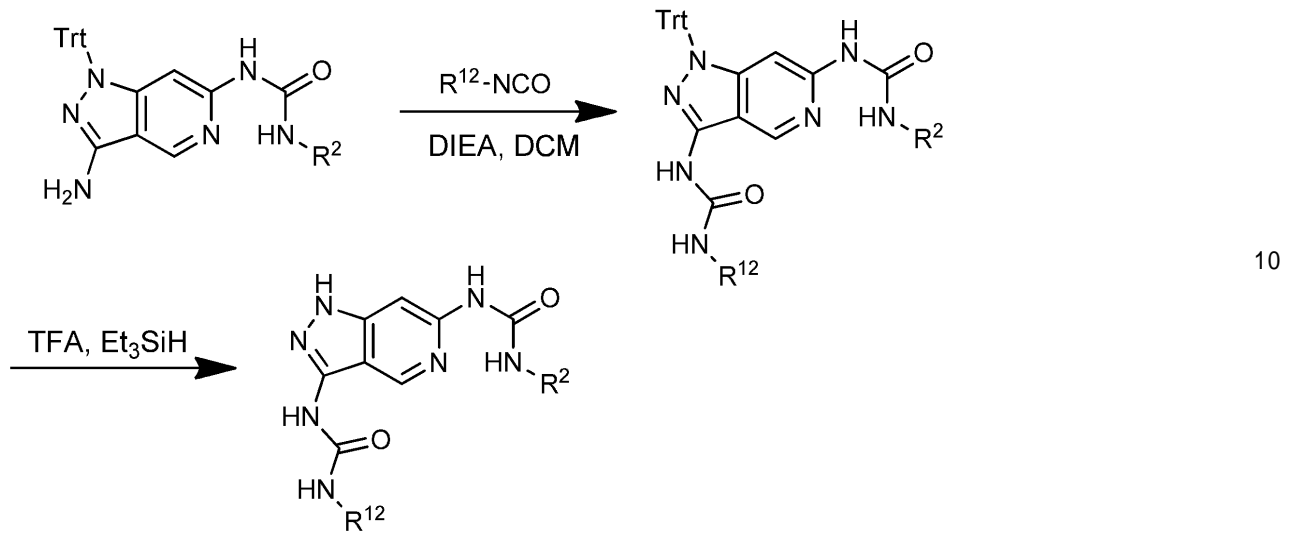


【0391】

図式11において、 $R^8$ は、 $R^8$ が  $-OR^{12}$ 、 $-NHR^{12}$  および  $-NR^{12}R^{13}$  ではない以外は、式1について定義の通りである。

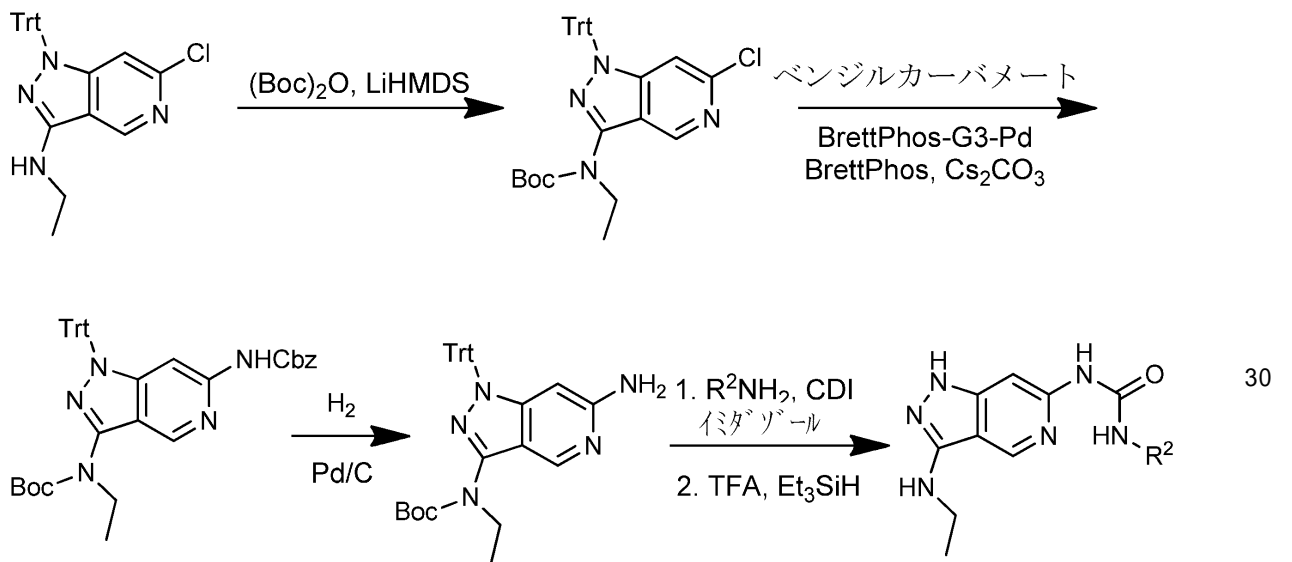
## 【化42】

図式12



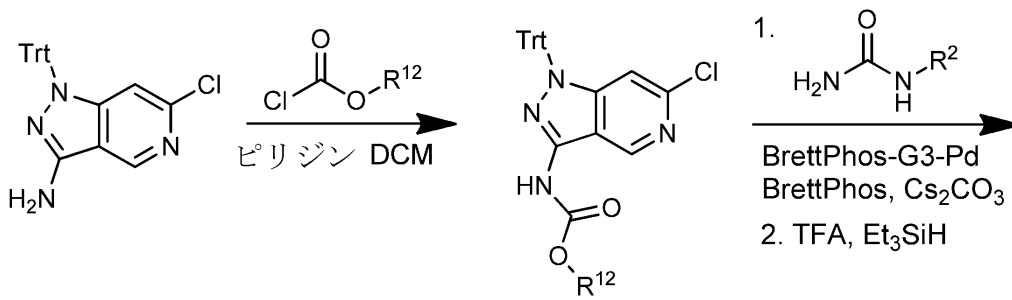
## 【化43】

図式13

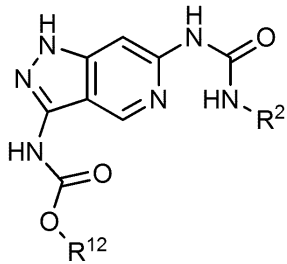


## 【化 4 4】

図式 1 4



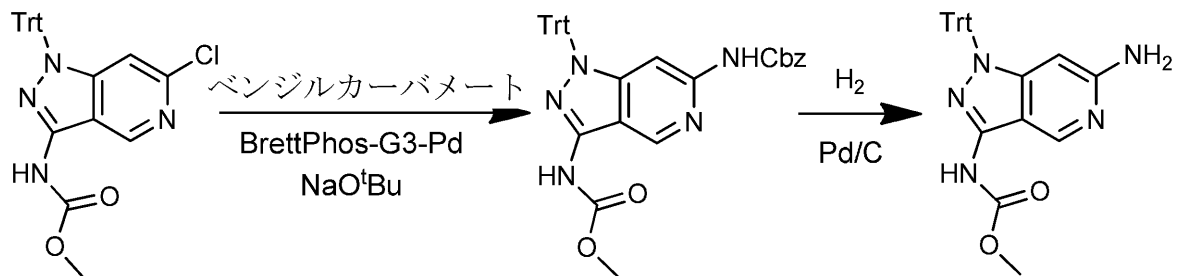
10



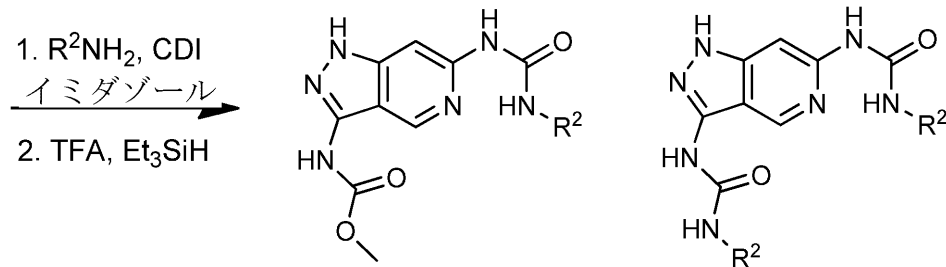
20

## 【化 4 5】

図式 1 5



30



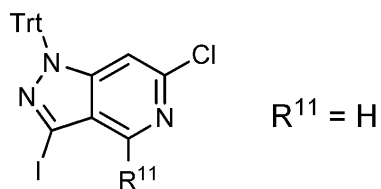
40

## 【 0 3 9 2】

中間体

中間体 1 C

## 【化 4 6】

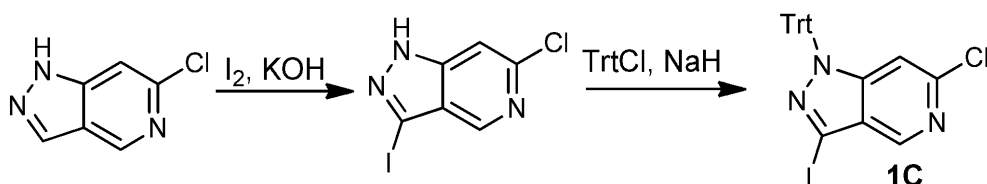


50

## 【0393】

6 - クロロ - 3 - ヨード - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン  
 6 - クロロ - 3 - ヨード - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジンを、  
 下記の図式および手順に従って合成した。

## 【化47】



10

## 【0394】

段階1：6 - クロロ - 3 - ヨード - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン  
 フラスコに、6 - クロロ - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン ( 3 . 0 g 、 1 9 .  
 5 4 m m o l ) 、 ヨウ素 ( 1 3 . 1 1 g 、 5 1 . 7 m m o l ) 、 K O H ( 3 . 2 9 g 、 5  
 8 . 6 m m o l ) および D M F ( 6 0 m L ) を入れた。混合物を 4 0 で 1 6 時間加熱し、  
 追加のヨウ素 ( 7 . 8 g 、 3 0 . 7 m m o l ) および K O H ( 1 . 6 g 、 2 8 . 4 m m  
 o l ) を加えた。混合物を 7 0 で 3 時間加熱し、1 N  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  で反応停止し、  
 E t O A c で抽出した。有機相を水、ブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水した。揮発  
 分を留去した後、D C M を加えた。固体が沈澱し、濾過することで、6 - クロロ - 3 - ヨ  
 ード - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジンを得て、それをそれ以上精製せずに次の段階  
 に用いた。M S E S I :  $\text{C}_6\text{H}_4\text{ClIN}_3$  [ M + 1 ] <sup>+</sup> の計算値 2 8 0 、実測値 2  
 8 0 。

20

## 【0395】

段階2：6 - クロロ - 3 - ヨード - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリ  
 ジン

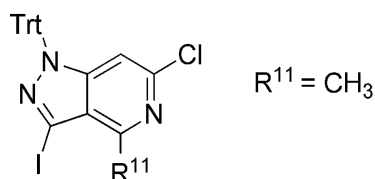
6 - クロロ - 3 - ヨード - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン ( 1 . 8 7 4 g 、 6  
 . 7 1 m m o l ) の T H F ( 2 0 m L ) 中溶液を 0 で  $\text{NaH}$  ( 鋇油中 6 0 % 品 ; 0 . 4  
 0 2 g 、 1 0 . 0 6 m m o l ) で処理し、混合物を 5 0 分間攪拌した。トリチルクロライ  
 ド ( 2 . 2 4 4 g 、 8 . 0 5 m m o l ) を 0 で加え、混合物を室温で 1 6 時間攪拌し、  
 飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  で反応停止し、E t O A c で抽出した。有機相を水、ブラインで洗浄し、  
 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、減圧下に濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー ( 0  
 % から 1 0 % E t O A c - ヘキサン ) によって精製して、6 - クロロ - 3 - ヨード - 1 -  
 トリチル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジンを得た。M S E S I :  $\text{C}_{25}\text{H}_{18}$   
 $\text{ClIN}_3$  [ M + 1 ] <sup>+</sup> の計算値 5 2 2 、実測値 5 2 2 。

30

## 【0396】

中間体 1 C

## 【化48】



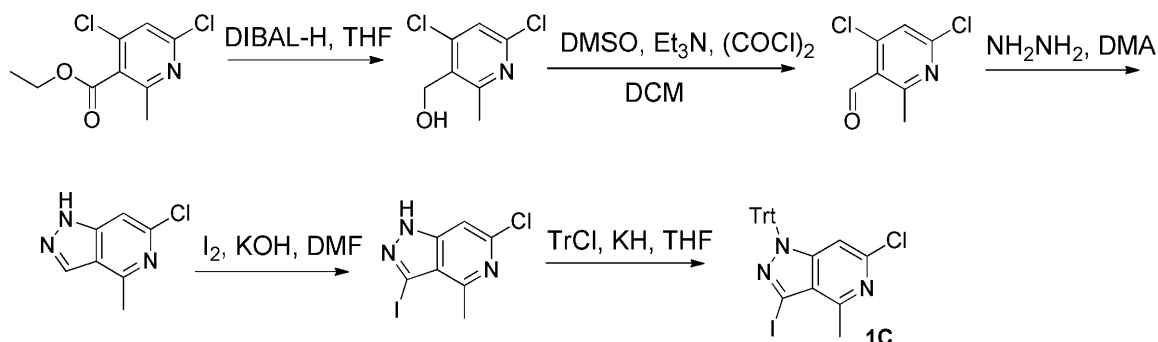
40

## 【0397】

6 - クロロ - 3 - ヨード - 4 - メチル - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ]  
 ピリジン

6 - クロロ - 3 - ヨード - 4 - メチル - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ]  
 ピリジンを、下記の図式および手順に従って合成した。

## 【化49】



10

## 【0398】

段階1：(4,6-ジクロロ-2-メチルピリジン-3-イル)メタノール

乾燥丸底フラスコ中、 $N_2$  雰囲気下に、THF (52.3 mL) を冷却して 0 とした。4,6-ジクロロ-2-メチルニコチン酸エチル (4.60 mL、26.1 mmol) を加え、次に水素化アルミニウムジイソブチル (57.5 mL、57.5 mmol) を加えた。反応液を 0 で 3 時間攪拌した。反応液を冷飽和酒石酸ナトリウムカリウム溶液に投入した。混合物を数時間攪拌して沈澱を溶解させ、水相を EtOAc で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (0% から 50% EtOAc / ヘキサン) によって精製して、(4,6-ジクロロ-2-メチルピリジン-3-イル)メタノールを得た。MS ESI:  $C_7H_7Cl_2NO [M+1]^+$  の計算値 192、実測値 192。

20

## 【0399】

段階2：4,6-ジクロロ-2-メチルニコチンアルデヒド

乾燥フラスコに DCM (59.9 mL) およびオキサリルクロライド (3.15 mL、35.9 mmol) を入れ、冷却して -78 とした。ジメチルスルホキシド (3.40 mL、47.9 mmol) を加え、反応液を 30 分間攪拌した。(4,6-ジクロロ-2-メチルピリジン-3-イル)メタノール (4.60 g、23.95 mmol) の DCM (2 mL) 中溶液を加えた。反応液を 30 分間攪拌し、トリエチルアミン (6.74 mL、71.9 mmol) を加え、反応混合物を -78 で 30 分間攪拌した。反応液を昇温させて 0 とし、1 時間攪拌した。重炭酸ナトリウムで反応停止し、水で希釈し、水層を EtOAc で抽出した。有機相を飽和重炭酸ナトリウムで洗浄し、 $MgSO_4$  で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、4,6-ジクロロ-2-メチルニコチンアルデヒドを得て、それをそれ以上精製せずに次の段階に用いた。 $^1H$  NMR (500 MHz、 $DMSO-d_6$ ) 10.60 (s、1H)、7.37 (s、1H)、2.80 (s、3H)。

30

## 【0400】

段階3：6-クロロ-4-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン

4,6-ジクロロ-2-メチルニコチンアルデヒド (5.25 g、23.48 mmol) の DMA (50 mL) 中溶液を、0 でヒドラジン (7.37 mL、235 mmol) で処理した。反応液を 15 分間攪拌し、昇温させて 80 とし、2 時間経過させた。反応液を冷却し、EtOAc で希釈し、水で洗浄した。有機相を  $MgSO_4$  で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (0% から 100% EtOAc / ヘキサン) によって精製して、6-クロロ-4-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジンを得た。MS ESI:  $C_7H_6ClN_3 [M+1]^+$  の計算値 168、実測値 168。

40

## 【0401】

段階4：6-クロロ-3-ヨード-4-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン

100 mL 丸底フラスコに、6-クロロ-4-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン (1.20 g、7.16 mmol) および DMF (28.5 mL) を入れた。反

50

応フラスコを昇温させて70とし、KOH(1.2g、21.48mmol)を加えた。ヨウ素(5.45g、21.48mmol)を1時間かけて徐々に加えた。反応混合物を3時間攪拌し、追加のKOH(3.2g、57.0mmol)およびヨウ素(15.6g、61.5mmol)を加えた。反応液を70で2時間加熱した。反応液を飽和チオ硫酸ナトリウム(500mL)に投入し、EtOAc(200mL)で希釈した。水相をEtOAcで抽出した(200mL、2回)。合わせた有機相を水(200mL)およびブライン(200mL)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、6-クロロ-3-ヨード-4-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジンを得た。MS ESI: C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>ClIN<sub>3</sub>[M+1]<sup>+</sup>の計算値294、実測値294。

## 【0402】

10

段階5: 6-クロロ-3-ヨード-4-メチル-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン

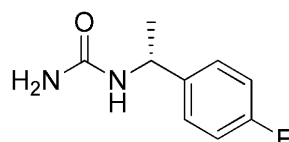
THF(60mL)中の6-クロロ-3-ヨード-4-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン(2.06g、7.02mmol)の入ったフラスコを冷却して0とし、水素化カリウム(1.126g、14.04mmol)を加えた。反応液を30分間攪拌し、次にトリチルクロライド(2.94g、10.53mmol)を加えた。反応混合物を昇温させて室温とし、4時間攪拌した。反応液を飽和重炭酸ナトリウムに投入し、EtOAcで抽出した。有機相をMgSO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー(0%から10%DCM/EtOAc)によって精製して、6-クロロ-3-ヨード-4-メチル-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジンを得た。MS ESI: C<sub>26</sub>H<sub>19</sub>ClIN<sub>3</sub>[M+1]<sup>+</sup>の計算値536、実測値536。

20

## 【0403】

中間体20C

## 【化50】



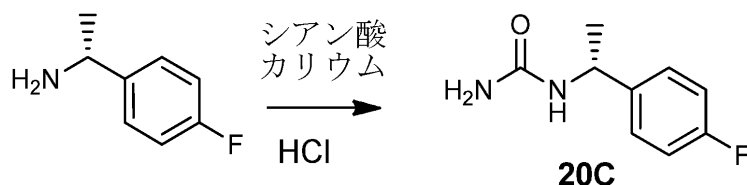
30

## 【0404】

(R)-1-(1-(4-フルオロフェニル)エチル)尿素

下記の図式および手順に従って、(R)-1-(1-(4-フルオロフェニル)エチル)尿素を製造した。

## 【化51】



40

## 【0405】

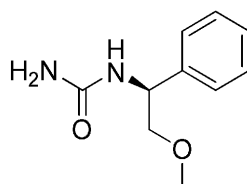
(R)-1-(4-フルオロフェニル)エタンアミン(5.15g、37.0mmol)をHCl(2N、40mL)に取り、シアン酸カリウム(15.01g、185mmol)を加えた。混合物を80で3時間攪拌した。冷却して室温として、沈澱が生成し、それを濾過によって回収し、水で洗浄した。固体を水とEtOAcとの間で分配し、水相をEtOAcでもう1回抽出した。合わせた有機抽出液をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、(R)-1-(1-(4-フルオロフェニル)エチル)尿素を得た。MS ESI: C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>2</sub>O[M+1]<sup>+</sup>の計算値183、実測値183。

## 【0406】

50



中間体 21C  
【化52】



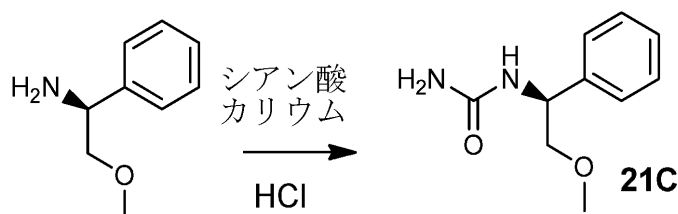
## 【0407】

(S)-1-(2-メトキシ-1-フェニルエチル)尿素

10

下記の図式および手順に従って、(S)-1-(2-メトキシ-1-フェニルエチル)尿素を製造した。

## 【化53】



## 【0408】

20

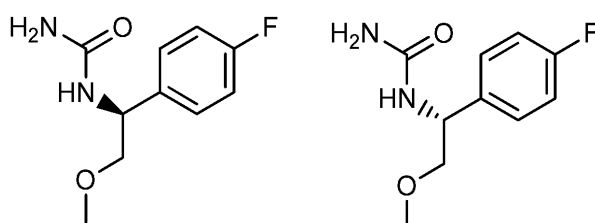
(S)-2-メトキシ-1-フェニルエタンアミン(5.6g、37.0mmol)およびシアン酸カリウム(8.12g、100mmol)をHCl(1N、40mL、40.0mmol)および水(40mL)に取った。反応混合物を加熱して100℃として3時間経過させた。室温とし、水を加え、生成物をEtOAc(3回)、次に10%MeOH-DCM(2回)で抽出した。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をEt<sub>2</sub>O中で磨砕して、(S)-1-(2-メトキシ-1-フェニルエチル)尿素を得た。MS ESI: C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+1]<sup>+</sup>の計算値195、実測値195。

## 【0409】

中間体 22C および 23C

30

## 【化54】



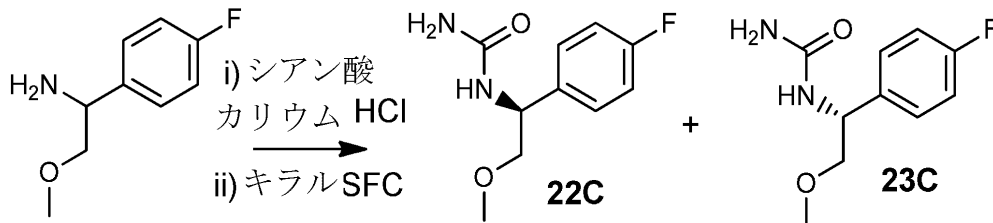
## 【0410】

(S)-1-(1-(4-フルオロフェニル)-2-メトキシエチル)尿素(中間体 22C)および(R)-1-(1-(4-フルオロフェニル)-2-メトキシエチル)尿素(中間体 23C)

40

下記の図式および手順に従って、(S)-1-(1-(4-フルオロフェニル)-2-メトキシエチル)尿素および(R)-1-(1-(4-フルオロフェニル)-2-メトキシエチル)尿素を製造した。

## 【化55】



## 【0411】

段階1：1-(1-(4-フルオロフェニル)-2-メトキシエチル)尿素

10

攪拌バーを取り付けたマイクロ波バイアルに、1-(4-フルオロフェニル)-2-メトキシエタンアミン(1.2g、7.09mmol)および水(10mL)を加えた。この混合物に、HCl(1N、7.23mL、7.23mmol)およびシアン酸カリウム(2.88g、35.5mmol)を加えた。混合物をマイクロ波リアクター中にて加熱して80℃として1時間経過させた。飽和重炭酸ナトリウムを加え、生成物をEtOAcで抽出した(4回)。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し(2回)、MgSO<sub>4</sub>で脱水した。取得物を減圧下に濃縮しながら、シリカゲル上に負荷した。フラッシュクロマトグラフィー(0%から10%EtOAc-ヘキサン)による精製によって、1-(1-(4-フルオロフェニル)-2-メトキシエチル)尿素を得た。MS ESI: C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>[M+1]<sup>+</sup>の計算値213、実測値213。

20

## 【0412】

段階2：(S)-1-(1-(4-フルオロフェニル)-2-メトキシエチル)尿素および(R)-1-(1-(4-フルオロフェニル)-2-メトキシエチル)尿素

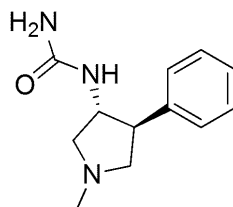
1-(1-(4-フルオロフェニル)-2-メトキシエチル)尿素(1.411g、6.65mmol)のエナンチオマーをSFC(Berger Multigram IISFC、カラム: Chiral Technology IC-H2.1×25cm、5μM、移動相: 20%から80%MeOH/CO<sub>2</sub>(1)、流量: 70mL/分、4分運転時間)によって分離した。分画を回収し、減圧下に溶媒留去して、(S)-1-(1-(4-フルオロフェニル)-2-メトキシエチル)尿素および(R)-1-(1-(4-フルオロフェニル)-2-メトキシエチル)尿素を得た。MS ESI: C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>の計算値[M+1]<sup>+</sup>213、実測値213(中間体22C)およびMS ESI: C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>[M+1]<sup>+</sup>の計算値213、実測値213(中間体23C)。

30

## 【0413】

中間体24C

## 【化56】



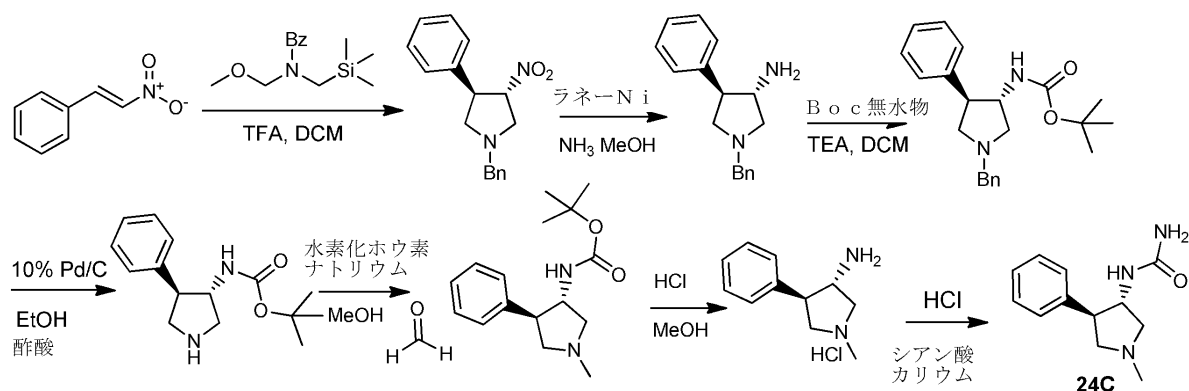
40

## 【0414】

1-((3RおよびS、4SおよびR)-1-メチル-4-フェニルピロリジン-3-イル)尿素

下記の図式および手順に従って、1-((3RおよびS、4SおよびR)-1-メチル-4-フェニルピロリジン-3-イル)尿素を製造した。

## 【化57】



10

## 【0415】

段階1：(3SおよびR、4RおよびS)-1-ベンジル-3-ニトロ-4-フェニルピロリジン

(E)-2-ニトロビニルベンゼン(110g、0.738mol)およびTFA(8.42g、0.073mol)のDCM(500mL)中溶液に、DCM(500mL)中のN-ベンジル-1-メトキシ-N-(トリメチルシリル)メチル)-メタンアミン(351.4g、1.476mol)を0で30分間の期間にわたり滴下した。次に、反応混合物を室温で48時間撹拌した。反応完結後、混合物を減圧下に濃縮し、水に溶かし、EtOAcで抽出した(2回、1.0リットル)。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(20%から80%石油エーテル/EtOAc)によって精製して、(3SおよびR、4RおよびS)-1-ベンジル-3-ニトロ-4-フェニルピロリジンを得た。MS ESI:  $C_{17}H_{18}N_2O_2 [M+1]^+$  の計算値283、実測値283。

20

## 【0416】

段階2：(3SおよびR、4RおよびS)-1-ベンジル-4-フェニルピロリジン-3-アミン

2.0リットル水素化フラスコ中、(3SおよびR、4RおよびS)-1-ベンジル-3-ニトロ-4-フェニルピロリジン(100g、0.354mol)のメタノール性アンモニア(1リットル)中溶液を撹拌しながら、それに室温でラネーNi(20g)を加えた。反応液を、室温で約0.689MPa(100psi)で12時間水素化した。反応完結後、混合物をセライトで濾過し、濾液を減圧下に濃縮して、(3SおよびR、4RおよびS)-1-ベンジル-4-フェニルピロリジン-3-アミンを得て、それをそれ以上精製せずに次の段階に用いた。MS ESI:  $C_{17}H_{20}N_2 [M+1]^+$  の計算値253、実測値253。

30

## 【0417】

段階3：tert-ブチル((3SおよびR、4RおよびS)-1-ベンジル-4-フェニルピロリジン-3-イル)カーバメート

(3SおよびR、4RおよびS)-1-ベンジル-4-フェニルピロリジン-3-アミン(120.5g、0.476mol)のDCM(1.2リットル)中溶液を撹拌しながら、それにトリエチルアミン(48.1g、0.476mol)を加え、反応混合物を冷却して0とした。Boc無水物(103.84g、0.476mol)を30分間の期間をかけて0で滴下した。得られた反応混合物を室温で12時間撹拌した。反応完結後、混合物を水(3.0リットル)で希釈し、分離した有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮して、tert-ブチル((3SおよびR、4RおよびS)-1-ベンジル-4-フェニルピロリジン-3-イル)カーバメートを得て、それをそれ以上精製せずに次の段階に用いた。MS ESI:  $C_{22}H_{28}N_2O_2 [M+1]^+$  の計算値353、実測値353。

40

## 【0418】

50

段階4：tert-ブチル((3SおよびR、4RおよびS)-4-フェニルピロリジン-3-イル)カーバメート

水素化フラスコ中、((3SおよびR、4RおよびS)-1-ベンジル-4-フェニルピロリジン-3-イル)カーバメート(115g、0.325mol)および酢酸(5mL、0.097mol)のエタノール(1.5リットル)中溶液を攪拌しながら、それに10%Pd-C(20g)を加えた。反応液を約1.03MPa(150psi)にて50で12時間水素化した。反応完了後、混合物をセライトで濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。粗化合物を最小量のEtOAcで磨砕し、真空乾燥して、tert-ブチル((3SおよびR、4RおよびS)-4-フェニルピロリジン-3-イル)カーバメートを得た。MS ESI: C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>[M+1]<sup>+</sup>の計算値263、実測値263。  
【0419】

10

段階5：tert-ブチル((3RおよびS、4SおよびR)-1-メチル-4-フェニルピロリジン-3-イル)カーバメート

tert-ブチル((3RおよびS、4SおよびR)-4-フェニルピロリジン-3-イル)カーバメート(1g、3.81mmol)およびホルムアルデヒド(0.795mL、10.67mmol)をMeOH(15.25mL)に溶かし、0にて水素化ホウ素ナトリウム(0.433g、11.44mmol)で処理した。反応液を昇温させて室温とし、終夜攪拌した。粗反応混合物をEtOAcで希釈し、水およびブラインで洗浄した。水層をEtOAcで抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、tert-ブチル((3RおよびS、4SおよびR)-1-メチル-4-フェニルピロリジン-3-イル)カーバメートを得て、それをそれ以上精製せずに次の段階に用いた。MS ESI: C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>[M+1]<sup>+</sup>の計算値277、実測値277。  
【0420】

20

段階6：(3RおよびS、4SおよびR)-1-メチル-4-フェニルピロリジン-3-アミン塩酸塩

tert-ブチル((3RおよびS、4SおよびR)-1-メチル-4-フェニルピロリジン-3-イル)カーバメート(860mg、3.11mmol)をメタノール性HCl、(3N、20mL)に溶かし、50で2時間加熱した。反応混合物を減圧下に濃縮して、(3RおよびS、4SおよびR)-1-メチル-4-フェニルピロリジン-3-アミン塩酸塩を白色固体として得て、それをそれ以上精製せずに次の段階に用いた。MS ESI: C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>の計算値[M+1]<sup>+</sup>177、実測値177。  
【0421】

30

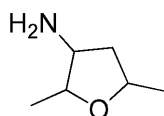
段階7：1-((3RおよびS、4SおよびR)-1-メチル-4-フェニルピロリジン-3-イル)尿素

(R)-1-(1-(4-フルオロフェニル)エチル)尿素(中間体20C)について記載のものと同じ手順を用いて、1-((3RおよびS、4SおよびR)-1-メチル-4-フェニルピロリジン-3-イル)尿素を製造した。MS ESI: C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O[M+1]<sup>+</sup>の計算値220、実測値220。  
【0422】

40

中間体78A

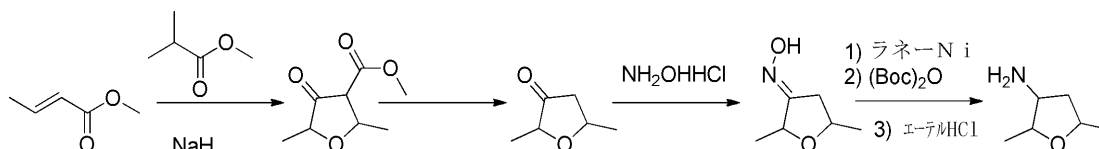
【化58】



【0423】

2,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-アミン塩酸塩

## 【化59】



## 【0424】

段階1：2,5-ジメチル-4-オキソテトラヒドロフラン-3-カルボン酸メチル  
 $\text{NaH}$  (4.8 g, 0.2 mol) のエーテル (200 mL) 中懸濁液に、乳酸メチル  
 (20.8 g, 0.2 mol) を加えた。水素発生が停止した後、溶媒を減圧下に留去し  
 10、脱水  $\text{DMSO}$  (100 mL) に切り換えた。クロトン酸メチル (22 g, 0.22 mol)  
 を0 で加え、昇温させて20 とした。混合物を希  $\text{H}_2\text{SO}_4$  に投入し、エーテル  
 で抽出した (3回、150 mL)。有機相をブラインで抽出し (3回)、硫酸マグネシウム  
 で脱水して、2,5-ジメチル-4-オキソテトラヒドロフラン-3-カルボン酸メチル  
 を得た。

## 【0425】

段階2：2,5-ジメチルジヒドロフラン-3(2H)-オン  
 2,5-ジメチル-4-オキソテトラヒドロフラン-3-カルボン酸メチルを  $\text{H}_2\text{SO}_4$   
 4 (10%、100 mL) 中で2時間還流させた。エーテルで抽出し、重炭酸ナトリウム  
 20 水溶液で洗浄した後、有機層を硫酸マグネシウムで脱水した。蒸留によって2,5-ジメ  
 チルジヒドロフラン-3(2H)-オンが得られる。 $^1\text{H}$  NMR (ppm, 300 MHz,  
 $\text{CDCl}_3$ ): 4.4 - 4.6 (m, 1H)、4.0 - 4.2 (m, 2H)、3.7 - 3.8 (m, 1H)、  
 2.5 - 2.7 (m, 2H)、2.2 - 2.3 (m, 2H)、1.2 - 1.5 (4d, 12H)。

## 【0426】

段階3：2,5-ジメチルジヒドロフラン-3(2H)-オンオキシム  
 2,5-ジメチルジヒドロフラン-3(2H)-オン (20 g, 0.175 mol) お  
 よび  $\text{NaOAc}$  (43 g, 0.526 mol) の  $\text{EtOH}$  (300 mL) 中溶液に、 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$   
 (15.8 g, 0.228 mol) を混合物に0 で少量ずつ加えた。添加後、反応液を室温で3時間  
 30 攪拌した。濾過し、濾液を濃縮し、残留物を  $\text{DCM}$  に溶かし  
 濾過し、濾液を濃縮して、2,5-ジメチルジヒドロフラン-3(2H)-オンオキシム  
 を得た。 $^1\text{H}$  NMR (ppm, 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 3.7 - 4.9 (m,  
 2H)、2.0 - 3.0 (m, 2H)、1.2 - 1.4 (m, 6H)。

## 【0427】

段階4：2,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-アミン塩酸塩  
 2,5-ジメチルジヒドロフラン-3(2H)-オンオキシム (23 g, 0.175 mol)  
 および ラネーNi (4 g) の  $\text{THF}/\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$  (1:1, 200 mL) 中混合物を、4 MPa 下に60  
 で終夜攪拌した。混合物を冷却し、濾過し、濾液を濃縮して、  
 2,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-アミンを得た。2,5-ジメチルテトラヒ  
 40 ドロフラン-3-アミンおよび  $\text{Et}_3\text{N}$  (53.2 g, 0.526 mol) の  $\text{DCM}$  (3  
 00 mL) 中混合物に、 $(\text{Boc})_2\text{O}$  (42 g, 0.193 mol) を  $\text{DCM}$  (100  
 mL) に溶かし、混合物に0 で滴下した。添加後、反応混合物を室温で4時間攪拌して  
 から、反応液に水を加えた。水相を  $\text{DCM}$  で抽出し、有機層を  $\text{H}_2\text{O}$  で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$   
 で脱水し、濃縮した。残留物を、カラムによって精製して、tert-ブチル(2,  
 5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)カーバメート塩酸塩を得た。tert-ブ  
 チル(2,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)カーバメート塩酸塩のエーテル  
 中溶液に、エーテル性  $\text{HCl}$  を0 で滴下した。添加後、混合物を濾過して、2,5-ジ  
 50 メチルテトラヒドロフラン-3-アミン塩酸塩を得た。 $^1\text{H}$  NMR (ppm, 300 MHz,  
 $\text{D}_2\text{O}$ ) 3.5 - 4.4 (m, 3H)、1.5 - 2.7 (m, 2H)、1.2 -  
 1.3 (m, 6H)。

10

20

30

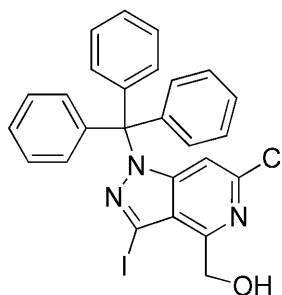
40

50

## 【0428】

中間体101A

## 【化60】



10

## 【0429】

(6-クロロ-3-ヨード-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-イル)メタノール

段階1：6-クロロ-3-ヨード-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボアルデヒド

6-クロロ-3-ヨード-4-メチル-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン(20g、37.3mmol)をジオキサン(400mL)に溶かし、二酸化セレン(12.43g、112mmol)を加えた。反応混合物を100で6時間撹拌した。二酸化セレン(4.14g、37.3mmol)を加え、反応混合物の撹拌を100で終夜続けた。反応液をセライトで濾過し、DCMで洗い、減圧下に濃縮した。残留物をDCM(1.0リットル)に溶かし、セライトで濾過した。取得物を減圧下に濃縮して、シリカゲル上に負荷した。フラッシュクロマトグラフィー(0%から5%DCM/EtOAc)による精製によって、6-クロロ-3-ヨード-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボアルデヒド(10.88g、19.79mmol、53.0%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(ppm、500MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 10.54(s、1H)、7.39-7.35(m、10H)、7.17-7.11(m、5H)、6.29(s、1H)。

20

## 【0430】

段階2：(6-クロロ-3-ヨード-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-イル)メタノール

6-クロロ-3-ヨード-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボアルデヒド(10.26g、18.66mmol)をDCM(250mL)およびメタノール(125mL)に溶かした。反応混合物を冷却して0とし、水素化ホウ素ナトリウム(0.706g、18.66mmol)を加えた。反応混合物を室温で15分間撹拌した。水で反応停止し、DCMで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、シリカゲルに負荷した。フラッシュクロマトグラフィー(2%から10%DCM/EtOAc)による精製によって、(6-クロロ-3-ヨード-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-イル)メタノール(7.09g、12.85mmol、69%)を得た。MS ESI:C<sub>26</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>3</sub>O[M+H]<sup>+</sup>の計算値552、実測値552。

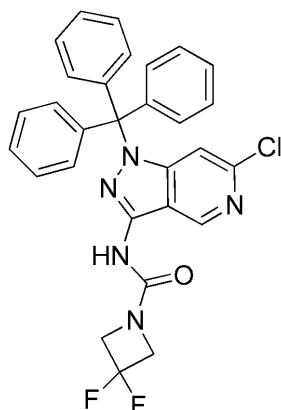
30

40

## 【0431】

中間体128A

## 【化61】

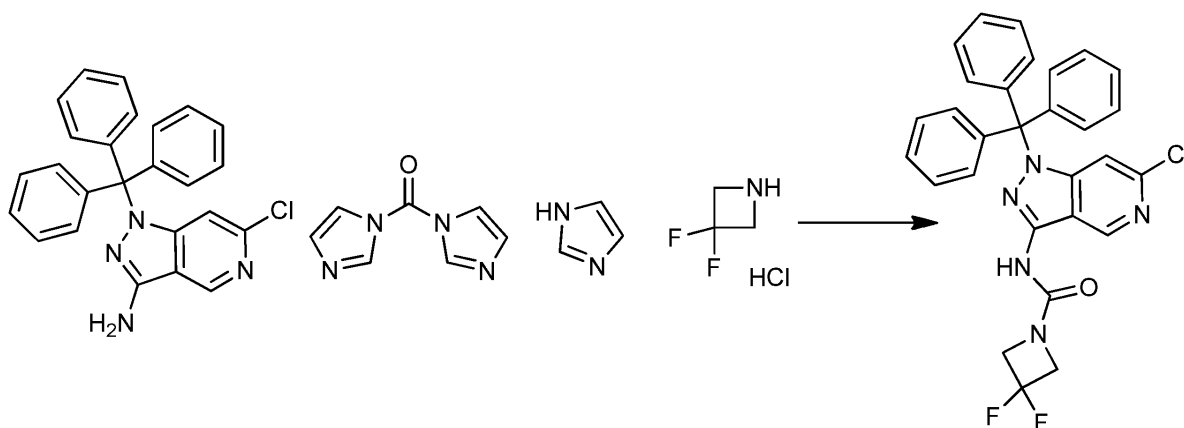


10

## 【0432】

N-(6-クロロ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボキサミド

## 【化62】



20

## 【0433】

1H-イミダゾール(166mg、2.434mmol)および6-クロロ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-アミン(250mg、0.608mmol)のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4mL)中混合物を攪拌しながら、それにジ(1H-イミダゾール-1-イル)メタノン(197mg、1.217mmol)を加え、混合物を室温で終夜攪拌した。第2日に、3,3-ジフルオロアゼチジン塩酸塩(190mg)を加え、混合物を50℃で3時間加熱し、LCMSおよびTLCによってきれいな反応であることが明らかになった。混合物をシリカゲルカラムに直接負荷し、EtOAc/ヘキサン=0%から100%勾配で溶離を行って、N-(6-クロロ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボキサミドを得た(320mg、0.604mmol、収率99%)。

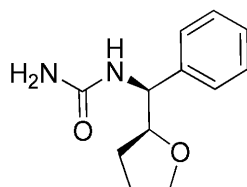
30

40

## 【0434】

中間体148A

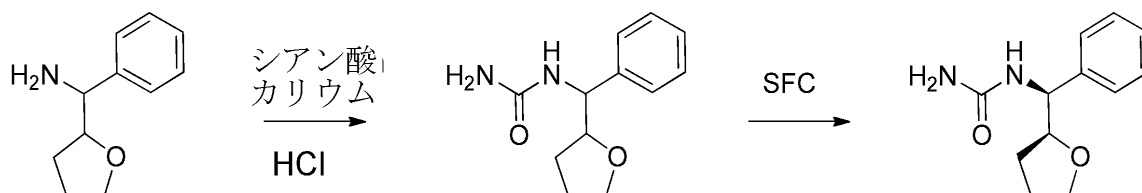
## 【化63】



## 【0435】

50

1 - ((S)-フェニル((S)-テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)尿素  
【化64】



## 【0436】

段階1：1 - (フェニル(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)尿素

10

フェニル(テトラヒドロフラン-2-イル)メタンアミン・HCl (640 mg、2.99 mmol) を水(3 mL) に取った。シアン酸カリウム(1215 mg、14.97 mmol) および HCl (3 mL、36.5 mmol) を加えた。反応混合物を、マイクロ波照射下に 80 で 1 時間 攪拌した。飽和 NaHCO<sub>3</sub> および EtOAc を加えた。生成物を EtOAc で抽出した(3 回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で脱水し、減圧下に濃縮して、1 - (フェニル(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)尿素を得た。<sup>1</sup>H NMR (ppm、500 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 7.23 (m、4 H)、7.18 (m、1 H)、6.43 (d、J = 9.5、1 H)、5.57 (br s、2 H)、4.68 - 4.47 (dd、J = 3.5、J = 5.5、1 H)、3.97 (m、1 H)、3.76 (q、J = 8.0、1 H)、3.56 (q、J = 7.0、1 H)、1.79 - 1.75 (m、3 H)、1.73 (m、1 H)。

20

## 【0437】

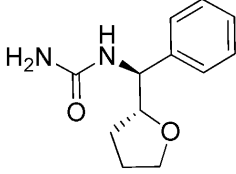
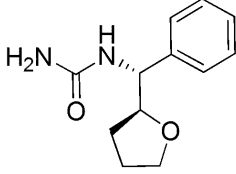
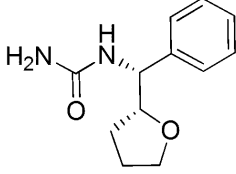
段階2：1 - ((S)-フェニル((S)-テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)尿素

1 - (フェニル(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)尿素(150 mg、0.681 mmol) のエナンチオマーを SFC (Berger Multigram II、カラム: Chiral Technology OZ-H2.1 x 25 cm、5 μM、UV 波長: 220 nm、移動相: 40% / 60% Mエタノール + 0.25% ジメチルエチルアミン / CO<sub>2</sub>(1)、流量: 70 mL / 分、7 分運転時間) によって分離した。2.46 分で溶出が認められた。分画を回収し、減圧下に溶媒留去して、1 - ((S)-フェニル((S)-テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)尿素および中間体 149A から 151A を得た。<sup>1</sup>H NMR (ppm、500 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 7.23 (m、4 H)、7.18 (m、1 H)、6.43 (d、J = 9.5、1 H)、5.57 (br s、2 H)、4.68 - 4.47 (dd、J = 3.5、J = 5.5、1 H)、3.97 (m、1 H)、3.76 (q、J = 8.0、1 H)、3.56 (q、J = 7.0、1 H)、1.79 - 1.75 (m、3 H)、1.73 (m、1 H)。

30



【表 1】

中間体	構造	IUPAC名	精密質量[M+H] <sup>+</sup>
149A		1-((S)-フェニル( R)-テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)尿素	計算値 221、実測値 221
150A		1-((R)-フェニル( S)-テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)尿素	計算値 221、実測値 221
151A		1-((R)-フェニル( R)-テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)尿素	計算値 221、実測値 221

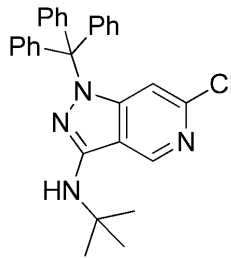
10

20

【0438】

中間体 351A

【化65】

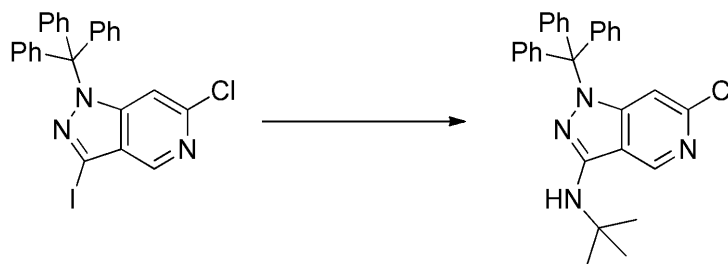


30

【0439】

N-(tert-ブチル)-6-クロロ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-アミン

【化66】



40

【0440】

段階 1 : N-(tert-ブチル)-6-クロロ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4

50

, 3 - c ] ピリジン - 3 - アミン

6 - クロロ - 3 - ヨード - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン ( 1 0 0 0 m g , 1 . 9 1 7 m m o l ) 、 t e r t - ブチルアミン ( 5 6 5  $\mu$  L , 5 . 7 5 m m o l ) 、 b r e t t p h o s パラダサイクル ( 7 7 m g , 0 . 0 9 6 m m o l ) 、 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 ( 4 4 . 7 m g , 0 . 0 9 6 m m o l ) およびナトリウム t e r t - ブトキシド ( 5 5 3 m g , 5 . 7 5 m m o l ) の混合物を脱気した。トルエン ( 9 5 8 3  $\mu$  L ) を加え、反応系を脱気し、110 で8時間加熱した。減圧下に溶媒留去し、水とEtOAcとの間で分配した。水層をEtOAcで抽出し(2回)、合わせた有機層を水および飽和ブライン水溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、減圧下にシリカ上で濃縮した。取得物を、EtOAc/ヘキサン(0%から15%)で溶離を行う順相カラムクロマトグラフィーによって精製して、N - ( t e r t - ブチル ) - 6 - クロロ - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - アミン ( 2 1 9 m g , 0 . 4 6 9 m m o l 、 収率 2 4 . 4 7 % ) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( ppm , 5 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 8 . 8 1 ( s , 1 H ) , 7 . 5 2 - 7 . 1 3 ( m , 1 5 H ) , 6 . 3 0 ( s , 1 H ) , 5 . 7 6 ( s , 1 H ) , 1 . 2 4 ( s , 9 H ) 。 M S E S I : C <sub>29</sub> H <sub>27</sub> C l N <sub>4</sub> [ M + H ] <sup>+</sup> の計算値 4 6 7 、実測値 4 6 7 。

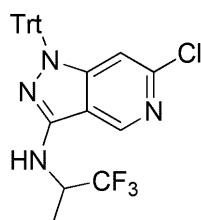
10

【 0 4 4 1 】

中間体 4 1 9 A

【 化 6 7 】

20



【 0 4 4 2 】

6 - クロロ - N - ( 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル ) - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - アミン

30

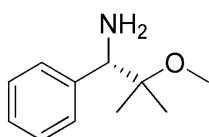
6 - クロロ - 3 - ヨード - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン ( 0 . 5 g , 0 . 9 6 m m o l ) の脱水THF ( 5 m L ) 中溶液に、1,1,1-トリフルオロプロパン-2-アミン ( 0 . 1 3 g , 1 . 2 m m o l ) 、 t - B u - X - P h o s プレ触媒 ( 0 . 1 g , 0 . 1 4 m m o l ) およびナトリウム - t - ブトキシド ( 0 . 2 7 g , 2 . 8 m m o l ) を加えた。密閉反応容器中、不活性雰囲気下に、内容物を加熱して80とした。4時間後、反応混合物を環境温度に戻し、H<sub>2</sub>O ( 1 0 m L ) で反応停止し、有機内容をEtOAcで抽出し(50mLで2回)、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濃縮した。得られた残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た ( 0 . 3 2 g , 収率 6 7 % ) 。 M S E S I : C <sub>28</sub> H <sub>22</sub> C l F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> [ M + H ] <sup>+</sup> の計算値 5 0 7 ; 実測値 5 0 7 。

40

【 0 4 4 3 】

中間体 4 3 1 A

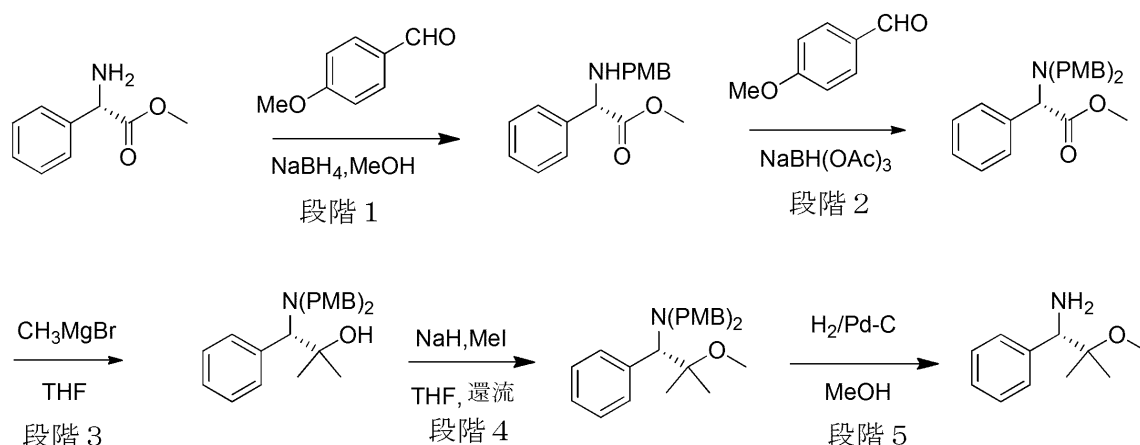
【 化 6 8 】



【 0 4 4 4 】

( S ) - 2 - メトキシ - 2 - メチル - 1 - フェニルプロパン - 1 - アミン

## 【化69】



10

## 【0445】

段階1：(S)-2-(4-(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-フェニル酢酸メチルの合成

(S)-2-アミノ-2-フェニル酢酸メチル(1.0g、6.06mmol)の脱水MeOH(20mL)中溶液に、4-メトキシベンズアルデヒド(0.82g、6.06mmol)およびHOAc数滴を加えた。30分後、反応混合物を冷却して0とし、NaBH<sub>4</sub>(0.69g、12.12mmol)を加え、内容物を環境温度で撹拌した。2時間後、氷冷H<sub>2</sub>O(10mL)で反応停止し、MeOHを減圧下に除去し、有機内容物をEtOAcで抽出した(25mLで3回)。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し(20mLで1回)、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濃縮し、得られた残留物を段階2に直接用いた。MS ES+APCI：C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>[M+H]<sup>+</sup>の計算値286；実測値286。

20

## 【0446】

段階2：(S)-2-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-フェニル酢酸メチルの合成

(S)-2-(4-(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-フェニル酢酸メチル(1.6g、5.61mmol)の脱水ジクロロエタン(20mL)中溶液に、4-メトキシベンズアルデヒド(0.76g、5.61mmol)およびHOAc数滴を加えた。30分後、反応混合物を冷却して0とし、水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム(2.38g、11.22mmol)を加え、内容物を環境温度で撹拌した。2時間後、氷冷H<sub>2</sub>O(10mL)で反応停止し、有機内容物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した(25mLで2回)。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し(20mLで1回)、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濃縮し、得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を淡黄色液体として得た(1.5g、66%)。MS ES+APCI：C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>[M+H]<sup>+</sup>の計算値406；実測値406。

30

## 【0447】

段階3：(S)-1-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-メチル-1-フェニルプロパン-2-オール

の合成  
0で、(S)-2-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-フェニル酢酸メチル(1.5g、3.7mmol)の脱水THF(15mL)中溶液に、MeMgBr(3M Et<sub>2</sub>O中溶液、12.3mL、37.0mmol)を加え、得られた混合物を昇温させ、環境温度で撹拌した。10時間後、飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(25mL)で注意深く反応停止し、有機内容物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した(50mLで3回)。揮発分を減圧下に除去し、得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによってさらに精製して、標題化合物を得た。MS ES+APCI：C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>3</sub>[M+H]<sup>+</sup>の計算値406；実測値406。

40

## 【0448】

50

段階4：(S)-2-メトキシ-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)-2-メチル-1-フェニルプロパン-1-アミンの合成

0 で、NaH(0.13g、2.96mmol)の脱水THF(5mL)中懸濁液に、(S)-1-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-メチル-1-フェニルプロパン-2-オール(1.0g、2.47mmol)の脱水THF(10mL)中溶液を加えた。15分後、MeI(0.55g、3.71mmol)を加え、内容物を加熱還流した。8時間後、反応液を環境温度に戻し、氷冷H<sub>2</sub>O(10mL)で注意深く反応停止し、有機内容物をEtOAcで抽出した(25mLで3回)。合わせた有機抽出液をラインで洗浄し(20mLで1回)、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濃縮して、標題化合物を得た。H<sup>1</sup>NMR(ppm、400MHz、CD<sub>3</sub>OD) 7.45-7.44(m、2H)、7.37-7.34(m、2H)、7.33-7.28(m、5H)、6.88-6.86(m、4H)、4.20(s、1H)、3.78(s、6H)、3.25(s、4H)、2.81(s、3H)、1.4(s、3H)、0.81(s、3H)。MSES+APCI:C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>3</sub>[M+H]<sup>+</sup>の計算値420;実測値420。

10

【0449】

段階5：(S)-2-メトキシ-2-メチル-1-フェニルプロパン-1-アミンの合成

(S)-2-メトキシ-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)-2-メチル-1-フェニルプロパン-1-アミン(0.7g、1.67mmol)の脱水MeOH中溶液に、Pd/C(0.1g)を加え、環境温度でH<sub>2</sub>雰囲気下に内容物を撈拌した。14時間後、反応混合物をセライト層で濾過し、揮発分を減圧下に除去した。得られた残留物を分取HPLCによってさらに精製して、標題化合物を得た。H<sup>1</sup>NMR(ppm、400MHz、CDCl<sub>3</sub>) 7.45-7.44(m、2H)、7.35-7.33(m、3H)、4.1(s、1H)、3.32(s、3H)、1.2(s、3H)、1.12(s、3H)。

20

【0450】

実施例

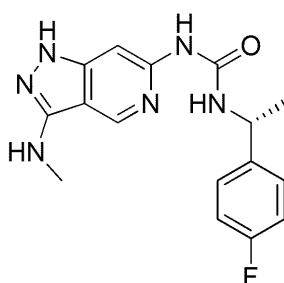
図式1に従って、実施例1から42を製造した。

【0451】

実施例1

30

【化70】

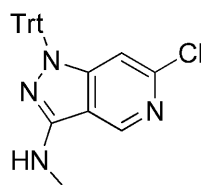


【0452】

1-[(1R)-1-(4-フルオロフェニル)エチル]-3-[3-(メチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]尿素

40

【化71】



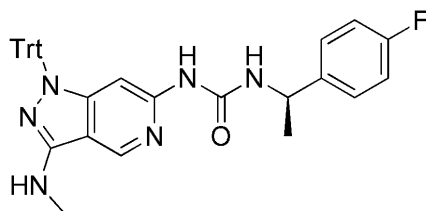
【0453】

50

段階 1 : 6 - クロロ - N - メチル - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - アミン

6 - クロロ - 3 - ヨード - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン ( 中間体 1 C ; 6 . 0 8 g , 1 1 . 6 5 m m o l ) 、 プロリン ( 0 . 4 2 g , 3 . 6 5 m m o l ) 、 ヨウ化銅 ( I ) ( 0 . 2 4 g , 1 . 2 6 0 m m o l ) 、 炭酸カリウム ( 9 . 8 3 g , 7 1 . 1 m m o l ) およびメチルアミン塩酸塩 ( 3 . 2 6 g , 4 8 . 3 m m o l ) を D M S O ( 4 5 m L ) 中にて 7 0 で 2 4 時間攪拌した。室温とし、水酸化アンモニウムを加え、生成物を D C M で抽出した ( 2 回 ) 。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し、M g S O <sub>4</sub> で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー ( 6 % から 5 0 % E t O A c - ヘキサン ) による残留物の精製によって、6 - クロロ - N - メチル - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - アミンを得た。M S E S I : C <sub>26</sub> H <sub>21</sub> C l N <sub>4</sub> [ M + 1 ] <sup>+</sup> の計算値 4 2 5 、実測値 4 2 5 。

【化 7 2】

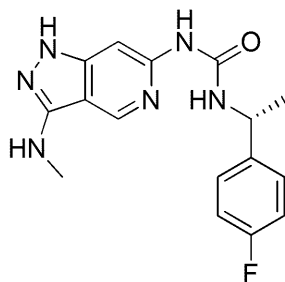


【 0 4 5 4 】

段階 2 : ( R ) - 1 - ( 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ) - 3 - ( 3 - ( メチルアミノ ) - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 6 - イル ) 尿素

2 0 m L マイクロ波バイアル中、6 - クロロ - N - メチル - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - アミン ( 3 3 2 m g , 0 . 7 8 1 m m o l ) 、 ( R ) - 1 - ( 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ) 尿素 ( 中間体 2 0 C ; 1 9 3 m g , 1 . 0 5 9 m m o l ) 、 B r e t t P h o s プレ触媒 ( 4 8 . 0 m g , 0 . 0 6 0 m m o l ) および炭酸セシウム ( 7 5 9 m g , 2 . 3 3 0 m m o l ) を 1 , 4 - ジオキサン ( 6 m L ) に取った。バイアルの排気および N <sub>2</sub> による再充填を行い ( 3 回 ) 、反応液を 1 0 0 で 3 時間攪拌した。室温とし、反応混合物をセライトで濾過し、M e O H で溶離を行い、濾液を減圧下に濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー ( 0 - 1 0 0 % E t O A c - D C M ) による残留物の精製によって、( R ) - 1 - ( 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ) - 3 - ( 3 - ( メチルアミノ ) - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 6 - イル ) 尿素を得た。M S E S I : C <sub>35</sub> H <sub>31</sub> F N <sub>6</sub> O [ M + 1 ] の計算値 + 5 7 1 、実測値 5 7 1 。

【化 7 3】



【 0 4 5 5 】

段階 3 : 1 - [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ] - 3 - [ 3 - ( メチルアミノ ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 6 - イル ] 尿素

( R ) - 1 - ( 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ) - 3 - ( 3 - ( メチルアミノ ) - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 6 - イル ) 尿素 ( 4 0 4 m g , 0 . 7 0 8 m m o l ) およびトリエチルシラン ( 0 . 1 7 0 m L , 1 . 0 6 2 m m o l ) を T F A ( 5 m L ) 中室温で 3 0 分間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、飽和 N a H C

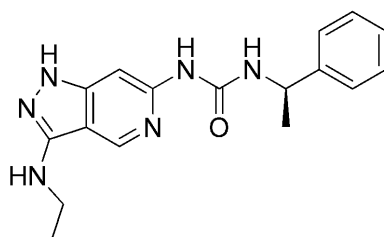
O<sub>3</sub>を加え、生成物をEtOAcで抽出した(2回)。合わせた有機抽出液をブラインで洗淨し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、セライトで濾過し、減圧下に濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(0%から15%MeOH-EtOAc)による残留物の精製によって、1-[(1R)-1-(4-フルオロフェニル)エチル]-3-[3-(メチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]尿素を得た。MS ESI: C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>6</sub>O [M+1]<sup>+</sup>の計算値329、実測値329。<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 11.48(s, 1H)、8.86(s, 1H)、8.54(s, 1H)、8.05(br s, 1H)、7.36(dd, J=8.5, 5.5 Hz, 2H)、7.24(s, 1H)、7.14(t, J=9.0 Hz, 2H)、6.25(q, J=5.0 Hz, 1H)、4.88-4.83(m, 1H)、2.81(d, J=5.0 Hz, 3H)、1.38(d, J=6.5 Hz, 3H)。

10

【0456】

実施例2

【化74】

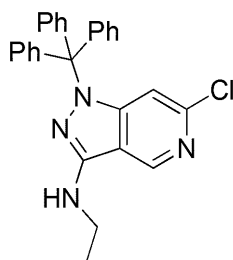


20

【0457】

(R)-1-(3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素

【化75】



30

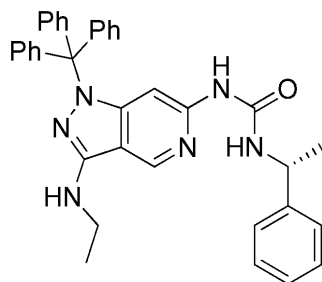
【0458】

段階1: 6-クロロ-N-エチル-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-アミン

6-クロロ-3-ヨード-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン(中間体1C; 5.53 g, 10.60 mmol)、プロリン(0.42 g, 3.65 mmol)、ヨウ化銅(I)(0.21 g, 1.103 mmol)、炭酸カリウム(7.40 g, 53.5 mmol)およびエチルアミン塩酸塩(2.78 g, 34.1 mmol)をDMSO(30 mL)中70℃で24時間攪拌した。室温とし、水酸化アンモニウムを加え、生成物をDCMで抽出した(2回)。合わせた有機抽出液をブラインで洗淨し、MgSO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(6%から50%EtOAc-ヘキサン)による残留物の精製によって、6-クロロ-N-エチル-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-アミンを得た。MS ESI: C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>4</sub> [M+1]<sup>+</sup>の計算値439、実測値439。

40

## 【化76】



## 【0459】

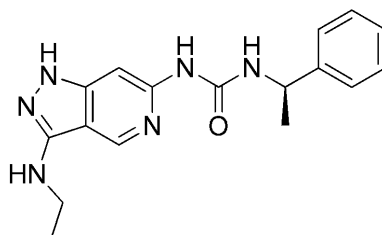
10

段階2：(R)-1-(3-(エチルアミノ)-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素

6-クロロ-N-エチル-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-アミン(3g、6.83mmol)、(R)-1-(1-フェニルエチル)尿素(1.68g、10.25mmol)およびBrettPhosプレ触媒(546mg、0.68mmol)をTHF(13mL)に取った。得られた混合物を5分間脱気し、次にナトリウムtert-ブトキシド(6834μL、13.67mmol)を室温で加えた。混合物を再度5分間脱気した後、反応液をN<sub>2</sub>下に加熱して50℃として6時間経過させ、室温とし、飽和NH<sub>4</sub>Clを加え、混合物をEtOAcで抽出した。有機層を水で洗浄し、脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(0%から100%EtOAc/ヘキサン)による残留物の精製によって、(R)-1-(3-(エチルアミノ)-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素を得た。MS ESI: C<sub>36</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O[M+1]<sup>+</sup>の計算値567、実測値567。

20

## 【化77】



30

## 【0460】

段階3：(R)-1-(3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素

(R)-1-(3-(エチルアミノ)-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素(187mg、0.330mmol)およびトリエチルシラン(0.080mL、0.501mmol)をTFA(2mL)中にて室温で30分間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、飽和NaHCO<sub>3</sub>を加え、生成物をEtOAcで抽出した(2回)。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、セライトで濾過し、減圧下に濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(0%から10%MeOH-EtOAc)による残留物の精製によって、(R)-1-(3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素を得た。MS ESI: C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O[M+1]<sup>+</sup>の計算値325、実測値325。<sup>1</sup>H NMR(500MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 11.45(s、1H)、8.86(s、1H)、8.57(s、1H)、8.09(brs、1H)、7.34-7.31(m、4H)、7.25-7.20(m、2H)、6.21(t、J=5.5Hz、1H)、4.89-4.83(m、1H)、3.25-3.19(m、2H)、1.39(d、J=7.0Hz、3H)、1.18(t、J=7.0Hz、3H)。有機合成の当業者であれば行うことができる、適切なピラゾロピリジン(中間体

40

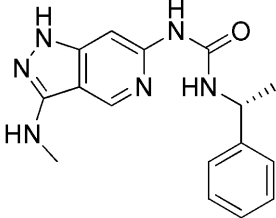
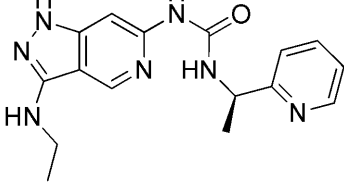
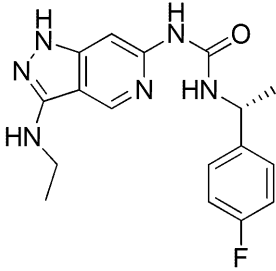
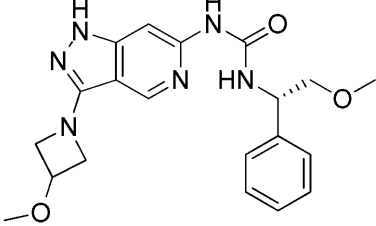
50

1 C)、適切なアリアルクロライドおよび市販もしくは合成の尿素(中間体 20 C から 24 C と同じ手順を用いて製造)を用い、実施例 1 について記載の手順と同様の手順に従って図式 1 に従って、実施例 3 から 38 (表 1) を製造した。実施例 6、8、9、11、12、16、17、18、21、25、27、28、30 および 38 の化合物をトリフルオロ酢酸塩として得た。



【表 2】

表 1

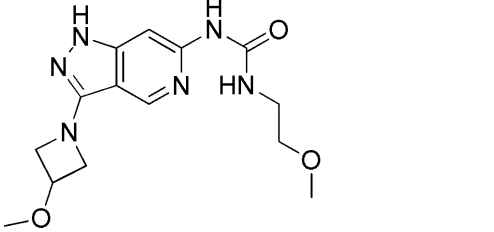
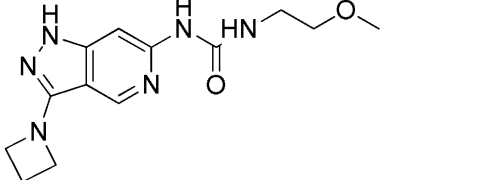
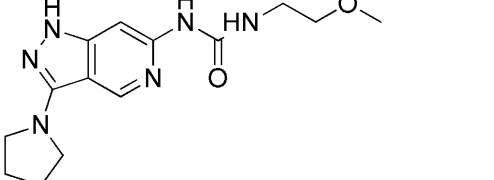
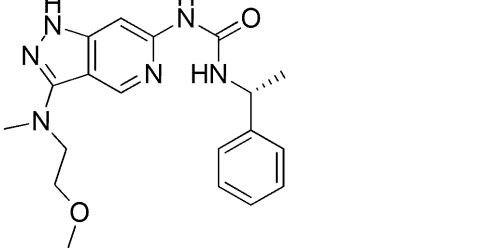
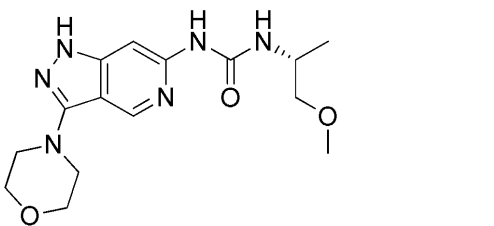
実施例	構造	IUPAC名	精密質量 [M+H] +
3		1- [3- (メチルアミノ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-6-イル] -3- [ (1R) -1-フェニルエチル] 尿素	計算値 311、 実測値 311
4		1- [3- (エチルアミノ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-6-イル] -3- [ (1R) -1-ピリジン-2-イルエチル] 尿素	計算値 326、 実測値 326
5		1- [3- (エチルアミノ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-6-イル] -3- [ (1R) -1- (4-フルオロフェニル) エチル] 尿素	計算値 343、 実測値 343
6		1- [3- (3-メトキシアゼチジン-1-イル) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-6-イル] -3- [ (1S) -2-メトキシ-1-フェニルエチル] 尿素	計算値 397、 実測値 397

10

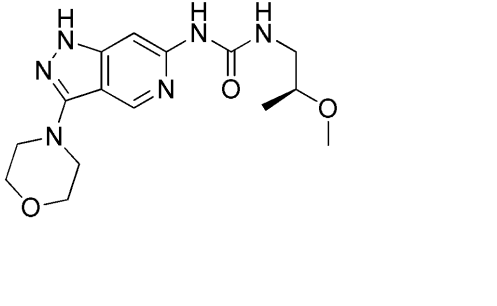
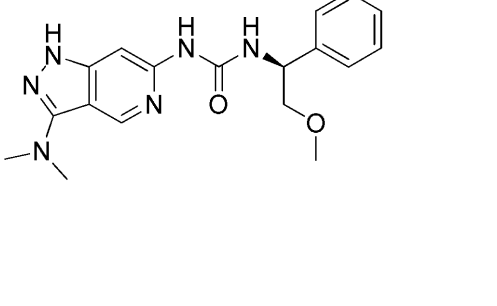
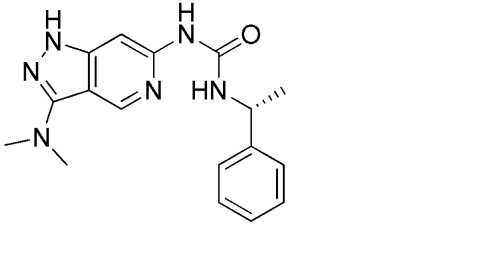
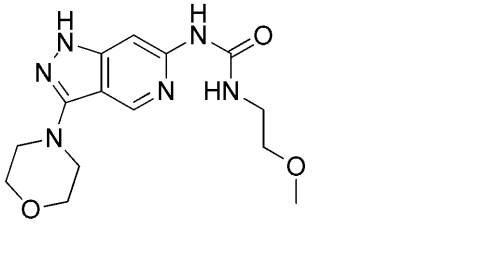
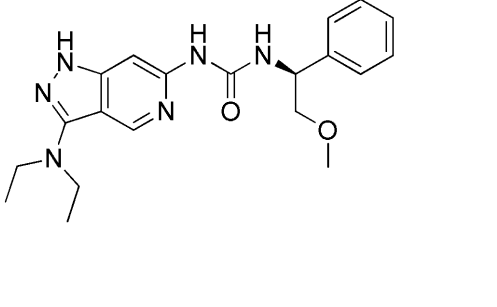
20

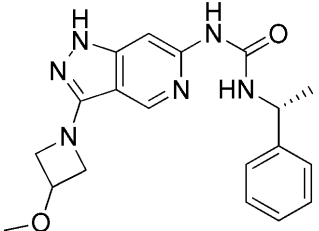
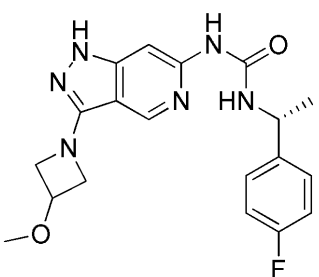
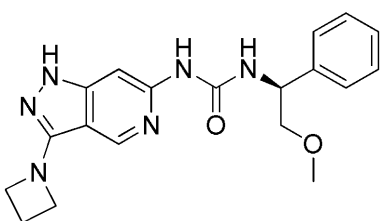
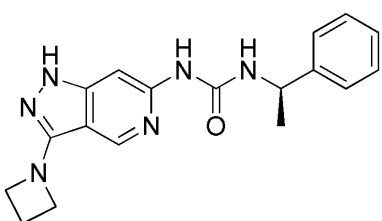
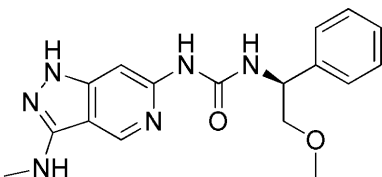
30

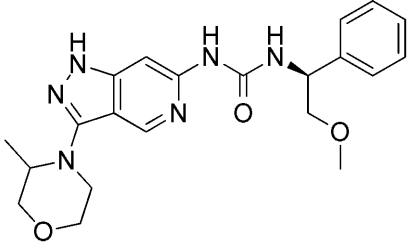
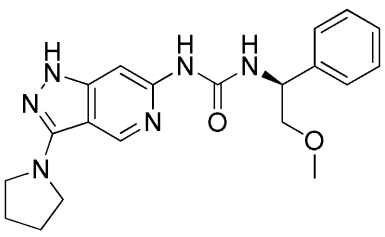
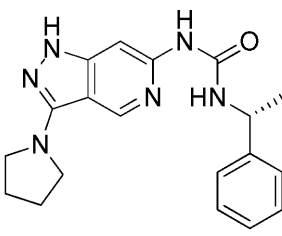
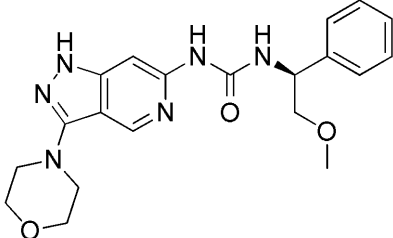
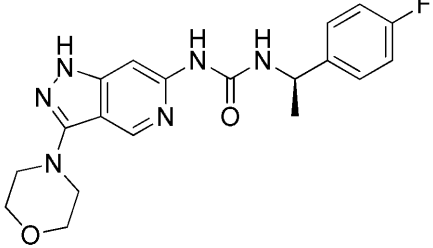
40

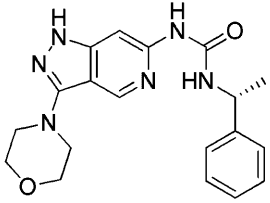
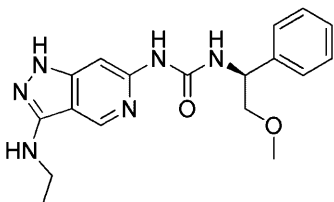
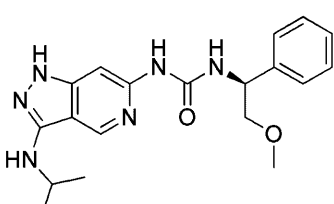
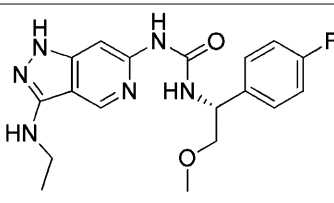
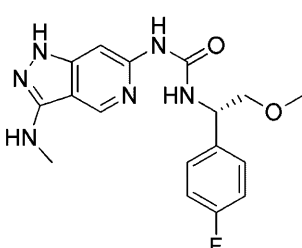
7		1- [3- (3-メトキシアゼチジン-1-イル) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-6-イル] -3- (2-メトキシエチル) 尿素	計算値 3 2 1、 実測値 3 2 1	10
8		1- (3-アゼチジン-1-イル-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-6-イル) -3- (2-メトキシエチル) 尿素	計算値 2 9 1、 実測値 2 9 1	20
9		1- (2-メトキシエチル) -3- (3-ピロリジン-1-イル-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-6-イル) 尿素	計算値 3 0 5、 実測値 3 0 5	30
10		1- {3- [(2-メトキシエチル) (メチル) アミノ] -1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-6-イル} -3- [(1R) -1-フェニルエチル] 尿素	計算値 3 6 9、 実測値 3 6 9	40
11		1- [(1R) -2-メトキシ-1-メチルエチル] -3- (3-モルホリン-4-イル-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-6-イル) 尿素	計算値 3 3 5、 実測値 3 3 5	

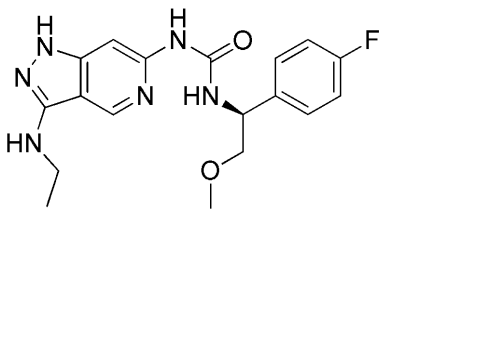
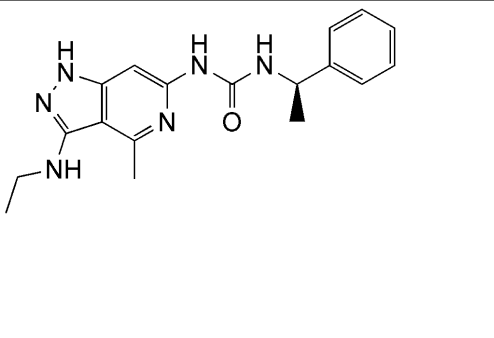
1 2		1-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエチル]-3-(3-モルホリン-4-イル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)尿素	計算値 335、 実測値 335	
1 3		1-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	計算値 380、 実測値 380	10
1 4		1-[(1S)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]-3-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]尿素	計算値 410、 実測値 410	20
1 5		1-[3-(ジメチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-[(1R)-1-(4-フルオロフェニル)エチル]尿素	計算値 343、 実測値 343	30
1 6		1-[(2R)-2-メトキシプロピル]-3-(3-モルホリン-4-イル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)尿素	計算値 335、 実測値 335	40

1 7		1-[(2S)-2-メトキシプロピル]-3-(3-モルホリン-4-イル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)尿素	計算値 335、 実測値 335	10
1 8		1-[3-(ジメチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-[(1S)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]尿素	計算値 355、 実測値 355	20
1 9		1-[3-(ジメチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	計算値 325、 実測値 325	30
2 0		1-(2-メトキシエチル)-3-(3-モルホリン-4-イル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)尿素	計算値 321、 実測値 321	40
2 1		1-[3-(ジエチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-[(1S)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]尿素	計算値 383、 実測値 383	

2 2		1- [3- (3-メトキシ アゼチジン-1-イル) - 1H-ピラゾロ [4, 3- c] ピリジン-6-イル] -3- [ (1R) -1-フ ェニルエチル] 尿素	計算値 3 6 7、 実測値 3 6 7	10
2 3		1- [ (1R) -1- (4 -フルオロフェニル) エチ ル] -3- [3- (3-メ トキシアゼチジン-1-イ ル) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-6-イ ル] 尿素	計算値 3 8 5、 実測値 3 8 5	20
2 4		1- (3-アゼチジン-1 -イル-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン- 6-イル) -3- [ (1S) -2-メトキシ-1-フェ ニルエチル] 尿素	計算値 3 6 7、 実測値 3 6 7	30
2 5		1- (3-アゼチジン-1 -イル-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン- 6-イル) -3- [ (1R) -1-フェニルエチル] 尿 素	計算値 3 3 7、 実測値 3 3 7	40
2 6		1- [ (1S) -2-メト キシ-1-フェニルエチ ル] -3- [3- (メチル アミノ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン- 6-イル] 尿素	計算値 3 4 1、 実測値 3 4 1	40

2 7		1-[(1S)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]-3-[3-(3-メチルモルホリン-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]尿素	計算値 411、 実測値 411	10
2 8		1-[(1S)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]-3-(3-ピロリジン-1-イル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)尿素	計算値 381、 実測値 381	20
2 9		1-[(1R)-1-フェニルエチル]-3-(3-ピロリジン-1-イル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)尿素	計算値 351、 実測値 351	
3 0		1-[(1S)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]-3-(3-モルホリン-4-イル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)尿素	計算値 397、 実測値 397	30
3 1		1-[(1R)-1-(4-フルオロフェニル)エチル]-3-(3-モルホリン-4-イル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)尿素	計算値 385、 実測値 385	40

3 2		1- (3-モルホリン-4-イル-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-6-イル) -3- [ (1R) -1-フェニルエチル] 尿素	計算値 367、 実測値 367	
3 3		1- [3- (エチルアミノ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-6-イル] -3- [ (1S) -2-メトキシ-1-フェニルエチル] 尿素	計算値 355、 実測値 355	10
3 4		1- [ (1S) -2-メトキシ-1-フェニルエチル] -3- {3- [ (1-メチルエチル) アミノ] -1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-6-イル} 尿素	計算値 369、 実測値 369	20
3 5		1- [3- (エチルアミノ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-6-イル] -3- [ (1R) -1- (4-フルオロフェニル) -2-メトキシエチル] 尿素	計算値 373、実測値 373	30
3 6		1- [ (1S) -1- (4-フルオロフェニル) -2-メトキシエチル] -3- [3- (メチルアミノ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-6-イル] 尿素	計算値 359、実測値 359	40

3 7		1-[3-(エチルアミノ) -1H-ピラゾロ[4,3 -c]ピリジン-6-イル] -3-[(1S)-1-(4 -フルオロフェニル)-2 -メトキシエチル]尿素	計算値 373、 実測値 373
3 8		1-[3-(エチルアミノ) -4-メチル-1H-ピラ ゾロ[4,3-c]ピリジ ン-6-イル]-3-[(1 R)-1-フェニルエチル] 尿素	C計算値3 39、 実測値 339

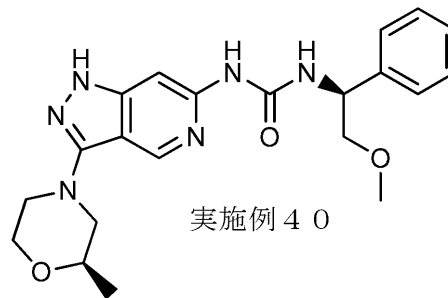
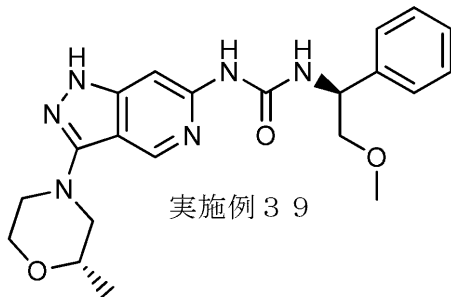
10

20

## 【0461】

実施例39および40

## 【化78】

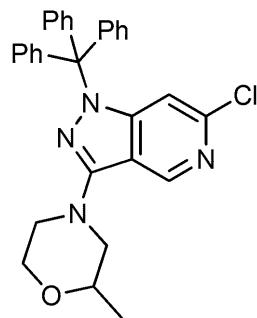


30

## 【0462】

1-[(1S)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]-3-{3-[(2R)-2-メチルモルホリン-4-イル]-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル}尿素(実施例39)および1-[(1S)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]-3-{3-[(2S)-2-メチルモルホリン-4-イル]-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル}尿素(実施例40)

## 【化79】



40

## 【0463】

段階1: 4-(6-クロロ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-

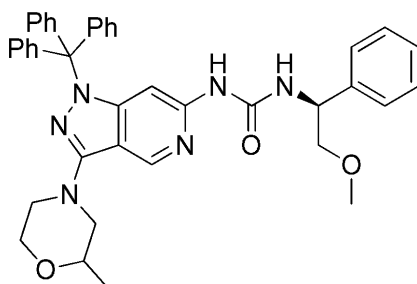
50



## 3 - イル) - 2 - メチルモルホリン

6 - クロロ - N - メチル - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - アミン ( 実施例 1 、 段階 1 ) について記載のものと同じ手順を用いて、4 - ( 6 - クロロ - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - イル) - 2 - メチルモルホリンを製造した。MS ESI :  $C_{30}H_{27}ClN_4O$  [ M + 1 ] <sup>+</sup> の計算値 495、実測値 495。

【化 8 0】



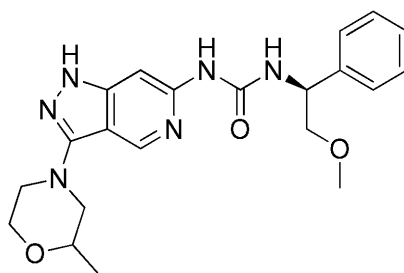
10

【 0 4 6 4 】

段階 2 : 1 - ( ( S ) - 2 - メトキシ - 1 - フェニルエチル ) - 3 - ( 3 - ( 2 - メチルモルホリノ ) - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 6 - イル ) 尿素

( R ) - 1 - ( 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ) - 3 - ( 3 - ( メチルアミノ ) - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 6 - イル ) 尿素 ( 実施例 1 、 段階 2 ) について記載のものと同じ手順を用いて、1 - ( ( S ) - 2 - メトキシ - 1 - フェニルエチル ) - 3 - ( 3 - ( 2 - メチルモルホリノ ) - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 6 - イル ) 尿素を製造した。MS ESI :  $C_{40}H_{40}N_6O_3$  [ M + 1 ] <sup>+</sup> の計算値 653、実測値 653。

【化 8 1】



30

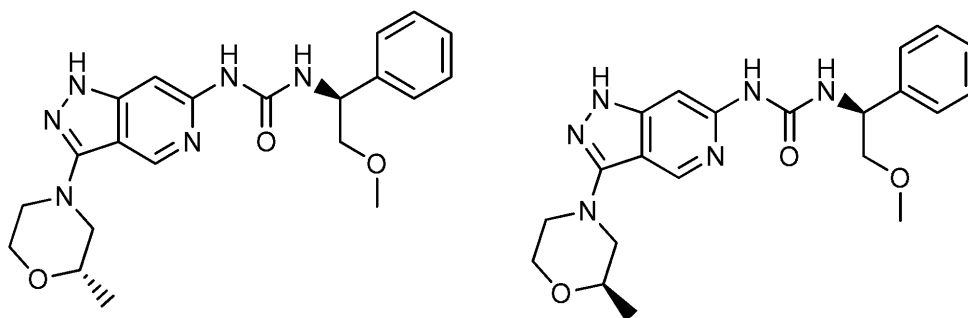
【 0 4 6 5 】

段階 3 : 1 - ( ( S ) - 2 - メトキシ - 1 - フェニルエチル ) - 3 - ( 3 - ( 2 - メチルモルホリノ ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 6 - イル ) 尿素

1 - [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ] - 3 - [ 3 - ( メチルアミノ ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 6 - イル ] 尿素 ( 実施例 1 、 段階 3 ) について記載のものと同じ手順を用いて、1 - ( ( S ) - 2 - メトキシ - 1 - フェニルエチル ) - 3 - ( 3 - ( 2 - メチルモルホリノ ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 6 - イル ) 尿素を製造した。MS ESI :  $C_{21}H_{26}N_6O_3$  [ M + 1 ] <sup>+</sup> の計算値 411、実測値 411。

40

## 【化 8 2】



10

## 【0466】

段階4：1 - [(1S) - 2 - メトキシ - 1 - フェニルエチル] - 3 - {3 - [(2R) - 2 - メチルモルホリン - 4 - イル] - 1H - ピラゾロ[4,3-c]ピリジン - 6 - イル} 尿素および1 - [(1S) - 2 - メトキシ - 1 - フェニルエチル] - 3 - {3 - [(2S) - 2 - メチルモルホリン - 4 - イル] - 1H - ピラゾロ[4,3-c]ピリジン - 6 - イル} 尿素

1 - ((S) - 2 - メトキシ - 1 - フェニルエチル) - 3 - (3 - (2 - メチルモルホリン) - 1H - ピラゾロ[4,3-c]ピリジン - 6 - イル) 尿素のエナンチオマー (38 mg、0.072 mmol) を、SFC (Berger Multigram IISFC、カラム：Chiral Technology IC-H2.1 x 25 cm、5 μM、移動相：39% から 61% MeOH + 0.25% ジメチルエチルアミン / CO<sub>2</sub> (1)、流量：70 mL / 分、6分運転時間) によって分離した。分画を回収し、減圧下に溶媒留去して、1 - [(1S) - 2 - メトキシ - 1 - フェニルエチル] - 3 - {3 - [(2R) - 2 - メチルモルホリン - 4 - イル] - 1H - ピラゾロ[4,3-c]ピリジン - 6 - イル} 尿素 (9.91 mg、0.024 mmol、67%) および1 - [(1S) - 2 - メトキシ - 1 - フェニルエチル] - 3 - {3 - [(2S) - 2 - メチルモルホリン - 4 - イル] - 1H - ピラゾロ[4,3-c]ピリジン - 6 - イル} 尿素を得た。MS ESI: C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> [M+1]<sup>+</sup> の計算値411、実測値411。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 12.01 (s、1H)、9.09 (s、1H)、8.82 (s、1H)、8.09 (brs、1H)、7.39 (s、1H)、7.35 - 7.31 (m、4H)、7.26 - 7.21 (m、1H)、5.00 - 4.93 (m、1H)、3.91 - 3.83 (m、1H)、3.78 (d、J = 12.0 Hz、1H)、3.74 - 3.65 (m、3H)、3.55 (d、J = 5.4 Hz、2H)、3.25 (s、3H)、2.91 - 2.82 (m、1H)、2.59 - 2.51 (m、1H)、1.15 (d、J = 6.2 Hz、3H) (実施例39)。MS ESI: C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> [M+1]<sup>+</sup> の計算値411、実測値411。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 12.02 (s、1H)、9.35 - 9.16 (brs、1H)、9.11 (s、1H)、8.83 (s、1H)、8.18 - 8.09 (brs、1H)、7.38 (s、1H)、7.35 - 7.29 (m、4H)、7.27 - 7.20 (m、8.7、1H)、5.02 - 4.90 (m、1H)、3.93 - 3.83 (m、1H)、3.78 (d、J = 11.8 Hz、1H)、3.74 - 3.64 (m、3H)、3.55 (d、J = 5.4 Hz、2H)、3.25 (s、3H)、3.10 - 3.01 (m、1H)、2.93 - 2.82 (m、1H)、2.60 - 2.51 (m、1H)、1.14 (d、J = 6.0 Hz、3H) (実施例40)。

20

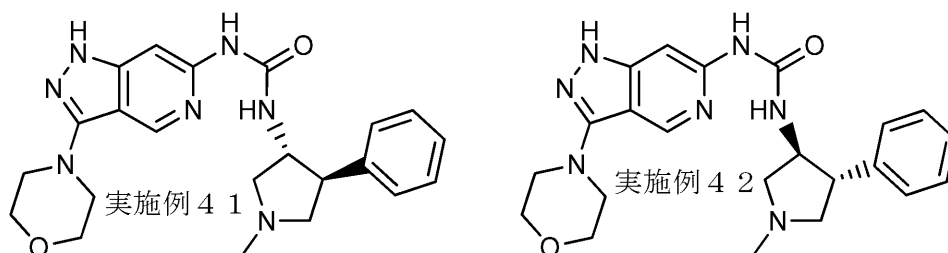
30

40

## 【0467】

実施例41および42

## 【化83】

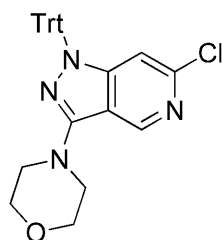


## 【0468】

1 - [(3R, 4S) - 1 - メチル - 4 - フェニルピロリジン - 3 - イル] - 3 - (3 - モルホリン - 4 - イル - 1H - ピラゾロ[4, 3 - c]ピリジン - 6 - イル) 尿素 (実施例 4 1) および 1 - [(3S, 4R) - 1 - メチル - 4 - フェニルピロリジン - 3 - イル] - 3 - (3 - モルホリン - 4 - イル - 1H - ピラゾロ[4, 3 - c]ピリジン - 6 - イル) 尿素 (実施例 4 2)

10

## 【化84】



20

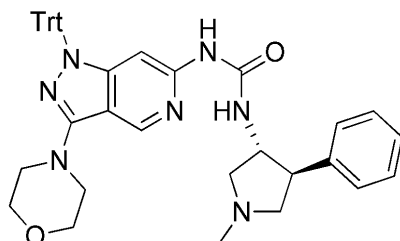
## 【0469】

段階 1 : 4 - (6 - クロロ - 1 - トリチル - 1H - ピラゾロ[4, 3 - c]ピリジン - 3 - イル) モルホリン

6 - クロロ - N - メチル - 1 - トリチル - 1H - ピラゾロ[4, 3 - c]ピリジン - 3 - アミン (実施例 1、段階 1) について記載のものと同じ手順を用いて、4 - (6 - クロロ - 1 - トリチル - 1H - ピラゾロ[4, 3 - c]ピリジン - 3 - イル) モルホリンを製造した。MS ESI : C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>4</sub>O [M + 1]<sup>+</sup> の計算値 481、実測値 481。

30

## 【化85】



## 【0470】

段階 2 : 1 - ((3R および S、4S および R) - 1 - メチル - 4 - フェニルピロリジン - 3 - イル) - 3 - (3 - モルホリン - 1 - トリチル - 1H - ピラゾロ[4, 3 - c]ピリジン - 6 - イル) 尿素

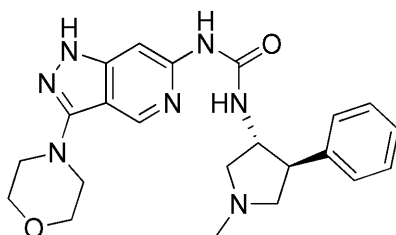
40

5 mL マイクロ波バイアル中、4 - (6 - クロロ - 1 - トリチル - 1H - ピラゾロ[4, 3 - c]ピリジン - 3 - イル) モルホリン (200 mg、0.416 mmol)、1 - ((3R および S、4S および R) - 1 - メチル - 4 - フェニルピロリジン - 3 - イル) 尿素 (中間体 24C ; 137 mg、0.624 mmol)、Brett Phos プレ触媒 (33.2 mg、0.042 mmol) およびカリウム tert - ブトキシド (93 mg、0.832 mmol) を DMA (2 mL) に取った。バイアルをアルゴンで脱気し、反応液を 100 で終夜撹拌した。室温とし、反応混合物をセライトで濾過し、EtOAc

50

で溶離を行った。濾液をシリカゲルとともに減圧下に濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー（0%から10%DCM/MeOH）によって精製して、1-[(3RおよびS、4SおよびR)-1-メチル-4-フェニルピロリジン-3-イル]-3-[(3-モルホリノ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)尿素]を得た。MS ESI: C<sub>41</sub>H<sub>41</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>[M+1]<sup>+</sup>の計算値664、実測値664。

【化86】



10

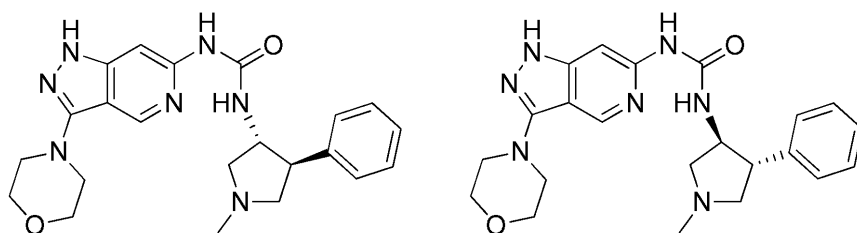
【0471】

段階3: 1-[(3RおよびS、4SおよびR)-1-メチル-4-フェニルピロリジン-3-イル]-3-[(3-モルホリン-4-イル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)尿素]

1-[(3RおよびS、4SおよびR)-1-メチル-4-フェニルピロリジン-3-イル]-3-[(3-モルホリノ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)尿素] (98.5 mg, 0.148 mmol) をTFA (1 mL) に溶かし、トリエチルシラン (0.036 mL, 0.223 mmol) を加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物をDMF (1 mL) で希釈し、濾過し、質量分析逆相HPLCによって精製した。純粋な化合物を含む分画を減圧下に濃縮して、1-[(3RおよびS、4SおよびR)-1-メチル-4-フェニルピロリジン-3-イル]-3-[(3-モルホリン-4-イル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)尿素]を得た。MS ESI: C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>[M+1]<sup>+</sup>の計算値422、実測値422。

20

【化87】



30

【0472】

段階4: 1-[(3R, 4S)-1-メチル-4-フェニルピロリジン-3-イル]-3-[(3-モルホリン-4-イル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)尿素]および1-[(3S, 4R)-1-メチル-4-フェニルピロリジン-3-イル]-3-[(3-モルホリン-4-イル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)尿素]

40

1-[(3RおよびS、4SおよびR)-1-メチル-4-フェニルピロリジン-3-イル]-3-[(3-モルホリン-4-イル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)尿素]のエナンチオマー (63.5 mg, 0.098 mmol) を、SFC (Berger Multigram II SFC、カラム: Chiral Technology IC2.1 x 25 cm, 5 μM、移動相: 40%から60% MeOH + 0.25%ジメチルエチルアミン/CO<sub>2</sub>(1)、流量: 7.0 mL/分、12分運転時間) によって分離した。分画を回収し、減圧下に溶媒留去し、ACN/水に溶かし、凍結乾燥して、1-[(3R, 4S)-1-メチル-4-フェニルピロリジン-3-イル]-3-[(3-モルホリン-4-イル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)尿素] (15

50

. 6 mg、0.037 mmol、50%) および 1 - [(3S, 4R) - 1 - メチル - 4 - フェニルピロリジン - 3 - イル] - 3 - (3 - モルホリン - 4 - イル - 1H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 6 - イル) 尿素を得た (実施例 42 を化合物のトリフルオロ酢酸塩として得た)。MS ESI:  $C_{22}H_{27}N_7O_2$  [M+1]<sup>+</sup> の計算値 422、実測値 422。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz、DMSO - d<sub>6</sub>) 12.0 (s、1H)、8.90 (s、1H)、8.79 (s、1H)、7.88 - 7.80 (m、1H)、7.35 (s、1H)、7.35 - 7.23 (m、4H)、7.23 - 7.14 (m、1H)、4.21 - 4.18 (m、1H)、3.82 - 3.69 (m、4H)、3.36 - 3.30 (m、4H)、3.13 - 3.01 (m、2H)、2.82 (dd、J = 4.5、9.4 Hz、1H)、2.54 (dd、J = 4.5、9.4 Hz、1H)、2.43 - 2.33 (m、1H)、2.28 (s、3H) (実施例 41)。MS ESI:  $C_{22}H_{27}N_7O_2$  [M+1]<sup>+</sup> の計算値 422、実測値 422。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz、DMSO - d<sub>6</sub>) 12.02 (s、1H)、8.97 (s、1H)、8.79 (s、1H)、7.88 - 7.80 (m、1H)、7.32 (s、1H)、7.35 - 7.23 (m、4H)、7.23 - 7.14 (m、1H)、4.21 - 4.18 (m、1H)、3.81 - 3.70 (m、4H)、3.36 - 3.30 (m、4H)、3.13 - 3.01 (m、2H)、2.82 (dd、J = 4.5、9.4 Hz、1H)、2.54 (dd、J = 4.5、9.4 Hz、1H)、2.43 - 2.33 (m、1H)、2.28 (s、3H)。(実施例 42)。

10

## 【0473】

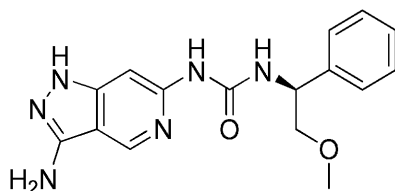
20

実施例 43 から 46 を、図式 2 に従って製造した。

## 【0474】

実施例 43

## 【化 88】

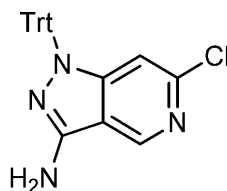


30

## 【0475】

(S) - 1 - (3 - アミノ - 1H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 6 - イル) - 3 - (2 - メトキシ - 1 - フェニルエチル) 尿素

## 【化 89】



40

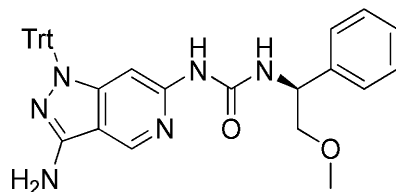
## 【0476】

段階 1: 6 - クロロ - 1 - トリチル - 1H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - アミン

6 - クロロ - 3 - ヨード - 1 - トリチル - 1H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン (中間体 1C; 5.0 g、9.58 mmol)、アセチルアセトン (0.979 mL、9.58 mmol)、アセチルアセトン酸第二銅 (0.251 g、0.958 mmol) および炭酸セシウム (6.24 g、19.17 mmol) の DMF (25.2 mL) 中混合物を密閉容器に入れた。系を脱気し、水酸化アンモニウム (13.33 mL、96 mmol) を加えた。反応液を 60 °C で 16 時間加熱した。次に、反応液を 10% NH<sub>4</sub>OH 水溶液 (150 mL)、ブライン (50 mL) および EtOAc (75 mL) に投入した。層を

50

分離し、水相をEtOAc(75mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、減圧下に溶媒留去した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー(0%から45%EtOAc/ヘキサン)によって精製して、6-クロロ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-アミンを得た。MS ESI: C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>4</sub>[M+1]<sup>+</sup>の計算値411、実測値411。  
【化90】



10

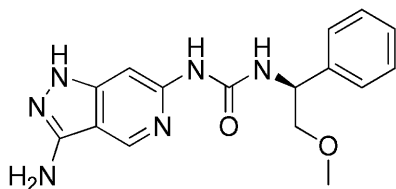
## 【0477】

段階2: (S)-1-(3-アミノ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(2-メトキシ-1-フェニルエチル)尿素

(R)-1-(1-(4-フルオロフェニル)エチル)-3-(3-(メチルアミノ)-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)尿素(実施例1、段階2)について記載のものと同じ手順を用いて、(S)-1-(3-アミノ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(2-メトキシ-1-フェニルエチル)尿素を製造した。MS ESI: C<sub>35</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>[M+1]<sup>+</sup>の計算値569、実測値569。

20

## 【化91】



## 【0478】

段階3: (S)-1-(3-アミノ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(2-メトキシ-1-フェニルエチル)尿素

[(1R)-1-(4-フルオロフェニル)エチル]-3-[3-(メチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]尿素(実施例1、段階3)について記載のものと同じ手順を用いて、(S)-1-(3-アミノ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(2-メトキシ-1-フェニルエチル)尿素を製造した。MS ESI: C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>[M+1]<sup>+</sup>の計算値327、実測値327。<sup>1</sup>H NMR(500MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 11.41(s、1H)、8.99(s、1H)、8.57(s、1H)、8.45-8.19(brs、1H)、7.37-7.25(m、4H)、7.24-7.13(m、1H)、5.62(s、2H)、4.98-4.90(m、1H)、3.54(d、J=5.1、2H)、3.23(s、3H)。

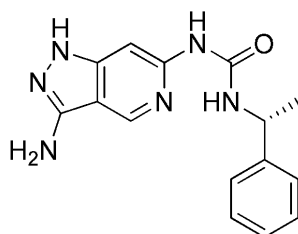
30

40

## 【0479】

実施例46

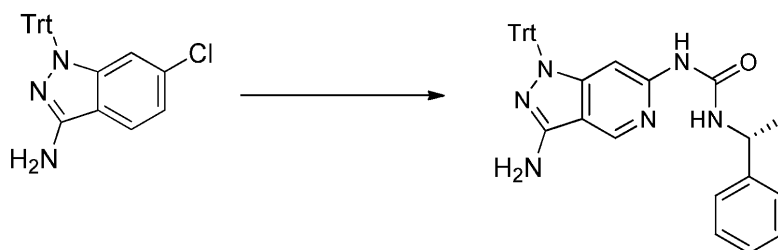
## 【化92】



## 【0480】

1 - (3 - アミノ - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 6 - イル) - 3 - [ ( 1 10  
R ) - 1 - フェニルエチル ] 尿素 ( 実施例 4 6 )

## 【化93】

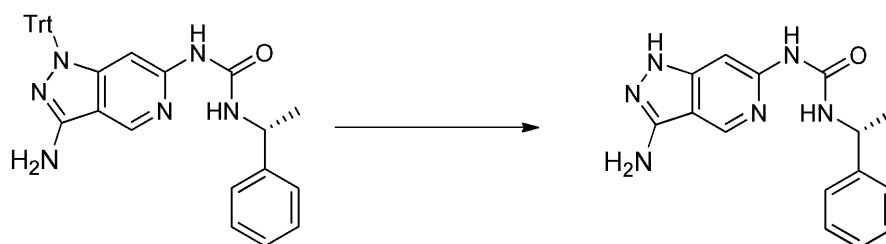


## 【0481】

段階 1 : ( R ) - 1 - ( 3 - アミノ - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 6 - イル) - 3 - ( 1 - フェニルエチル) 尿素 :

6 - クロロ - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - アミン ( 5  
00 mg、1.217 mmol)、( R ) - 1 - ( 1 - フェニルエチル) 尿素 ( 400 mg、  
2.434 mmol)、炭酸セシウム ( 1023 mg、3.14 mmol) およびク  
ロロ [ 2 - ( ジシクロヘキシルホスフィノ) - 3, 6 - ジメトキシ - 2 - 4 - 6 -  
トリ - i - プロピル - 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 ) ( 58.3 mg、0.073 mmol) をジオキサン ( 11 mL) とと  
もに 40 mL バイアルに入れた。系を脱気し、100 で 3 時間攪拌した。反応混合物を  
減圧下に溶媒留去し、ヘキサン / EtOAc ( 0% から 50% ) で溶離を行う順相カラム  
クロマトグラフィーによって精製して、( R ) - 1 - ( 3 - アミノ - 1 - トリチル - 1 H  
- ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 6 - イル) - 3 - ( 1 - フェニルエチル) 尿素 ( 3  
33 mg、0.618 mmol、収率 50.8% ) をオフホワイト固体として得た。<sup>1</sup>H  
NMR ( 500 MHz、dms o ) 8.82 ( s、1 H)、8.51 ( s、1 H)、  
8.32 ( bs、1 H)、7.38 - 7.13 ( m、19 H)、6.49 ( s、1 H)、  
5.88 ( s、2 H)、4.85 - 4.75 ( m、1 H)、1.35 ( d、3 H)。MS  
ESI : C<sub>34</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O [ M + H ]<sup>+</sup> の計算値 539、実測値 539。

## 【化94】



## 【0482】

段階 2 : ( R ) - 1 - ( 3 - アミノ - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 6 - イ  
ル) - 3 - ( 1 - フェニルエチル) 尿素 :

( R ) - 1 - ( 3 - アミノ - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン -  
6 - イル) - 3 - ( 1 - フェニルエチル) 尿素 ( 310 mg、0.576 mmol) およ 50

びトリエチルシラン (184  $\mu$ L、1.151 mmol) の DCM (5232  $\mu$ L) 中溶液をトリフルオロ酢酸 (2660  $\mu$ L、34.5 mmol) で処理し、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下に溶媒留去し、EtOAc / 飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液の間で分配し、EtOAc で抽出した (2回)。合わせた有機を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、減圧下に溶媒留去して粗生成物を得て、それを MeOH / EtOAc (0% から 10%) で溶離を行う順相カラムクロマトグラフィーによって精製して、(R)-1-(3-アミノ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素 (145 mg、0.489 mmol、収率 85%) をオフホワイト固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz、dms<sub>o</sub>) 11.42 (s、1H)、8.87 (s、1H)、8.57 (s、1H)、8.07 (s、1H)、7.39 - 7.27 (m、4H)、7.27 - 7.17 (m、1H)、5.64 (s、2H)、4.86 (m、1H)、1.39 (d、3H)。MS ESI: C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>O [M+H]<sup>+</sup> の計算値 297、実測値 297。

【0483】

適切な市販もしくは合成の尿素 (中間体 20C および 22C) を用い、実施例 43 について記載のものと同様の手順に従って、図式 2 に従って実施例 44 から 46 (表 2) を製造した。

【表 3】

表 2

実施例	構造	IUPAC名	精密質量[M+H] <sup>+</sup>
44		1-(3-アミノ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-[(1R)-1-(4-フルオロフェニル)エチル]尿素	計算値 315、実測値 315
45		1-(3-アミノ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-メトキシエチル]尿素	計算値 345、実測値 345
46		1-(3-アミノ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	計算値 297、実測値 297

【0484】

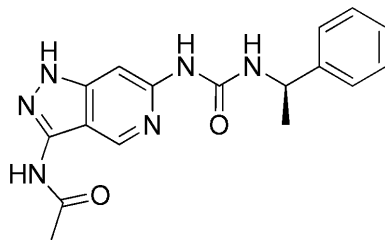


実施例 47 から 49 を、図式 3 に従って製造した。

【0485】

実施例 47

【化95】

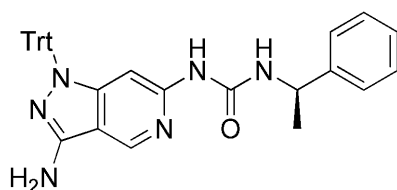


10

【0486】

(R)-N-(6-(3-(1-フェニルエチル)ウレイド)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)アセトアミド

【化96】



20

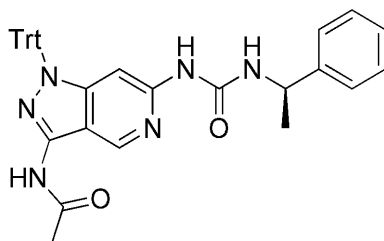
【0487】

段階 1 : (R)-1-(3-アミノ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素

6-クロロ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-アミン (5 C; 4.0 g、9.73 mmol)、(R)-1-(1-フェニルエチル)尿素 (2.4 g、14.60 mmol)、炭酸セシウム (7.9 g、24.34 mmol) および Brett Phos プレ触媒 (467 mg、0.584 mmol) を、1,4-ジオキサン (88 mL) とともに 350 mL 圧力容器に入れた。系を脱気し、100 で 8 時間攪拌した。反応混合物をセライトで濾過し、減圧下に溶媒留去し、DCM に溶かし、フラッシュクロマトグラフィー (0% から 20% EtOAc / DCM) によって精製して、(R)-1-(3-アミノ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素を得た。MS ESI: C<sub>34</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> [M+1]<sup>+</sup> の計算値 539、実測値 539。

30

【化97】



40

【0488】

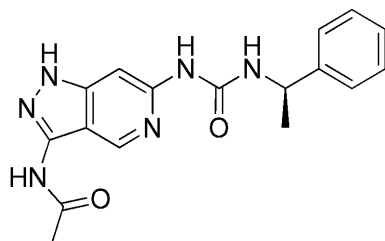
段階 2 : (R)-N-(6-(3-(1-フェニルエチル)ウレイド)-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)アセトアミド

(R)-1-(3-アミノ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素 (900 mg、1.671 mmol) および DIEA (0.584 mL、3.34 mmol) の THF (16 mL) 中溶液に 0 で、アセチルクロライド (0.131 mL、1.838 mmol) の THF (0.5 mL) 中溶液を滴下した。反応液を 0 で 10 分間攪拌し、昇温させて室温とし、1 時間攪拌し

50

た。溶媒を減圧下に留去し、フラッシュクロマトグラフィー（0%から30% EtOAc / DCM）によって精製して、(R)-N-(6-(3-(1-フェニルエチル)ウレイド)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)アセトアミドを得た。MS ESI: C<sub>36</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> [M+1]<sup>+</sup> の計算値581、実測値581。

【化98】



10

【0489】

段階3: (R)-N-(6-(3-(1-フェニルエチル)ウレイド)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)アセトアミド

(R)-N-(6-(3-(1-フェニルエチル)ウレイド)-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)アセトアミド(900mg、1.550mmol)およびトリエチルシラン(0.495mL、3.10mmol)のDCM(14mL)中溶液をTFA(7.16mL、93mmol)で処理した。反応液を室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下に溶媒留去し、残留物をEtOAcと飽和水溶液NaHCO<sub>3</sub>との間で分配した。水層をEtOAcで抽出し、合わせた有機層を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、減圧下に溶媒留去した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー(0%から10%MeOH/DCM)によって精製して、(R)-N-(6-(3-(1-フェニルエチル)ウレイド)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)アセトアミドを得た。MS ESI: C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> [M+1]<sup>+</sup> の計算値339、実測値339。<sup>1</sup>H NMR(500MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 12.56(s、1H)、10.71(s、1H)、8.99(s、1H)、8.94(s、1H)、7.80-7.72(brs、1H)、7.50(s、1H)、7.36-7.29(m、4H)、7.26-7.19(m、1H)、4.91-4.81(m、1H)、2.09(s、3H)、1.39(d、J=6.9、3H)。

20

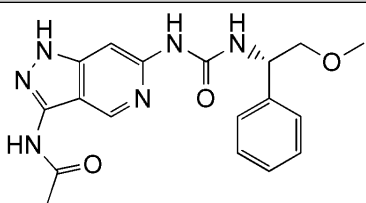
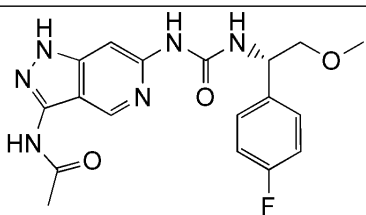
30

【0490】

適切な合成尿素(中間体21Cおよび22C)を用い、実施例47について記載のものと同様の手順に従って、図式3に従って実施例48および49(表3)を製造した。

【表 4】

表 3

実施例	構造	IUPAC名	精密質量[M +H] +
48		N-[6-({[(1S)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]カルバモイル}-アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]アセトアミド	計算値 369, 実測値 369
49		N-[6-({[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-メトキシエチル]カルバモイル}-アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]アセトアミド	計算値 387, 実測値 387

10

20

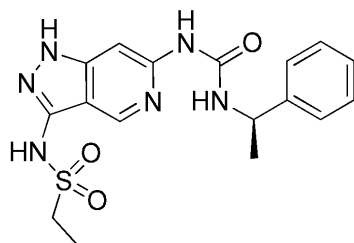
## 【0491】

図式4に従って、実施例50から56を製造した。

## 【0492】

実施例50

## 【化99】



30

## 【0493】

(R)-N-(6-(3-(1-フェニルエチル)ウレイド)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)エタンスルホンアミド

エタンスルホニルクロライド(10.53 μL、0.111 mmol)を入れた8 mLバイアルに、DCM(1 mL)およびピリジン(0.1 mL)中の(R)-1-(3-アミノ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素(実施例47、段階1; 20 mg、0.037 mmol)を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。MP-Trisアミン(91 mg、0.186 mmol)とともに3時間振盪することで、過剰のスルホニルクロライドを反応停止した。樹脂を濾過し、揮発分を減圧下に除去し、得られた残留物をTFA(1 mL)に溶かし、室温で1時間攪拌した。トリエチルシラン(5.93 μL、0.037 mmol)を加え

40

50

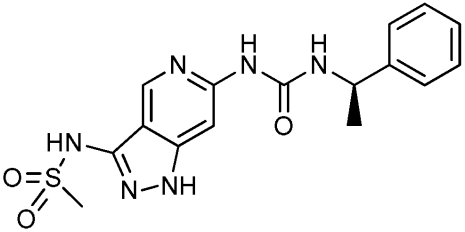
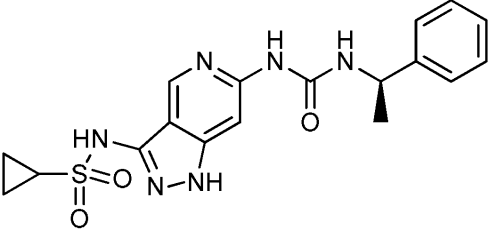
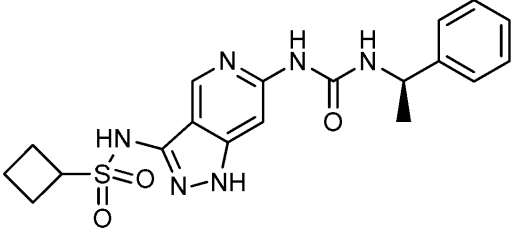
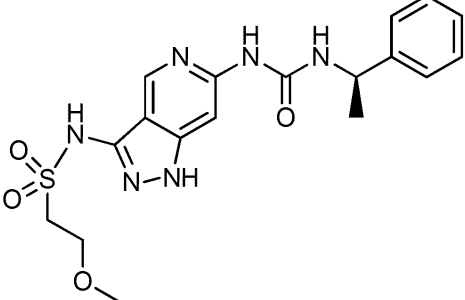
、反応混合物をさらに5分間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、得られた粗残留物をDMSO(1.5 mL)に溶かし、濾過し、質量分析逆相HPLCによって精製して、(R)-N-(6-(3-(1-フェニルエチル)ウレイド)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)エタンスルホンアミドを得た。MS ESI:  $C_{17}H_{20}N_6O_3S [M+1]^+$  の計算値389、実測値389。 $^1H$  NMR(500 MHz、DMSO- $d_6$ ) 12.74(1H、s)、10.63(1H、s)、9.20(1H、s)、8.76(1H、s)、7.70(1H、s)、7.50(1H、s)、7.31(4H、d、 $J=4.4$  Hz)、7.20-7.21(1H、m)、4.84(1H、t、 $J=7.2$  Hz)、3.30(2H、q、 $J=7.4$  Hz)、1.38(3H、d、 $J=7.0$  Hz)、1.23(3H、t、 $J=7.4$  Hz)。

**【0494】**

適切なスルホニルクロライドを用い、実施例50について記載のものと同様の手順に従って、図式4に従って実施例51から56(表4)を製造した。実施例51から56の化合物をトリフルオロ酢酸塩として得た。

【表 5】

表 4

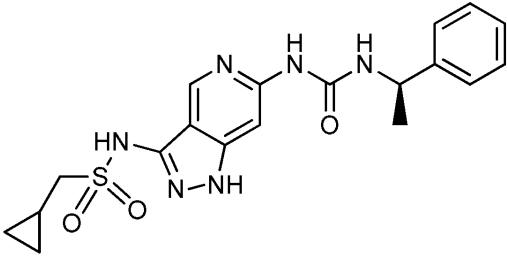
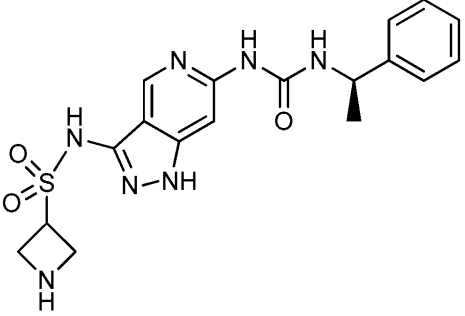
実施例	構造	IUPAC名	精密質量[M+H] <sup>+</sup>
5 1		N-[6-({[(1R)-1-フェニルエチル]カルバモイル}-アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]メタンスルホンアミド	計算値 375, 実測値 375
5 2		N-[6-({[(1R)-1-フェニルエチル]カルバモイル}-アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]シクロプロパンスルホンアミド	計算値 401, 実測値 401
5 3		N-[6-({[(1R)-1-フェニルエチル]カルバモイル}-アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]シクロブタンスルホンアミド	計算値 415, 実測値 415
5 4		2-メトキシ-N-[6-({[(1R)-1-フェニルエチル]カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]エタンスルホンアミド	計算値 419, 実測値 419

10

20

30

40

		ド	
55		1-シクロプロピル-N-[6-({[(1R)-1-フェニルエチル]-カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]メタンスルホンアミド	計算値 415, 実測値 415
56		N-[6-({[(1R)-1-フェニルエチル]-カルバモイルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]アゼチジン-3-スルホンアミド	計算値 416, 実測値 416

10

20

## 【0495】

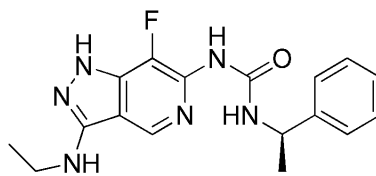
実施例57から58を、図式5に従って製造した。

## 【0496】

実施例57

30

## 【化100】

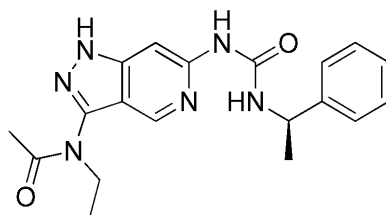


## 【0497】

(R)-1-(3-(エチルアミノ)-7-フルオロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素

40

## 【化101】



## 【0498】

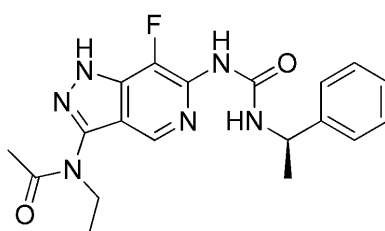
段階1: (R)-N-エチル-N-(6-(3-(1-フェニルエチル)ウレイド)-

50

1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - イル ) アセトアミド

( R ) - 1 - ( 3 - ( エチルアミノ ) - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 6 - イル ) - 3 - ( 1 - フェニルエチル ) 尿素 ( 実施例 2、段階 2 ; 680 mg、1.198 mmol ) を DCM ( 20 mL ) に溶かし、DIEA ( 0.42 mL、2.396 mmol ) を入れ、冷却して 0 とした。アセチルクロライド ( 0.095 mL、1.318 mmol ) を滴下し、反応液を昇温させて室温とし、1 時間攪拌した。反応液に TFA ( 2.3 mL、30.0 mmol ) およびトリエチルシラン ( 0.20 mL、1.198 mmol ) を入れ、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残留物を DCM ( 3 mL ) およびトリエチルアミン ( 1 mL ) で処理し、15 分間攪拌した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー ( 2% から 10% MeOH / DCM ( NH<sub>3</sub> 含有 ) ) によって精製して、( R ) - N - エチル - N - ( 6 - ( 3 - ( 1 - フェニルエチル ) ウレイド ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - イル ) アセトアミドを得た。MS ESI : C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> [ M + 1 ]<sup>+</sup> の計算値 366、実測値 366。  
【化 102】

10



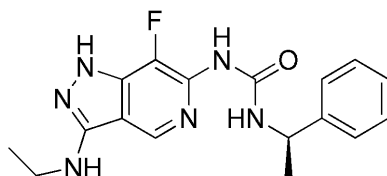
20

【 0 4 9 9 】

段階 2 : ( R ) - N - エチル - N - ( 7 - フルオロ - 6 - ( 3 - ( 1 - フェニルエチル ) ウレイド ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - イル ) アセトアミド

( R ) - N - エチル - N - ( 6 - ( 3 - ( 1 - フェニルエチル ) ウレイド ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - イル ) アセトアミド ( 154 mg、0.420 mmol ) を DMA ( 1 mL ) およびメタノール ( 1 mL ) に溶かし、粉末 Selectfluor ( 登録商標 ) ( 164 mg、0.462 mmol ) を入れ、室温で終夜攪拌した。反応液を加熱して 55 として 8 時間経過させた。得られた粗残留物を、質量分析逆相 HPLC によって精製した。純粋な化合物を含む分画を PS - HCO<sub>3</sub> カートリッジで濾過し、濾液を減圧下に濃縮して、( R ) - 1 - ( 3 - ( エチルアミノ ) - 7 - フルオロ - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 6 - イル ) - 3 - ( 1 - フェニルエチル ) 尿素を得た。MS ESI : C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub> [ M + 1 ]<sup>+</sup> の計算値 385、実測値 385。  
【化 103】

30



40

【 0 5 0 0 】

段階 3 : ( R ) - 1 - ( 3 - ( エチルアミノ ) - 7 - フルオロ - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 6 - イル ) - 3 - ( 1 - フェニルエチル ) 尿素

( R ) - N - エチル - N - ( 7 - フルオロ - 6 - ( 3 - ( 1 - フェニルエチル ) ウレイド ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - イル ) アセトアミド ( 27 mg、0.070 mmol ) を THF ( 3 mL ) に溶かし、HCl ( 300 μL、3.65 mmol ) を入れ、加熱して 60 として 4 時間経過させた。溶媒を減圧下に除去し、残留物を DMF に取り、質量分析逆相 HPLC によって精製した。純粋な化合物を含む分画を PS - HCO<sub>3</sub> カートリッジで濾過し、濾液を減圧下に濃縮して、( R ) - 1 - ( 3 - ( エチ

50

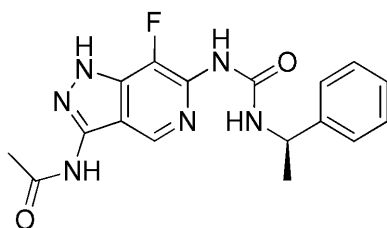
ルアミノ) - 7 - フルオロ - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 6 - イル) - 3 - ( 1 - フェニルエチル) 尿素を得た。MS ESI :  $C_{17}H_{19}FN_6O [M+1]^+$  の計算値 343、実測値 343。 $^1H$  NMR (500 MHz、DMSO- $d_6$ ) 12.15 (s、1H)、8.67 (s、1H)、8.90 (br s、1H)、8.49 (s、1H)、7.39 - 7.27 (m、4H)、7.26 - 7.18 (m、1H)、4.90 (t、 $J = 7.2$  Hz、1H)、3.25 (m、2H)、1.42 (d、 $J = 6.9$  Hz、3H)、1.20 (t、 $J = 7.2$  Hz、3H)。

【0501】

実施例 58

【化104】

10



【0502】

(R) - N - ( 7 - フルオロ - 6 - ( 3 - ( 1 - フェニルエチル) ウレイド) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - イル) アセトアミド

20

(R) - N - ( 6 - ( 3 - ( 1 - フェニルエチル) ウレイド) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - イル) アセトアミド (実施例 47 ; 75 mg、0.222 mmol) を DMA (0.5 mL) およびメタノール (0.5 mL) に溶かし、粉末 Selectfluor (登録商標) (86 mg、0.244 mmol) を入れ、室温で終夜攪拌した。反応液を加熱して 65 として 2 時間経過させた。得られた粗残留物を、質量分析逆相 HPLC によって精製した。純粋な化合物を含む分画を PS - HCO<sub>3</sub> カートリッジで濾過し、濾液を減圧下に濃縮して、(R) - N - ( 7 - フルオロ - 6 - ( 3 - ( 1 - フェニルエチル) ウレイド) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - イル) アセトアミドを得た。MS ESI :  $C_{17}H_{17}FN_6O_2 [M+1]^+$  の計算値 357、実測値 357。 $^1H$  NMR (500 MHz、DMSO- $d_6$ ) 13.83 (s、1H) 11.15 (s、1H)、10.79 (s、1H)、9.86 (s、1H)、8.28 (d、 $J = 7.3$ 、1H) 7.34 (m、4H)、7.34 (m、1H)、4.88 (m、1H)、2.20 (s、3H)、1.43 (d、 $J = 6.9$ 、3H)。

30

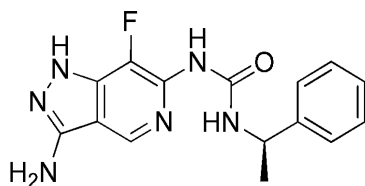
【0503】

実施例 59 を、図式 6 に従って製造した。

【0504】

実施例 59

【化105】



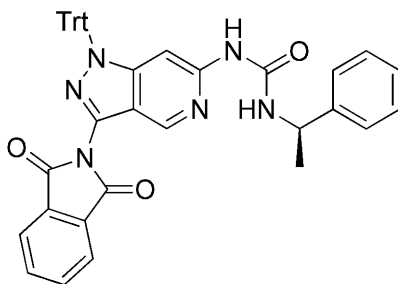
40

【0505】

(R) - 1 - ( 3 - アミノ - 7 - フルオロ - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 6 - イル) - 3 - ( 1 - フェニルエチル) 尿素



## 【化106】



## 【0506】

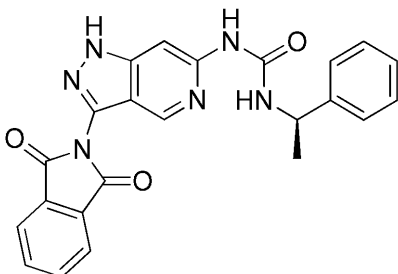
10

段階1：(R)-1-(3-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素

(R)-1-(3-アミノ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素(実施例47、段階1; 503mg、0.934mmol)およびイソベンゾフラン-1,3-ジオン(159mg、1.074mmol)を1.5mLマイクロ波バイアルに加え、ジオキサン(4mL)を入れ、加熱して110℃として4.5時間経過させた。溶媒を減圧下に濃縮し、残留物を、フラッシュクロマトグラフィー(2%から10%EtOAc/DCM)によって精製して、(R)-1-(3-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-1-トリチル-1H-ピラ

20

## 【化107】



30

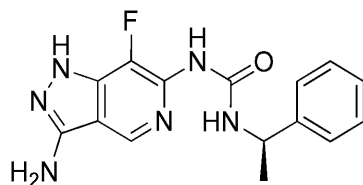
## 【0507】

段階2：(R)-1-(3-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素

(R)-1-(3-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素(229mg、0.342mmol)をDCM(2mL)に溶かし、TFA(660μL、8.56mmol)およびトリエチルシラン(54.7μL、0.342mmol)を入れ、室温で30分間攪拌した。溶媒を減圧下に濃縮し、残留物をトリエチルアミン(1mL)で処理した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製(10%から100%EtOAc/DCM)によって、(R)-1-(3-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素を得た。MS ESI: C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>[M+1]<sup>+</sup>の計算値427、実測値427。

40

## 【化108】



## 【0508】

段階3：(R)-1-(3-アミノ-7-フルオロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素

10

(R)-1-(3-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素(114mg、0.267mmol)をDMA(1mL)およびメタノール(1mL)に溶かし、粉末Selectfluor(登録商標)(108mg、0.305mmol)を入れ、室温で20時間攪拌した。溶媒を減圧下に濃縮し、残留物を、フラッシュクロマトグラフィー(3%から15%MeOH/DCM)によって精製した。得られた粗混合物をEtOH(3mL)に溶かし、ヒドラジン水和物(0.130mL、2.67mmol)を入れ、加熱して85℃として30分間経過させた。溶媒を減圧下に濃縮し、残留物を質量分析逆相HPLCによって精製し、次にフラッシュクロマトグラフィー(2%から10%MeOH/DCM)による精製を行って、(R)-1-(3-アミノ-7-フルオロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素を得た。MS ESI:  $C_{15}H_{15}FN_6O[M+1]^+$  の計算値315、実測値315。 $^1H$  NMR(500MHz, DMSO- $d_6$ ) 8.55(s, 1H)、7.42-7.34(m, 4H)、7.27(m, 1H) 5.07(q,  $J=6.7$ Hz, 1H)、1.58(d,  $J=7.0$ Hz, 4H)。

20

## 【0509】

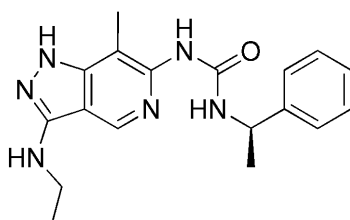
実施例60を、図式7に従って製造した。

## 【0510】

実施例60

## 【化109】

30

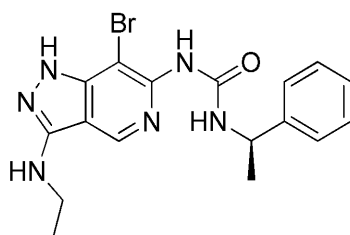


## 【0511】

(R)-1-(3-(エチルアミノ)-7-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素

40

## 【化110】



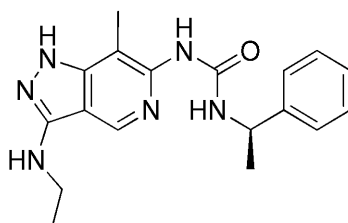
## 【0512】

段階1：(R)-1-(7-ブロモ-3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]

50

- c ]ピリジン - 6 - イル) - 3 - (1 - フェニルエチル) 尿素  
 (R) - 1 - (3 - (エチルアミノ) - 1H - ピラゾロ[4, 3 - c]ピリジン - 6 - イル) - 3 - (1 - フェニルエチル) 尿素 (実施例 2 ; 316 mg、0.974 mmol) をアセトニトリル (10 mL) および DMF (2 mL) に溶かし、NBS (225 mg、1.266 mmol) を加えた。反応液を室温で終夜撹拌した。溶媒を減圧下に濃縮し、残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (2% から 10% MeOH / DCM) によって精製して、(R) - 1 - (7 - ブロモ - 3 - (エチルアミノ) - 1H - ピラゾロ[4, 3 - c]ピリジン - 6 - イル) - 3 - (1 - フェニルエチル) 尿素を得た。MS ESI :  $C_{17}H_{19}BrN_6O [M+1]^+$  の計算値 403、実測値 403。  
 【化 111】

10



## 【0513】

段階 2 : (R) - 1 - (3 - (エチルアミノ) - 7 - メチル - 1H - ピラゾロ[4, 3 - c]ピリジン - 6 - イル) - 3 - (1 - フェニルエチル) 尿素

20

乾燥機で乾燥した 5 mL マイクロ波バイアルに (R) - 1 - (7 - ブロモ - 3 - (エチルアミノ) - 1H - ピラゾロ[4, 3 - c]ピリジン - 6 - イル) - 3 - (1 - フェニルエチル) 尿素 (100 mg、0.198 mmol)、PdOAc<sub>2</sub> (8.5 mg、0.038 mmol) および PCy<sub>3</sub> - BF<sub>4</sub>H (30 mg、0.08 mmol) を入れた。反応混合物を N<sub>2</sub> 下に密閉し、ジオキサン (1.0 mL) および NMP (0.25 mL) を入れ、次にジメチル亜鉛 (1.653 mL、1.984 mmol、1.2 M トルエン中溶液) を滴下した。反応液を加熱して 100 とし、17 時間撹拌した。ガス発生が停止するまで TFA で反応停止し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液に投入した。水層を EtOAc で抽出した (3 回)。合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (0% から 20% MeOH / DCM) によって精製し、次に質量分析逆相 HPLC による精製を行った。純粋な化合物を含む分画を PS - HCO<sub>3</sub> カートリッジで濾過し、濾液を減圧下に濃縮して、(R) - 1 - (3 - (エチルアミノ) - 7 - メチル - 1H - ピラゾロ[4, 3 - c]ピリジン - 6 - イル) - 3 - (1 - フェニルエチル) 尿素を得た。MS ESI :  $C_{18}H_{22}N_6O [M+1]^+$  の計算値 339、実測値 339。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz、DMSO - d<sub>6</sub>) 8.55 (s、1H)、7.42 - 7.19 (m、5H)、5.01 (q、J = 6.9 Hz、1H)、3.36 (m、2H)、2.29 (s、3H)、1.53 (d、J = 7.0 Hz、3H)、1.30 (t、J = 7.2 Hz、3H)。

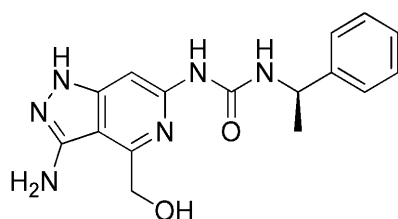
30

## 【0514】

実施例 68

40

## 【化 112】

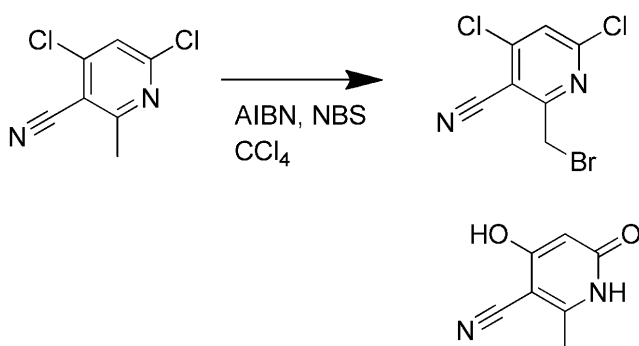
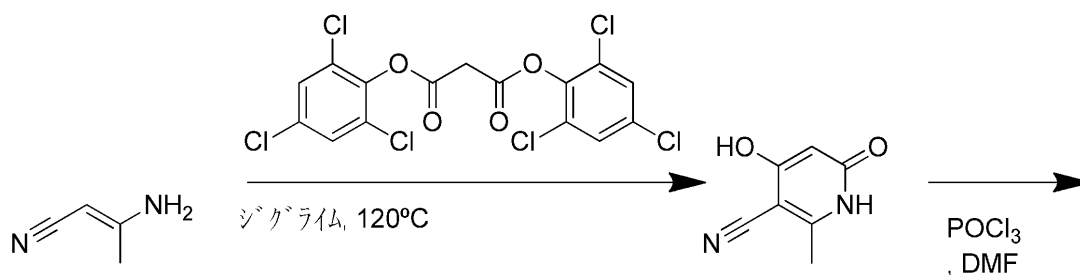


## 【0515】

(R) - 1 - (3 - アミノ - 4 - (ヒドロキシメチル) - 1H - ピラゾロ[4, 3 - c]ピリジン - 6 - イル) - 3 - (1 - フェニルエチル) 尿素

50

## 【化 1 1 3】



10

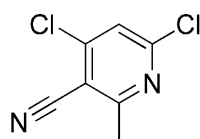
## 【0 5 1 6】

4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル

( E ) - 3 - アミノブタ - 2 - エンニトリル ( 9 . 7 g 、 1 1 8 m m o l ) およびマロン酸ビス ( 2 , 4 , 6 - トリクロロフェニル ) ( 5 8 . 4 g 、 1 2 6 m m o l ) のジグライム ( 1 2 0 m L ) 中混合物を加熱して 1 2 0 として、2 . 5 時間経過させた。混合物を冷却して室温とし、E t <sub>2</sub> O に投入し、濾過して、沈澱を回収した。沈澱を E t <sub>2</sub> O で洗浄して、4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリルを得た。MS ESI : C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [ M + H ] <sup>+</sup> の計算値 1 5 1 、実測値 1 5 1 。

20

## 【化 1 1 4】



30

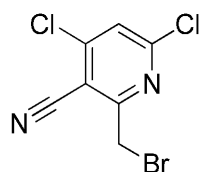
## 【0 5 1 7】

4 , 6 - ジクロロ - 2 - メチルニコチノニトリル

4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル ( 1 0 . 3 6 g 、 6 9 . 0 m m o l ) の DMF ( 2 1 . 4 m L 、 2 7 6 m m o l ) 中混合物に、P O C l <sub>3</sub> ( 2 5 . 7 m L 、 2 7 6 m m o l ) をゆっくり加え、加熱して 9 0 として 1 7 時間経過させた。混合物を注意深く 6 N K O H および M e C N の 1 : 1 混合物 2 0 0 m L に投入し、フラスコを M e C N で洗い、6 N K O H および飽和 N a H C O <sub>3</sub> 水溶液で注意深くさらに塩基性とし、E t <sub>2</sub> O で抽出した ( 2 回 ) 。有機層をブラインで洗浄し、M g S O <sub>4</sub> で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー ( 0 % から 3 0 % E t O A c / H e x ) によって精製して、4 , 6 - ジクロロ - 2 - メチルニコチノニトリルを得た。

40

## 【化 1 1 5】



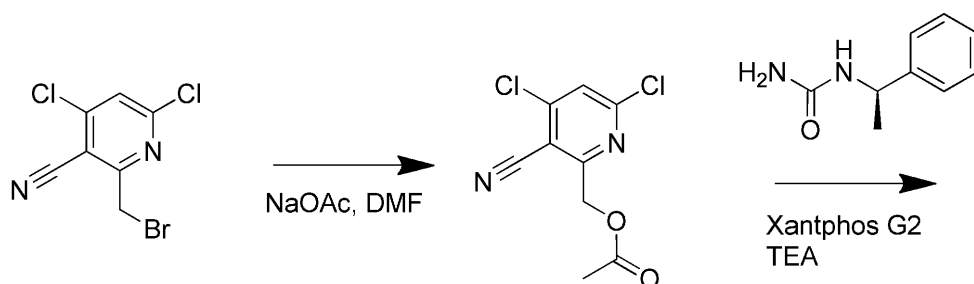
## 【0 5 1 8】

2 - (プロモメチル) - 4 , 6 - ジクロロニコチノニトリル

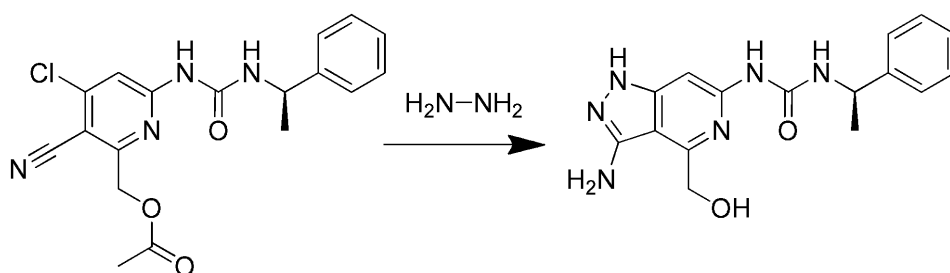
4 , 6 - ジクロロ - 2 - メチルニコチノニトリル ( 2 . 1 5 g 、 1 1 . 5 0 m m o l ) の  $CCl_4$  ( 4 5 m L ) 中溶液に A I B N ( 1 . 9 3 g 、 1 1 . 7 5 m m o l ) および N B S ( 4 . 3 7 g 、 2 4 . 5 5 m m o l ) を入れ、密閉し、加熱して 7 5 °C として 1 6 時間経過させた。混合物を  $SiO_2$  上に直接投入し、フラッシュクロマトグラフィー ( 5 % から 1 5 %  $Et_2O$  / ヘキサン ) によって精製して、2 - (プロモメチル) - 4 , 6 - ジクロロニコチノニトリルを得た。MS ESI :  $C_7H_4BrCl_2N_2 [M+H]^+$  の計算値 2 6 5 、実測値 2 6 5 。

10

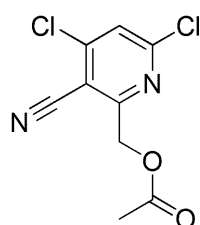
## 【化 1 1 6】



20



30



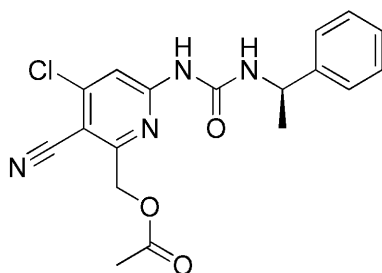
## 【0 5 1 9】

酢酸 4 , 6 - ジクロロ - 3 - シアノピリジン - 2 - イル) メチル

2 - (プロモメチル) - 4 , 6 - ジクロロニコチノニトリル ( 3 5 4 . 8 m g 、 1 . 3 3 4 m m o l ) の DMF ( 7 m L ) 中溶液に、酢酸ナトリウム ( 1 9 8 m g 、 2 . 4 1 4 m m o l ) を入れ、室温で 2 時間攪拌した。水で反応停止し、 $Et_2O$  で 2 回抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 $MgSO_4$  で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、酢酸 ( 4 , 6 - ジクロロ - 3 - シアノピリジン - 2 - イル) メチルを得た。MS ESI :  $C_9H_7Cl_2N_2O_2 [M+H]^+$  の計算値 2 4 5 、実測値 2 4 5 。

40

## 【化 1 1 7】



## 【0520】

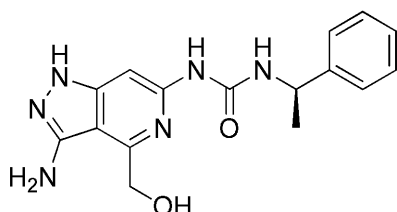
10

酢酸 (R) - (4 - クロロ - 3 - シアノ - 6 - (3 - (1 - フェニルエチル)ウレイド)ピリジン - 2 - イル)メチル

酢酸 (4, 6 - ジクロロ - 3 - シアノピリジン - 2 - イル)メチル (366.3 mg、1.495 mmol)、(R) - 1 - (1 - フェニルエチル)尿素 (443 mg、2.70 mmol) および Xantphos G2 プレ触媒 (130 mg、0.146 mmol) の THF (2 mL) 中混合物を密閉し、アルゴンを吹き込み、トリエチルアミン (0.73 mL、5.24 mmol) を入れ、加熱して 50 ℃ として 17 時間経過させた。混合物をセライトで濾過し、EtOAc で溶離を行い、減圧下に濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (25% から 100% Et<sub>2</sub>O / ヘキサン) によって精製して、酢酸 (R) - (4 - クロロ - 3 - シアノ - 6 - (3 - (1 - フェニルエチル)ウレイド)ピリジン - 2 - イル)メチルを得た。MS ESI: C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> の計算値 373、実測値 373。

20

## 【化 1 1 8】



## 【0521】

30

(R) - 1 - (3 - アミノ - 4 - (ヒドロキシメチル) - 1H - ピラゾロ [4, 3 - c]ピリジン - 6 - イル) - 3 - (1 - フェニルエチル)尿素

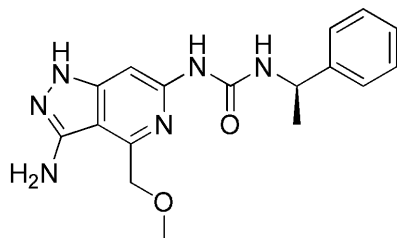
酢酸 (R) - (4 - クロロ - 3 - シアノ - 6 - (3 - (1 - フェニルエチル)ウレイド)ピリジン - 2 - イル)メチル (59.1 mg、0.159 mmol) のエタノール (2 mL) 中溶液にヒドラジン・H<sub>2</sub>O (46 μL、0.948 mmol) を入れ、密閉し、加熱して 100 ℃ として 14.5 時間経過させた。混合物を減圧下に濃縮し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー (0% から 20% MeOH / DCM、次に 0% から 20% MeOH / EtOAc) によって精製して、(R) - 1 - (3 - アミノ - 4 - (ヒドロキシメチル) - 1H - ピラゾロ [4, 3 - c]ピリジン - 6 - イル) - 3 - (1 - フェニルエチル)尿素を得た。MS ESI: C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> の計算値 327、実測値 327。<sup>1</sup>H NMR (ppm, 500 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 11.51 (s, 1H)、8.91 (s, 1H)、7.33 (m, 5H)、7.22 (m, 1H)、6.00 (t, J = 5.6 Hz, 1H)、5.60 (s, 2H)、4.84 (m, 1H)、4.67 (d, J = 5.6, 2H)、1.39 (d, J = 7.1 Hz, 3H)。

40

## 【0522】

実施例 69

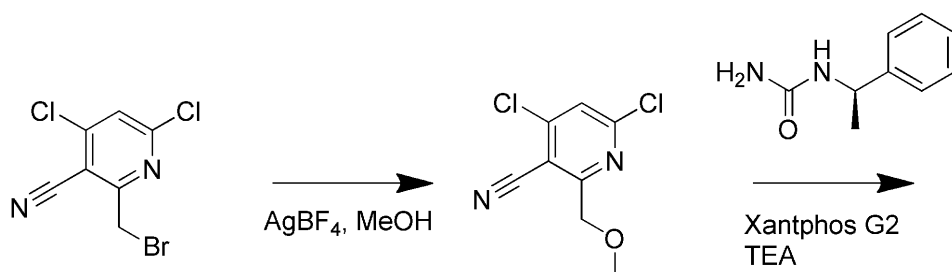
## 【化119】



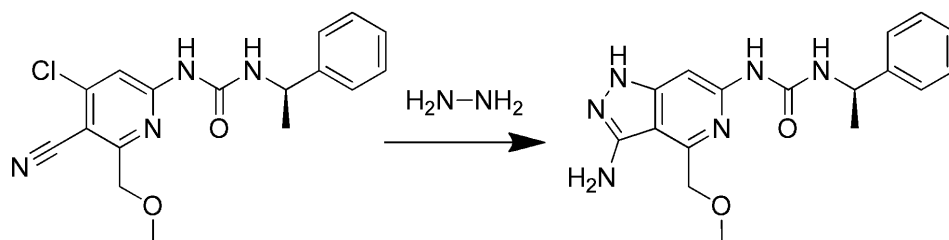
## 【0523】

(R)-1-(3-アミノ-4-(メトキシメチル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素 10

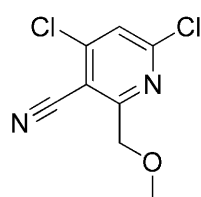
## 【化120】



20



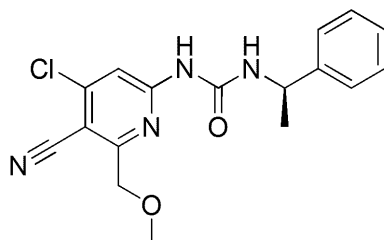
30



## 【0524】

4,6-ジクロロ-2-(メトキシメチル)ニコチノニトリル  
2-(プロモメチル)-4,6-ジクロロニコチノニトリル(378.9mg、1.425mmol)のMeOH(5.0mL)中溶液にテトラフルオロホウ酸銀(I)(360mg、1.849mmol)を入れ、50℃で17時間攪拌した。LCMSによって、  
所望の質量への変換が示された。混合物を減圧下に濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(15%から60%Et<sub>2</sub>O/ヘキサン)によって精製して、4,6-ジクロロ-2-(メトキシメチル)ニコチノニトリルを得た。MS ESI: C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O[M+H]<sup>+</sup>の計算値217、実測値217。 40

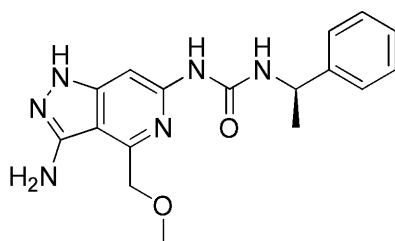
## 【化121】



## 【0525】

(R)-1-(4-クロロ-5-シアノ-6-(メトキシメチル)ピリジン-2-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素 10  
 4,6-ジクロロ-2-(メトキシメチル)ニコチノニトリル(75.7mg、0.349mmol)、(R)-1-(1-フェニルエチル)尿素(77mg、0.469mmol)およびXantphos G2(39mg、0.044mmol)のTHF(2mL)中混合物を密閉し、アルゴンを吹き込み、トリエチルアミン(0.17mL、1.220mmol)を入れ、加熱して50℃として17時間経過させた。混合物を冷却し、セライトで濾過し、EtOAcで溶離を行ってから、それを減圧下に濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(25%から100%Et<sub>2</sub>O/ヘキサン)によって精製して、(R)-1-(4-クロロ-5-シアノ-6-(メトキシメチル)ピリジン-2-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素を得た。MS ESI: C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値345、実測値345。 20

## 【化122】



## 【0526】

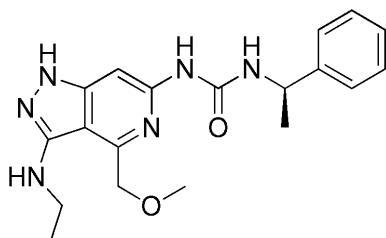
(R)-1-(3-アミノ-4-(メトキシメチル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素 30  
 密閉バイアル中、(R)-1-(4-クロロ-5-シアノ-6-(メトキシメチル)ピリジン-2-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素(151.4mg、0.439mmol)およびヒドラジン水和物(75μL、1.546mmol)のEtOH(4mL)中溶液を加熱して100℃として18時間経過させた。混合物を減圧下に濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(0%から20%MeOH/EtOAc)によって精製して、(R)-1-(3-アミノ-4-(メトキシメチル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素を得た。MS ESI: C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値341、実測値341。<sup>1</sup>H NMR(ppm、500MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 11.60(s、1H)、8.97(s、1H)、7.33(m、4H)、7.22(m、1H)、7.14(s、1H)、5.35(s、2H)、4.85(t、J=7.1、1H)、4.65(m、2H)、3.31(s、3H、H<sub>2</sub>Oピークと重複)、3.15(d、J=5.1Hz、1H)、1.39(d、J=7.1Hz、1H)。 40

## 【0527】

実施例71



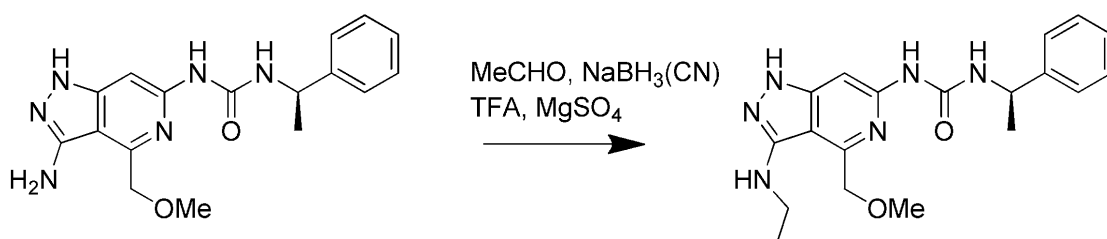
## 【化123】



## 【0528】

(R)-1-(3-(エチルアミノ)-4-(メトキシメチル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素 10

## 【化124】



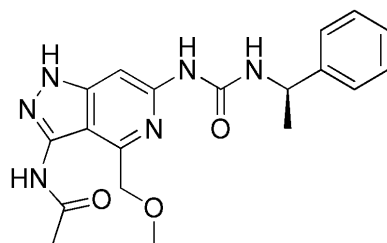
## 【0529】

(R)-1-(3-アミノ-4-(メトキシメチル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素 (34.8 mg、0.102 mmol) のクロロホルム (0.6 mL) および MeOH (0.3 mL) 中溶液に MgSO<sub>4</sub> (45 mg、0.374 mmol)、TFA (24 μL、0.312 mmol) および アセトアルデヒド (0.02 mL、0.354 mmol) を入れた。混合物を室温で1時間攪拌し、水素化シアノホウ素ナトリウム (22 mg、0.350 mmol) を入れてから、それを室温で1.5時間攪拌した。混合物を濾過して不溶物を除去し、MeOHおよびDCMで洗い、減圧下に濃縮した。残留物を、質量分析逆相HPLCによって精製して、(R)-1-(3-(エチルアミノ)-4-(メトキシメチル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素を得た。MS ES 20  
I: C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> の計算値369、実測値369。<sup>1</sup>H NMR (ppm、500 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 11.64 (s、1H)、8.96 (s、1H)、7.33 (m、4H)、7.23 (m、1H)、7.15 (s、1H)、5.56 (t、J = 6.5 Hz、1H)、4.85 (t、J = 7.3 Hz)、4.63 (m、2H)、3.32 (s、3H、H<sub>2</sub>Oピーク) と重複、3.22 (m、2H)、1.39 (d、6.8 Hz、3H)、1.20 (t、J = 4.9 Hz、3H)。

## 【0530】

実施例72

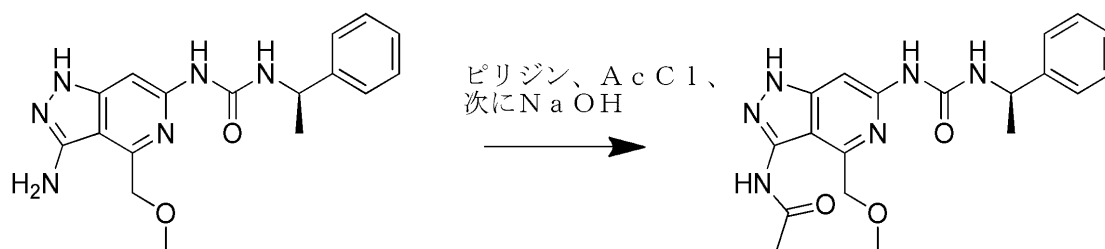
## 【化125】



## 【0531】

(R)-N-(4-(メトキシメチル)-6-(3-(1-フェニルエチル)ウレイド)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)アセトアミド 40

## 【化126】



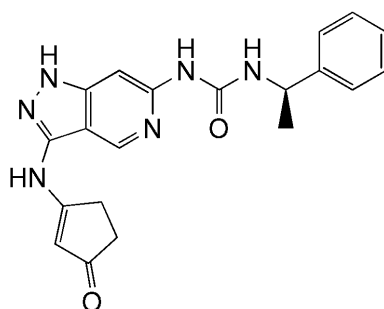
## 【0532】

(R)-1-(3-アミノ-4-(メトキシメチル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素(30 mg、0.088 mmol)のTHF(1 mL)中溶液にピリジン(72  $\mu$ L、0.890 mmol)およびAcCl(62  $\mu$ L、0.872 mmol)を入れた。混合物を室温で17時間攪拌してから、1N NaOH(1.2 mL、1.200 mmol)を加え、室温で2時間攪拌し、加熱して50℃として1時間経過させた。飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液で反応停止し、EtOAcで抽出した。混合物を飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液、次にブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(0%から20% MeOH/DCM)によって精製して、(R)-N-(4-(メトキシメチル)-6-(3-(1-フェニルエチル)ウレイド)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)アセトアミドを得た。MS ESI: C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値383、実測値383。<sup>1</sup>H NMR(ppm, 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.81(s, 1H)、10.01(s, 1H)、9.13(s, 1H)、7.33(m, 5H)、7.22(m, 1H)、4.89(t, J=6.8 Hz)、4.59(s, 2H)、3.28(s, 3H)、2.06(s, 3H)、1.39(d, 5.1 Hz)。

## 【0533】

実施例73

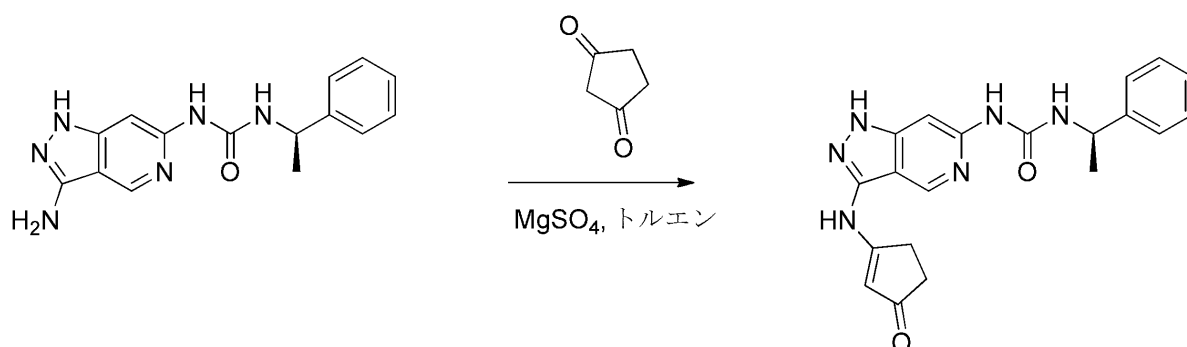
## 【化127】



## 【0534】

(R)-1-(3-(3-オキソシクロペンタ-1-エン-1-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素

## 【化128】



## 【0535】

10

20

30

40

50

密閉 5 mL マイクロ波バイアル中、(R)-1-(3-アミノ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素(52.9 mg、0.179 mmol)、シクロペンタン-1,3-ジオン(34.1 mg、0.348 mmol)および  $MgSO_4$  (167.7 mg、1.393 mmol) のトルエン(2 mL)中混合物を加熱して 150 °C として 1 時間経過させた。LCMS は、生成物の形成を示している。混合物をシリカゲル上に直接投入し、フラッシュクロマトグラフィー(Biotage SNAP 10 g、0% から 20% MeOH/DCM)によって精製して、(R)-1-(3-(3-オキソシクロペンタ-1-エン-1-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素(3.11 mg、8.26  $\mu$ mol、収率 4.63%)を黄色固体として得た。MS ESI:  $C_{20}H_{21}N_6O_2$  [M+H]<sup>+</sup> の計算値 377、実測値 377。<sup>1</sup>H NMR (ppm、500 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 12.49 (s、1H)、10.39 (s、1H)、8.99 (s、1H)、8.87 (s、1H)、7.77 (br s、1H)、1.53 (s、1H)、7.34 (m、5H)、7.23 (s、1H)、6.11 (br s、1H)、4.86 (t、J = 6.5 Hz、1H)、3.32 (s、3H、H<sub>2</sub>Oピークと重複)、2.81 (s、2H)、2.26 (s、2H)、1.40 (d、J = 6.8 Hz、3H)。

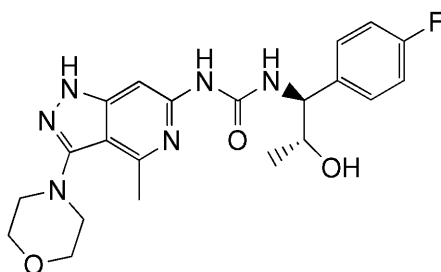
10

## 【0536】

実施例 106

## 【化129】

20

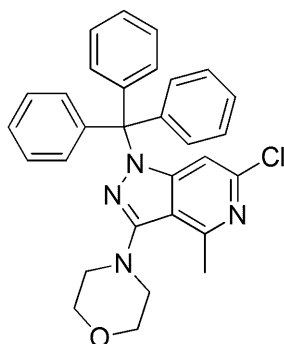


## 【0537】

1-((1S,2R)-1-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシプロピル)-3-(4-メチル-3-モルホリノ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)尿素

30

## 【化130】



40

## 【0538】

段階 1: 4-(6-クロロ-4-メチル-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)モルホリン

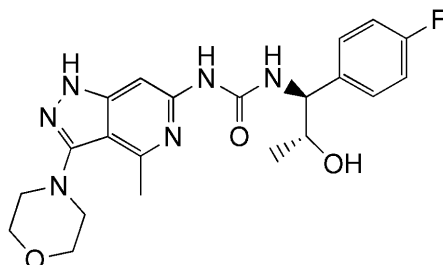
6-クロロ-3-ヨード-4-メチル-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン(中間体 1C; 2 g、3.73 mmol)、モルホリン(0.488 mL、5.60 mmol)、ナトリウム tert-ブトキシド(0.538 g、5.60 mmol)およびクロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2,6-ジ-*i*-プロポキシ-1

50

, 1 - ビフェニル) [ 2 - ( 2 - アミノエチルフェニル ) ] パラジウム ( I I )、メチル - t - ブチルエーテル付加物 ( 0 . 1 5 2 g、0 . 1 8 7 m m o l ) をジオキサン ( 1 0 m L ) に溶かし、アルゴン下に 5 分間脱気した。反応混合物をマイクロ波照射下に加熱して 6 0 °C として 3 0 分間経過させた。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和塩化アンモニウムおよびブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、シリカゲル上に負荷した。フラッシュクロマトグラフィー ( 5 % から 3 0 % E t O A c / ヘキサン ) による精製によって、4 - ( 6 - クロロ - 4 - メチル - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - イル ) モルホリンを得た。MS E S I : C <sub>30</sub> H <sub>28</sub> C l N <sub>4</sub> O [ M + H ] <sup>+</sup> の計算値 4 9 5、実測値 4 9 5。

【化 1 3 1】

10



【 0 5 3 9 】

段階 2: 1 - ( ( 1 S , 2 R ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ヒドロキシプロピル ) - 3 - ( 4 - メチル - 3 - モルホリノ - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 6 - イル ) 尿素

20

4 - ( 6 - クロロ - 4 - メチル - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - イル ) モルホリン ( 7 5 m g、0 . 1 5 2 m m o l )、1 - ( ( 1 S , 2 R ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ヒドロキシプロピル ) 尿素、( 4 8 . 2 m g、0 . 2 2 7 m m o l )、B r e t t P h o s パラダサイクル ( 1 2 . 1 0 m g、0 . 0 1 5 m m o l )、炭酸セシウム ( 1 2 8 m g、0 . 3 9 4 m m o l ) 2 - ( ジシクロヘキシルホスフィノ ) 3 , 6 - ジメトキシ - 2 , 4 , 6 - トリイソプロピル - 1 , 1 - ビフェニル ( 8 . 1 3 m g、0 . 0 1 5 m m o l ) をジオキサン ( 1 m L ) に溶かし、アルゴン下に 5 分間パージした。反応混合物を加熱して 9 0 °C とし、6 時間攪拌した。反応混合物をセライトで濾過し、メタノールで洗い、減圧下に濃縮した。粗残留物を T F A ( 1 m L ) に溶かし、トリエチルシラン ( 0 . 0 3 6 m L、0 . 2 2 7 m m o l ) を加えた。反応混合物を室温で 3 0 分間攪拌し、DCM で希釈し、減圧下に濃縮した。反応混合物を D M F ( 1 m L ) で希釈し、濾過し、質量分析逆相 H P L C によって精製した。純粋な化合物を含む分画を P S - H C O <sub>3</sub> カートリッジで濾過し、濾液を減圧下に濃縮して、1 - ( ( 1 S , 2 R ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ヒドロキシプロピル ) - 3 - ( 4 - メチル - 3 - モルホリノ - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 6 - イル ) 尿素を得た。MS E S I : C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> F N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> [ M + H ] <sup>+</sup> の計算値 4 2 9、実測値 4 2 9。<sup>1</sup> H N M R ( p p m、5 0 0 M H z、D M S O - d <sub>6</sub> ) 1 2 . 1 7 ( s、1 H )、9 . 1 1 ( s、1 H )、7 . 3 1 ( d d、J = 5 . 6 H z、8 . 7 H z、2 H )、7 . 1 2 ( t、J = 8 . 9 H z、2 H )、7 . 0 6 ( s、1 H )、4 . 9 1 ( s、1 H )、4 . 6 9 ( d d、J = 4 . 2 H z、8 . 5 H z、1 H )、3 . 9 0 ( s、1 H )、3 . 7 7 - 3 . 7 3 ( m、5 H )、3 . 0 8 ( d、J = 4 . 2 H z、4 H )、2 . 6 8 ( s、3 H )、0 . 9 3 ( d、J = 6 . 4 H z、3 H )。

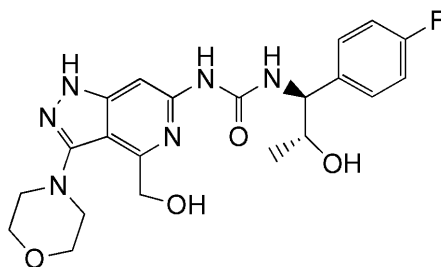
30

40

【 0 5 4 0 】

実施例 1 0 8

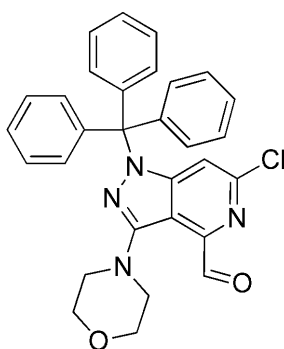
## 【化132】



## 【0541】

1 - [ ( 1 S , 2 R ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 3 - [ 4 - ( ヒドロキシメチル ) - 3 - モルホリン - 4 - イル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 6 - イル ] 尿素

## 【化133】

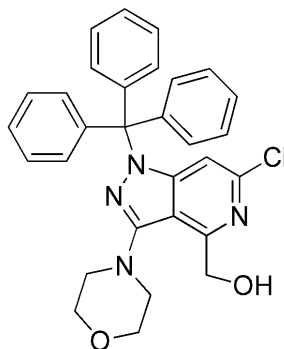


## 【0542】

段階1：6 - クロロ - 3 - モルホリノ - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 4 - カルボアルデヒド

4 - ( 6 - クロロ - 4 - メチル - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - イル ) モルホリン ( 実施例 106、段階 1 ; 450 . 9 mg、0 . 911 mmol ) をジオキサン ( 10 mL ) に溶かし、二酸化セレン ( 303 mg、2 . 73 mmol ) を加えた。反応混合物を週末にわたり還流撹拌した。反応液をセライトで濾過し、酢酸エチルで洗い、減圧下に濃縮した。残留物をDCMで希釈し、セライトで濾過した。濾液を減圧下に濃縮して、シリカゲル上に負荷した。フラッシュクロマトグラフィー ( 5% から 40% EtOAc / ヘキサン ) による精製によって、6 - クロロ - 3 - モルホリノ - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 4 - カルボアルデヒドを得た。MS ESI : C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [ M + H ]<sup>+</sup> の計算値 509、実測値 509。

## 【化134】

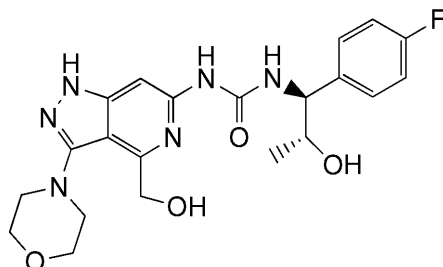


## 【0543】

段階2：( 6 - クロロ - 3 - モルホリノ - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 4 - イル ) メタノール

6 - クロロ - 3 - モルホリノ - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 4 - カルボアルデヒド ( 292 . 2 mg、0 . 574 mmol ) を DCM ( 3 mL ) およびメタノール ( 3 mL ) に溶かした。水素化ホウ素ナトリウム ( 21 . 72 mg、0 . 574 mmol ) を加え、反応混合物を室温で 15 分間攪拌した。水で反応停止し、DCM で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮し、シリカゲル上に負荷した。フラッシュクロマトグラフィー ( 5 % から 40 % EtOAc / ヘキサン ) による精製によって、( 6 - クロロ - 3 - モルホリノ - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 4 - イル ) メタノールを得た。MS ESI :  $C_{30}H_{28}ClN_4O_2$  [ M + H ] <sup>+</sup> の計算値 511、実測値 511。  
【化 135】

10



## 【0544】

段階 3: 1 - [ ( 1 S , 2 R ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 3 - [ 4 - ( ヒドロキシメチル ) - 3 - モルホリン - 4 - イル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 6 - イル ] 尿素

20

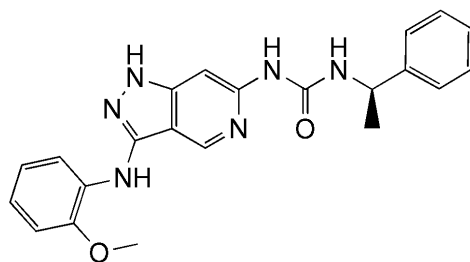
1 - ( ( 1 S , 2 R ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ヒドロキシプロピル ) - 3 - ( 4 - メチル - 3 - モルホリノ - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 6 - イル ) 尿素 ( 実施例 106、段階 2 ) について記載のものと同じ手順を用いて、1 - [ ( 1 S , 2 R ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 3 - [ 4 - ( ヒドロキシメチル ) - 3 - モルホリン - 4 - イル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 6 - イル ] 尿素を製造した。MS ESI :  $C_{21}H_{25}FN_6O_4$  [ M + H ] <sup>+</sup> の計算値 445、実測値 445。<sup>1</sup>H NMR ( ppm、500 MHz、DMSO - d<sub>6</sub> ) 12 . 30 ( s、1 H )、9 . 20 ( s、1 H )、7 . 34 ( dd、J = 5 . 6 Hz、8 . 7 Hz、2 H )、7 . 18 ( s、1 H )、7 . 11 ( t、J = 8 . 9 Hz、2 H )、5 . 27 ( s、1 H )、4 . 91 ( s、1 H )、4 . 80 ( s、2 H )、4 . 68 ( dd、J = 4 . 7 Hz、8 . 5 Hz、1 H )、3 . 89 ( s、1 H )、3 . 79 - 3 . 73 ( m、5 H )、3 . 12 ( d、J = 4 . 4 Hz、4 H )、0 . 95 ( d、J = 6 . 4 Hz、3 H )。

30

## 【0545】

実施例 121

## 【化 136】

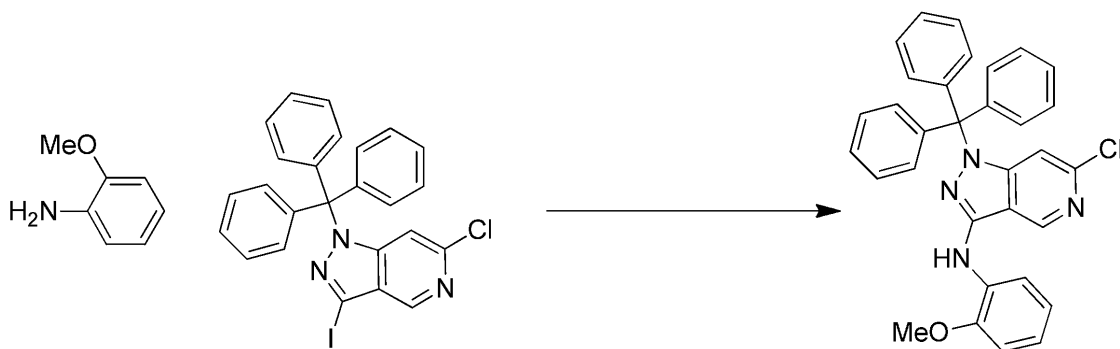


40

## 【0546】

1 - { 3 - [ ( 2 - メトキシフェニル ) アミノ ] - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 6 - イル } - 3 - [ ( 1 R ) - 1 - フェニルエチル ] 尿素

## 【化 1 3 7】



10

## 【0 5 4 7】

段階 1 : 6 - クロロ - N - ( 2 - メトキシフェニル ) - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - アミン  
 2 - メトキシアニリン ( 0 . 1 8 g )、6 - クロロ - 3 - ヨード - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン ( 0 . 5 0 g )、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  ( 0 . 9 4 g ) および ( 2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2 , 4 , 6 - トリイソプロピル - 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 ) クロライド ( 0 . 0 7 1 g ) のトルエン ( 6 mL ) 中混合物の脱気および窒素再充填を行い ( 3 回 )、それを 8 0 ° で終夜加熱した。反応液を冷却し、酢酸エチル ( 1 5 mL ) および水 ( 1 0 mL ) で希釈した。混合物をセライトで濾過し、濾液を分離し、有機層をブライン ( 1 0 mL ) で洗浄し、脱水し (  $\text{MgSO}_4$  )、濾過し、溶媒を減圧下に留去した。残留物を、 $\text{EtOAc}$  / イソヘキサン = 2 5 % で溶離を行うシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、6 - クロロ - N - ( 2 - メトキシフェニル ) - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - アミン ( 3 8 0 mg、収率 7 7 % ) を褐色固体として得た。

20

## 【0 5 4 8】

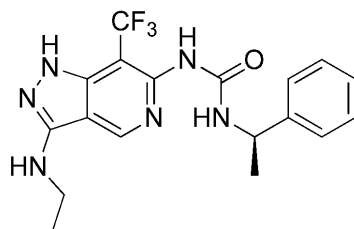
段階 2 および 3 : 実施例 1 段階 2 および 3 と同様の手順に従って、1 - { 3 - [ ( 2 - メトキシフェニル ) アミノ ] - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 6 - イル } - 3 - [ ( 1 R ) - 1 - フェニルエチル ] 尿素を、6 - クロロ - N - ( 2 - メトキシフェニル ) - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - アミンから製造した。  
 $\text{MS ESI} : \text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2 [ \text{M} + \text{H} ]^+$  の計算値 4 0 3、実測値 4 0 3。

30

## 【0 5 4 9】

実施例 1 3 5

## 【化 1 3 8】



40

## 【0 5 5 0】

( R ) - 1 - ( 3 - ( エチルアミノ ) - 7 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 6 - イル ) - 3 - ( 1 - フェニルエチル ) 尿素  
 ( R ) - 1 - ( 3 - ( エチルアミノ ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 6 - イル ) - 3 - ( 1 - フェニルエチル ) 尿素 ( 5 0 mg、0 . 1 5 4 mmol ) およびトリフルオロメタンスルフィン酸ナトリウム ( 7 2 . 2 mg、0 . 4 6 2 mmol ) を、2 . 5 : 1 : 0 . 5 の比で  $\text{DCE}$  : 水 :  $\text{DMSO}$  を含む溶媒混合物に取り、冷却して 0 ° とし、*tert* - ブチルヒドロペルオキシド ( 0 . 1 0 7 mL、0 . 7 7 1 mmol ) を加え

50

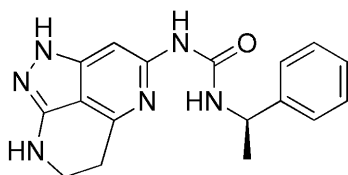
、反応液を徐々に昇温させて室温とした。36時間の期間でさらに2回tert-ブチルヒドロペルオキシドを等濃度で加えた後、反応液をDCMと重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物のフラッシュカラム(0%から15%MeOH-DCM)による精製によって、(R)-1-(3-(エチルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素を得た。MS ESI[M+H]<sup>+</sup>計算値393、実測値393。<sup>1</sup>H NMR(ppm, 500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.60(s, 1H)、7.40-7.30(m, 4H)、7.20(m, 1H)、7.10(s, 1H)、4.97(m, 1H)、3.29、(m, 2H)、1.38(d, J=6.5Hz, 3H)、1.25(t, J=7.0Hz, 3H)。

10

【0551】

実施例136

【化139】

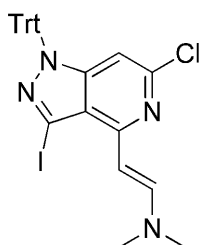


【0552】

(R)-1-(1-フェニルエチル)-3-(1,3,4,5-テトラヒドロピラゾロ[3,4,5-de][1,6]ナフチリジン-7-イル)尿素

20

【化140】



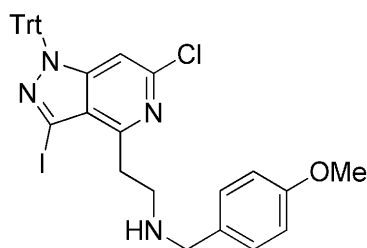
30

【0553】

段階1：(E)-2-(6-クロロ-3-ヨード-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-イル)-N,N-ジメチルエテンアミン  
6-クロロ-3-ヨード-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン(中間体1C、2g、3.73mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド-ジメチルアセタール(DMF-DMA)(4.45g、37.3mmol)を125で12時間攪拌した。反応を濃縮し、過剰のDMF-DMAをトルエンと共沸させた。シクロペンチルメチルエーテルでの磨砕によって、(E)-2-(6-クロロ-3-ヨード-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-イル)-N,N-ジメチルエテンアミンを得た。MS ESI:C<sub>29</sub>H<sub>24</sub>ClIN<sub>4</sub>[M+H]<sup>+</sup>の計算値591、実測値591。

40

【化141】



【0554】

段階2：2-(6-クロロ-3-ヨード-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c

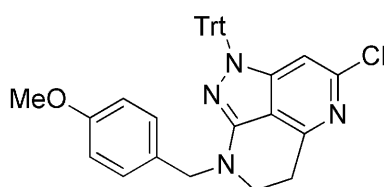
50



]ピリジン-4-イル)-N-(4-メトキシベンジル)エタンアミン

(E)-2-(6-クロロ-3-ヨード-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-イル)-N,N-ジメチルエタンアミン(2.2g、3.73mmol)およびベンジルアミン(1.02g、7.46mmol)を3:1:1 DCE:AcOH:EtOH溶液(10mL)中にて85℃で3時間撹拌した。溶媒を減圧によって除去し、残留物をDCE(15mL)に取り、水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム(3.16g、14.9mmol)、酢酸(0.9g、14.9mmol)を加え、室温で6時間撹拌した。反応液をDCMと重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。フラッシュカラム(0%から10%MeOH-EtOAc)による残留物の精製によって、2-(6-クロロ-3-ヨード-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-イル)-N-(4-メトキシベンジル)エタンアミンを得た。MS ESI: C<sub>34</sub>H<sub>28</sub>ClIN<sub>4</sub>[M+H]<sup>+</sup>の計算値685、実測値685。

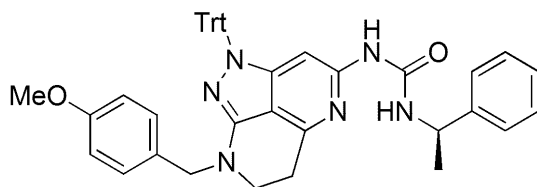
【化142】



【0555】

段階3: 7-クロロ-3-(4-メトキシベンジル)-1-トリチル-1,3,4,5-テトラヒドロピラゾロ[3,4,5-de][1,6]ナフチリジン  
2-(6-クロロ-3-ヨード-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-イル)-N-(4-メトキシベンジル)エタンアミン(268mg、0.391mmol)およびRuPhosプレ触媒(16mg、0.02mmol)を1ドラムバイアルに入れ、排気し、窒素で再充填し、1,4-ジオキサン(2mL)に取った。2M NaOtBuのTHF中溶液(0.5mL、0.978mmol)を加え、反応液を加熱して55℃として1時間経過させた。反応混合物をEtOAcで希釈し、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。フラッシュカラム(0%から25%EtOAc-ヘキサン)による残留物の精製によって、7-クロロ-3-(4-メトキシベンジル)-1-トリチル-1,3,4,5-テトラヒドロピラゾロ[3,4,5-de][1,6]ナフチリジンを得た。MS ESI: C<sub>35</sub>H<sub>29</sub>ClIN<sub>4</sub>O[M+H]<sup>+</sup>の計算値558、実測値558。

【化143】

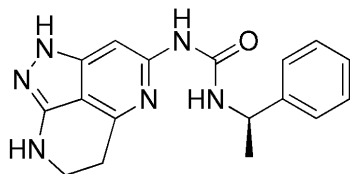


【0556】

段階4: (R)-1-(3-(4-メトキシベンジル)-1-トリチル-1,3,4,5-テトラヒドロピラゾロ[3,4,5-de][1,6]ナフチリジン-7-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素  
7-クロロ-3-(4-メトキシベンジル)-1-トリチル-1,3,4,5-テトラヒドロピラゾロ[3,4,5-de][1,6]ナフチリジン(30mg、0.054mmol)、(R)-1-(1-フェニルエチル)尿素(13.26mg、0.081mmol)、炭酸セシウム(61.4mg、0.188mmol)およびBrettPhosプレ触媒(4.8mg)を1ドラムバイアルに入れ、排気し、窒素を再充填し、1,4-

ジオキサン (0.4 mL) に取り、反応液を加熱して 100 として 1 時間経過させた。反応混合物を DCM で希釈し、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。フラッシュカラム (0% から 75% EtOAc - ヘキサン) による残留物の精製によって、(R)-1-(3-(4-メトキシベンジル)-1-トリチル-1,3,4,5-テトラヒドロピラゾロ[3,4,5-de][1,6]ナフチリジン-7-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素を得た。MS ESI: C<sub>44</sub>H<sub>40</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>[M+H]<sup>+</sup> の計算値 685、実測値 685。

【化 144】



10

【0557】

段階 5: (R)-1-(1-フェニルエチル)-3-(1,3,4,5-テトラヒドロピラゾロ[3,4,5-de][1,6]ナフチリジン-7-イル)尿素

(R)-1-(3-(4-メトキシベンジル)-1-トリチル-1,3,4,5-テトラヒドロピラゾロ[3,4,5-de][1,6]ナフチリジン-7-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素 (22 mg、0.032 mmol) を TFA (0.1 mL) に取り、室温で 30 分間攪拌した。反応液に、トリエチルシラン (21 μL、0.128 mmol) を加え、室温で 15 分間攪拌し、加熱して 80 として 30 分間経過させた。反応混合物を濃縮し、DCM に取り、重炭酸ナトリウム水溶液、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。フラッシュカラム (0% から 15% MeOH - DCM) による残留物の精製によって、(R)-1-(1-フェニルエチル)-3-(1,3,4,5-テトラヒドロピラゾロ[3,4,5-de][1,6]ナフチリジン-7-イル)尿素を得た。MS ESI: C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O[M+H]<sup>+</sup> の計算値 323、実測値 323。<sup>1</sup>H NMR (ppm, 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.98 (s, 1H)、8.45 (br s, 1H)、7.38 (m, 4H)、7.20 (m, 1H)、7.00 (s, 1H)、6.23 (s, 1H)、4.83 (m, 1H)、3.42 (dd, J = 8.0、5.0 Hz, 2H)、2.80 (dd, J = 8.0、5.0 Hz, 2H)、1.40 (d, J = 11 Hz, 3H)。

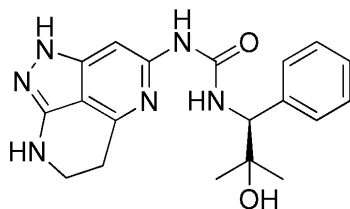
20

30

【0558】

実施例 137

【化 145】

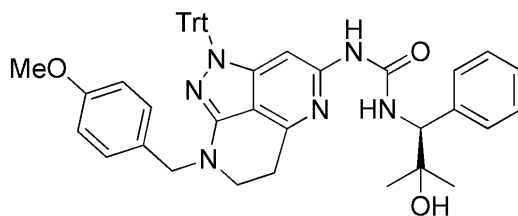


40

【0559】

(S)-1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-フェニルプロピル)-3-(1,3,4,5-テトラヒドロピラゾロ[3,4,5-de][1,6]ナフチリジン-7-イル)尿素

## 【化146】

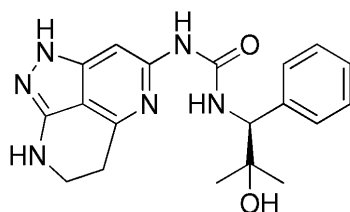


## 【0560】

段階1：(S)-1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-フェニルプロピル)-3-(3-(4-メトキシベンジル)-1-トリチル-1,3,4,5-テトラヒドロピラゾロ[3,4,5-de][1,6]ナフチリジン-7-イル)尿素

7-クロロ-3-(4-メトキシベンジル)-1-トリチル-1,3,4,5-テトラヒドロピラゾロ[3,4,5-de][1,6]ナフチリジン(40mg、0.072mmol)、(S)-1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-フェニルプロピル)尿素(22.4mg、0.108mmol)、炭酸セシウム(82mg、0.25mmol)およびBrettPhosプレ触媒(6.5mg、7.18mM)を1ドラムバイアルに入れ、排気し、窒素を再充填し、1,4-ジオキサン(0.4mL)に取り、反応液を加熱して100℃として30分間経過させた。反応混合物をDCMで希釈し、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。フラッシュカラム(0%から75%EtOAc-ヘキサン)による残留物の精製によって、(S)-1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-フェニルプロピル)-3-(3-(4-メトキシベンジル)-1-トリチル-1,3,4,5-テトラヒドロピラゾロ[3,4,5-de][1,6]ナフチリジン-7-イル)尿素を得た。MS ESI: C<sub>46</sub>H<sub>44</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>[M+H]<sup>+</sup>の計算値729、実測値729。

## 【化147】



## 【0561】

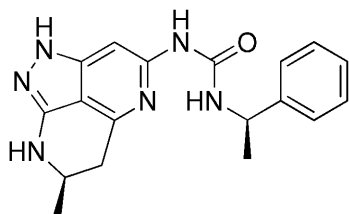
段階2：(S)-1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-フェニルプロピル)-3-(1,3,4,5-テトラヒドロピラゾロ[3,4,5-de][1,6]ナフチリジン-7-イル)尿素

(S)-1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-フェニルプロピル)-3-(3-(4-メトキシベンジル)-1-トリチル-1,3,4,5-テトラヒドロピラゾロ[3,4,5-de][1,6]ナフチリジン-7-イル)尿素(38mg、0.052mmol)をTFA(0.17mL)に取り、室温で30分間攪拌した。反応液に、トリエチルシラン(34μL、0.209mmol)を加え、室温で15分間攪拌し、加熱して80℃として30分間経過させた。反応混合物を濃縮し、DCMに取り、重炭酸ナトリウム水溶液、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。フラッシュカラム(0%から15%MeOH-DCM)による残留物の精製によって、(S)-1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-フェニルプロピル)-3-(1,3,4,5-テトラヒドロピラゾロ[3,4,5-de][1,6]ナフチリジン-7-イル)尿素を得た。MS ESI: C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>[M+H]<sup>+</sup>の計算値367、実測値367。<sup>1</sup>H NMR(ppm、500MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 9.25(br、2H)、7.28(m、4H)、7.20(m、1H)、6.90(s、1H)、4.59(d、J=14Hz、1H)、3.42(dd、J=8.0、5.0Hz、2H)、2.92(dd、J=8.0、5.0Hz、2H)、1.95(s、3H)、1.0(s、3H)。

【0562】

実施例138

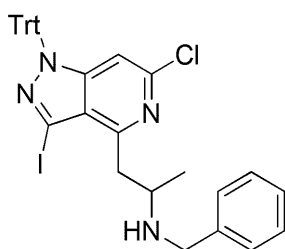
【化148】



10

【0563】

1 - ((R) - 4 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロピラゾロ [ 3, 4, 5 - d e ] [ 1, 6 ] ナフチリジン - 7 - イル) - 3 - ((R) - 1 - フェニルエチル) 尿素  
【化149】



20

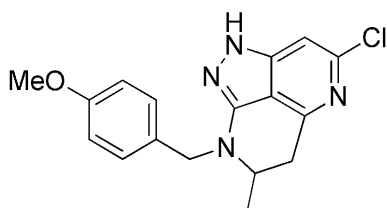
【0564】

段階1：N - ベンジル - 1 - ( 6 - クロロ - 3 - ヨード - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 4 - イル) プロパン - 2 - アミン

6 - クロロ - 3 - ヨード - トリチル - 1 H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン ( 中間体 1 C、2 g、3.73 mmol )、N, N - ジメチルアセトアミド - ジメチルアセタール ( DMA - DMA ) ( 4.97 g、37.3 mmol ) を、125 で12時間攪拌した。反応液を濃縮し、過剰の DMF - DMA をトルエンと共沸させた。得られた中間体および p - メトキシベンジルアミン ( 2.05 g、14.9 mmol ) を 3 : 1 : 1 DCE : AcOH : EtOH 溶液 ( 20 mL ) 中 85 で3時間攪拌した。溶媒を真空によって除去し、残留物を DCE ( 15 mL ) に取り、次に水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム ( 3.16 g、14.9 mmol ) および酢酸 ( 0.9 g、14.9 mmol ) を加えてから、混合物を室温で6時間攪拌した。反応混合物を DCM と重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。フラッシュカラム ( 0% から 90% - EtOAc - ヘキサン ) による残留物の精製によって、N - ベンジル - 1 - ( 6 - クロロ - 3 - ヨード - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 4 - イル) プロパン - 2 - アミンを得た。MS ESI : C<sub>35</sub>H<sub>30</sub>ClIN<sub>4</sub> [ M + H ]<sup>+</sup> の計算値 700、実測値 700。

30

【化150】



40

【0565】

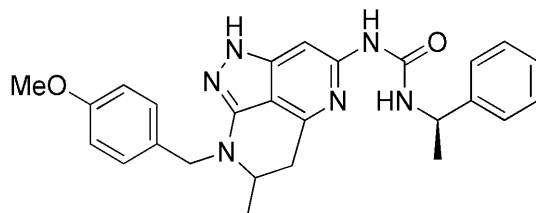
段階2：7 - クロロ - 3 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 4 - メチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロピラゾロ [ 3, 4, 5 - d e ] [ 1, 6 ] ナフチリジン

N - ベンジル - 1 - ( 6 - クロロ - 3 - ヨード - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 4 - イル) プロパン - 2 - アミン ( 670 mg、0.958 mmol )

50

) および R u P h o s プレ触媒 ( 7 0 m g 、 0 . 0 9 6 m m o l ) を 2 ドラムバイアルに入れ、排気し、窒素を再充填し、トルエン ( 4 . 8 m L ) に取った。2 M N a O t B u の T H F 中溶液 ( 1 . 2 m L 、 2 . 4 m m o l ) を加え、反応混合物を加熱して 5 5 °C として 1 2 時間経過させた。反応混合物を冷却し、E t O A c で希釈し、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。フラッシュカラム ( 0 % から 5 0 % E t O A c - ヘキサン ) による残留物の精製によって、7 - クロロ - 3 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 4 - メチル - 1 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピラゾロ [ 3 , 4 , 5 - d e ] [ 1 , 6 ] ナフチリジンを得た。M S E S I : C <sub>35</sub> H <sub>30</sub> C l I N <sub>4</sub> [ M + H ] <sup>+</sup> の計算値 5 7 2 、実測値 5 7 2 。

【化 1 5 1】



10

【 0 5 6 6 】

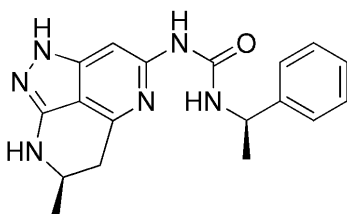
段階 3 : 1 - ( 3 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 4 - メチル - 1 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピラゾロ [ 3 , 4 , 5 - d e ] [ 1 , 6 ] ナフチリジン - 7 - イル ) - 3 - ( ( R ) - 1 - フェニルエチル ) 尿素

20

7 - クロロ - 3 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 4 - メチル - 1 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピラゾロ [ 3 , 4 , 5 - d e ] [ 1 , 6 ] ナフチリジン ( 1 5 0 m g 、 0 . 2 6 3 m m o l ) 、 ( R ) - 1 - ( 1 - フェニルエチル ) 尿素 ( 6 4 . 7 m g 、 0 . 3 9 4 m m o l ) 、 炭酸セシウム ( 2 5 7 m g 、 0 . 7 8 8 m m o l ) および B r e t t P h o s プレ触媒 ( 2 3 . 8 m g 、 0 . 0 2 6 m m o l ) を 1 ドラムバイアルに入れ、排気し、窒素を再充填し、1,4-ジオキサン ( 1 . 4 m L ) に取った。混合物を 1 0 0 °C で 1 時間加熱してから、それを D C M で希釈し、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。フラッシュカラム ( 0 % から 8 0 % E t O A c - ヘキサン ) による残留物の精製によって、1 - ( 3 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 4 - メチル - 1 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピラゾロ [ 3 , 4 , 5 - d e ] [ 1 , 6 ] ナフチリジン - 7 - イル ) - 3 - ( ( R ) - 1 - フェニルエチル ) 尿素を得た。M S E S I : C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> [ M + H ] <sup>+</sup> の計算値 6 9 9 、実測値 6 9 9 。

30

【化 1 5 2】



40

【 0 5 6 7 】

段階 4 : 1 - ( ( R ) - 4 - メチル - 1 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピラゾロ [ 3 , 4 , 5 - d e ] [ 1 , 6 ] ナフチリジン - 7 - イル ) - 3 - ( ( R ) - 1 - フェニルエチル ) 尿素

1 - ( 3 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 4 - メチル - 1 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピラゾロ [ 3 , 4 , 5 - d e ] [ 1 , 6 ] ナフチリジン - 7 - イル ) - 3 - ( ( R ) - 1 - フェニルエチル ) 尿素 ( 1 0 0 m g 、 0 . 1 4 3 m m o l ) を T F A ( 0 . 7 m L ) に取り、室温で 3 0 分間攪拌した。トリエチルシラン ( 9 1 μ L 、 0 . 5 7 2 m m o l ) を反応混合物に加え、室温で 1 5 分間攪拌し、8 0 °C で 3 0 分間加熱した。反応混合物を濃縮し、D C M に取り、重炭酸ナトリウム水溶液、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水

50

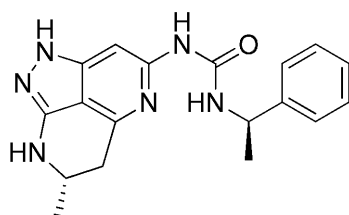
し、濃縮した。フラッシュカラム（0%から15% MeOH - DCM）による残留物の精製と、次に Chiralpak AS-HカラムによるSFC分離によって、1-（（R）-4-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロピラゾロ[3,4,5-de][1,6]ナフチリジン-7-イル）-3-（（R）-1-フェニルエチル）尿素をピーク1として得た。MS ESI:  $C_{18}H_{20}N_6O [M+H]^+$  の計算値337、実測値337。<sup>1</sup>H NMR (ppm, 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 11.29 (s, 1H)、8.90 (s, 1H)、8.40 (brs, 1H)、7.32 (dd, J = 3.4, 7.9, 4H)、7.24 - 7.14 (m, 1H)、7.00 (s, 1H)、6.30 (s, 1H)、4.83 (m, 1H)、3.65 (m, 1H)、2.88 - 2.77 (m, 1H)、2.67 - 2.53 (m, 1H)、1.39 (d, J = 6.9, 3H)、1.29 (d, J = 6.3, 3H)。

10

【0568】

実施例139

【化153】



20

【0569】

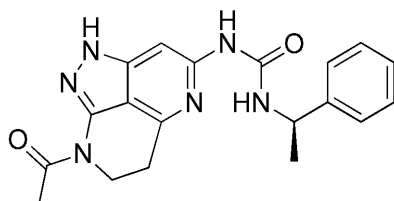
1-（（S）-4-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロピラゾロ[3,4,5-de][1,6]ナフチリジン-7-イル）-3-（（R）-1-フェニルエチル）尿素  
実施例138の段階4のChiralpak AS-HカラムによるSFC分離によって、1-（（S）-4-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロピラゾロ[3,4,5-de][1,6]ナフチリジン-7-イル）-3-（（R）-1-フェニルエチル）尿素をピーク2として得た。MS ESI:  $C_{18}H_{20}N_6O [M+H]^+$  の計算値337、実測値337。<sup>1</sup>H NMR (ppm, 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 11.29 (s, 1H)、8.90 (s, 1H)、8.40 (brs, 1H)、7.32 (dd, J = 3.4, 7.9, 4H)、7.24 - 7.14 (m, 1H)、7.00 (s, 1H)、6.30 (s, 1H)、4.83 (m, 1H)、3.65 (m, 1H)、2.88 - 2.77 (m, 1H)、2.67 - 2.53 (m, 1H)、1.39 (d, J = 6.9, 3H)、1.29 (d, J = 6.3, 3H)。

30

【0570】

実施例140

【化154】



40

【0571】

（R）-1-（3-アセチル-1,3,4,5-テトラヒドロピラゾロ[3,4,5-de][1,6]ナフチリジン-7-イル）-3-（1-フェニルエチル）尿素  
（R）-1-（1-フェニルエチル）-3-（1,3,4,5-テトラヒドロピラゾロ[3,4,5-de][1,6]ナフチリジン-7-イル）尿素（実施例136；13 mg、0.040 mmol）およびトリエチルアミン（50 mg、0.494 mmol）をDCM（0.15 mL）に取り、アセチルクロライド（20 mg、0.255 mmol）

50

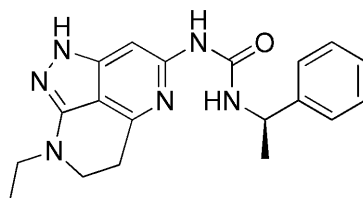
を加え、1時間攪拌した。反応混合物をDCMで希釈し、重炭酸ナトリウム水溶液、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。フラッシュカラム(0%から15% MeOH - DCM)による残留物の精製によって、(R)-1-(3アセチル-1,3,4,5-テトラヒドロピラゾロ[3,4,5-de][1,6]ナフチリジン-7-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素を得た。MS ESI: C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>[M+H]<sup>+</sup>の計算値365、実測値365。<sup>1</sup>H NMR(ppm, 500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.35(s, 1H)、9.13-9.05(m, 1H)、8.05-7.86(m, 1H)、7.39-7.28(m, 6H)、7.27-7.18(m, 1H)、3.06-2.96(m, 2H)、1.38(t, J=9.1, 3H)、1.25-1.18(m, 2H)。

10

【0572】

実施例141

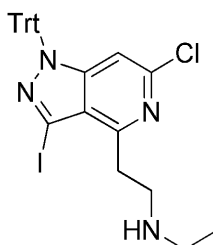
【化155】



【0573】

(R)-1-(3-エチル-1,3,4,5-テトラヒドロピラゾロ[3,4,5-de][1,6]ナフチリジン-7-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素

【化156】



20

30

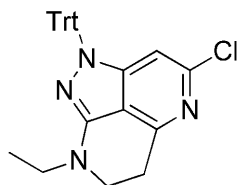
【0574】

段階1: 2-(6-クロロ-3-ヨード-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-イル)-N-エチルエタンアミン

(E)-2-(6-クロロ-3-ヨード-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-イル)-N,N-ジメチルエタンアミン(1.0g、1.692mmol)およびエタンアミン・HCl(0.552g、6.77mmol)を3:1:1 DCE:AcOH:EtOH溶液(5mL)中100で2時間攪拌した。溶媒を真空によって除去し、残留物をDCE(15mL)に取り、水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム(0.9g、4.23mmol)、酢酸(0.4g、6.7mmol)で処理し、室温で6時間攪拌した。反応混合物をDCMと重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。フラッシュカラム(0%から15% MeOH - DCM)による残留物の精製によって、2-(6-クロロ-3-ヨード-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-イル)-N-エチルエタンアミンを得た。MS ESI: C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>ClIN<sub>4</sub>[M+H]<sup>+</sup>の計算値593、実測値593。

40

## 【化157】

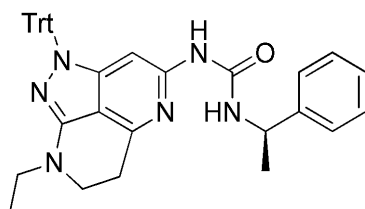


## 【0575】

段階2：7-クロロ-3-エチル-1-トリチル-1,3,4,5-テトラヒドロピラゾロ[3,4,5-de][1,6]ナフチリジン

2-(6-クロロ-3-ヨード-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-イル)-N-エチルエタンアミン(160mg、0.270mmol)およびRuPhosプレ触媒(19.6mg、0.027mmol)を1ドラムバイアルに入れ、排気し、窒素を再充填し、トルエン(1.8mL)に取り、次に2M NaOtBuのTHF中溶液(0.34mL、0.675mmol)を加えた。反応混合物を55℃で1時間加熱してから、それをEtOAcで希釈し、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。フラッシュカラム(0%から50%EtOAc-ヘキサン)による残留物の精製によって、7-クロロ-3-エチル-1-トリチル-1,3,4,5-テトラヒドロピラゾロ[3,4,5-de][1,6]ナフチリジンを得た。MS ESI: C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>4</sub>[M+H]<sup>+</sup>の計算値465、実測値465。

## 【化158】

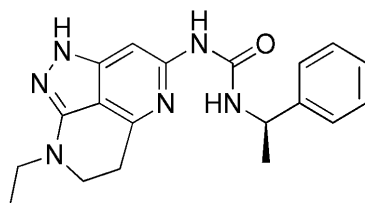


## 【0576】

段階3：(R)-1-(3-エチル-1-トリチル-1,3,4,5-テトラヒドロピラゾロ[3,4,5-de][1,6]ナフチリジン-7-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素

7-クロロ-3-エチル-1-トリチル-1,3,4,5-テトラヒドロピラゾロ[3,4,5-de][1,6]ナフチリジン(35mg、0.075mmol)、(R)-1-(1-フェニルエチル)尿素(18.5mg、0.113mmol)、炭酸セシウム(73.6mg、0.226mmol)およびBrettPhosプレ触媒(6.8mg)を1ドラムバイアルに入れ、排気し、窒素を再充填し、1,4-ジオキサン(0.4mL)に取り、反応液を100℃で1時間加熱した。反応混合物をDCMで希釈し、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。フラッシュカラム(0%から75%EtOAc-ヘキサン)による残留物の精製によって、(R)-1-(3-エチル-1-トリチル-1,3,4,5-テトラヒドロピラゾロ[3,4,5-de][1,6]ナフチリジン-7-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素を得た。MS ESI: C<sub>38</sub>H<sub>36</sub>N<sub>6</sub>O[M+H]<sup>+</sup>の計算値593、実測値593。

## 【化159】



10

20

30

40

50



## 【0577】

段階4：(R)-1-(3-エチル-1,3,4,5-テトラヒドロピラゾロ[3,4,5-de][1,6]ナフチリジン-7-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素  
 (R)-1-(3-エチル-1-トリチル-1,3,4,5-テトラヒドロピラゾロ[3,4,5-de][1,6]ナフチリジン-7-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素(27mg、0.045mmol)をTFA(0.1mL)に取り、室温で30分間攪拌した。その反応液に、トリエチルシラン(21μL、0.128mmol)を加え、混合物を室温で15分間攪拌してから、それを80℃で30分間加熱した。反応混合物を濃縮し、DCMに取り、重炭酸ナトリウム水溶液、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。フラッシュカラム(0%から15%MeOH-DCM)による残留物の精製によって、(R)-1-(3-エチル-1,3,4,5-テトラヒドロピラゾロ[3,4,5-de][1,6]ナフチリジン-7-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素を得た。MS ESI: C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O [M+H]<sup>+</sup>の計算値351、実測値351。<sup>1</sup>H NMR(ppm、500MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 7.32(dd、J=3.4、7.9、4H)、7.24-7.14(m、1H)、6.40(s、1H)、4.90-4.79(m、1H)、4.02-3.89(m、2H)、3.40(m、2H)、3.01(m、2H)、1.40(d、J=6.9、3H)、1.24(t、J=9.4、3H)。

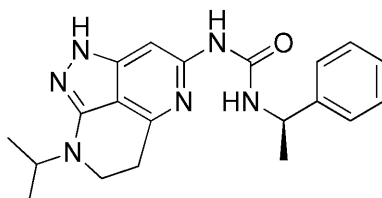
10

## 【0578】

実施例142

## 【化160】

20

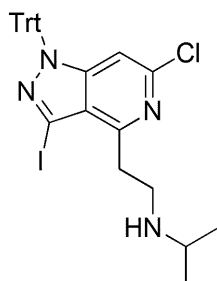


## 【0579】

(R)-1-(3-イソプロピル-1,3,4,5-テトラヒドロピラゾロ[3,4,5-de][1,6]ナフチリジン-7-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素

30

## 【化161】



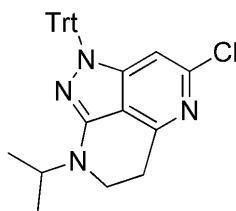
## 【0580】

段階1：N-(2-(6-クロロ-3-ヨード-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-イル)エチル)プロパン-2-アミン  
 (E)-2-(6-クロロ-3-ヨード-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-イル)-N,N-ジメチルエテンアミン(1.0g、1.692mmol)およびプロパン-2-アミン・HCl(0.647g、6.77mmol)を3:1:1 DCE:AcOH:EtOH溶液(5mL)中100℃で2時間攪拌した。溶媒を真空によって除去し、残留物をDCE(15mL)に取り、水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム(0.9g、4.23mmol)、酢酸(0.4g、6.7mmol)で処理し、室温で6時間攪拌した。反応混合物をDCMと重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。フラッシュ

40

50

ユカラム (0% から 15% MeOH - DCM) による残留物の精製によって、N - (2 - (6 - クロロ - 3 - ヨード - 1 - トリチル - 1H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 4 - イル) エチル) プロパン - 2 - アミンを得た。MS ESI:  $C_{30}H_{28}ClIN_4$  [M + H]<sup>+</sup> の計算値 607、実測値 607。  
【化 162】



10

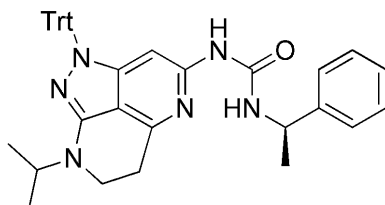
## 【0581】

段階 2: 7 - クロロ - 3 - イソプロピル - 1 - トリチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロピラゾロ [3, 4, 5 - de] [1, 6] ナフチリジン

N - (2 - (6 - クロロ - 3 - ヨード - 1 - トリチル - 1H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 4 - イル) エチル) プロパン - 2 - アミン (554 mg、0.913 mmol) および RuPhos プレ触媒 (66.5 mg、0.091 mmol) を 2 ドラムバイアルに入れ、排気し、窒素を再充填し、トルエン (4 mL) に取り、次に 2 M NaOtBu の THF 中溶液 (1.15 mL、2.3 mmol) を加えた。反応混合物を 55 で 1 時間加熱してから、それを EtOAc で希釈し、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。フラッシュカラム (0% から 50% EtOAc - ヘキサン) による残留物の精製によって、7 - クロロ - 3 - イソプロピル - 1 - トリチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロピラゾロ [3, 4, 5 - de] [1, 6] ナフチリジンを得た。MS ESI:  $C_{30}H_{27}ClIN_4$  [M + H]<sup>+</sup> の計算値 480、実測値 480。

20

## 【化 163】



30

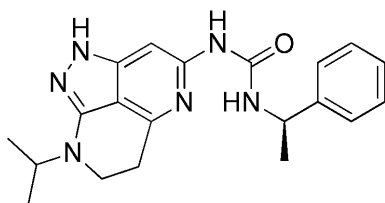
## 【0582】

段階 3: (R) - 1 - (3 - イソプロピル - 1 - トリチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロピラゾロ [3, 4, 5 - de] [1, 6] ナフチリジン - 7 - イル) - 3 - (1 - フェニルエチル) 尿素

7 - クロロ - 3 - イソプロピル - 1 - トリチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロピラゾロ [3, 4, 5 - de] [1, 6] ナフチリジン (116 mg、0.242 mmol)、(R) - 1 - (1 - フェニルエチル) 尿素 (60 mg、0.363 mmol)、炭酸セシウム (237 mg、0.726 mmol) および BrettPhos プレ触媒 (22 mg、0.024 mmol) を 1 ドラムバイアルに入れ、排気し、窒素を再充填し、1, 4 - ジオキサン (1.2 mL) に取り、次に混合物を 100 で 1 時間加熱した。反応混合物を DCM で希釈し、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。フラッシュカラム (0% から 75% EtOAc - ヘキサン) による残留物の精製によって、(R) - 1 - (3 - イソプロピル - 1 - トリチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロピラゾロ [3, 4, 5 - de] [1, 6] ナフチリジン - 7 - イル) - 3 - (1 - フェニルエチル) 尿素を得た。MS ESI:  $C_{39}H_{38}N_6O$  [M + H]<sup>+</sup> の計算値 607、実測値 607。

40

## 【化164】



## 【0583】

段階4：(R)-1-(3-イソプロピル-1,3,4,5-テトラヒドロピラゾロ[3,4,5-de][1,6]ナフチリジン-7-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素

10

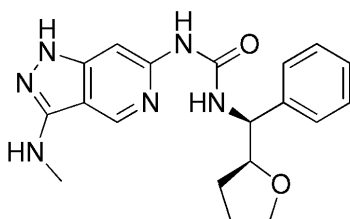
(R)-1-(3-イソプロピル-1-トリチル-1,3,4,5-テトラヒドロピラゾロ[3,4,5-de][1,6]ナフチリジン-7-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素(75mg、0.123mmol)をTFA(0.5mL)に取り、室温で30分間攪拌してから、トリエチルシラン(155μL、0.97mmol)を加えた。反応混合物を室温で15分間攪拌し、80℃で30分間加熱してから、それを濃縮し、DCMに取り、重炭酸ナトリウム水溶液、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。フラッシュカラム(0%から15%MeOH-DCM)による残留物の精製によって、(R)-1-(3-イソプロピル-1,3,4,5-テトラヒドロピラゾロ[3,4,5-de][1,6]ナフチリジン-7-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素を得た。MS ESI: C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O [M+H]<sup>+</sup>の計算値365、実測値365。<sup>1</sup>H NMR(ppm、500MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 7.34-7.23(m、4H)、7.18(m、1H)、6.40(s、1H)、4.90(m、1H)、3.40(m、2H)、3.22(m、2H)、2.90(m、1H)、1.38(d、J=7.0、3H)、1.07(d、J=9.4、6H)。

20

## 【0584】

実施例144

## 【化165】

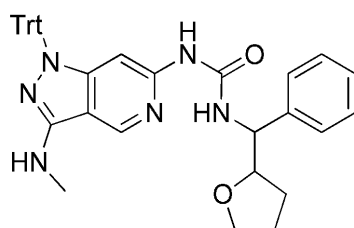


30

## 【0585】

1-(3-(メチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(1-フェニル(1S)-テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)尿素

## 【化166】



40

## 【0586】

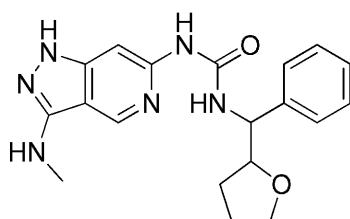
段階1：1-(3-(メチルアミノ)-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(1-フェニル(1S)-テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)尿素  
20mLマイクロ波バイアル中、6-クロロ-N-メチル-1-トリチル-1H-ピラ

50

ゾロ[4,3-c]ピリジン-3-アミン(400mg、0.941mmol)、1-(フェニル(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)尿素(228mg、1.035mmol)、炭酸セシウム(920mg、2.82mmol)およびBrettPhosプレ触媒(52.6mg、0.066mmol)をジオキサン(9.5mL)に取った。パイアルの排気およびN<sub>2</sub>による再充填を行った(3回)。反応混合物を100で2時間攪拌した。室温とした。粗反応混合物をEtOAcで希釈し、セライトで濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、DCM 5mLに取り、シリカゲル5%から50%DCM/EtOAcで精製して、1-(3-(メチルアミノ)-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(フェニル(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)尿素を得た。MS ESI: C<sub>38</sub>H<sub>37</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>[M+H]<sup>+</sup>の計算値609、実測値609。

10

【化167】



【0587】

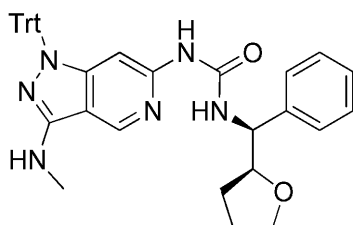
20

段階2: 1-(3-(メチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(フェニル(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)尿素

1-(3-(メチルアミノ)-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(フェニル(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)尿素(320mg、0.526mmol)をTFA(3.0mL)に取った。トリエチルシラン(0.126mL、0.789mmol)を加え、反応液を室温で30分間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮した。飽和NaHCO<sub>3</sub>をゆっくり加えた。生成物をEtOAcで洗浄した(3回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で脱水し、セライトで濾過し、減圧下に濃縮した。油状物をDCM 2mLに取り、シリカゲル上に直接負荷した。MPLC0%から15%EtOAc/MeOHによる精製によって、1-(3-(メチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(フェニル(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)尿素を得た。MS ESI: C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>[M+H]<sup>+</sup>の計算値367、実測値367。

30

【化168】



40

【0588】

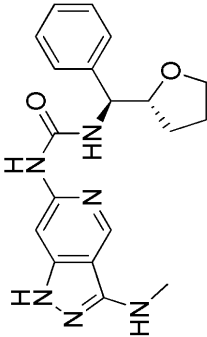
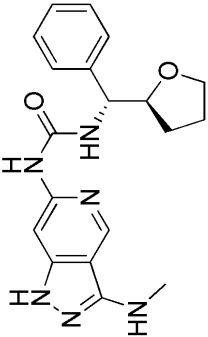
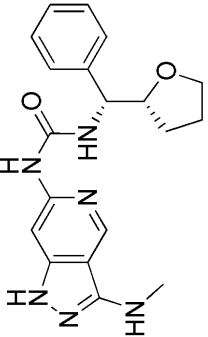
段階3: 1-(3-(メチルアミノ)-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(S)-フェニル(S)-テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)尿素

1-(3-(メチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(フェニル(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)尿素(213mg、0.518mmol)のエナンチオマーを、SFC(Berger Multigram I、カラム: Phenomenex Lux-4 2.1x25cm、5μM、UV波長: 220nm、移動相: 45%/55%メタノール+0.25%ジメチルエチルアミン/C

50

O<sub>2</sub> (1)、流量：70 mL / 分、9分運転時間)によって分離した。溶出が3.46分で認められた。分画を回収し、減圧下に溶媒留去して、1-(3-(メチルアミノ)-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-((S)-フェニル((S)-テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)尿素および実施例145から147を得た。MS ESI: C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値367、実測値367。<sup>1</sup>H NMR (ppm、500 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 11.46 (s、1H)、8.99 (s、1H)、8.61 (brs、1H)、7.31 (m、4H)、7.22 (m、1H)、7.14 (s、1H)、6.23 (t、J = 5.0、1H)、4.80 (dd、J = 5.5、J = 3.0、1H)、4.10 (q、J = 5.5、1H)、3.67 - 3.60 (m、2H)、3.21 (p、J = 7.0、2H)、1.83 (m、1H)、1.71 (m、1H)、1.56 (m、2H)、1.20 (t、J = 7.0、3H)。

【表 6】

No.	構造	IUPAC名	精密質量 [M+H] <sup>+</sup>
145		1-(3-(メチルアミノ)-1H-ピラゾロ ロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3 -((S)-フエニル((R)-テトラヒド ロフラン-2-イル)メチル)尿素	計算値367、実測値367
146		1-(3-(メチルアミノ)-1H-ピラゾ ロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3 -((R)-フエニル((S)-テトラヒド ロフラン-2-イル)メチル)尿素	計算値367、実測値367
147		1-(3-(メチルアミノ)-1H-ピラゾ ロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3 -((R)-フエニル((R)-テトラヒド ロフラン-2-イル)メチル)尿素	計算値367、実測値367

【0589】

実施例 313

10

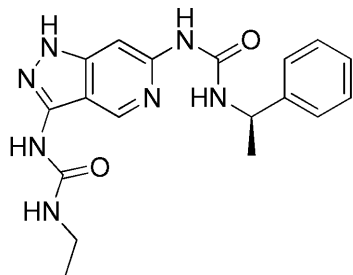
20

30

40

50

## 【化169】

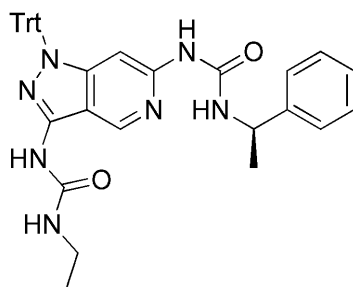


## 【0590】

(R)-1-(3-(3-エチルウレイド)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素

10

## 【化170】



20

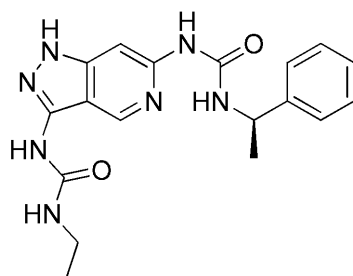
## 【0591】

段階1：(R)-1-(3-(3-エチルウレイド)-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素

DCM (1 mL) 中の (R)-1-(3-アミノ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素 (25 mg、0.046 mmol) を入れた 8 mL バイアルに、エチルイソシアネート (5.51 μL、0.070 mmol) および DIEA (0.024 mL、0.139 mmol) を加え。そのバイアルにキャップを施し、内容物を室温で 16 時間攪拌した。反応経過を LCMS 分析によって追跡した。少量のみの生成物形成が観察された。過剰のイソシアネート (1.5 当量) を加え、反応混合物を加熱して 40℃ としてさらに 16 時間経過させた。MP-Triamin (229 mg、0.464 mmol) を加え、バイアルを 3 時間反転混合することで未反応のイソシアネートを失活させた。樹脂を濾過し、揮発分を減圧下に除去して、粗 (R)-1-(3-(3-エチルウレイド)-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素を得て、それを精製せずに次に用いた。MS ESI: C<sub>37</sub>H<sub>36</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> の計算値 610、実測値 610。

30

## 【化171】



40

## 【0592】

段階2：(R)-1-(3-(3-エチルウレイド)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素

(R)-1-(3-(3-エチルウレイド)-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]

50

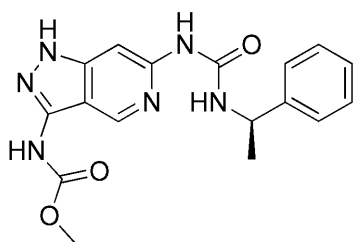
- c ]ピリジン - 6 - イル) - 3 - ( 1 - フェニルエチル ) 尿素 ( 0 . 0 4 6 m m o l ) を T F A ( 1 m L ) に取り、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。トリエチルシラン ( 0 . 0 0 8 m L 、 0 . 0 4 6 m m o l ) を滴下し、反応混合物をさらに 5 分間攪拌した。混合物を濃縮し、DMSO ( 1 . 5 m L ) に再溶解し、質量分析分取 H P L C による精製を行って、を得た。( R ) - 1 - ( 3 - ( 3 - エチルウレイド ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 6 - イル) - 3 - ( 1 - フェニルエチル ) 尿素・TFA ( 9 . 2 m g 、 0 . 0 1 9 m m o l 、 収率 4 1 . 2 % ) を白色固体として得た。MS ESI :  $C_{18}H_{27}N_7O_2 [M+H]^+$  の計算値 368、実測値 368。 $^1H$  NMR ( ppm、600 MHz、DMSO ) : 9 . 6 7 ( s、1 H ) ; 9 . 0 8 ( s、1 H ) ; 7 . 8 1 ( s、1 H ) ; 7 . 3 6 ( s、1 H ) ; 7 . 3 1 - 7 . 3 2 ( m、4 H ) ; 7 . 1 9 - 7 . 2 2 ( m、1 H ) ; 4 . 8 1 - 4 . 8 6 ( m、1 H ) ; 3 . 1 6 - 3 . 2 0 ( m、2 H ) ; 1 . 3 9 ( d、 $J = 7 . 0$  Hz、3 H ) ; 1 . 0 7 ( t、 $J = 7 . 2$  Hz、3 H )。

10

【 0 5 9 3 】

実施例 2 2 0

【 化 1 7 2 】

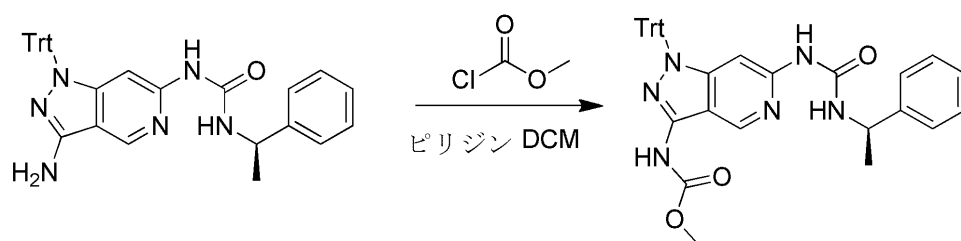


20

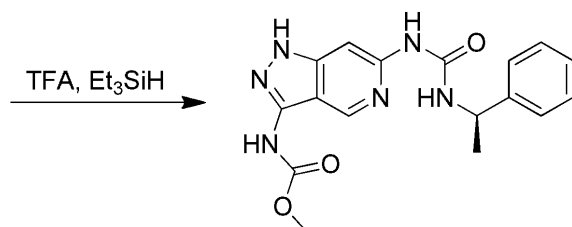
【 0 5 9 4 】

( R ) - メチル ( 6 - ( 3 - ( 1 - フェニルエチル ) ウレイド ) - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - イル ) カーバメート

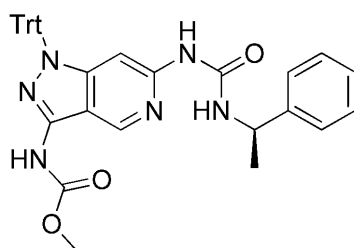
【 化 1 7 3 】



30



40



50

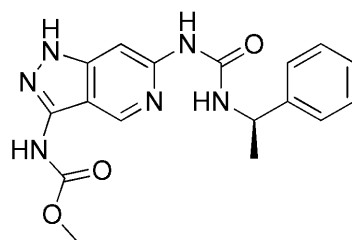


## 【0595】

段階1：(R)-メチル(6-(3-(1-フェニルエチル)ウレイド)-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)カーバメート

DCM(10mL)中の(R)-1-(3-アミノ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素(380mg、0.705mmol)を入れた50mL丸底フラスコに、ピリジン(1mL)と次にクロルギ酸メチル(65μL、0.847mmol)を加えた。フラスコにキャップを施し、内容物を室温で16時間攪拌した。追加量のクロルギ酸メチル(65μL、0.847mmol)を加えて、反応を推進して完結させた。揮発分を減圧下に除去し、得られた残留物をDCMに再溶解し、飽和硫酸銅溶液で洗浄した(10mLで2回)。相分離器カートリッジを用いて有機層を分離し、濃縮した。得られた残留物を、酢酸エチル/ヘキサンで溶離を行うシリカゲル(ISCO; 80gプレパック)でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(R)-メチル(6-(3-(1-フェニルエチル)ウレイド)-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)カーバメート(371mg、0.622mmol、88%)を白色固体として得た。MS ESI: C<sub>36</sub>H<sub>33</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値597、実測値597。

## 【化174】



## 【0596】

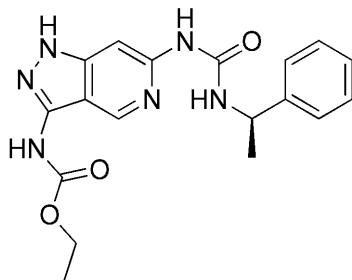
段階2：(R)-メチル(6-(3-(1-フェニルエチル)ウレイド)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)カーバメート

(R)-メチル(6-(3-(1-フェニルエチル)ウレイド)-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)カーバメート(0.622mmol)をTFA(5mL)に取り、反応混合物を室温で1時間攪拌した。トリエチルシラン(0.113mL、0.705mmol)を滴下し、反応混合物をさらに5分間攪拌した。混合物を濃縮し、DMSO(1.5mL)に再溶解し、質量分析分取HPLCによる精製を行って、(R)-メチル(6-(3-(1-フェニルエチル)ウレイド)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)カーバメート、TFA(190mg、0.406mmol、収率57.5%)を白色固体として得た。MS ESI: C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値355、実測値355。<sup>1</sup>H NMR(600MHz、DMSO): 12.69(brs、1H); 10.39(brs、1H); 9.27(brs、1H); 8.95(s、1H); 7.76(brs、1H); 7.43(s、1H); 7.31(d、J=4.5Hz、4H); 7.21(m、1H); 4.85(t、J=7.3Hz、1H); 3.68(s、3H); 1.39(d、J=6.9Hz、3H)。

## 【0597】

実施例315

## 【化175】

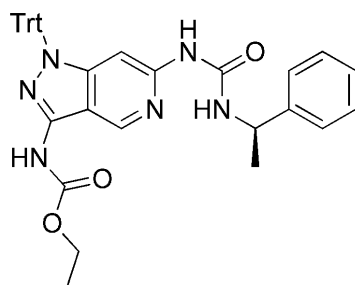


## 【0598】

(R)-エチル(6-(3-(1-フェニルエチル)ウレイド)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)カーバメート

10

## 【化176】



20

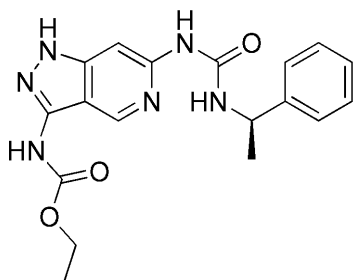
## 【0599】

段階1：(R)-エチル(6-(3-(1-フェニルエチル)ウレイド)-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)カーバメート

DCM(1mL)中の(R)-1-(3-アミノ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素(20mg、0.037mmol)を入れた8mLバイアルに、ピリジン(0.1mL)と次にクロルギ酸エチル(10.70μL、0.111mmol)を加えた。バイアルにキャップを施し、内容物を室温で16時間攪拌した。MP-Trisアミン(91mg、0.186mmol)を加え、バイアルをさらに3時間反転混合することで、未反応のクロルギ酸エステルを失活させた。樹脂を濾過し、揮発分減圧下に除去して、粗(R)-エチル(6-(3-(1-フェニルエチル)ウレイド)-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)カーバメートを、それを精製せずに次で用いた。MS ESI: C<sub>37</sub>H<sub>35</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値611、実測値611。

30

## 【化177】



40

## 【0600】

段階2：(R)-エチル(6-(3-(1-フェニルエチル)ウレイド)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)カーバメート

(R)-エチル(6-(3-(1-フェニルエチル)ウレイド)-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)カーバメート(0.037mmol)をTFA(1mL)に取り、反応混合物を室温で1時間攪拌した。トリエチルシラン(0.006mL、0.037mmol)を滴下し、反応混合物さらに5分間攪拌した。混合物

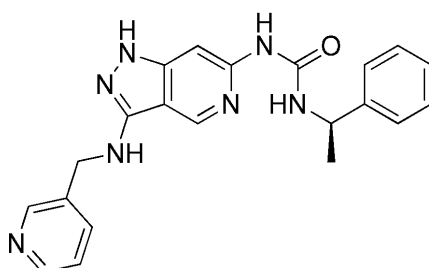
50

を濃縮し、DMSO (1.5 mL) に再溶解し、質量分析分取HPLCによる精製を行って、(R)-エチル(6-(3-(1-フェニルエチル)ウレイド)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)カーバメート(5.7 mg、0.015 mmol、収率41.7%)を白色固体として得た。MS ESI:  $C_{18}H_{21}N_6O_3$  [M+H]<sup>+</sup> の計算値369、実測値369。<sup>1</sup>H NMR (ppm, 600 MHz, DMSO): 8.95 (s, 1H); 7.78 (s, 1H); 7.42 (s, 1H); 7.30-7.31 (m, 4H); 7.19-7.22 (m, 1H); 4.85 (t, J = 7.2 Hz, 1H); 4.14 (q, J = 7.1 Hz, 2H); 1.39 (d, J = 7.0 Hz, 3H); 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

【0601】

実施例316

【化178】



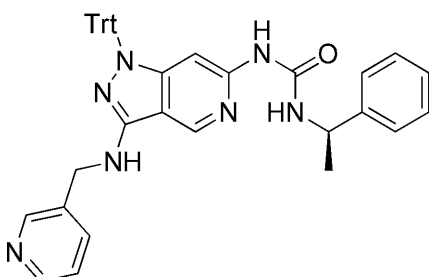
10

20

【0602】

(R)-1-(1-フェニルエチル)-3-(3-((ピリジン-3-イルメチル)アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)尿素

【化179】



30

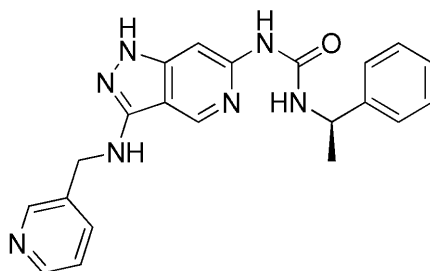
【0603】

段階1: (R)-1-(1-フェニルエチル)-3-(3-((ピリジン-3-イルメチル)アミノ)-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)尿素

ニコチンアルデヒド(30 mg、0.278 mmol)を入れた8 mLバイアルに、メタノール(1 mL)および酢酸(0.1 mL)中の(R)-1-(3-アミノ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素(30 mg、0.056 mmol)を加えた。バイアルにキャップを施し、内容物を室温で2時間攪拌した。水素化シアノホウ素ナトリウム(10.5 mg、0.167 mmol)を加え、反応混合物をさらに16時間攪拌した。反応混合物をDCM(1 mL)で希釈し、trisアミンMP-樹脂(274 mg、0.557 mmol)を加え、バイアルの内容物を室温で3時間振盪した。樹脂を濾過し、DCM(1 mL)で洗浄した。揮発分を減圧下に除去して、粗(R)-1-(1-フェニルエチル)-3-(3-((ピリジン-3-イルメチル)アミノ)-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)尿素を得て、それを精製せずに次で用いた。MS ESI:  $C_{40}H_{36}N_7O$  [M+H]<sup>+</sup> の計算値630、実測値630。

40

## 【化180】



## 【0604】

10

段階2：(R)-1-(1-フェニルエチル)-3-(3-((ピリジン-3-イルメチル)アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)尿素

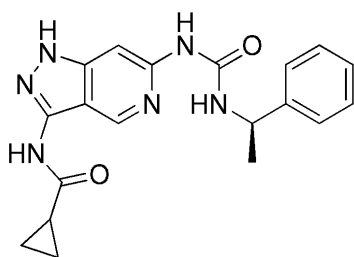
(R)-1-(1-フェニルエチル)-3-(3-((ピリジン-3-イルメチル)アミノ)-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)尿素(0.056 mmol)をTFA(1 mL)に取り、反応混合物を室温で1時間攪拌した。トリエチルシラン(0.009 mL、0.056 mmol)を滴下し、反応混合物をさらに5分間攪拌した。混合物を濃縮し、DMSO(1.5 mL)に再溶解し、質量分析分取HPLCによる精製を行って、(R)-1-(1-フェニルエチル)-3-(3-((ピリジン-3-イルメチル)アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)尿素・TFA(16.7 mg、0.033 mmol、収率59.5%)を白色固体として得た。MS ESI:  $C_{21}H_{22}N_7O$  [M+H]<sup>+</sup>の計算値388、実測値388。<sup>1</sup>H NMR(ppm, 600 MHz, DMSO): 8.81(s, 1H); 8.70(s, 1H); 8.58(d, J=5.0 Hz, 1H); 8.09(s, 1H); 7.96(s, 1H); 7.62(s, 1H); 7.31-7.32(m, 4H); 7.21(t, J=6.6 Hz, 1H); 7.05(s, 1H); 4.84(t, J=7.2 Hz, 1H); 4.52(s, 2H); 1.40(d, J=7.0 Hz, 3H)。

20

## 【0605】

実施例317

## 【化181】



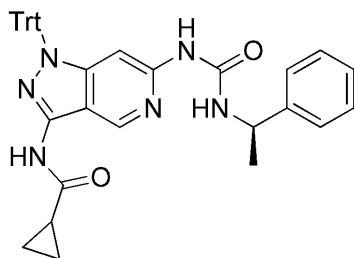
30

## 【0606】

(R)-N-(6-(3-(1-フェニルエチル)ウレイド)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)シクロプロパンカルボキサミド

## 【化182】

40



## 【0607】

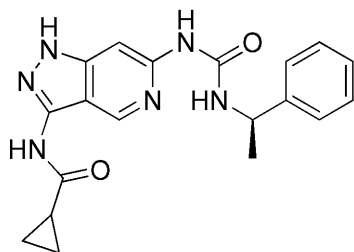
段階1：(R)-N-(6-(3-(1-フェニルエチル)ウレイド)-1-トリチル

50

- 1H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - イル ) シクロプロパンカルボキサミド  
 ( R ) - 1 - ( 3 - アミノ - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン -  
 6 - イル ) - 3 - ( 1 - フェニルエチル ) 尿素 ( 20 mg、0.037 mmol )、シク  
 ロプロパンカルボン酸 ( 4.79 mg、0.056 mmol ) および HATU ( 21.1  
 8 mg、0.056 mmol ) を入れた 8 mL バイアルに、DIEA ( 0.013 mL、  
 0.074 mmol ) および DMA ( 1 mL ) を加えた。バイアルにキャップを施し、内  
 容物を加熱して 60 とし、16 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、粗 ( R ) - N -  
 ( 6 - ( 3 - ( 1 - フェニルエチル ) ウレイド ) - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾロ [ 4 ,  
 3 - c ] ピリジン - 3 - イル ) シクロプロパンカルボキサミドを得て、それを精製せず  
 に次で用いた。MS ESI : C<sub>38</sub>H<sub>35</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> [ M + H ]<sup>+</sup> の計算値 607、実測値

10

【化 183】



【0608】

20

段階 2 : ( R ) - N - ( 6 - ( 3 - ( 1 - フェニルエチル ) ウレイド ) - 1 H - ピラゾ  
 ロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - イル ) シクロプロパンカルボキサミド

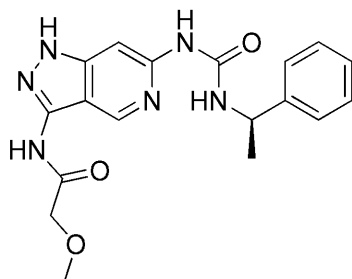
( R ) - N - ( 6 - ( 3 - ( 1 - フェニルエチル ) ウレイド ) - 1 - トリチル - 1 H -  
 ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - イル ) シクロプロパンカルボキサミド ( 0.03  
 7 mmol ) を TFA ( 1 mL ) に取り、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。トリエチ  
 ルシラン ( 0.006 mL、0.037 mmol ) を滴下し、反応混合物をさらに 5 分間  
 攪拌した。混合物を濃縮し、DMSO ( 1.5 mL ) に再溶解し、質量分析分取 HPLC  
 による精製を行って、( R ) - N - ( 6 - ( 3 - ( 1 - フェニルエチル ) ウレイド ) - 1  
 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - イル ) シクロプロパンカルボキサミド ( 4.  
 3 mg、0.012 mmol、収率 31.8% ) を白色固体として得た。MS ESI :  
 C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> [ M + H ]<sup>+</sup> の計算値 365、実測値 365。<sup>1</sup>H NMR ( ppm、600 MHz、DMSO ) :  
 11.15 ( s、1 H ) ; 9.33 ( br s、1 H )  
 ; 9.05 ( s、1 H ) ; 7.79 ( br s、1 H ) ; 7.41 ( s、1 H ) ; 7.31  
 ( d、J = 4.4 Hz、4 H ) ; 7.21 ( d、J = 5.7 Hz、1 H ) ; 4.84 ( t  
 、J = 7.2 Hz、1 H ) ; 1.93 ( m、1 H ) ; 1.38 ( d、J = 7.0 Hz、3  
 H ) ; 0.83 ( t、J = 6.9 Hz、4 H )。

30

【0609】

実施例 318

【化 184】



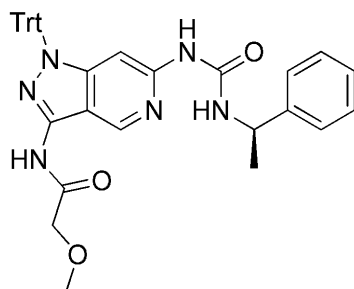
40

【0610】

( R ) - 2 - メトキシ - N - ( 6 - ( 3 - ( 1 - フェニルエチル ) ウレイド ) - 1 H -  
 ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - イル ) アセトアミド

50

## 【化185】



## 【0611】

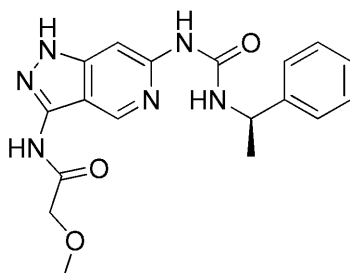
10

段階1：(R)-2-メトキシ-N-(6-(3-(1-フェニルエチル)ウレイド)-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)アセトアミド

2-メトキシアセチルクロライド(6.6mg、0.061mmol)を入れた8mLバイアルに、DCM(1mL)およびピリジン(0.045mL、0.557mmol)中の(R)-1-(3-アミノ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素(30mg、0.056mmol)を加えた。バイアルにキャップを施し、内容物を室温で16時間攪拌した。反応混合物をDCM(1mL)で希釈し、MP-Trisアミン(137mg、0.278mmol)を加え、バイアルの内容物を室温で3時間振盪した。樹脂を濾過し、DCM(1mL)で洗浄した。揮発分を減圧下に除去して、粗(R)-2-メトキシ-N-(6-(3-(1-フェニルエチル)ウレイド)-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)アセトアミドを得て、それを精製せずに次で用いた。MS ESI:  $C_{37}H_{35}N_6O_3 [M+H]^+$  の計算値611、実測値611。

20

## 【化186】



30

## 【0612】

段階2：(R)-2-メトキシ-N-(6-(3-(1-フェニルエチル)ウレイド)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)アセトアミド

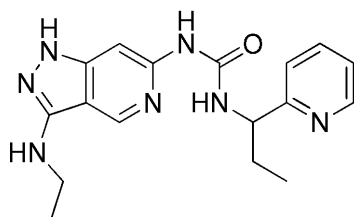
(R)-2-メトキシ-N-(6-(3-(1-フェニルエチル)ウレイド)-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)アセトアミド(0.056mmol)をTFA(1mL)に取り、反応混合物を室温で1時間攪拌した。トリエチルシラン(0.009mL、0.056mmol)を滴下し、反応混合物をさらに5分間攪拌した。混合物を濃縮し、DMSO(1.5mL)に再溶解し、質量分析分取HPLCによる精製を行って、(R)-2-メトキシ-N-(6-(3-(1-フェニルエチル)ウレイド)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)アセトアミド・TFA(15.9mg、0.033mmol、収率58.9%)を白色固体として得た。MS ESI:  $C_{18}H_{21}N_6O_3 [M+H]^+$  の計算値369、実測値369。 $^1H$  NMR(ppm、600MHz、DMSO): 10.62(s、1H); 9.28(brs、1H); 9.00(s、1H); 7.75(s、1H); 7.46(s、1H); 7.31-7.32(m、4H); 7.19-7.22(m、1H); 4.85(t、J=7.2Hz、1H); 4.09(s、2H); 3.35(s、3H); 1.39(d、J=6.9Hz、3H)。

40

## 【0613】

50

実施例 320  
【化187】

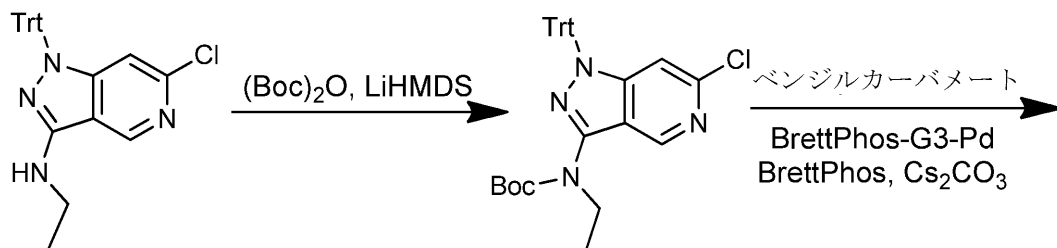


## 【0614】

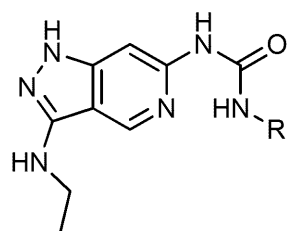
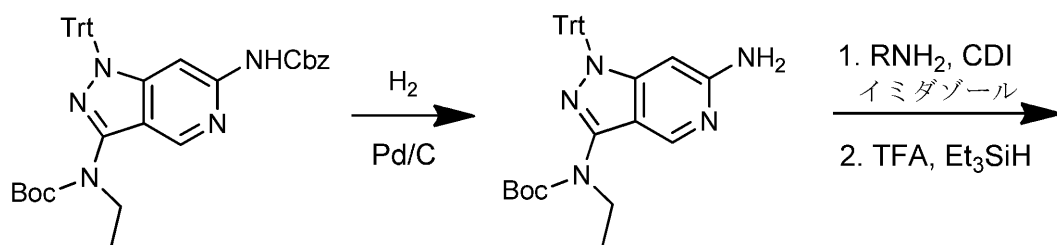
10

1-(3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-  
3-(1-(ピリジン-2-イル)プロピル)尿素

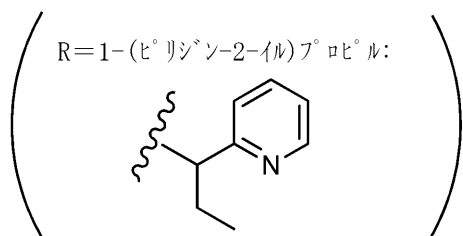
## 【化188】



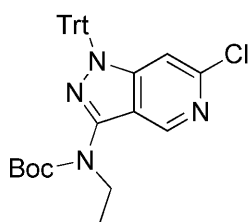
20



30



40



## 【0615】

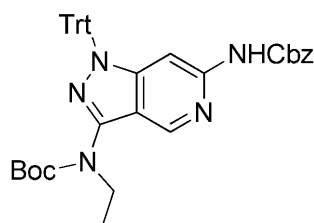
段階1: tert-ブチル(6-クロロ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]

50

]ピリジン-3-イル)(エチル)カーバメート

THF(30 mL)中の6-クロロ-*N*-エチル-1-トリチル-1*H*-ピラゾロ[4,3-*c*]ピリジン-3-アミン(2 g、4.56 mmol)が入った200 mL丸底フラスコをアルゴン雰囲気下に冷却して0 °とし、LiHMDS(9.11 mL、9.11 mmol)を入れた。反応混合物を0 °で15分間攪拌した。ジ-*tert*-ブチルジカーボネート(1.293 g、5.92 mmol)のTHF(10 mL)中溶液を加え、反応混合物を昇温させて環境温度とし、16時間攪拌した。水(20 mL)を加え、反応混合物をさらに5分間攪拌した。混合物を酢酸エチルで抽出した(25 mLで3回)。合わせた有機分画をブライン(20 mL)で洗浄し、脱水し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、溶媒を減圧下に留去した。得られた残留物を、酢酸エチル/ヘキサンで溶離を行うシリカゲル(ISCO; 40 gプレパック)でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、*tert*-ブチル(6-クロロ-1-トリチル-1*H*-ピラゾロ[4,3-*c*]ピリジン-3-イル)(エチル)カーバメート(2.18 g、4.04 mmol、収率89%)を白色固体として得た。MS ESI: C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>[M+H]<sup>+</sup>の計算値539、実測値539。

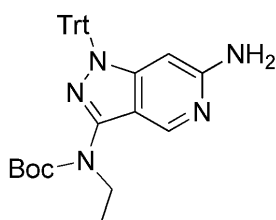
【化189】



【0616】

段階2: *tert*-ブチル(6-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-1-トリチル-1*H*-ピラゾロ[4,3-*c*]ピリジン-3-イル)(エチル)カーバメート  
20 mLマイクロ波バイアルに炭酸セシウム(907 mg、2.78 mmol)、*tert*-ブチル(6-クロロ-1-トリチル-1*H*-ピラゾロ[4,3-*c*]ピリジン-3-イル)(エチル)カーバメート(500 mg、0.928 mmol)、ベンジルカーバメート(421 mg、2.78 mmol)、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)3,6-ジメトキシ-2,4,6-トリイソプロピル-1,1-ビフェニル(34.9 mg、0.065 mmol)およびBrettPhos-G3-Pd(58.9 mg、0.065 mmol)を入れた。ジオキサン(10 mL)を加え、バイアルにアルゴンを流し、キャップを施し、内容物を攪拌しながら加熱して100 °として16時間経過させた。反応混合物をDCM/*i*-PrOH(4:1、50 mL)で希釈し、ブライン(50 mLで2回)で洗浄し、脱水し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、溶媒を減圧下に留去した。得られた残留物を、酢酸エチル/ヘキサンで溶離を行うシリカゲル(ISCO; 24 gプレパック)でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、*tert*-ブチル(6-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-1-トリチル-1*H*-ピラゾロ[4,3-*c*]ピリジン-3-イル)(エチル)カーバメート(225 mg、0.344 mmol、収率37.1%)を白色固体として得た。MS ESI: C<sub>40</sub>H<sub>40</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>[M+H]<sup>+</sup>の計算値654、実測値654。

【化190】



10

20

30

40

50

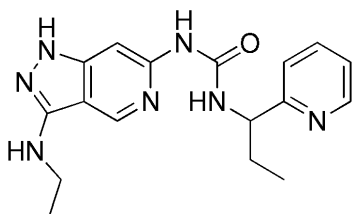


## 【0617】

段階3：tert-ブチル(6-アミノ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)(エチル)カーバメート

酢酸エチル(5mL)およびメタノール(5mL)中のtert-ブチル(6-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)(エチル)カーバメート(225mg、0.344mmol)を入れた50mL丸底フラスコに、パラジウム/炭素(73.3mg、0.069mmol)を加えた。フラスコを排気し、取り付けした風船を用いて水素ガスによる再充填を行った。この手順をさらに2回行った。反応混合物を水素雰囲気下に室温で16時間撹拌した。反応混合物をセライトに通し、酢酸エチルで洗い流すことでパラジウムを濾去した。揮発分を減圧下に除去して、粗tert-ブチル(6-アミノ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)(エチル)カーバメート(159mg、0.306mmol、収率89%)を得て、それを精製せずに次で用いた。MS ESI: C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>N<sub>5</sub>O[M+H]<sup>+</sup>の計算値520、実測値520。

## 【化191】



## 【0618】

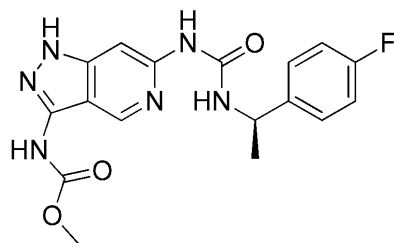
段階4：1-(3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(1-(ピリジン-2-イル)プロピル)尿素

DCM(1mL)中のイミダゾール(17.3mg、0.26mmol)およびtert-ブチル(6-アミノ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)(エチル)カーバメート(26.5mg、0.051mmol)を入れた8mLバイアルに、1,1-カルボニルジイミダゾール(25mg、0.153mmol)を加えた。反応混合物を室温で5時間撹拌して、透明黄色溶液を得た。1-(ピリジン-2-イル)プロパン-1-アミン、2HCl(21.33mg、0.102mmol)およびDIEA(0.045mL、0.255mmol)のDMF(1mL)中溶液を加えた。バイアルにキャップを施し、内容物を室温で16時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残留物をTFA(1mL)に再溶解し、室温で20分間撹拌した。トリエチルシラン(0.008mL、0.051mmol)を滴下し、反応混合物をさらに5分間撹拌した。混合物を濃縮し、DMSO(1.5mL)に再溶解し、質量分析分取HPLCによる精製を行って、1-(3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(1-(ピリジン-2-イル)プロピル)尿素(4.1mg、0.012mmol、収率23.69%)を白色固体として得た。MS ESI: C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>O[M+H]<sup>+</sup>の計算値340、実測値340。<sup>1</sup>H NMR(ppm、600MHz、DMSO): 8.99(s、1H); 8.57(s、1H); 8.52(d、J=4.8Hz、1H); 7.73(td、J=7.7、1.8Hz、1H); 7.31(d、J=7.8Hz、1H); 7.21-7.24(m、2H); 4.76(q、J=7.2Hz、1H); 3.19-3.23(m、2H); 1.77-1.82(m、1H); 1.69-1.74(m、1H); 1.17(t、J=7.2Hz、3H); 0.80(t、J=7.4Hz、3H)。

## 【0619】

実施例321

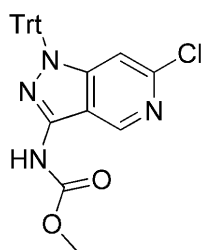
## 【化192】



## 【0620】

(R) - メチル ( 6 - ( 3 - ( 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ) ウレイド ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - イル ) カーバメート 10

## 【化193】



20

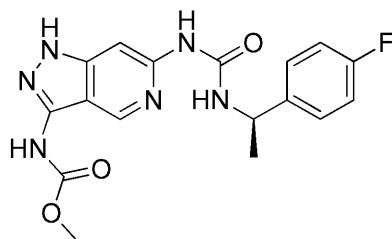
## 【0621】

段階1：メチル ( 6 - クロロ - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - イル ) カーバメート

DCM ( 30 mL ) およびピリジン ( 3 mL ) 中の 6 - クロロ - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - アミン ( 1500 mg、3.65 mmol ) を入れた 100 mL 丸底フラスコを、氷浴を用いて冷却して 0 とした。クロルギ酸メチル ( 0.564 mL、7.30 mmol ) を加え、反応混合物を昇温させて環境温度としながら 16 時間攪拌した。混合物を飽和硫酸銅溶液で洗浄し ( 50 mL で 2 回 )、脱水し (  $MgSO_4$  )、濾過し、減圧下に溶媒留去した。得られた残留物を、酢酸エチル / ヘキサンで溶離を行うシリカゲル ( ISCO ; 40 g プレパック ) でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、メチル ( 6 - クロロ - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - イル ) カーバメート ( 1492 mg、3.18 mmol、収率 87% ) を白色固体として得た。MS ESI :  $C_{27}H_{22}ClN_4O_2 [M+H]^+$  の計算値 469、実測値 469。

30

## 【化194】



40

## 【0622】

段階2：(R) - メチル ( 6 - ( 3 - ( 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ) ウレイド ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - イル ) カーバメート

5 mL マイクロ波バイアルに炭酸セシウム ( 71.7 mg、0.220 mmol )、( 6 - クロロ - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - イル ) カーバメート ( 40 mg、0.085 mmol )、( R ) - 1 - ( 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ) 尿素 ( 23.3 mg、0.128 mmol )、2 - ( ジシクロヘキシルホスフィン ) 3,6 - ジメトキシ - 2,4,6 - トリイソプロピル - 1,1 - ビフェニ

50

ル ( 3 . 2 1 m g 、 5 . 9 7 μ m o l ) および B r e t t P h o s - G 3 - P d ( 5 . 4 1 m g 、 5 . 9 7 μ m o l ) を入れた。ジオキサン ( 1 m L ) を加え、バイアルにアルゴンを通し、キャップを施し、内容物を攪拌しながら加熱して 1 0 0 ℃ として 1 6 時間経過させた。反応混合物を D C M ( 2 m L ) で希釈し、M P - T M T ( 1 1 9 m g 、 0 . 1 1 9 m m o l ) を加え、内容物を振盪しながら加熱して 6 5 ℃ として 4 時間経過させた。反応混合物を濾過し、D C M ( 2 m L ) で洗浄し、濃縮した。得られた残留物を T F A ( 1 m L ) に再溶解し、室温で 3 0 分間攪拌した。トリエチルシラン ( 0 . 0 1 4 m L 、 0 . 0 8 5 m m o l ) を滴下し、反応混合物をさらに 5 分間攪拌した。揮発分を減圧下に除去し、得られた残留物を D M S O ( 1 . 5 m L ) に再溶解し、質量分析 H P L C による精製を行って、( R ) - メチル ( 6 - ( 3 - ( 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ) ウレイド ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - イル ) カーバメート・T F A ( 5 . 4 m g 、 0 . 0 1 1 m m o l 、 収率 1 3 . 1 % ) を白色固体として得た。M S E S I : C <sub>17</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> [ M + H ] <sup>+</sup> の計算値 3 7 3 、実測値 3 7 3 。<sup>1</sup>H N M R ( p p m 、 6 0 0 M H z 、 D M S O - d <sub>6</sub> ) : 1 0 . 3 9 ( s 、 1 H ) ; 9 . 2 6 ( s 、 1 H ) ; 8 . 9 4 ( s 、 1 H ) ; 7 . 7 6 ( s 、 1 H ) ; 7 . 4 3 ( s 、 1 H ) ; 7 . 3 5 ( d d 、 J = 8 . 4 、 5 . 5 H z 、 2 H ) ; 7 . 1 3 ( t 、 J = 8 . 8 H z 、 2 H ) ; 4 . 8 4 ( t 、 J = 7 . 2 H z 、 1 H ) ; 3 . 6 8 ( s 、 3 H ) ; 1 . 3 7 ( d 、 J = 7 . 0 H z 、 3 H ) 。

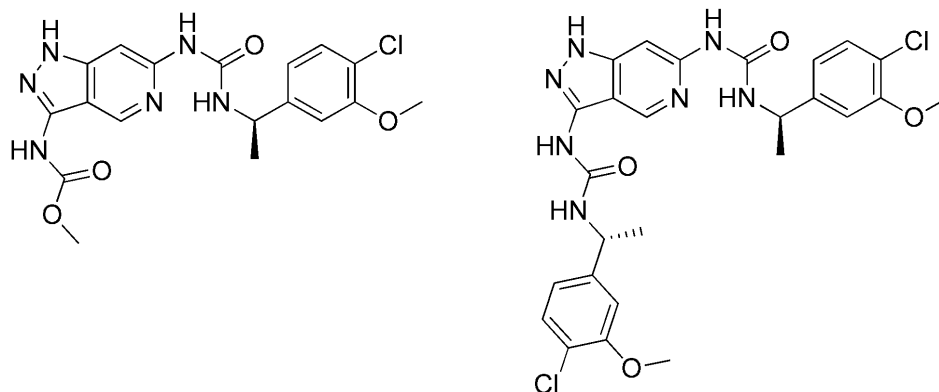
10

【 0 6 2 3 】

実施例 3 2 2 および 3 1 4

20

【 化 1 9 5 】

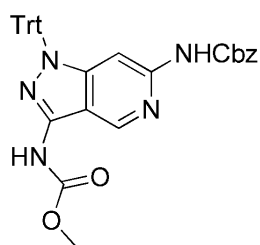
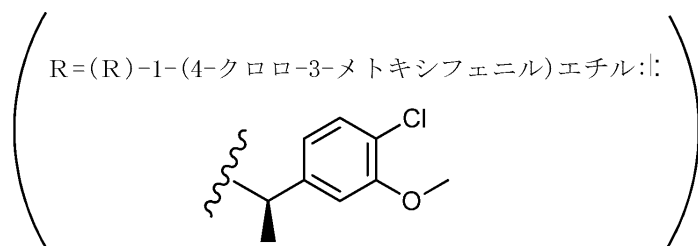
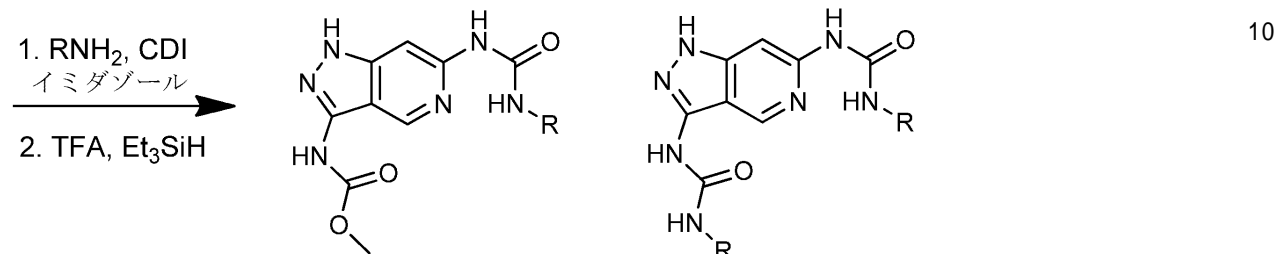
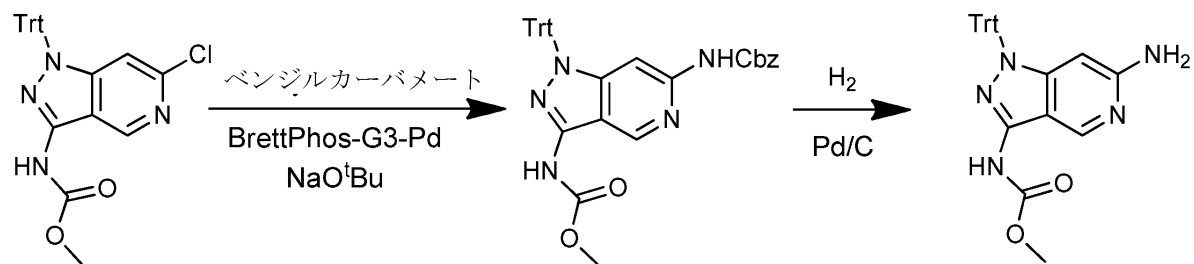


30

【 0 6 2 4 】

( R ) - メチル ( 6 - ( 3 - ( 1 - ( 4 - クロロ - 3 - メトキシフェニル ) エチル ) ウレイド ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - イル ) カーバメート ( 実施例 3 2 2 ) および 1 , 1 - ( 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 - ジイル ) ビス ( 3 - ( ( R ) - 1 - ( 4 - クロロ - 3 - メトキシフェニル ) エチル ) 尿素 ) ( 実施例 3 1 4 )

## 【化196】



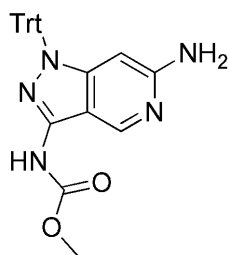
## 【0625】

段階1：ベンジルメチル(1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3,6-ジイル)ジカーバメート

20 mLマイクロ波バイアルにナトリウムtert-ブトキシド(103 mg、1.075 mmol)、メチル(6-クロロ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)カーバメート(252 mg、0.537 mmol)、ベンジルカーバメート(122 mg、0.806 mmol)およびBrettPhos-G3-Pd(24.36 mg、0.027 mmol)を入れた。THF(6 mL)を加え、バイアルにアルゴンを流し、キャップを施し、内容物を攪拌しながら加熱して50℃として10時間経過させた。LCMS分析により、所望の生成物への変換が完了していることが示された。過剰のベンジルカーバメート(61 mg)、ナトリウムtert-ブトキシド(51 mg)およびBrettPhos-G3-Pd(12 mg)を加えた。バイアルにアルゴンを流し、キャップを施し、内容物を加熱して50℃としてさらに4時間経過させた。混合物を冷却し、酢酸エチル(10 mL)で希釈し、飽和水溶液炭酸水素ナトリウムで洗浄し(20 mLで2回)、脱水し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧下に溶媒留去した。得られた残留物を、酢酸エチル/ヘキサンで溶離を行うシリカゲル(ISCO; 24 gプレパック)でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、ベンジルメチル(1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3,6-ジイル)ジカーバメート(126 mg、0.216 mmol、収率40.2%)を白色固体として得た。MS ESI:

$C_{35}H_{30}N_5O_4 [M+H]^+$  の計算値 584、実測値 584。

【化197】



10

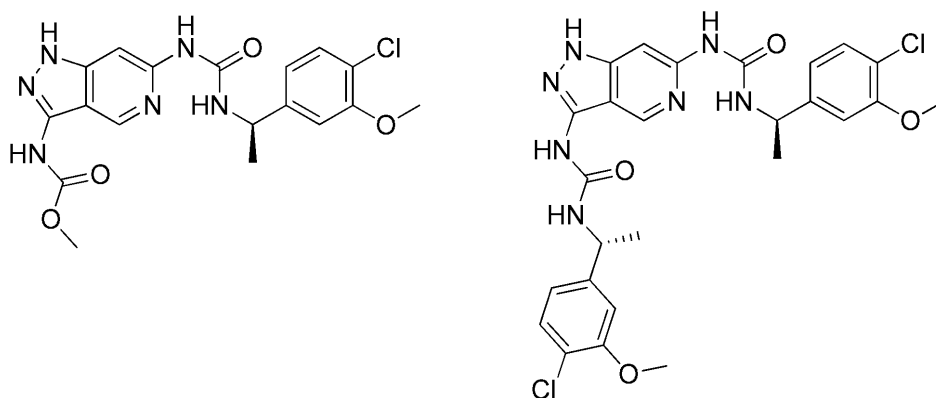
【0626】

段階2：メチル(6-アミノ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)カーバメート

酢酸エチル(4 mL)およびメタノール(4 mL)中のベンジルメチル(1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3,6-ジイル)ジカーバメート(126 mg、0.216 mmol)を入れた50 mL丸底フラスコに、パラジウム/炭素(45.9 mg、0.043 mmol)を加えた。フラスコを排気し、取り付けられた風船を用いて水素ガスによる再充填を行った。この手順をさらに2回行った。反応混合物を水素雰囲気下に室温で16時間撹拌した。反応混合物をセライトに通し、酢酸エチル(20 mL)で洗い流すことで、パラジウムを濾去した。揮発分を減圧下に除去して、粗メチル(6-アミノ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)カーバメート(95 mg、0.211 mmol、収率98%)を白色固体として得た。MS ESI:  $C_{27}H_{24}N_5O_2 [M+H]^+$  の計算値 450、実測値 450。

20

【化198】



30

【0627】

段階3：(R)-メチル(6-(3-(1-(4-クロロ-3-メトキシフェニル)エチル)ウレイド)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)カーバメートおよび1,1-(1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3,6-ジイル)ビス(3-((R)-1-(4-クロロ-3-メトキシフェニル)エチル)尿素)

40

DCM(2 mL)中のイミダゾール(18 mg、0.26 mmol)および粗メチル(6-アミノ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)カーバメート(23.8 mg、0.053 mmol)を入れた8 mLバイアルに、1,1-カルボニルジイミダゾール(26 mg、0.159 mmol)を加えた。反応混合物を室温で5時間撹拌して、透明黄色溶液を得た。(R)-1-(4-クロロ-3-メトキシフェニル)エタンアミン・HCl(23.41 mg、0.105 mmol)およびDIEA(0.046 mL、0.264 mmol)を加えた。バイアルにキャップを施し、内容を室温で16時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残留物をTFA(1 mL)に再溶解し、室温で20分間撹拌した。トリエチルシラン(0.013 mL、0.079 mmol)を滴下し、反応混合物をさらに5分間撹拌した。混合物を濃縮し、DMSO(1.

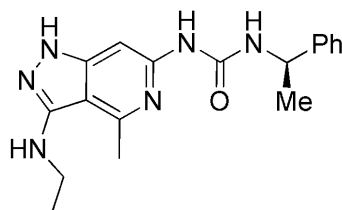
50

5 mL) に再溶解し、質量分析分取 HPLC による精製を行って、(R)-メチル(6-(3-(1-(4-クロロ-3-メトキシフェニル)エチル)ウレイド)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)カーバメート・TFA (4.4 mg、8.26  $\mu$ mol、収率 15.67%) および 1,1-(1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3,6-ジイル)ビス(3-(R)-1-(4-クロロ-3-メトキシフェニル)エチル)尿素)、TFA (5 mg、7.28  $\mu$ mol、収率 13.82%) を白色固体として得た。(実施例 322) MS ESI:  $C_{18}H_{20}ClN_6O_4 [M+H]^+$  の計算値 419、実測値 419。 $^1H$  NMR (ppm, 600 MHz, DMSO- $d_6$ ): 10.40 (s, 1H); 8.95 (s, 1H); 7.81 (br s, 1H); 7.43 (s, 1H); 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 1H); 7.09 (d, J = 1.9 Hz, 1H); 6.90 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H); 4.84 (t, J = 7.2 Hz, 1H); 3.83 (s, 3H); 3.68 (s, 3H); 1.39 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。(実施例 314) MS ESI:  $C_{26}H_{28}Cl_2N_7O_4 [M+H]^+$  の計算値 572、実測値 572。 $^1H$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ): 9.70 (s, 1H); 9.06 (s, 1H); 7.84 (br s, 2H); 7.34 - 7.36 (m, 3H); 7.09 - 7.10 (m, 2H); 6.89 - 6.91 (m, 2H); 4.89 (t, J = 7.2 Hz, 1H); 4.82 - 4.86 (m, 1H); 3.82 (s, 6H); 1.40 (dd, J = 6.9 Hz, 6H)。

【0628】

実施例 331

【化199】



【0629】

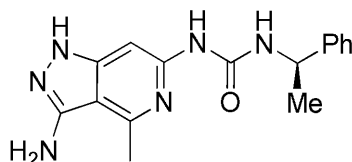
(R)-1-(3-(エチルアミノ)-4-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素

円錐状バイアルに (R)-1-(3-アミノ-4-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素 (32 mg、0.103 mmol) および硫酸マグネシウム (37.2 mg、0.309 mmol) を入れた。クロロホルム (666  $\mu$ L)、メタノール (333  $\mu$ L)、硫酸マグネシウム (37.2 mg、0.309 mmol) およびトリフルオロ酢酸 (23.83  $\mu$ L、0.309 mmol) を注入し、反応液を環境温度で1時間攪拌した。水素化シアノホウ素ナトリウム (19.44 mg、0.309 mmol) を加え、攪拌を1時間続けた。反応液を水で希釈し、水層を分液漏斗に移し、クロロホルム/IPAで3回洗浄した。合わせた有機洗浄液を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。残留物を DMSO (2 mL) に溶かし、濾過し、精製群に入れた。逆相質量分析 HPLC を行った。活性分画を Genevac で脱水し、それを  $NH_3$  / MeOH (7N) で遊離塩基とし、濃縮して、白色固体を得た (14 mg、40.1%)。MS ESI:  $C_{18}H_{22}N_6O [M+H]^+$  の計算値 339、実測値 339。 $^1H$  NMR (ppm, 500 MHz, DMSO- $d_6$ ): 11.52 (s, 1H)、8.88 (s, 1H)、8.39 (s, 1H)、7.45 - 7.09 (m, 5H)、7.00 - 6.95 (m, 1H)、5.41 (q, J = 5.6 Hz, 1H)、4.98 - 4.69 (m, 1H)、3.26 - 3.15 (m, 2H)、2.61 (s, 3H)、1.44 - 1.35 (m, 3H)、1.19 (dd, J = 3.6 Hz, 3H)。

【0630】

実施例 333

## 【化200】



## 【0631】

(R)-1-(3-アミノ-4-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素

段階1：(R)-1-(4-クロロ-5-シアノ-6-メチルピリジン-2-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素 10

フラスコに、4,6-ジクロロ-2-メチルニコチノニトリル(1500mg)、(R)-1-(1-フェニルエチル)尿素(1449mg)、xantphos(371mg)、酢酸パラジウム(II)(90mg)および炭酸セシウム(5.23g)を入れた。テトラヒドロフラン(53mL)を注入し、反応液を加熱して50℃として3時間経過させた。LC/MSにより、反応が明瞭に進行して完結することが示された。反応混合物をセライトで濾過し、濾液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(0%から30%DCM/EtOAc)によって精製した。(R)-1-(4-クロロ-5-シアノ-6-メチルピリジン-2-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素(2.19g、87%)をオフホワイト固体として単離した。MS ESI: C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup>の計算値315、実測値315。 20

## 【0632】

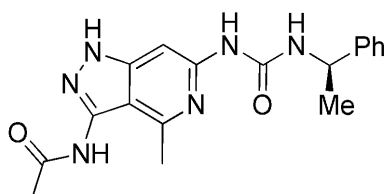
段階2：(R)-1-(3-アミノ-4-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素

フラスコに、(S)-1-(4-クロロ-5-シアノ-6-メチルピリジン-2-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素(920mg)を入れ、エタノール(6989μL)およびヒドラジン(183μL)を加えた。反応液を加熱して95℃として17時間経過させた。LC/MSにより、反応はほとんど完結しているが、完全に完結しているわけではないことが示された(LC/MS積分により約15%の原料が残留)。反応液をさらに5時間加熱した。冷却後、HCl(1N、14.6mL)を加え、反応液を30分間攪拌した。反応液を濃重炭酸ナトリウム溶液150mLの入った500mL分液漏斗に投入した。得られた乳濁液をクロロホルム/IPAで3回洗浄した(4:1、100mLずつ)。合わせた有機洗浄液を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(0%から10%EtOAc/MeOH+0.1%アンモニア)を行い、活性分画を濃縮乾固して、標題化合物を白色固体として得た(400mg、41.1%)。MS ESI: C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O [M+H]<sup>+</sup>の計算値311、実測値311。<sup>1</sup>H NMR(ppm 500MHz、DMSO-d<sub>6</sub>): 9.30(s、1H)、8.74(d、J=0.9Hz、1H)、8.29(s、1H)、8.07(s、1H)、7.37-7.32(m、5H)、7.28-7.21(m、1H)、6.60(s、2H)、4.88(p、J=7.0Hz)、2.47(s、3H)、1.42(d、J=6.9Hz、3H)。 30 40

## 【0633】

実施例337

## 【化201】



## 【0634】

(R)-N-(4-メチル-6-(3-(1-フェニルエチル)ウレイド)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)アセトアミド

円錐形反応バイアルに、(R)-1-(3-アミノ-4-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素(101mg、0.325mmol)を入れ、テトラヒドロフラン(3000 $\mu$ L)を注入した。得られた溶液に、ピリジン(132 $\mu$ L、1.627mmol)および無水酢酸(95 $\mu$ L、1.009mmol)を加えた。反応液を1時間攪拌したが、変換は認められなかった。アセチルクロライド(116 $\mu$ L、1.627mmol)を注入したところ、反応液は不均一となった。ジクロロメタン(3mL)を加えて、均一反応溶液を得た。反応液を環境温度で30分間攪拌した。溶媒をロータリーエバポレータで除去した。ジオキサン(3mL)と次に1N水酸化ナトリウム(0.256mL、0.256mmol)を加え、反応液を加熱して50℃として30分経過させた。粗反応混合物について、逆相HPLCを直接行った(5%から40%ACN/水、30mm Focus Gradient)。活性分画を冷凍し、凍結乾燥機で濃縮し、残留物をメタノールに溶かし、固定化重炭酸塩で濾過し、濾液を濃縮して標題化合物を得た。MS ESI: C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値353、実測値353。<sup>1</sup>H NMR(ppm, 500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 12.72(s, 1H)、10.01(s, 1H)、9.26-8.75(m, 1H)、8.00(s, 1H)、7.69-7.13(m, 6H)、5.09-4.69(m, 1H)、3.31(s, 3H)、2.06(s, 3H)、1.39(d, J=6.9 Hz, 1H)。

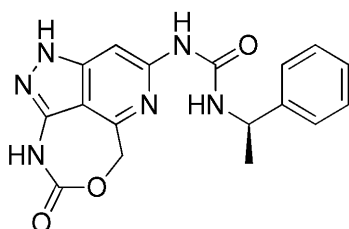
10

20

## 【0635】

実施例368

## 【化202】

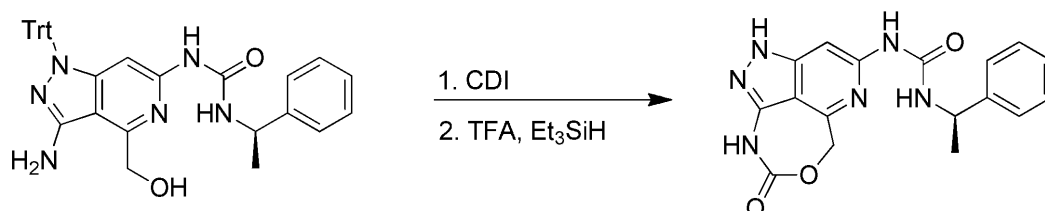


30

## 【0636】

(R)-1-(8-オキソ-2,6,8,9-テトラヒドロ-7-オキサ-1,2,5,9-テトラアザベンゾ[cd]アズレン-4-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素

## 【化203】



40

## 【0637】

20mLシンチレーションバイアルに(R)-1-(3-アミノ-4-(ヒドロキシメチル)-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素(15mg、0.026mmol)およびCDI(6.42mg、0.040mmol)を入れた。アセトニトリル(3mL)を加え、バイアルにキャップを施し、内容を加熱して60℃として16時間経過させた。反応混合物を濃縮し、得られた残留物についてTFA(1mL)加水分解を室温で30分間行った。トリエチルシラン(8.43 $\mu$ L、0.053mmol)を滴下し、反応混合物をさらに5分間攪拌し

50

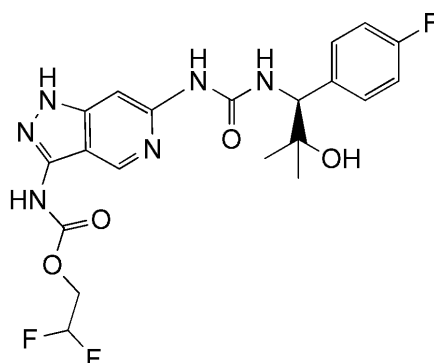


た。揮発分を減圧下に除去し、得られた残留物について質量分析HPLCによる精製を行って、(R)-1-(8-オキソ-2,6,8,9-テトラヒドロ-7-オキサ-1,2,5,9-テトラアザベンゾ[cd]アズレン-4-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素・TFA(3.1mg、6.65 $\mu$ mol、収率25.2%)を白色固体として得た。MS ESI: C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>[M+H]<sup>+</sup>の計算値353、実測値353。<sup>1</sup>H NMR(ppm、500MHz、DMSO-d<sub>6</sub>): 12.47(s、1H); 10.99(s、1H); 9.05(s、1H); 7.49(s、1H); 7.33(d、J=4.7Hz、4H); 7.23(s、1H); 5.34(s、2H); 4.84(t、J=7.3Hz、1H); 1.38-1.41(m、3H)。

【0638】

実施例406

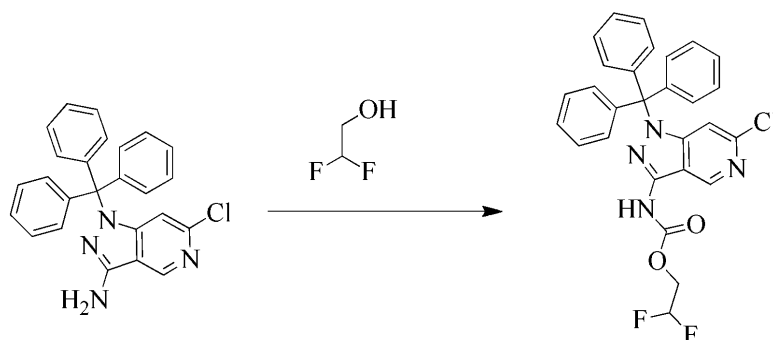
【化204】



【0639】

2,2-ジフルオロエチル[6-( {[ (1S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]カーバメート

【化205】



【0640】

段階1: 2,2-ジフルオロエチル(6-クロロ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)カーバメート

6-クロロ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-アミン(500mg、1.217mmol)6-クロロ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-アミンおよびイミダゾール(331mg、4.87mmol)のテトラヒドロフラン(12mL)中混合物を室温で攪拌しながら、それにCDI(395mg、2.434mmol)を加え、混合物を室温で終夜攪拌した。混合物に2,2-ジフルオロエタノール(0.231mL、3.65mmol)を加え、得られた混合物を攪拌しながら室温に2時間維持してから、反応混合物を加熱して60℃にして終夜経過させた。混合物を冷却し、濃縮し、残留物を直接負荷し、EtOAc/イソヘキサン=25%で溶離を行うシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、2,2-ジフルオロエチル(6-クロロ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)カ

10

20

30

40

50

-バメート (570 mg、1.098 mmol、収率90%) を白色固体として得た。MS ESI:  $C_{28}H_{22}ClF_2N_4O_2 [M+H]^+$  の計算値519、実測値519。

【0641】

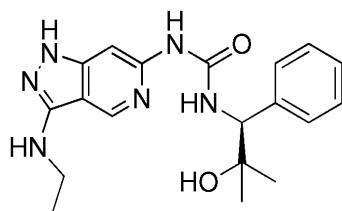
段階2および3: 実施例1に例示のものと同じ図式2段階2および3での手順に従って、2,2-ジフルオロエチル[6-( {[ (1S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]カーバメート(実施例406)を2,2-ジフルオロエチル(6-クロロ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)カーバメートから製造することができる。

10

【0642】

実施例420

【化206】

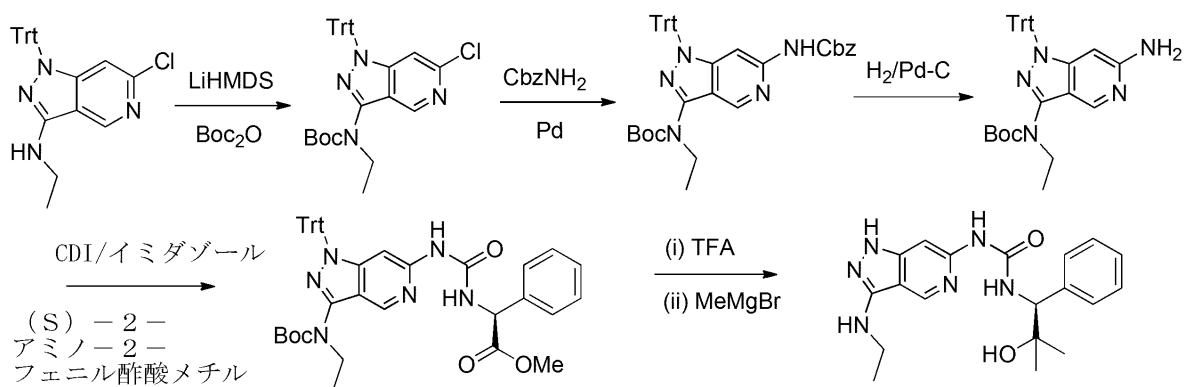


20

【0643】

1-(3-エチルアミノ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-フェニル-プロピル)-尿素

【化207】



30

【0644】

段階1: tert-ブチル(6-クロロ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)(エチル)カーバメートの合成

6-クロロ-N-エチル-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-アミン(1.0 g、2.2 mmol)の脱水THF(20 mL)中溶液に0 で、LiHMDS(1.0 Mトルエン中溶液、4.5 mL、4.5 mmol)を加え、内容物を同じ温度で撹拌した。15分後、Boc<sub>2</sub>O(0.58 g、2.7 mmol)を同じ温度で加え、内容物を昇温させて環境温度とした。2時間後(TLC分析により、原料消費が示された。)、H<sub>2</sub>O(10 mL)を加え、5分間撹拌した。有機内容物をEtOAcで抽出し(25 mLで3回)、EtOAc層をブラインで洗浄し(20 mLで1回)、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、溶媒を減圧下に除去した。得られた残留物を、フィルターカラムによって精製して、標題化合物を得た(0.8 g、収率70%)。MS ESI:  $C_{32}H_{31}ClN_4O_2 [M+H]^+$  の計算値539;実測値539。

40

【0645】

段階2: tert-ブチル(6-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-1-

50

トリチル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - イル ) ( エチル ) カーバメートの合成

不活性雰囲気下、tert - ブチル ( 6 - クロロ - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - イル ) ( エチル ) カーバメート ( 0 . 5 2 g、0 . 9 2 mmol ) の脱水 1 , 4 - ジオキサン ( 8 . 0 mL ) 中溶液にベンジルカーバメート ( 0 . 4 2 g、2 . 7 6 mmol )、brettphos プレ触媒 ( 0 . 0 4 g、0 . 0 4 6 mmol )、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 0 . 9 g、2 . 7 6 mmol ) を加え、内容物を封管中 1 0 0 で加熱した。5 時間後、反応混合物を環境温度に戻し、揮発分を減圧下に除去した。得られた残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 ( 0 . 5 g、収率 8 3 % ) を得た。MS ESI : C<sub>40</sub>H<sub>39</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> [ M + H ]<sup>+</sup> の計算値 6 5 4 ; 実測値 6 5 4。

10

【 0 6 4 6 】

段階 3 : tert - ブチル ( 6 - アミノ - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - イル ) ( エチル ) カーバメートの合成

tert - ブチル ( 6 - ( ( ベンジルオキシ ) カルボニル ) アミノ ) - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - イル ) ( エチル ) カーバメート ( 0 . 2 g、0 . 3 1 mmol ) の MeOH ( 5 0 mL ) 中溶液に、Pd / 炭素 ( 1 0 %、0 . 2 g ) を加え、内容物を H<sub>2</sub> 雰囲気下 ( 3 . 0 Kg / cm<sup>2</sup> ) に撹拌した。5 時間後、懸濁液をセライト層で濾過し、減圧下に溶媒を留去して、標題化合物 ( 0 . 1 2 g、収率 7 5 % ) を得て、次の段階に直接用いた。MS ESI : C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [ M + H ]<sup>+</sup> の計算値 5 2 0 ; 実測値 5 2 0。

20

【 0 6 4 7 】

段階 4 : ( S ) - 2 - ( 3 - ( 3 - ( tert - ブトキシカルボニル ) ( エチル ) アミノ ) - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 6 - イル ) ウレイド ) - 2 - フェニル酢酸メチルの合成

tert - ブチル ( 6 - アミノ - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - イル ) ( エチル ) カーバメート ( 0 . 2 g、0 . 3 8 5 mmol ) の脱水 1 , 4 - ジオキサン ( 3 mL ) 中溶液に CDI ( 0 . 3 1 g、1 . 9 2 mmol ) を加え、次にイミダゾール ( 0 . 1 3 2 g、1 . 9 2 mmol ) を加え、内容物を環境温度で撹拌した。1 6 時間 ( 少量の反応混合物を MeOH で反応停止することで反応完結が確認され、得られた質量はメチルカーバメートに相当する。 ) 後、DIPEA ( 0 . 2 4 7 g、1 . 9 2 mmol ) および ( S ) - 2 - アミノ - 2 - フェニル酢酸メチル ( 0 . 1 9 4 g、0 . 9 6 2 mmol ) を加え、撹拌した。1 4 時間後、反応混合物を H<sub>2</sub>O で反応停止し、有機内容を EtOAc で抽出し ( 2 0 mL で 3 回 )、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濃縮した。得られた残留物を、分取 HPLC によって精製して、標題化合物を得た。MS ESI : C<sub>42</sub>H<sub>42</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub> [ M + H ]<sup>+</sup> の計算値 7 1 1 ; 実測値 7 1 1。

30

【 0 6 4 8 】

段階 5 および 6 : 1 - ( 3 - エチルアミノ - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 6 - イル ) - 3 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 1 - フェニル - プロピル ) - 尿素の合成

40

( S ) - 2 - ( 3 - ( 3 - ( tert - ブトキシカルボニル ) ( エチル ) アミノ ) - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 6 - イル ) ウレイド ) - 2 - フェニル酢酸メチル ( 0 . 0 7 8 g、0 . 1 0 9 mmol ) の脱水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 1 mL ) 中溶液に、TFA ( 1 mL ) と次に Et<sub>3</sub>SiH ( 2 滴 ) を加えた。得られた混合物を環境温度で撹拌した。2 時間撹拌後、溶媒を減圧下に除去し、そうして得られた残留物 ( TFA 塩 ) をジエチルエーテル中で磨砕して、化合物を得て、それを次の段階でそのまま用いた。0 で、[ 3 - ( 3 - エチルアミノ - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 6 - イル ) - ウレイド ] - フェニル - 酢酸メチルエステル TFA 塩 ( 0 . 0 6 g、0 . 1 6 3 mmol ) の脱水 THF 中溶液に、メチルマグネシウムプロマイド ( 1 M トルエン中溶液、1 . 6 3 mL、1 . 6 3 mmol ) を加え、得られた混合物を昇温させ、環境温度で

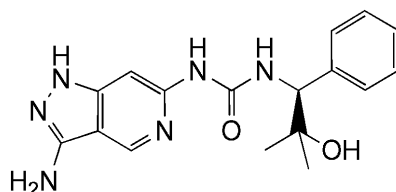
50

攪拌した。10時間後、飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(5 mL)で反応停止し、有機内容物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した(10 mLで3回)。揮発分を減圧下に除去し、得られた残留物を分取HPLCによってさらに精製して、標題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR(ppm、400 MHz、CD<sub>3</sub>OD): 8.69(s、1H)、7.44-7.39(m、2H)、7.33-7.29(m、2H)、7.26-7.23(m、1H)、6.99(s、1H)、4.78(s、1H)、3.36(q、J=7.2 Hz、2H)、1.31(t、J=7.1 Hz、3H)、1.30(s、3H)、1.16(s、3H)。MS ESI: C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>[M+H]<sup>+</sup>の計算値369;実測値369。

【0649】

実施例425

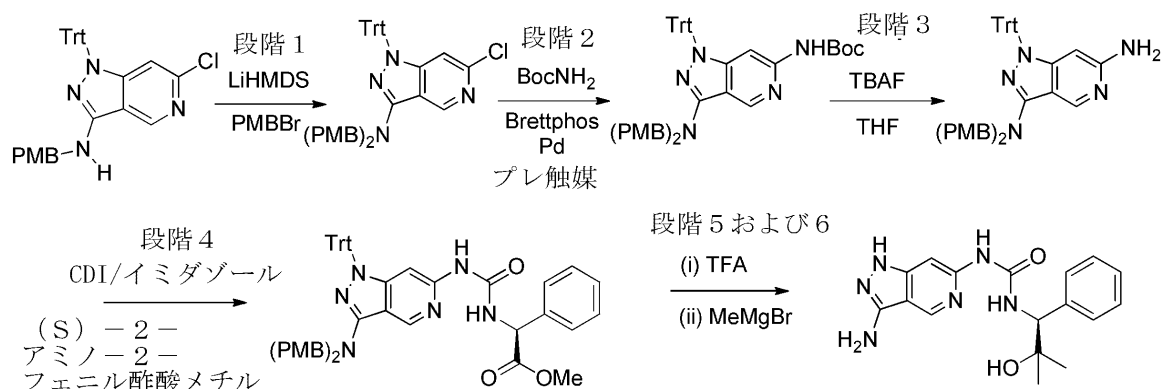
【化208】



【0650】

1-(3-アミノ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-[(1S)-2-ヒドロキシ-2-メチル-1-フェニルプロピル]尿素

【化209】



【0651】

段階1: 6-クロロ-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-アミンの合成

0 で、6-クロロ-N-(4-メトキシベンジル)-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-アミン(2.0 g、3.78 mmol)の脱水THF(30 mL)中溶液にLiHMDS(1.0 Mトルエン中溶液、7.56 mL、7.56 mmol)を加え、内容物を同じ温度で攪拌した。15分後、PMBBr(0.92 g、4.53 mmol)を同じ温度で加え、内容物を昇温させて環境温度とした。3時間後、H<sub>2</sub>O(10 mL)を加え、5分間攪拌した。有機内容物をEtOAcで抽出し(40 mLで3回)、EtOAc層をブラインで洗浄し(20 mLで1回)、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、溶媒を減圧下に除去した。得られた残留物を、フィルターカラムによって精製して、標題化合物を得た(1.0 g、収率41%)。MS ESI: C<sub>41</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>[M+H]<sup>+</sup>の計算値651;実測値651。

【0652】

段階2: tert-ブチル(3-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)カーバメートの合成

不活性雰囲気下に、6-クロロ-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-アミン(0.5 g、0.77 mmol)

10

20

30

40

50

)の脱水1, 4 - ジオキサン (10.0 mL) 中溶液に、tert - ブチルカーバメート (0.26 g、2.3 mmol)、brettphos プレ触媒 (0.03 g、0.004 mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.75 g、2.3 mmol) を加え、内容物を封管中100 で加熱した。6時間後、反応混合物を環境温度に戻し、揮発分を減圧下に除去した。得られた残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た (0.4 g、収率71%)。MS ES: C<sub>46</sub>H<sub>45</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> の計算値732; 実測値732。

## 【0653】

段階3: 3 - N, N - ビス(4 - メトキシベンジル) - 1 - トリチル - 1H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3, 6 - ジアミンの合成

(3 - (ビス(4 - メトキシベンジル)アミノ) - 1 - トリチル - 1H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 6 - イル)カーバメート (0.4 g、0.55 mmol) の THF (8 mL) 中溶液に、TBAF (1.0 M THF 中溶液、10 mL) を加え、内容物を加熱還流した。12時間後、反応液を冷却して環境温度に戻し、1N HCl (5 mL) で反応停止し、環境温度で1時間攪拌した。反応混合物をEtOAc (25 mL) でさらに希釈し、有機層を分離した。有機層をブラインで洗浄し (20 mL で1回)、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、溶媒を減圧下に除去した。得られた残留物を、フィルターカラムによって精製して、標題化合物を得た。MS ES: C<sub>41</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> の計算値632; 実測値632。

## 【0654】

段階4: (S) - 2 - (3 - (3 - (ビス(4 - メトキシベンジル)アミノ) - 1 - トリチル - 1H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 6 - イル)ウレイド) - 2 - フェニル酢酸メチルの合成

3 - N, N - ビス(4 - メトキシベンジル) - 1 - トリチル - 1H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3, 6 - ジアミン (0.1 g、0.16 mmol) の脱水1, 4 - ジオキサン (3 mL) 中溶液にCDI (0.13 g、0.79 mmol) を加え、次にイミダゾール (0.05 g、0.78 mmol) を加え、内容物を環境温度で攪拌した。16時間後、DIPEA (0.12 mL、0.64 mmol) および(S) - メチル - 2 - アミノ - 2 - フェニルアセテート (0.064 g、0.32 mmol) を加え、攪拌した。2時間後、反応混合物をH<sub>2</sub>Oで反応停止し、有機内容物をEtOAcで抽出し (20 mL で2回)、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濃縮した。得られた残留物を、分取HPLCによって精製して、標題化合物を得た。MS ES: C<sub>51</sub>H<sub>46</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> の計算値823; 実測値823。

## 【0655】

段階5および6: (S) - 1 - (3 - アミノ - 1H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 6 - イル) - 3 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 1 - フェニルプロピル) 尿素の合成

(S) - 2 - (3 - (3 - (ビス(4 - メトキシベンジル)アミノ) - 1 - トリチル - 1H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 6 - イル)ウレイド) - 2 - フェニルアセテート (0.05 g、0.06 mmol) の溶液に、TFA (2 mL) と次にEt<sub>3</sub>SiH (2滴) を加えた。得られた混合物を80 で攪拌した。3時間攪拌した後、溶媒を減圧下に除去し、そうして得られた残留物 (TFA 塩) をジエチルエーテル中で磨砕して化合物を得て、それをそのまま次の段階で用いた。0 で、(S) - 2 - (3 - (3 - アミノ - 1H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 6 - イル)ウレイド) - 2 - フェニル酢酸メチル (0.05 g、0.146 mmol) の脱水THF中溶液に、メチルマグネシウムプロマイド (3M Et<sub>2</sub>O中溶液、0.5 mL、1.5 mmol) を加え、得られた混合物を昇温させ、環境温度で攪拌した。10時間後、飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液 (5 mL) で反応停止し、有機内容物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した (10 mL で3回)。揮発分を減圧下に除去し、得られた残留物を分取HPLCによってさらに精製して、標題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR (ppm, 400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.73 (s, 1H)、7.42 - 7.40 (m, 2H)、7.35 - 7.30 (m, 3H)、7.28 (s, 1H)、4.

10

20

30

40

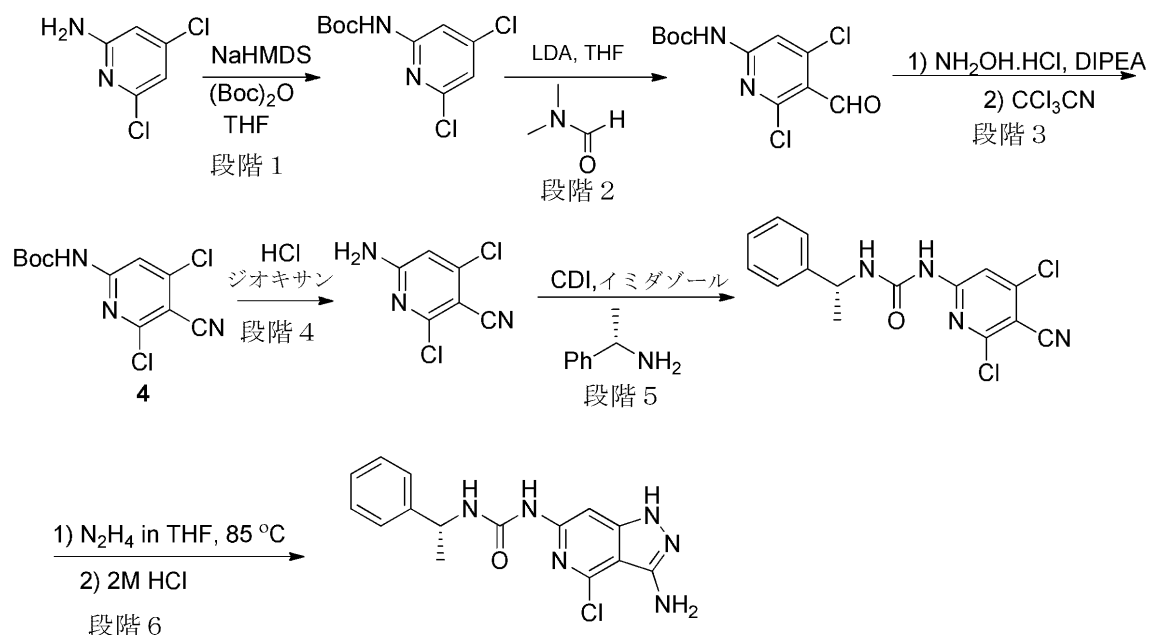
50

80 (s, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.17 (s, 3H)。MS ES: C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> の計算値 341; 実測値 341。

【0656】

実施例 444

【化210】



10

20

【0657】

段階1: tert-ブチル(4,6-ジクロロピリジン-2-イル)カーバメート

4,6-ジクロロピリジン-2-アミン(5.0g, 30.6mmol)のTHF(100.0mL)中溶液を攪拌しながら、それに-78でNaHMDS(67.5mL、1M THF中溶液、67.0mmol)を加え、次にBoc無水物(8.08g、36.7mmol)を加え、12時間かけて昇温させて室温とした。TLCによって原料の完了を確認した後、反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液で反応停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して粗生成物を得て、それをカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=9:1)によって精製して、所望の生成物を得た。<sup>1</sup>H NMR(ppm、400MHz、DMSO-d<sub>6</sub>): 10.48(s, 1H)、7.85(s, 1H)、7.36(s, 1H)、1.46(s, 9H)、MS ES: C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> の計算値 263、実測値: 263。

30

【0658】

段階2: tert-ブチル(4,6-ジクロロ-5-ホルミルピリジン-2-イル)カーバメート

ジイソプロピルエチルアミン(7.4mL、53.2mmol)のTHF中溶液を攪拌しながら、それに-78でn-BuLi(18.8mL、47.1mmol、2.5Mヘキサン中溶液)を加え、0で30分間攪拌した。反応混合物を再度冷却して-78とし、化合物tert-ブチル(4,6-ジクロロピリジン-2-イル)カーバメート(4.0g、15.2mmol)のTHF(20.0mL)中溶液を滴下し、同じ温度で1時間攪拌した。1時間後、DMF(8.08g、36.7mmol)を同じ温度で加え、30分間攪拌した。TLCによって原料完了を確認した後、反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液で反応停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して粗生成物を得て、カラムクロマトグラフィーをによって精製して(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)、生成物を得た。<sup>1</sup>H NMR(ppm、400MHz、DMSO-d<sub>6</sub>): 10.95(s, 1H)、10.22(s, 1H)、7.95(s, 1H)、1.47(s, 9H)。

40

50

## 【0659】

段階3：tert-ブチル(4,6-ジクロロ-5-シアノピリジン-2-イル)カーバメート

化合物tert-ブチル(4,6-ジクロロ-5-ホルミルピリジン-2-イル)カーバメート(3.0g、10.3mmol)のTHF(30.0mL)中溶液を撹拌しながら、それに0 でジイソプロピルエチルアミン(2.76mL、15.4mmol)と次にヒドロキシルアミン塩酸塩(0.78g、11.3mmol)を加え、室温で3時間撹拌した。TLCによって原料完了を確認した後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して粗生成物を得た。粗生成物に、トリクロロアセトニトリル(30.0mL)を加え、85 で2時間加熱した。TLCによって原料完了を確認した後、反応混合物を冷却して室温とし、減圧下に濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=9：1)によって精製して、生成物を得た。<sup>1</sup>H NMR(ppm、400MHz、DMSO-d<sub>6</sub>)：11.08(s、1H)、8.02(s、1H)、1.46(s、9H)、MS ES：C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>[M+H]<sup>+</sup>の計算値288；実測値288。

10

## 【0660】

段階4：6-アミノ-2,4-ジクロロニコチノニトリル

tert-ブチル(4,6-ジクロロ-5-シアノピリジン-2-イル)カーバメート(2.1g、7.2mmol)のジクロロメタン(30.0mL)中溶液に0 でTFA(3.0mL)を加え、室温で3時間撹拌した。TLCによって原料完了を確認した後、反応混合物を濃縮し、粗生成物を、カラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=9：1)によって精製して、標題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR(ppm、400MHz、DMSO-d<sub>6</sub>)：7.81(bs、2H)、6.59(s、1H)、MS ES：C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>[M+H]<sup>+</sup>の計算値188；実測値188。

20

## 【0661】

段階5：(R)-1-(4,6-ジクロロ-5-シアノピリジン-2-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素

化合物6-アミノ-2,4-ジクロロニコチノニトリル(0.26g、1.37mmol)のクロロホルム(7.0mL)中溶液を撹拌しながら、それに0 でジイソプロピルエチルアミン(0.49mL、2.75mmol)と次にイミダゾール(0.47g、6.87mmol)およびCDI(1.15g、6.87mmol)を加え、室温で12時間撹拌した。透明溶液が生成した後、(R)-(+) -フェニルエチルアミン(1.08g、8.9mmol)を室温に加え、2時間撹拌した。TLCによって原料完了を確認した後、反応混合物を減圧下に濃縮し、酢酸エチルに溶かし、水で洗浄した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して粗生成物を得て、それをカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=7：3)によって精製して、所望の生成物を得た。<sup>1</sup>H NMR(ppm、400MHz、DMSO-d<sub>6</sub>)：10.07(s、1H)、8.03(s、1H)、7.37-7.32(m、5H)、7.28-7.24(m、1H)、4.84(t、J=8.00Hz、1H)、1.41(d、J=8.00Hz、3H)。MS ES：C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O[M+H]<sup>+</sup>の計算値335；実測値335。

30

40

## 【0662】

段階6：(R)-1-(3-アミノ-4-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素

化合物(R)-1-(4,6-ジクロロ-5-シアノピリジン-2-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素(0.10g、0.29mmol)のエタノール(8.0mL)中溶液を撹拌しながら、それにヒドラジン水和物(0.59mL、0.59mmol、1M THF中溶液)を加え、80 で2時間撹拌した。白色固体の沈澱後、反応混合物を冷却して室温とし、2M HCl水溶液(0.29mL、0.59mmol)を加え、同

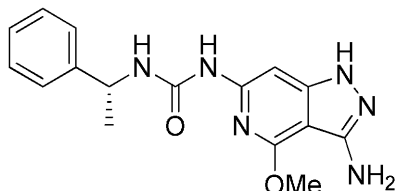
50

じ温度で2時間攪拌した。TLCによって原料完了を確認した後、反応混合物を減圧下に濃縮して粗生成物を得て、それを分取HPLCによって精製して、(R)-1-(3-アミノ-4-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素を得た。<sup>1</sup>H NMR (ppm, 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 11.88 (s, 1H)、9.05 (s, 1H)、7.44 (s, 1H)、7.36-7.32 (m, 4H)、7.23 (d, J = 8.00 Hz, 2H)、5.42 (s, 2H)、4.84-4.82 (m, 1H)、1.38 (d, J = 8.00 Hz, 3H)、MS ES: C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>6</sub>O [M+H]<sup>+</sup>の計算値331; 実測値331。

【0663】

実施例452

【化211】



【0664】

1-(3-アミノ-4-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素

20

(R)-1-(3-アミノ-4-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素

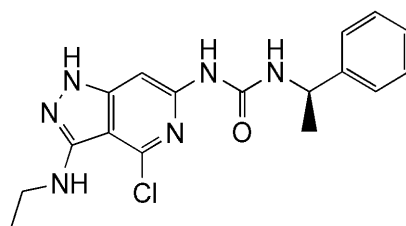
マイクロ波リアクター中、(R)-1-(3-アミノ-4-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素(0.12g、0.36mmol)のメタノール(3.0mL)中溶液を攪拌しながら、それにナトリウムメトキシド(0.78mL、3.62mmol、25%MeOH中溶液)を加え、120で1時間攪拌した。TLCによって原料完了を確認した後、反応混合物を1.5N HClで酸性とし、減圧下に濃縮し、粗生成物を分取HPLCによって精製して、(R)-1-(3-アミノ-4-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素を得た。<sup>1</sup>H NMR (ppm, 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 11.48 (s, 1H)、8.76 (s, 1H)、7.94 (s, 1H)、7.35-7.33 (m, 4H)、7.26-7.21 (m, 1H)、6.86 (d, J = 8.00 Hz, 1H)、5.12 (s, 2H)、4.88-4.85 (m, 1H)、3.87 (s, 3H)、1.41 (d, J = 8.00 Hz, 3H)、MS ES: C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値327; 実測値327。

30

【0665】

実施例454

【化212】



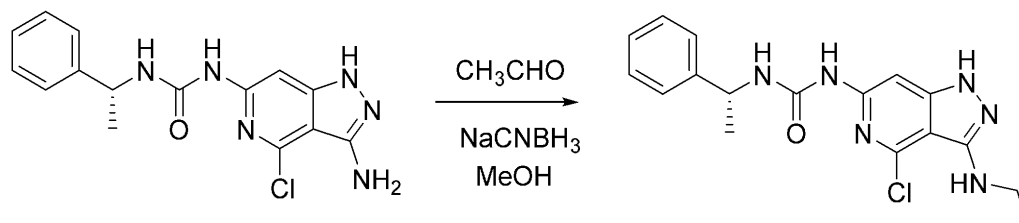
40

【0666】

1-[4-クロロ-3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素



## 【化 2 1 3】



## 【0667】

(R)-1-(3-アミノ-4-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素(0.06g、0.18mmol)のメタノール(2.0mL)中溶液を攪拌しながら、それにアセトアルデヒド水溶液(0.025mL、35重量%水溶液、0.20mmol)と次に水素化シアノホウ素ナトリウム(0.03g、0.54mmol)を加え、室温で12時間攪拌した。TLCによって原料完了を確認した後、反応混合物を1.5N HClで酸性とし、減圧下に濃縮した。粗生成物を酢酸エチルに溶かし、10%NaOH、次に水およびブライン溶液で洗浄した。有機層を減圧下に濃縮し、粗生成物を分取HPLCによって精製して、(R)-1-(4-クロロ-3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(1-フェニルエチル)尿素を得た(0.021g、32.0%)。<sup>1</sup>H NMR(ppm、400MHz、DMSO-d<sub>6</sub>): 11.92(s、1H)、9.05(s、1H)、7.44(s、1H)、7.37-7.32(m、4H)、7.26-7.22(m、2H)、5.44(t、J=5.6Hz、1H)、4.84(m、1H)、3.28-3.23(m、2H)、1.39(d、J=8.00Hz、3H)、1.20(t、J=6.8Hz、3H)。MS ES: C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値359;実測値:359。

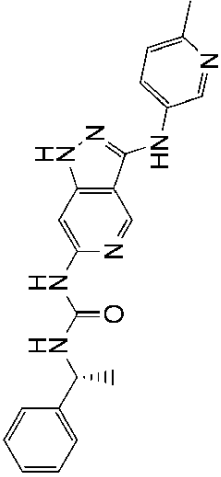
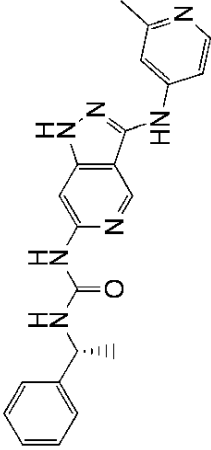
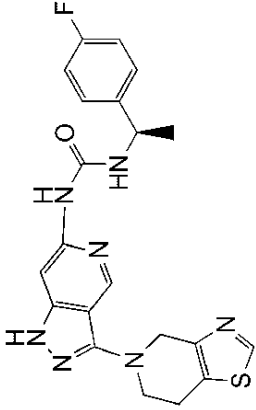
## 【0668】

下記の表に、本発明の化合物のデータを提供する。

10

20

【表 7】

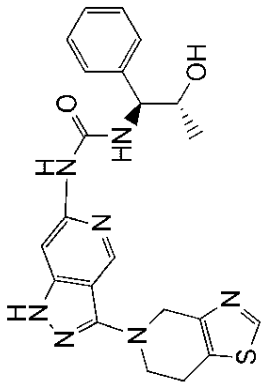
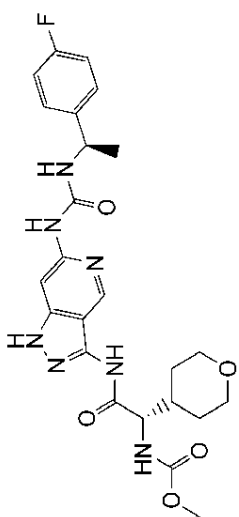
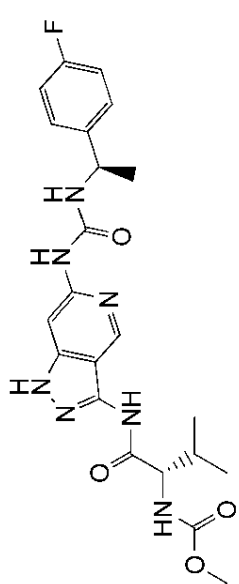
No.	構造	IUPAC名	精密質量 [M+H] <sup>+</sup>	使用経路
6 1		1- {3- [ (6-メチルピリジン-3-イル) アミノ] -1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-6-イル} -3- [ (1R) -1-フェニルエチル] 尿素	計算値 388、 実測値 388	実施例 1 2 1 と同様の手順に従う
6 2		1- {3- [ (2-メチルピリジン-4-イル) アミノ] -1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-6-イル} -3- [ (1R) -1-フェニルエチル] 尿素	計算値 388、 実測値 388	実施例 1 2 1 と同様の手順に従う
6 3		1- [3- (6, 7-ジヒドロ [1, 3] チアゾロ- [4, 5-c] ピリジン-5 (4H) -イル) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-6-イル] -3- [ (1R) -1- (4-フルオロフェニル) エチル] -尿素	計算値 438、 実測値 438	図式 1

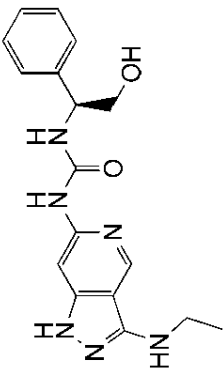
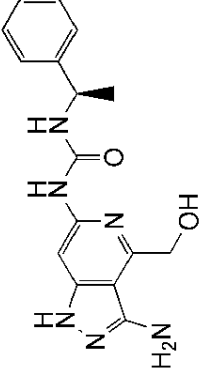
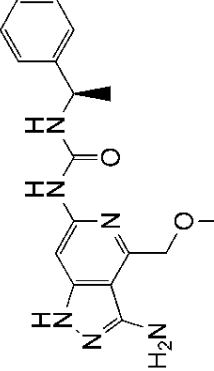
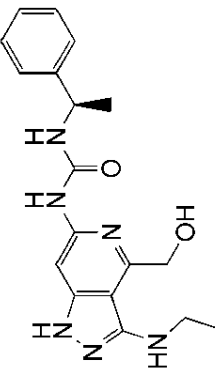
10

20

30

40

6 4		<p>1- [3- (6, 7-ジヒドロ [1, 3] チアゾロ- [4, 5-c] ピリジン-5 (4H) -イル) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-6-イル] -3- [ (1S, 2R) -2-ヒドロキシ-1-フェニルプロピル] 尿素</p>	<p>計算値 450、 実測値 450</p>	<p>図式1</p>
6 5		<p>メチル [ (1S) -2- { [6- ( { (1R) -1- (4-フルオロ-フェニル) エチル] カルバモイル } アミノ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] -ピリジン-3-イル } アミノ } -2-オキシ-1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -エチル] -カーバメート</p>	<p>計算値 514、 実測値 514</p>	<p>クロルギ酸エステルに代えて相当するカルボン酸 (図式1 1段階1) におけるカップリング条件使用) を使用して図式1 4、実施例3 2 1</p>
6 6		<p>メチル [ (1S) -1- { [6- ( { (1R) -1- (4-フルオロ-フェニル) エチル] カルバモイル } アミノ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] -ピリジン-3-イル } -カルバモイル } -2-メチルプロピル] -カーバメート</p>	<p>計算値 472、 実測値 472</p>	<p>クロルギ酸エステルに代えて相当するカルボン酸 (図式1 1段階1) におけるカップリング条件使用) を使用して図式1 4、実施例3 2 1</p>

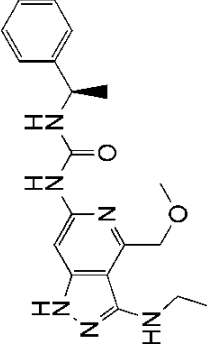
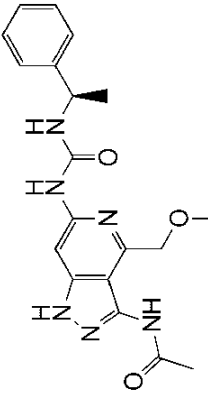
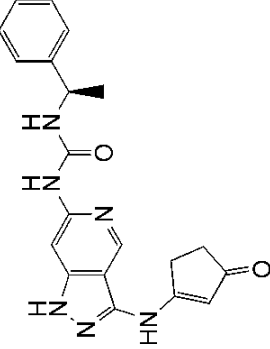
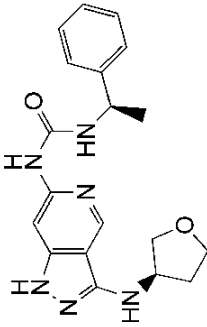
67		1-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-[(1S)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル]尿素	計算値341、 実測値341	図式1
68		1-[3-アミノ-4-(ヒドロキシメチル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル]-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	計算値327、 実測値327	実施例68
69		1-[3-アミノ-4-(メトキシメチル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル]-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	計算値341、 実測値341	実施例69
70		1-[3-(エチルアミノ)-4-(ヒドロキシメチル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル]-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	計算値355、 実測値355	実施例71と同様の手順に従う

10

20

30

40

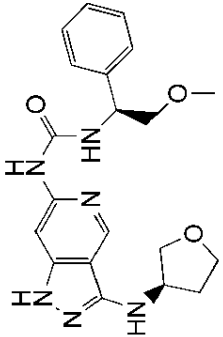
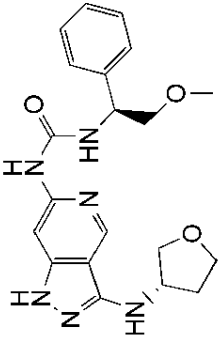
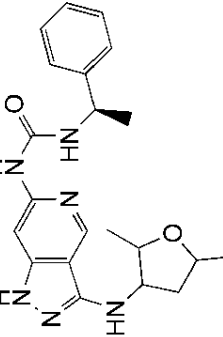
71		1-[3-(エチルアミノ)-4-(メトキシメチル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル]-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	計算値369、 実測値、369	実施例71
72		N-[4-(メトキシメチル)-6-((1R)-1-フェニルエチル)-カルバモイル]アミノ]-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-3-イル]-アセトアミド	計算値383、 実測値383	実施例72
73		1-{3-[(3-オキシシクロペンタ-1-エン-1-イル)アミノ]-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル}-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	計算値377、 実測値377	実施例73
74		1-[(1R)-1-フェニルエチル]-3-{3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルアミノ]-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル}尿素	計算値367、 実測値 367	図式1 実施例1

10

20

30

40

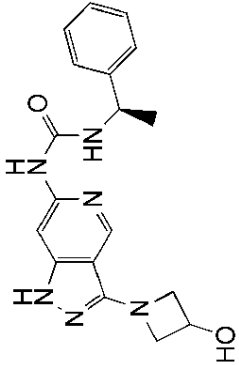
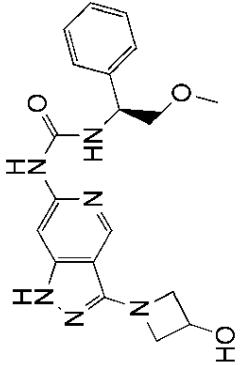
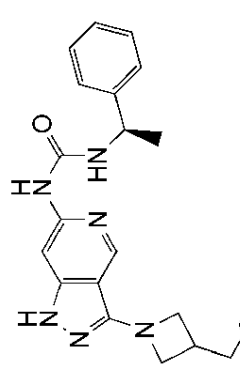
75		1- [(1S)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]-3- [(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルアミノ]-1H-ピラゾロ [4, 3-c]-ピリジン-6-イル} 尿素	計算値397、 実測値 397	図式1 実施例1
76		1- [(1S)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]-3- [(3S)-テトラヒドロフラン-3-イルアミノ]-1H-ピラゾロ [4, 3-c]-ピリジン-6-イル} 尿素	計算値397、 実測値 397	図式1 実施例1
77		1- [(1R)-1-フェニルエチル]-3- [(3S)-テトラヒドロフラン-3-イルアミノ]-1H-ピラゾロ [4, 3-c]-ピリジン-6-イル} 尿素	計算値367、 実測値 367	図式1 実施例1
78		1- (3- ((2, 5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ [4, 3-c]-ピリジン-6-イル)-3- ((R)-1-フェニルエチル) 尿素	計算値395、 実測値 395	図式78Aを用いて図式1実施例1

10

20

30

40

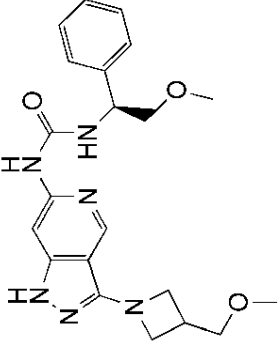
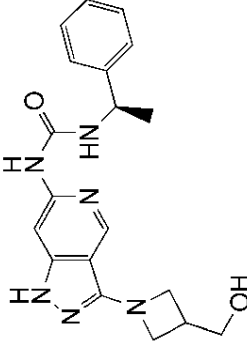
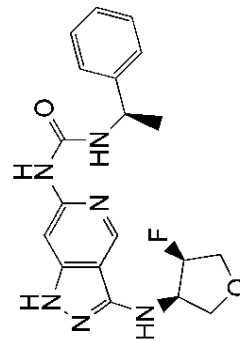
79		1-[3-(3-ヒドロキシ-アゼチジン-1-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル]-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	計算値353、 実測値353	図式1実施例1
80		1-[3-(3-ヒドロキシ-アゼチジン-1-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル]-3-[(1S)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]尿素	計算値383、 実測値383	図式1実施例1
81		1-{3-[3-(メトキシメチル)アゼチジン-1-イル]-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル}-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	計算値381、 実測値381	図式1実施例1

10

20

30

40

82		<p>1- {3- [3- (メトキシメチル)アゼチジン-1-イル] -1H-ピラゾロ [4, 3-c] -ピリジン-6-イル} -3- [(1S) -2-メトキシ-1-フェニルエチル] 尿素</p>	<p>計算値411、 実測値 411</p>	<p>図式1実施例1</p>
83		<p>1- {3- [3- (ヒドロキシル-メチル)アゼチジン-1-イル] -1H-ピラゾロ [4, 3-c] -ピリジン-6-イル} -3- [(1R) -1-フェニルエチル] -尿素</p>	<p>計算値367、 実測値 367</p>	<p>図式1実施例1</p>
84		<p>1- (3- { [(3R, 4R) -4-フルオロチトラヒドロフラン-3-イル]アミノ} -1H-ピラゾロ [4, 3-c] -ピリジン-6-イル) -3- [(1R) -1-フェニルエチル] 尿素</p>	<p>計算値385、 実測値385</p>	<p>図式1実施例39 / 40</p>

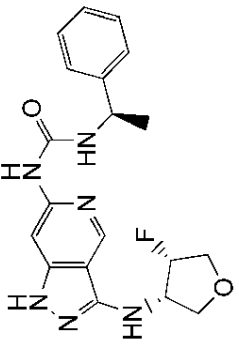
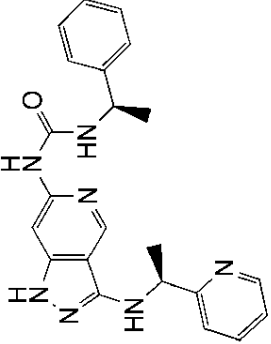
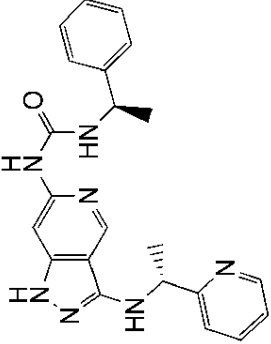
10

20

30

40



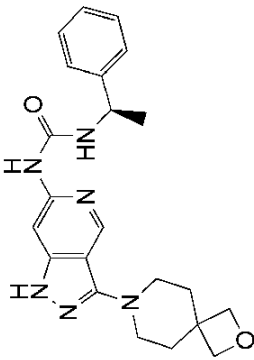
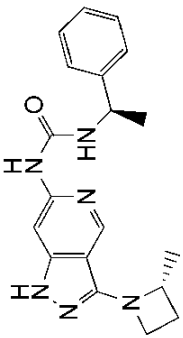
85		<p>1- (3- { [ (3S, 4S) -4-フルオロテトラヒドロフラン-3-イル] アミノ } -1H-ピラゾロ [4, 3-c] -ピリジン-6-イル) -3- [ (1R) -1-フェニルエチル] 尿素</p>	<p>計算値385、 実測値385</p>	<p>図式1実施例39/40</p>
86		<p>1- [ (1R) -1-フェニルエチル] -3- (3- { [ (1S) -1-ピリジン-2-イルエチル] アミノ } -1H-ピラゾロ [4, 3-c] -ピリジン-6-イル) 尿素</p>	<p>計算値402、 実測値402</p>	<p>図式1実施例39/40</p>
87		<p>1- [ (1R) -1-フェニルエチル] -3- (3- { [ (1R) -1-ピリジン-2-イルエチル] アミノ } -1H-ピラゾロ [4, 3-c] -ピリジン-6-イル) 尿素</p>	<p>計算値402、 実測値402</p>	<p>図式1実施例39/40</p>

10

20

30

40

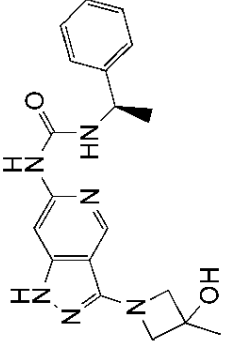
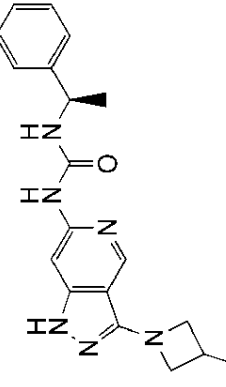
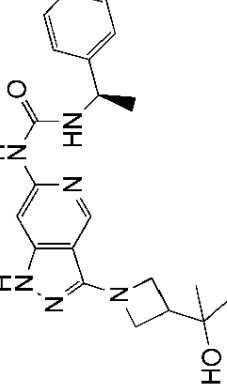
88		<p>1- (3- { [ (3R, 4S) -4-フルオロテトラヒドロフラン-3-イル] アミノ } -1H-ピラゾロ [4, 3-c] -ピリジン-6-イル) -3- [ (1R) -1-フェニルエチル] 尿素</p>	<p>計算値385、 実測値385</p>	<p>図式1実施例1</p>
89		<p>1- [3- (2-オキサ-7-アザスピロ [3. 5] ノン-7-イル) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-6-イル] -3- [ (1R) -1-フェニルエチル] -尿素</p>	<p>計算値407、 実測値407</p>	<p>図式1実施例1</p>
90		<p>1- {3- [ (2S) -2-メチルアゼチジン-1-イル] -1H-ピラゾロ [4, 3-c] -ピリジン-6-イル} -3- [ (1R) -1-フェニルエチル] -尿素</p>	<p>計算値351、 実測値351</p>	<p>図式1実施例39/40</p>
91		<p>1- {3- [ (2R) -2-メチルアゼチジン-1-イル] -1H-ピラゾロ [4, 3-c] -ピリジン-6-イル} -3- [ (1R) -1-フェニルエチル] -尿素</p>	<p>計算値351、 実測値351</p>	<p>図式1実施例39/40</p>

10

20

30

40

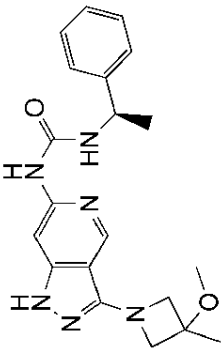
92		<p>エチル] -尿素</p> <p>1-[3-(3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル]-3-[(1R)-1-フェニルエチル] 尿素</p>	<p>計算値367、 実測値367</p>	<p>図式1実施例1</p>
93		<p>1-[3-(3-シアノアゼチジン-1-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル]-3-[(1R)-1-フェニルエチル] 尿素</p>	<p>計算値362、 実測値362</p>	<p>図式1実施例1</p>
94		<p>1-{3-[3-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-アゼチジン-1-イル]-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル}-3-[(1R)-1-フェニルエチル] -尿素</p>	<p>計算値395、 実測値395</p>	<p>図式1実施例1</p>

10

20

30

40

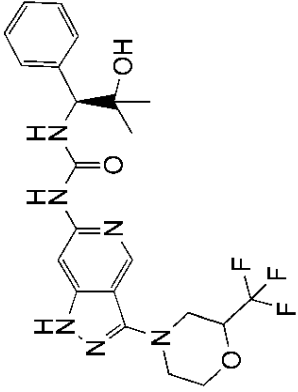
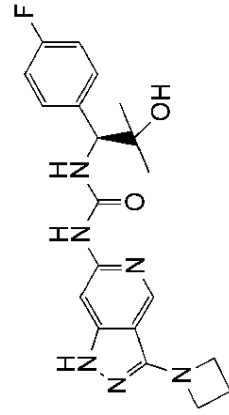
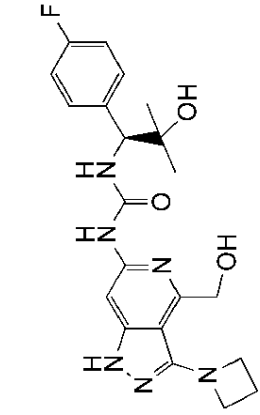
95		1-[3-(3-メトキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル]-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	計算値381、 実測値381	図式1実施例1
96		1-[(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-1-フェニルプロピル]-3-(3-モルホリン-4-イル-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル)尿素	計算値397、 実測値397	図式1実施例1
97		1-[(1S, 2R)-1-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシプロピル]-3-(3-モルホリン-4-イル-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル)尿素	計算値415、 実測値415	図式1実施例39/40
98		1-[(1S, 2S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシプロピル]-3-(3-モルホリン-4-イル-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル)尿素	計算値415、 実測値415	図式1実施例39/40

10

20

30

40

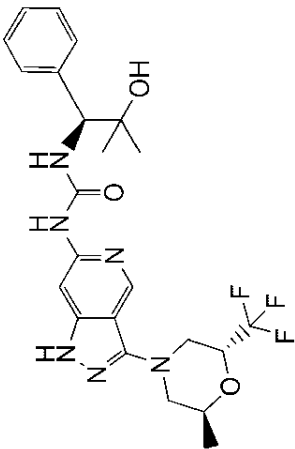
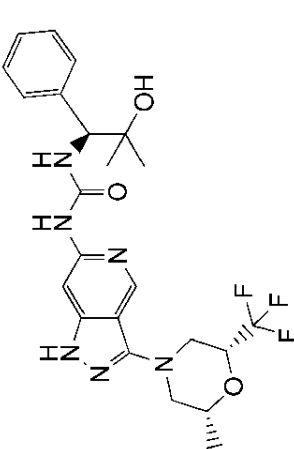
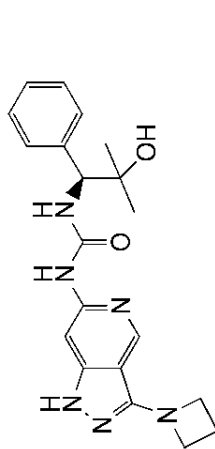
99		<p>1-[ (1S) -2-ヒドロキシ-2-メチル-1-フェニルプロピル] -3-{3-[2-(トリフルオロメチル)-モルホリン-4-イル]}-ピリジン-6-イル} 尿素</p>	<p>計算値479、 実測値479</p>	<p>図式1実施例1</p>
100		<p>1-(3-アゼチジン-1-イル-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル)-3-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル] 尿素</p>	<p>計算値399、 実測値399</p>	<p>図式1実施例1</p>
101		<p>1-[3-アゼチジン-1-イル-4-(ヒドロキシメチル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル]-3-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル] 尿素</p>	<p>計算値429、 実測値429</p>	<p>中間体101Aを用いて 図式1実施例1</p>

10

20

30

40

102		<p>1- [(1S)-2-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-フェニルプロピル)-3-{3-[(2S, 6R)-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピラゾール-4-イル]-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-6-イル}] 尿素</p>	<p>計算値493、 実測値493</p>	<p>図式1実施例1</p>
103		<p>1- [(1S)-2-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-フェニルプロピル)-3-{3-[(2R, 6R)-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピラゾール-4-イル]-1H-ピラゾロ[4, 3-c]-ピリジン-6-イル}] 尿素</p>	<p>計算値493、 実測値493</p>	<p>図式1実施例1</p>
104		<p>1-(3-アゼチジン-1-イル-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-6-イル)-3-[(1S)-2-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-フェニルプロピル)] 尿素</p>	<p>計算値381、 実測値381</p>	<p>図式1実施例1</p>

10

20

30

40

105		1- (3-アゼチジン-1-イル-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-6-イル) -3- [ (1S, 2R) -1- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシプロピル] 尿素	計算値385、 実測値385	図式1 実施例1
106		1- [ (1S, 2R) -1- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシプロピル] -3- (4-メチル-3-モルホリン-4-イル-1H-ピラゾロ [4, 3-c] -ピリジン-6-イル) 尿素	計算値429、 実測値429	実施例106
107		1- [ (1S) -2-ヒドロキシ-2-メチル-1-フェニルプロピル] -3- (4-メチル-3-モルホリン-4-イル-1H-ピラゾロ [4, 3-c] -ピリジン-6-イル) 尿素	計算値425、 実測値425	実施例106と同様の手順に従う
108		1- [ (1S, 2R) -1- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシプロピル] -3- [4- (ヒドロキシメチル) -3-モルホリン-4-イル-1H-ピラゾロ [4, 3-c] -	計算値445、 実測値445	実施例108

10

20

30

40

109		ピリジン-6-イル] 尿素	1-[4-(ヒドロキシメチル)-3-モルホリン-4-イル-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル]-3-[(1S)-2-ヒドロキシ-2-メチル-1-フェニルプロピル] 尿素	計算値441、 実測値441	実施例108と同様の手順に従う
110		1-(3-アゼチジン-1-イル-4-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル)-3-[(1S)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル] 尿素	計算値413、 実測値413	と同様の手順に従う 実施例106	
111		1-[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-1-フェニルプロピル]-3-[(2S)-2-(1-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル] 尿素	計算値409、 実測値409	実施例106と同様の手順に従う	

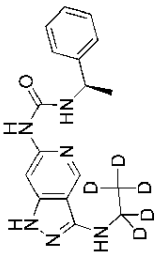
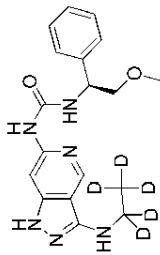
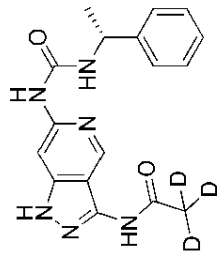
10

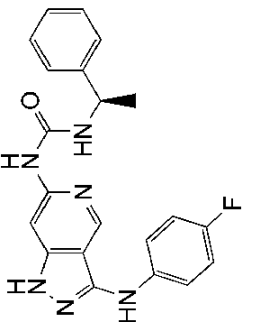
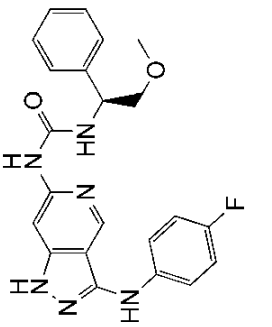
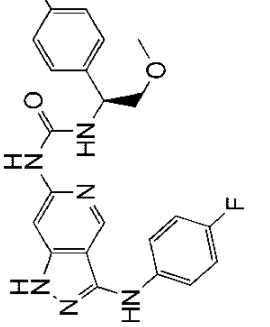
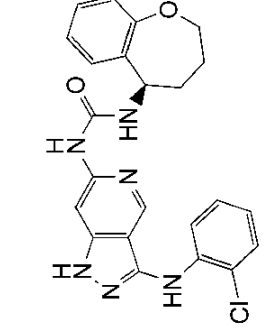
20

30

40



112		1- [(1S, 2R) -2-ヒドロキシ-1-フェニルプロピル]-3-[3-(2-オキサ-5-アザピリロ[1H-ピラゾロ[4,3-c]-6-イル)-ピリジン-6-イル] 尿素	計算値409、 実測値409	実施例106と同様の手順に従う
113		(R) -1- (3- (エチル-D5) アミノ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] -ピリジン-6-イル) -3- (1-フェニルエチル) 尿素	計算値330、 実測値330	図式1
114		(S) -1- (3- (エチル-D5) アミノ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-6-イル) -3- (2-メトキシ-1-フェニルエチル) 尿素	計算値360、 実測値360	図式1
115		(R) -N- (6- (3- (1-フェニルエチル) ウレイド) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3-イル) (アセトアミド-D3)	計算値342、 実測値342	クロルギ酸エステルに代えてアセチルクロライドを用いて図式14、実施例321

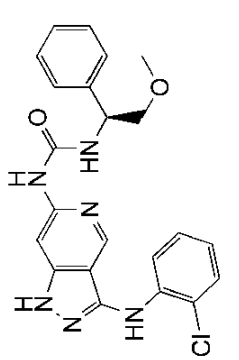
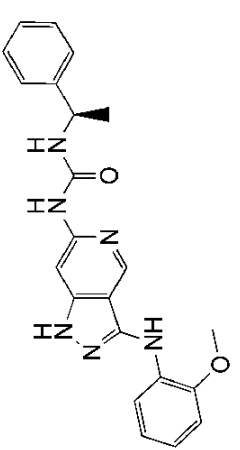
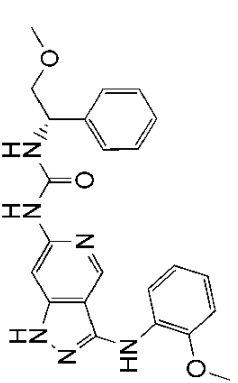
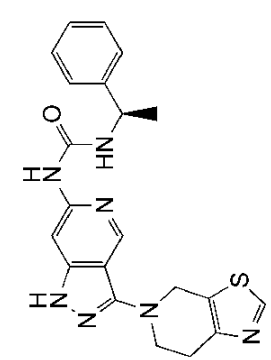
116		1-{3-[(4-フルオロフェニル)アミノ]-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル}-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	計算値391、 実測値391	実施例121と同様の手順に従う。
117		1-{3-[(4-フルオロフェニル)アミノ]-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル}-3-[(1S)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]尿素	計算値421、 実測値421	実施例121と同様の手順に従う
118		1-{3-[(4-フルオロフェニル)アミノ]-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル}-3-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-メトキシエチル]尿素	計算値439、 実測値439	実施例121と同様の手順に従う
119		1-{3-[(2-クロロフェニル)アミノ]-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル}-3-[(5R)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1-ベンゾオキシペン-5-イル]尿素	計算値449、 実測値449	実施例121と同様の手順に従う

10

20

30

40

120		1- {3- [ (2-クロロフェニル)-アミノ] -1H-ピラゾロ [4, 3-c]ピリジン-6-イル} -3- [(1S)-2-メトキシ-1-フェニルエチル] 尿素	計算値437、 実測値437	実施例121と同様の手順に従う
121		1- {3- [ (2-メトキシフェニル)-アミノ] -1H-ピラゾロ [4, 3-c]ピリジン-6-イル} -3- [(1R)-1-フェニルエチル] 尿素	計算値403、 実測値403	実施例121
122		1- {3- [ (2-メトキシフェニル)-アミノ] -1H-ピラゾロ [4, 3-c]ピリジン-6-イル} -3- [(1S)-2-メトキシ-1-フェニルエチル] 尿素	計算値433、 実測値433	実施例121と同様の手順に従う
123		1- [3- (6, 7-ジヒドロ [1, 3]チアゾロ [5, 4-c]ピリジン-5 (4H)-イル) -1H-ピラゾロ [4, 3-c]ピリジン-6-イル] -3- [(1R)-1-フェニルエチル] 尿素	計算値420、 実測値420	図式1、実施例1

10

20

30

40

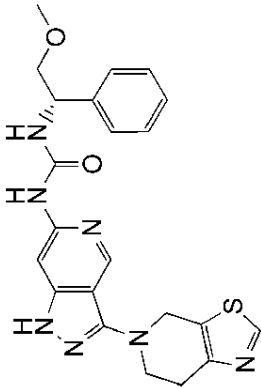
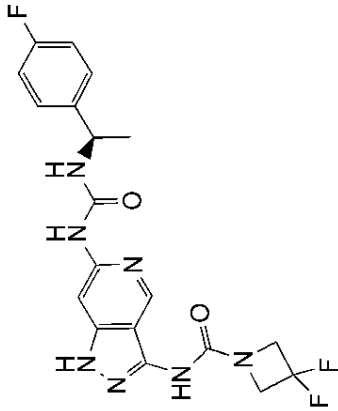
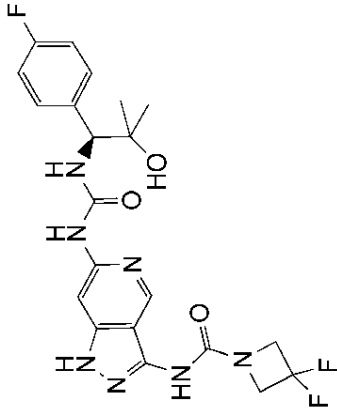
124		<p>1-[3-(6,7-ジヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-5(4H)-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル] -3-[(1S)-2-ヒドロキシ-2-メチル-1-フェニルプロピル] 尿素</p>	<p>計算値464、 実測値464</p>	<p>図式1、実施例1</p>
125		<p>1-[3-(6,7-ジヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-5(4H)-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル] -3-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]尿素</p>	<p>計算値482、 実測値482</p>	<p>図式1、実施例1</p>
126		<p>1-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]-3-(2'-メチル-2',4',6',7'-テトラヒドロ-1H-3,5'-ビピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)尿素</p>	<p>計算値479、 実測値479</p>	<p>図式1、実施例1</p>

10

20

30

40

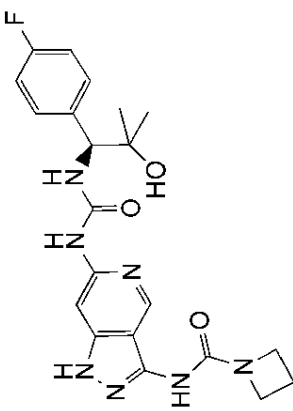
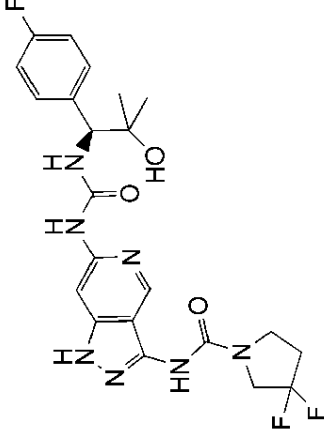
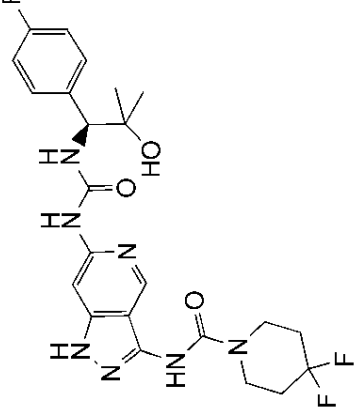
127		1-[3-(6,7-ジヒドロ [1,3]-チアゾロ [5,4-c]-ピリジン-5(4H)-イル)-1H-ピラゾロ [4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-[(1S)-2-メトキシ-1-フェニルエチル] 尿素	計算値450、 実測値450	図式1、実施例1
128		3,3-ジフルオロ-N-[6-([(1R)-1-(4-フルオロフェニル)エチル]カルバモイル)アミノ]-1H-ピラゾロ [4,3-c]ピリジン-3-イル]-アゼチジン-1-カルボキサミド	計算値434、 実測値434	中間体128Aを用いて 図式1、実施例1
129		3,3-ジフルオロ-N-[6-([(1S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]カルバモイル)アミノ]-1H-ピラゾロ [4,3-c]ピリジン-3-イル]-アゼチジン-1-カルボキサミド	計算値478、 実測値478	実施例128と同様の手順に従う

10

20

30

40

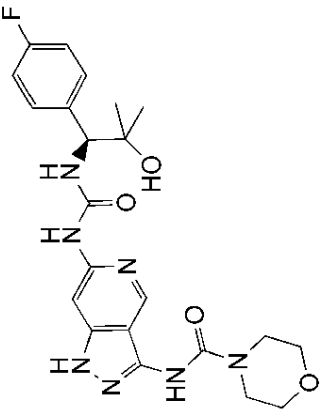
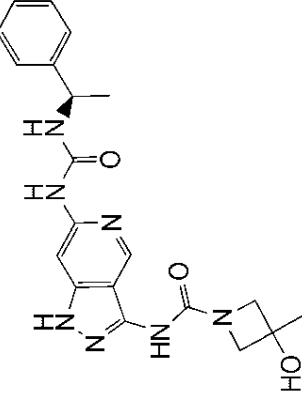
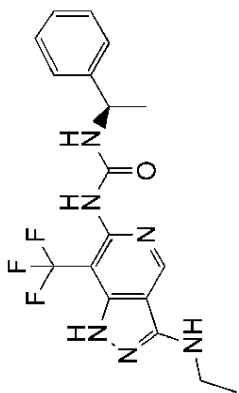
130		N-[6-({[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]-カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]-アゼチジン-1-カルボキサミド	計算値442、 実測値442	実施例128と同様の手順に従う
131		3,3-ジフルオロ-N-[6-({[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]-カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]-ピロリジン-1-カルボキサミド	計算値492、 実測値492	実施例128と同様の手順に従う
132		4,4-ジフルオロ-N-[6-({[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]-カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-カルボキサミド	計算値506、 実測値506	実施例128と同様の手順に従う

10

20

30

40

133		<p>N-[6-({ [(1S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]-カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]-モルホリン-4-カルボキサミド</p>	<p>計算値472、 実測値472</p>	<p>実施例128と同様の手順に従う</p>
134		<p>3-ヒドロキシ-3-メチル-N-[6-({ [(1R)-1-フェニルエチル]カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]-アゼチジン-1-カルボキサミド</p>	<p>計算値410、 実測値 410</p>	<p>実施例128と同様の手順に従う</p>
135		<p>1-[3-(エチルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素</p>	<p>計算値393、 実測値 393</p>	<p>実施例135</p>

10

20

30

40

136		1-[ (1R) -1-フェニルエチル]-3-(1, 3, 4, 5-テトラヒドロピラゾロ [3, 4, 5-de] -[1, 6]-ナフチリジン-7-イル)-尿素	計算値323、 実測値 323	実施例136
137		1-[ (1S) -2-ヒドロキシ-2-メチル-1-フェニルプロピル]-3-(1, 3, 4, 5-テトラヒドロピラゾロ [3, 4, 5-de] -[1, 6]-ナフチリジン-7-イル) 尿素	計算値367、 実測値 367	実施例137
138		1-[ (4R) -4-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロピラゾロ [3, 4, 5-de] [1, 6] ナフチリジン-7-イル]-3-[ (1R) -1-フェニルエチル] 尿素	計算値337、 実測値 337	実施例138
139		1-[ (4S) -4-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロピラゾロ [3, 4, 5-de] [1, 6] -ナフチリジン-7-イル]-3-[ (1R) -1-フェニルエチル] 尿素	計算値337、 実測値 337	実施例139

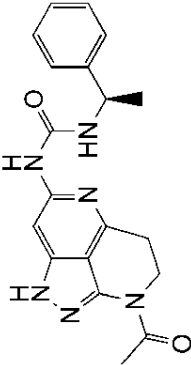
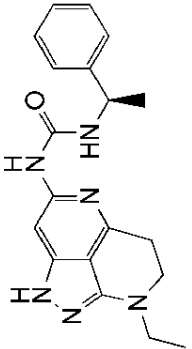
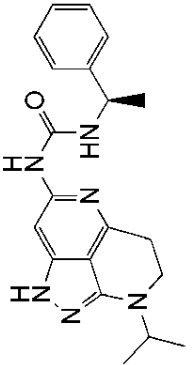
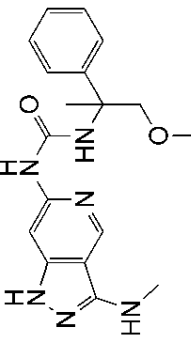
10

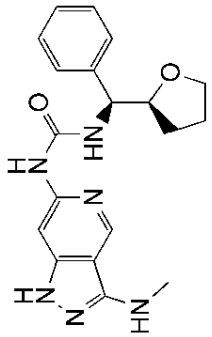
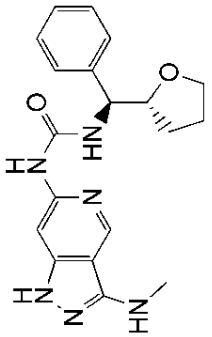
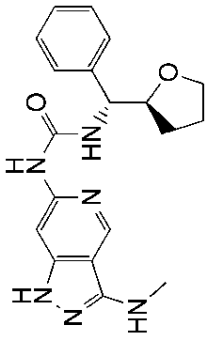
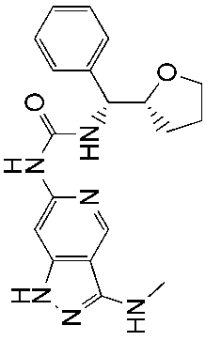
20

30

40



140		1-(3-アセチル-1,3,4,5-テトラヒドロピラゾロ[3,4,5-de][1,6]-ナフチリジン-7-イル)-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	計算値365、 実測値 365	実施例140
141		1-(3-エチル-1,3,4,5-テトラヒドロピラゾロ[3,4,5-de][1,6]-ナフチリジン-7-イル)-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	計算値351、 0、実測値 351	実施例141
142		1-[3-(1-メチルエチル)-1,3,4,5-テトラヒドロピラゾロ[3,4,5-de][1,6]-ナフチリジン-7-イル]-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	計算値365、 実測値 365	実施例142
143		1-(2-メトキシ-1-メチル-1-フェニルエチル)-3-(メチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル]尿素	計算値355、 実測値355	図式1

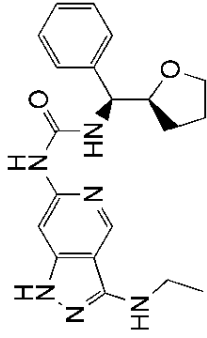
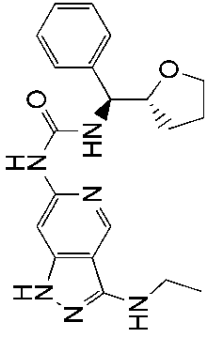
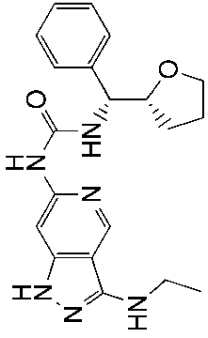
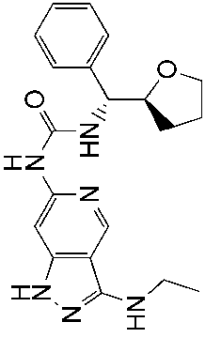
144		1-[3-(メチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル]-3-{(S)-フェニル[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イル]メチル}尿素	計算値367、 実測値367	実施例144
145		1-[3-(メチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル]-3-{(S)-フェニル[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イル]メチル}尿素	計算値367、 実測値367	実施例144
146		1-[3-(メチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-{(R)-フェニル[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イル]メチル}尿素	計算値367、 実測値367	実施例144
147		1-[3-(メチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル]-3-{(R)-フェニル[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イル]メチル}尿素	計算値367、 実測値367	実施例144

10

20

30

40

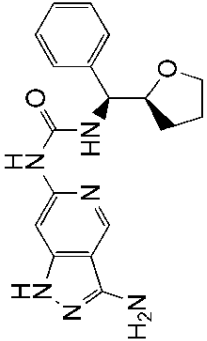
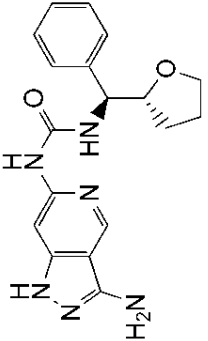
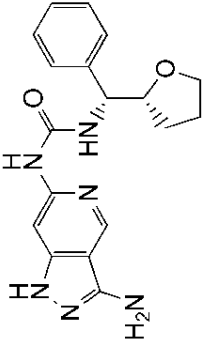
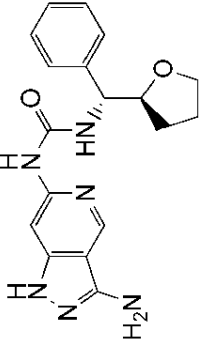
148		1-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-{(S)-フエニル[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イル]メチル}尿素	計算値381、 実測値381	中間体148Aを用いて 図式1
149		1-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-{(R)-フエニル[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イル]メチル}尿素	計算値381、 実測値381	中間体149Aを用いて 図式1
150		1-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-{(R)-フエニル[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イル]メチル}尿素	計算値381、 実測値381	中間体150Aを用いて 図式1
151		1-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-{(R)-フエニル[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イル]メチル}尿素	計算値381、 実測値381	中間体151Aを用いて 図式1

10

20

30

40

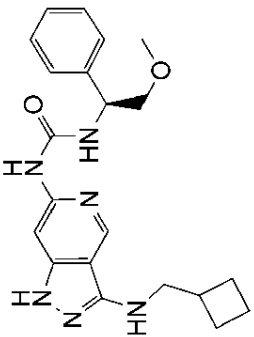
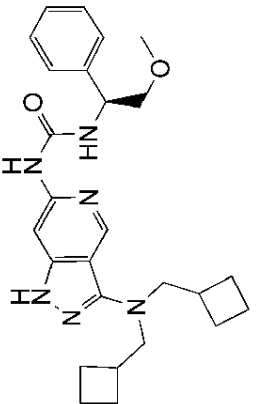
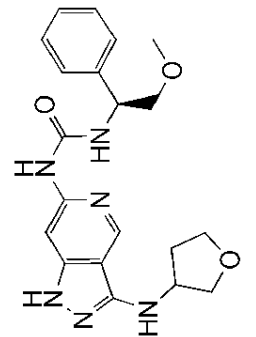
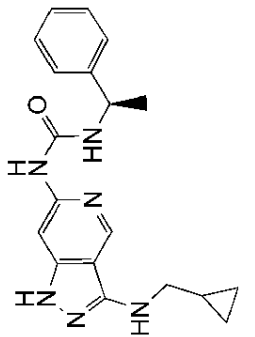
152		<p>1-(3-アミノ-1H-ピラゾロ [4,3-c]ピリジン-6-イル) -3-((S)-フェニル[(2S) -テトラヒドロフラン-2-イル]メ チル)尿素</p>	<p>計算値353、 実測値353</p>	<p>中間体148Aを用いて 図式2</p>
153		<p>1-(3-アミノ-1H-ピラゾロ [4,3-c]ピリジン-6-イル) -3-((R)-フェニル[(2R) -テトラヒドロフラン-2-イル]メ チル)尿素</p>	<p>計算値353、 実測値353</p>	<p>中間体149Aを用いて 図式2</p>
154		<p>1-(3-アミノ-1H-ピラゾロ [4,3-c]ピリジン-6-イル) -3-((R)-フェニル[(2R) -テトラヒドロフラン-2-イル]メ チル)尿素</p>	<p>計算値353、 実測値353</p>	<p>中間体150Aを用いて 図式2</p>
155		<p>1-(3-アミノ-1H-ピラゾロ [4,3-c]ピリジン-6-イル) -3-((R)-フェニル[(2S) -テトラヒドロフラン-2-イル]メ チル)尿素</p>	<p>計算値353、 実測値353</p>	<p>中間体151Aを用いて 図式2</p>

10

20

30

40

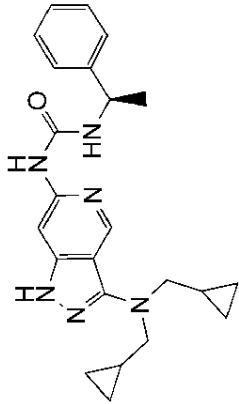
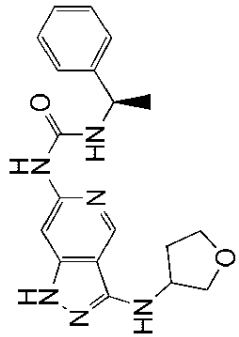
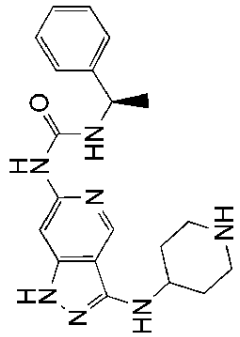
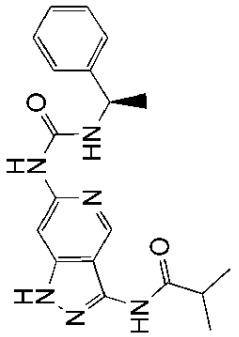
156		1- {3- [(シクロプロピル-メチル)アミノ] -1H-ピラゾロ [4, 3-c]-ピリジン-6-イル} -3- [(1S) -2-メトキシ-1-フェニルエチル] 尿素	計算値395、 実測値395	図式8方法C / 実施例316
157		1- {3- [ピス (シクロプロピル-メチル) アミノ] -1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-6-イル} -3- [(1S) -2-メトキシ-1-フェニルエチル] 尿素	計算値463、 実測値463	図式8、方法C / 実施例316
158		1- [(1S) -2-メトキシ-1-フェニルエチル] -3- [(3- (テトラヒドロフラン-3-イルアミノ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-6-イル) 尿素	計算値397、 実測値397	図式8、方法C / 実施例316
159		1- {3- [(シクロプロピル-メチル)アミノ] -1H-ピラゾロ [4, 3-c] -ピリジン-6-イル} -3- [(1R) -1-フェニルエチル] 尿素	計算値351、 実測値351	図式8、方法B / 実施例316

10

20

30

40

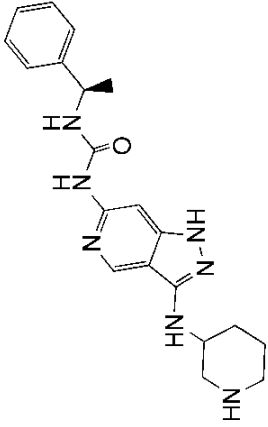
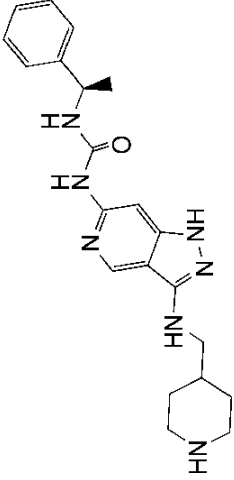
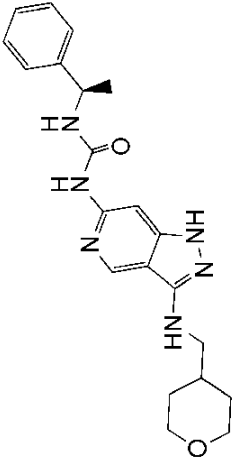
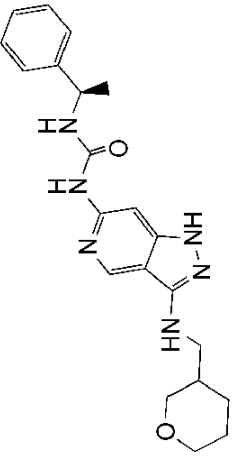
160		1-[3-[ビス(シクロプロピル)メチル]アミノ]-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル}-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	計算値405、 実測値405	図式8、方法B/ 実施例316
161		1-[(1R)-1-フェニルエチル]-3-[3-(テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ]-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]尿素	計算値367、 実測値367	図式8、方法A/ 実施例316
162		1-[(1R)-1-フェニルエチル]-3-[3-(ピペリジン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]尿素	計算値380、 実測値380	図式8、方法A/ 実施例316
163		2-メチル-N-[6-([(1R)-1-フェニルエチル]カルバモイル)アミノ]-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]プロパンアミド	計算値367、 実測値367	図式10、方法A/ 実施例47

10

20

30

40

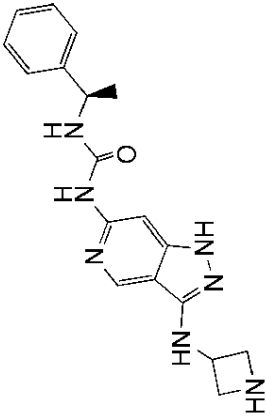
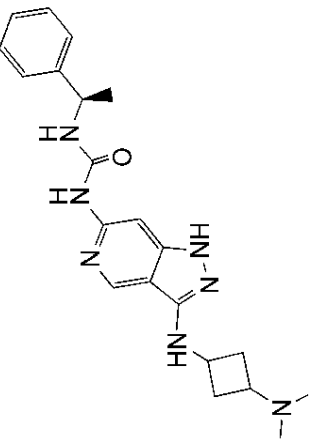
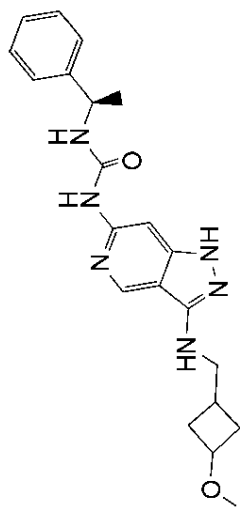
164		1-[ (1R) -1-フェニルエチル]-3-[3-(ピペリジン-3-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル] 尿素	計算値380、 実測値380	図式8、方法A/ 実施例316
165		1-[ (1R) -1-フェニルエチル]-3-[3-(ピペリジン-4-イルメチル) アミノ]-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル} 尿素	計算値394、 実測値394	図式8、方法A/ 実施例316
166		1-[ (1R) -1-フェニルエチル]-3-[3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-メチル) アミノ]-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル} 尿素	計算値395、 実測値395	図式8、方法A/ 実施例316
167		1-[ (1R) -1-フェニルエチル]-3-[3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル-メチル) アミノ]-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル} 尿素	計算値395、 実測値395	図式8、方法A/ 実施例316

10

20

30

40

168		1-[3-(アゼチジン-3-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル]-3-[ (1R)-1-フェニルエチル] 尿素	計算値352、 実測値352	図式8、方法A/ 実施例316
169		1-(3-{ [3-(ジメチルアミノ)シクロブチル] アミノ}-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-[ (1R)-1-フェニルエチル] 尿素	計算値394、 実測値394	図式8、方法A/ 実施例316
170		1-(3-{ [(3-メトキシシクロブチル) メチル] アミノ}-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル)-3-[ (1R)-1-フェニルエチル] 尿素	計算値395、 実測値395	図式8、方法A/ 実施例316

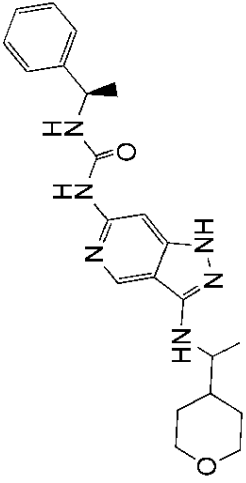
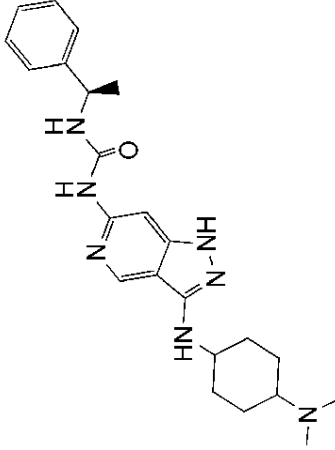
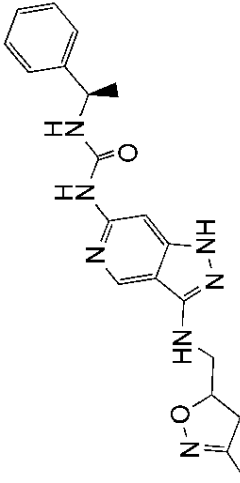
10

20

30

40



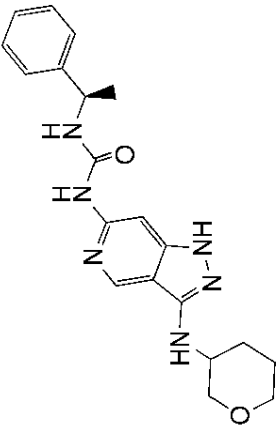
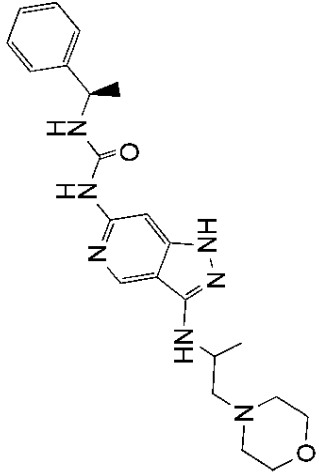
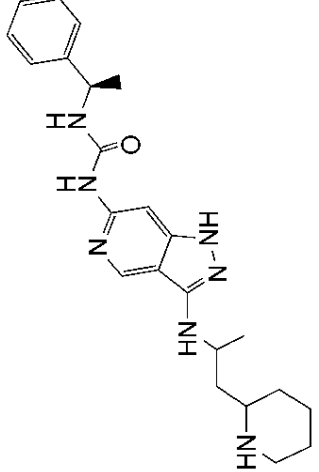
171		1-[ (1R) -1-フエニルエチル] -3- { [1- (テトラヒドロ -2H-ピラン-4-イル) -エチル] アミノ} -1H-ピラゾロ [4, 3- c] -ピリジン-6-イル) 尿素	計算値409、 実測値409	図式8、方法A/ 実施例316
172		1- (3- { [4- (ジメチルアミノ) -シクロヘキシル] アミノ} -1H- ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-6 -イル) -3- [ (1R) -1-フエ ニルエチル] 尿素	計算値422、 実測値422	図式8、方法A/ 実施例316
173		1- (3- { [ (3-メチル-4, 5 -ジヒドロ-イソキサゾール-5- イル) -メチル] アミノ} -1H-ピ ラゾロ [4, 3-c] -ピリジン-6 -イル) -3- [ (1R) -1-フエ ニルエチル] 尿素	計算値394、 実測値394	図式8、方法A/ 実施例316

10

20

30

40

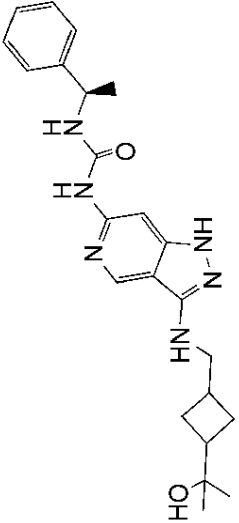
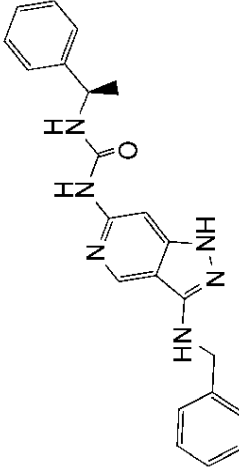
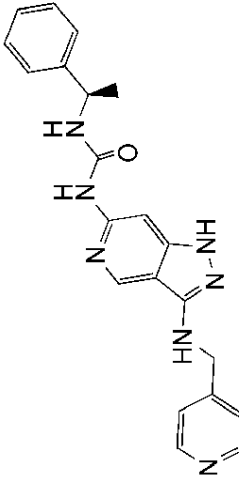
174		1-[(1R)-1-フェニルエチル]-3-[3-(テトラヒドロ-2H-ピリジン-3-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]尿素	計算値381、 実測値381	図式8、方法A/ 実施例316
175		1-{3-[(1-メチル-2-モルホリン-4-イルエチル)アミノ]-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル}-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	計算値424、 実測値424	図式8、方法A/ 実施例316
176		1-{3-[(1-メチル-2-ピペリジン-2-イルエチル)アミノ]-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル}-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	計算値422、 実測値422	図式8、方法A/ 実施例316

10

20

30

40

177		1-[3-({[3-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)シクロプロピル]-メチル}アミノ)-ピリジン-6-イル]-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	計算値423、 実測値423	図式8、方法A/ 実施例316
178		1-[3-(ベンジル-アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-1-フェニルエチル]尿素	計算値387、 実測値387	図式8、方法A/ 実施例316
179		1-[(1R)-1-フェニルエチル]-3-{3-[(ピリジン-4-イル)-メチル]アミノ}-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]尿素	計算値388、 実測値388	図式8、方法A/ 実施例316

10

20

30

40

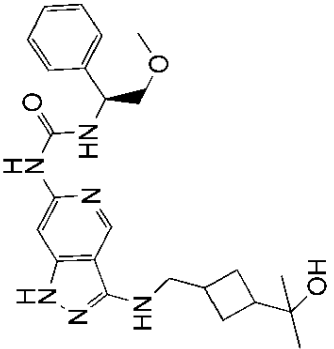
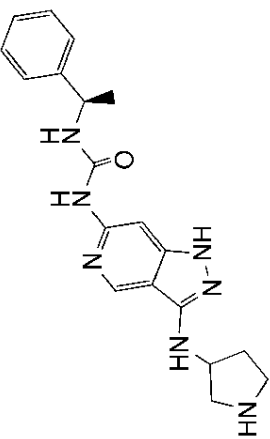
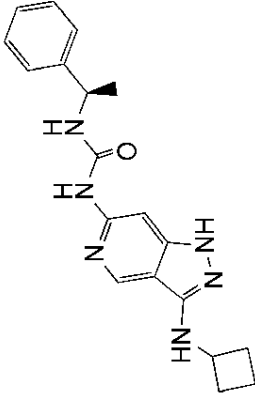
180		1-[3-({[3-(1-メチルエテニル)-シクロブチル]メチル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル]-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	計算値405、 実測値405	図式8、方法A/ 実施例316
181		N-[6-({[ (1R)-1-フェニルエチル]-カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド	計算値409、 実測値409	図式10、方法B/実施例318
182		1-[3-({[3-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-シクロブチル]メチル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-[(1S)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]尿素	計算値453、 実測値453	図式8、方法D/ 実施例316

10

20

30

40

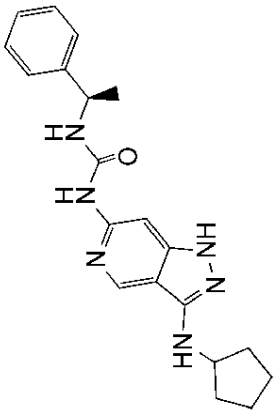
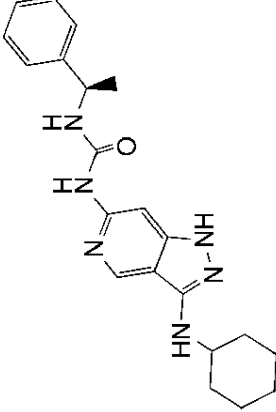
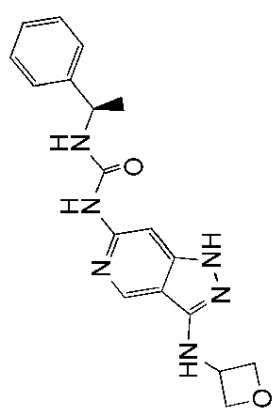
183		1-[3-({[3-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-シクロプロピル]メチル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-[(1S)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]尿素	計算値453、 実測値453	図式8、方法D/ 実施例316
184		1-[(1R)-1-フェニルエチル]-3-[3-(ピロリジン-3-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]尿素	計算値366、 実測値366	図式8、方法A/ 実施例316
185		1-[3-(シクロブチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	計算値351、 実測値351	図式8、方法A/ 実施例316

10

20

30

40

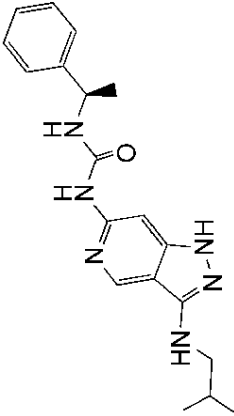
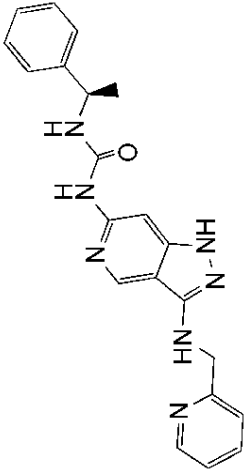
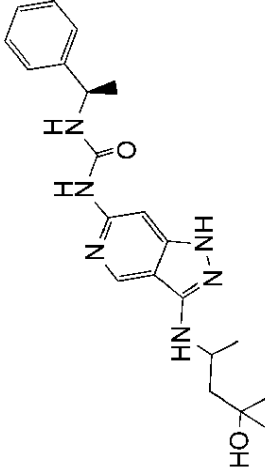
186		<p>1-[3-(シクロペンチル-アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-[ (1R)-1-フェニルエチル] 尿素</p>	<p>計算値365、 実測値365</p>	<p>図式8、方法A/ 実施例316</p>
187		<p>1-[3-(シクロヘキシル-アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-[ (1R)-1-フェニルエチル] 尿素</p>	<p>計算値379、 実測値379</p>	<p>図式8、方法A/ 実施例316</p>
188		<p>1-[3-(オキセタン-3-イル-アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-[ (1R)-1-フェニルエチル] 尿素</p>	<p>計算値353、 実測値353</p>	<p>図式8、方法A/ 実施例316</p>

10

20

30

40

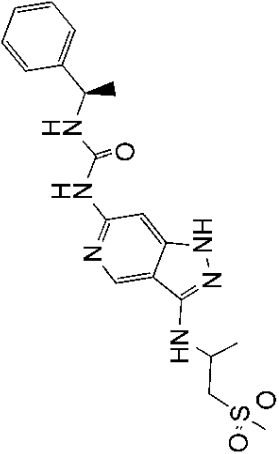
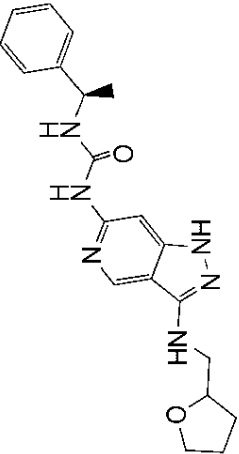
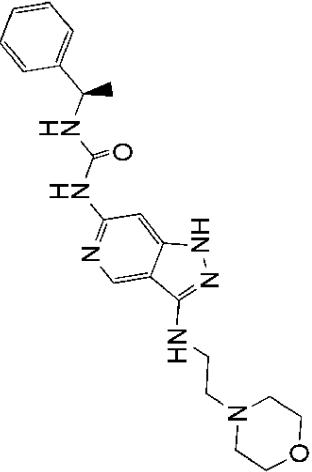
189		1- {3- [ (2-メチルプロピル) -アミノ] -1H-ピラゾロ [4, 3-c] -ピリジン-6-イル} -3- [ (1R) -1-フェニルエチル] 尿素	計算値353、 実測値353	図式8、方法A/ 実施例316
190		1- [ (1R) -1-フェニルエチル] -3- {3- [ (ピリジン-2-イル -メチル) アミノ] -1H-ピラゾロ [4, 3-c] -ピリジン-6-イル} 尿素	計算値388、 実測値388	図式8、方法A/ 実施例316
191		1- {3- [ (3-ヒドロキシ-1, 3-ジメチルブチル) -アミノ] -1H-ピラゾロ [4, 3-c] -ピリジン-6-イル} -3- [ (1R) -1-フェニルエチル] 尿素	計算値397、 実測値397	図式8、方法A/ 実施例316

10

20

30

40

192		1- (3- { [1-メチル-2- (メチルスルホニル) エチル] アミノ } -1H-ピラゾロ [4, 3-c] -ピリジン-6-イル) -3- [ (1R) -1-フェニルエチル] 尿素	計算値417、 実測値417	図式8、方法A/ 実施例316
193		1- [ (1R) -1-フェニルエチル] -3- { 3- [ (テトラヒドロフラン-2-イルメチル) アミノ ] -1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-6-イル } 尿素	計算値381、 実測値381	図式8、方法A/ 実施例316
194		1- { 3- [ (2-モルホリン-4-イルエチル) アミノ ] -1H-ピラゾロ [4, 3-c] -ピリジン-6-イル } -3- [ (1R) -1-フェニルエチル] 尿素	計算値410、 実測値410	図式8、方法A/ 実施例316

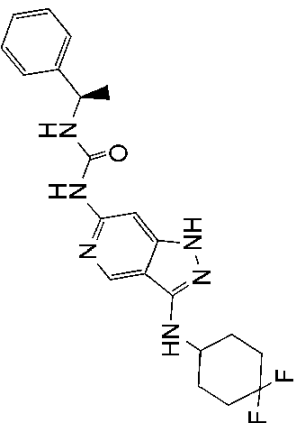
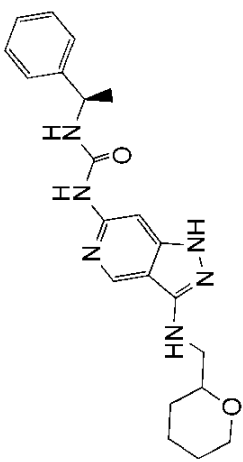
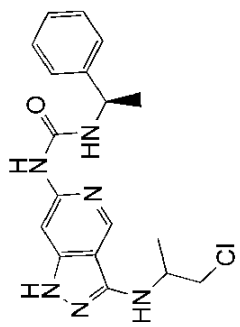
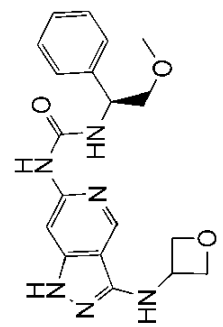
10

20

30

40



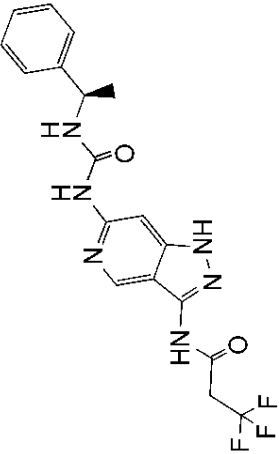
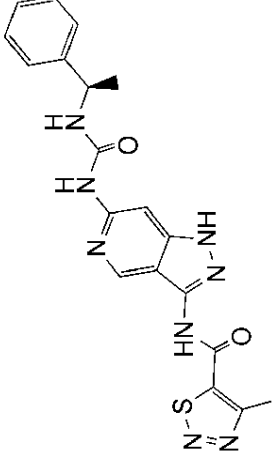
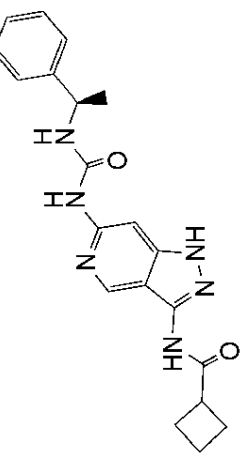
195		1- {3- [ (4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) アミノ] -1H-ピラゾロ [4, 3-c] -ピリジン-6-イル} -3- [ (1R) -1-フェニルエチル] 尿素	計算値415、 実測値415	図式8、方法A/ 実施例316
196		1- [ (1R) -1-フェニルエチル] -3- [ (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-メチル) アミノ] -1H-ピラゾロ [4, 3-c] -ピリジン-6-イル} 尿素	計算値395、 実測値395	図式8、方法A/ 実施例316
197		1- {3- [ (2-クロロ-1-メチルエチル) アミノ] -1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-6-イル} -3- [ (1R) -1-フェニルエチル] 尿素	計算値373、 実測値373	図式8、方法A/ 実施例316
198		1- [ (1S) -2-メトキシ-1-フェニルエチル] -3- [3- (オキセタン-3-イル-アミノ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] -ピリジン-6-イル] 尿素	計算値383、 実測値383	図式8、方法D/ 実施例316

10

20

30

40

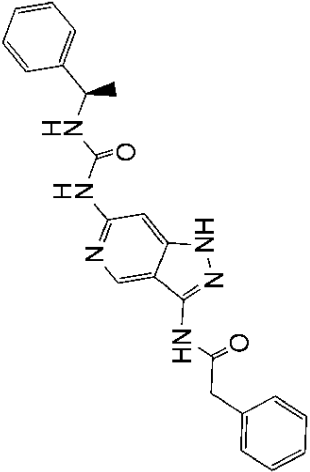
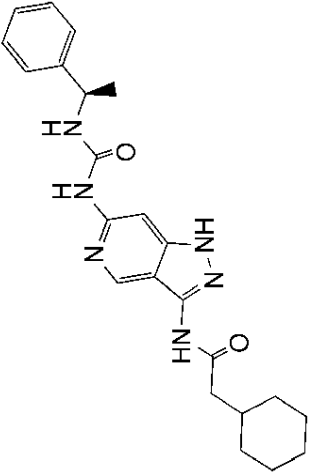
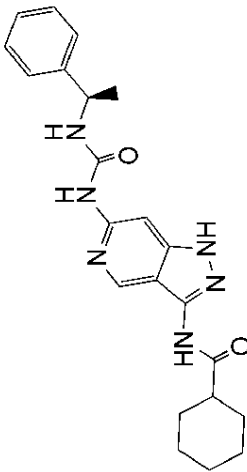
199		<p>3, 3, 3-トリフルオロ-N- [6- ( { [ (1R) -1-フェニルエチル] -カルバモイル} アミノ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] -ピリジン-3-イル] -プロパンアミド</p>	<p>計算値407、 実測値407</p>	<p>図式10、方法B/ 実施例318</p>
200		<p>4-メチル-N- [6- ( { [ (1R) -1-フェニルエチル] -カルバモイル} アミノ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3-イル] -1, 2, 3-チアジアゾール-5-カルボキサミド</p>	<p>計算値423、 実測値423</p>	<p>図式10、方法B/ 実施例318</p>
201		<p>N- [6- ( { [ (1R) -1-フェニルエチル] -カルバモイル} アミノ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3-イル] -シクロブタン-カルボキサミド</p>	<p>計算値379、 実測値379</p>	<p>図式10、方法B/ 実施例318</p>

10

20

30

40

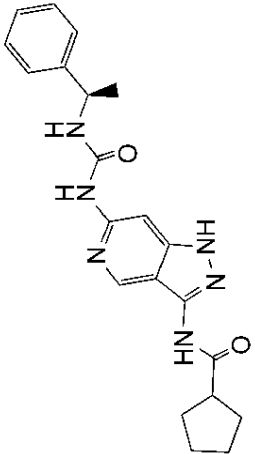
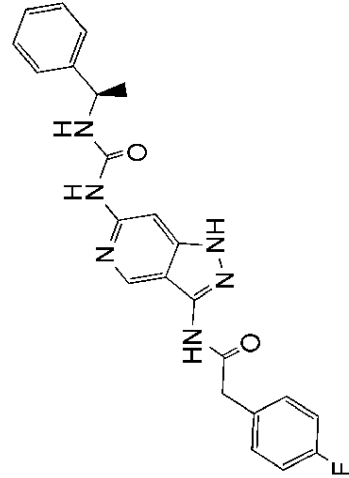
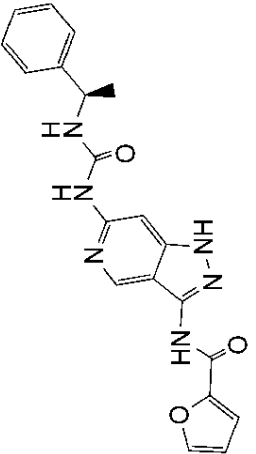
202		2-フェニル-N-[6-({[(1R)-1-フェニルエチル]-カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]-アセトアミド	計算値415、 実測値415	図式10、方法B/ 実施例318
203		2-シクロヘキシル-N-[6-({[(1R)-1-フェニルエチル]-カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]-アセトアミド	計算値421、 実測値421	図式10、方法B/ 実施例318
204		N-[6-({[(1R)-1-フェニルエチル]-カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]-シクロヘキサノールカルボキサミド	計算値407、 実測値407	図式10、方法B/ 実施例318

10

20

30

40

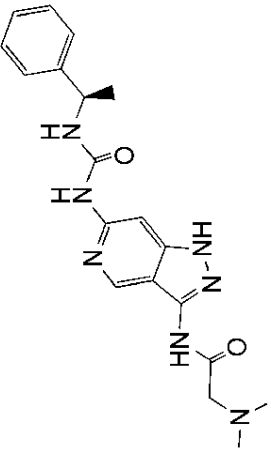
205		<p>N- [6- ( { [ (1R) -1-フェエ ニルエチル] -カルバモイル} アミノ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリ ジン-3-イル] -シクロペンタン- カルボキサミド</p>	<p>計算値393、 実測値393</p>	<p>図式10、方法B/ 実施例318</p>
206		<p>2- (4-フルオロフェニル) -N- [6- ( { [ (1R) -1-フェエニル エチル] -カルバモイル} アミノ) - 1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジ ン-3-イル] -アセトアミド</p>	<p>計算値433、 実測値433</p>	<p>図式10、方法B/ 実施例318</p>
207		<p>N- [6- ( { [ (1R) -1-フェ ニルエチル] -カルバモイル} アミノ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリ ジン-3-イル] -フラン-2-カル ボキサミド</p>	<p>計算値391、 実測値391</p>	<p>図式10、方法B/ 実施例318</p>

10

20

30

40

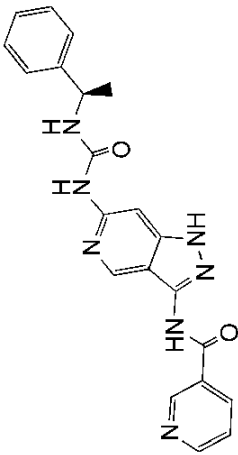
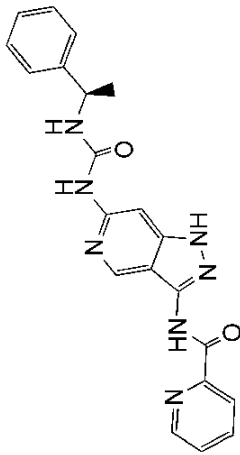
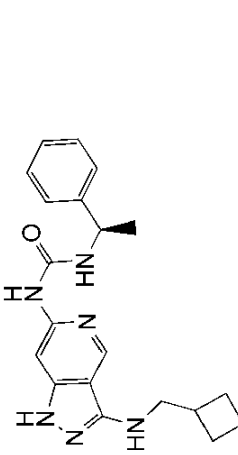
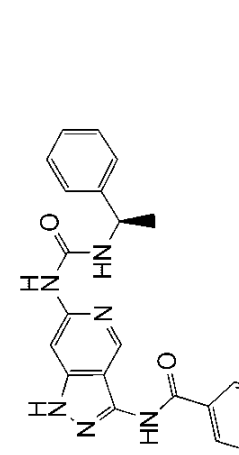
208		<p>N<sup>2</sup>, N<sup>2</sup>-ジメチル-N-[6-({[(1R)-カルバモイル]アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]-グリシンアミド</p>	<p>計算値382、 実測値382</p>	<p>図式10、方法B/ 実施例318</p>
209		<p>3-メチル-N-[6-({[(1R)-1-フェニルエチル]カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]-ブタンアミド</p>	<p>計算値381、 実測値381</p>	<p>図式10、方法B/ 実施例318</p>
210		<p>2-シクロペンチル-N-[6-({[(1R)-1-フェニルエチル]カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]-アセトアミド</p>	<p>計算値407、 実測値407</p>	<p>図式10、方法B/ 実施例318</p>

10

20

30

40

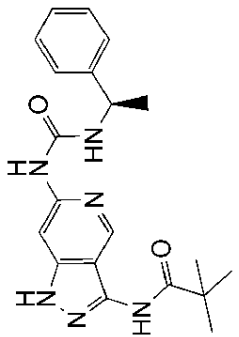
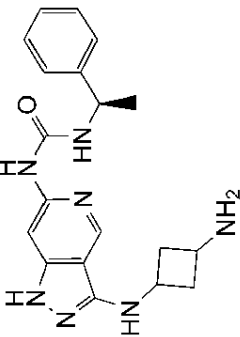
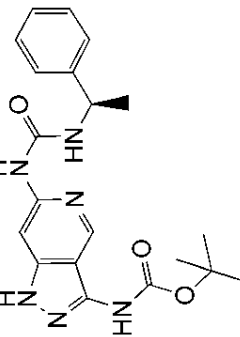
211		N-[6-({[(1R)-1-フェニルエチル]カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]-ピリジン-3-イルボキサミド	計算値402、 実測値402	図式10、方法B/ 実施例318
212		N-[6-({[(1R)-1-フェニルエチル]カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]-ピリジン-2-イルボキサミド	計算値402、 実測値402	図式10、方法B/ 実施例318
213		1-{3-[(シクロブチルメチル)アミノ]-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル}-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	計算値365、 実測値365	図式8、方法D/ 実施例316
214		N-[6-({[(1R)-1-フェニルエチル]カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]-ピリジン-4-イルボキサミド	計算値402、 実測値402	図式10、方法B/ 実施例318

10

20

30

40

215		2, 2-ジメチル-N-[6-({[(1R)-1-フェニルエチル]-カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]-プロパンアミド	計算値381、 実測値381	図式10、方法B/ 実施例318
216		1-{3-[(3-アミノ-シクロブチル)アミノ]-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル}-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	計算値366、 実測値366	図式8、方法A/ 実施例316
217		tert-ブチル[6-({[(1R)-1-フェニルエチル]-カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]-カーバマート	計算値397、 実測値397	図式9、実施例315
218		1-(1-メチルエチル)-3-[6-({[(1R)-1-フェニルエチル]-カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]尿素	計算値382、 実測値382	図式12、実施例313

10

20

30

40

219		2-メチルプロピル [6- ( { [ (1R) -1-フェニルエチル] -カルバモイル} アミノ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3-イル] -カーバメート	計算値397、 実測値397	図式9、実施例315
220		メチル [6- ( { [ (1R) -1-フェニルエチル] -カルバモイル} アミノ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3-イル] -カーバメート	計算値355、 実測値355	図式9、実施例315
221		2-メトキシエチル [6- ( { [ (1R) -1-フェニルエチル] カルバモイル} -アミノ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] -ピリジン-3-イル] -カーバメート	計算値399、 実測値399	図式9、実施例315

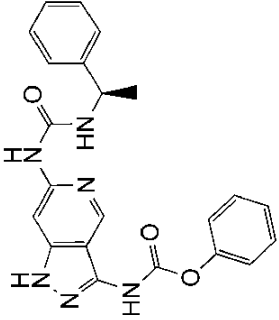
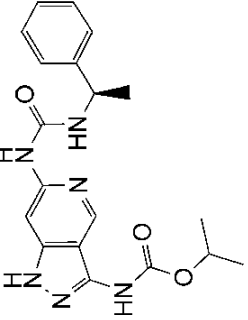
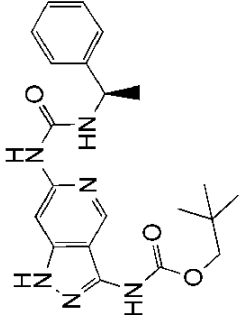
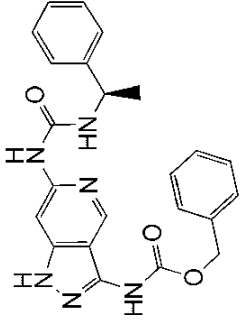
10

20

30

40



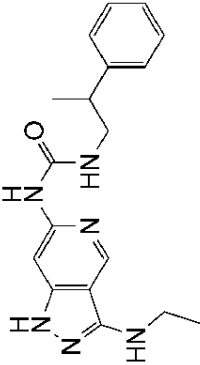
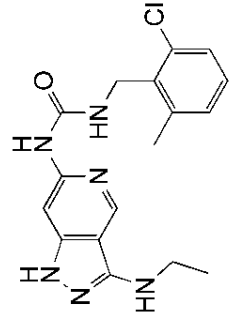
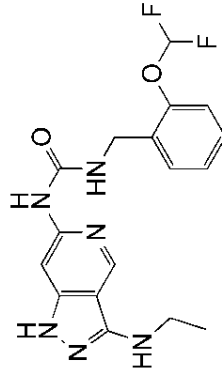
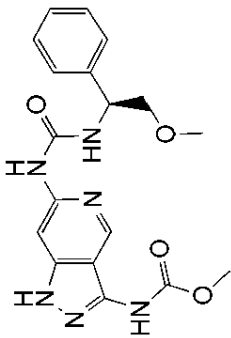
222		<p>フェニル [6- ( { [ (1R) -1-フェニルエチル] -カルバモイル} アミノ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3-イル] -カーバメート</p>	<p>計算値 417、 実測値 417</p>	<p>図式9、実施例315</p>
223		<p>1-メチルエチル [6- ( { [ (1R) -1-フェニルエチル] -カルバモイル} アミノ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3-イル] -カーバメート</p>	<p>計算値 383、 実測値 383</p>	<p>図式9、実施例315</p>
224		<p>2, 2-ジメチルプロピル [6- ( { [ (1R) -1-フェニルエチル] -カルバモイル} アミノ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3-イル] -カーバメート</p>	<p>計算値 411、 実測値 411</p>	<p>図式9、実施例315</p>
225		<p>ベンジル [6- ( { [ (1R) -1-フェニルエチル] -カルバモイル} アミノ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3-イル] -カーバメート</p>	<p>計算値 431、 実測値 431</p>	<p>図式9、実施例315</p>

10

20

30

40

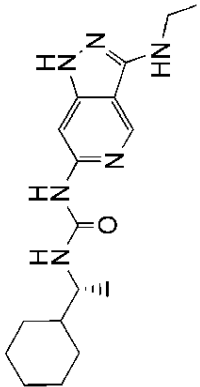
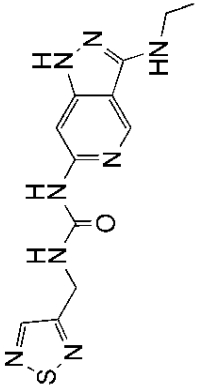
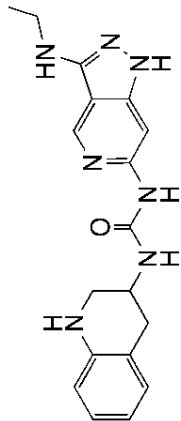
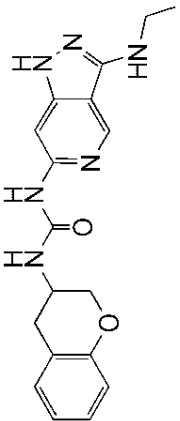
226		1-[3-(エチルアミノ)-6-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]-3-(2-フェニルプロピル)-尿素	計算値339、 実測値339	図式1、実施例1
227		1-(2-クロロ-6-メチルベンジル)-3-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]尿素	計算値359、 実測値359	図式1、実施例1
228		1-[2-(ジフルオロ-メトキシベンジル)-3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]尿素	計算値377、 実測値377	図式1、実施例1
229		メチル[6-({[(1S)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]-カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]-1-カーバメート	計算値385、 実測値385	図式9、実施例315

10

20

30

40

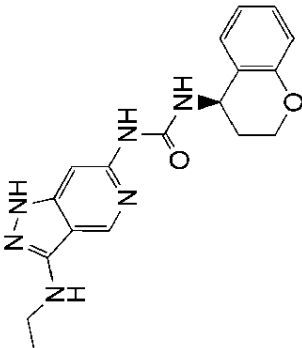
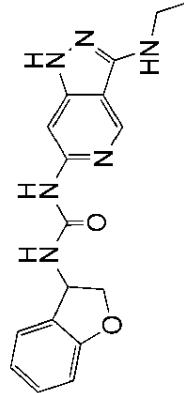
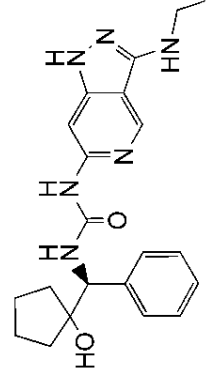
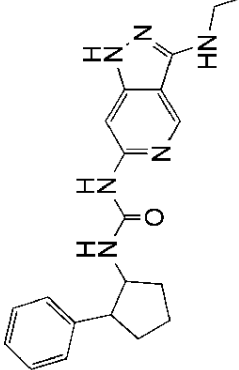
230		<p>1-[ (1R) -1-シクロヘキシル エチル] -3-[3-(エチルアミノ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリ ジン-6-イル] 尿素</p>	<p>計算値331、 実測値331</p>	<p>図式1、実施例1</p>
231		<p>1-[3-(エチルアミノ)-1H- ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-6 -イル] -3-(1, 2, 5-チアジ アゾール-3-イルメチル) 尿素</p>	<p>計算値319、 実測値319</p>	<p>図式1、実施例1</p>
232		<p>1-[3-(エチルアミノ)-1H- ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-6 -イル] -3-(1, 2, 3, 4-テ トラヒドロキノリン-3-イル) 尿 素</p>	<p>計算値352、 実測値352</p>	<p>図式1、実施例1</p>
233		<p>1-(3, 4-ジヒドロ-2H-クロ メン-3-イル) -3-[3-(エチ ルアミノ)-1H-ピラゾロ [4, 3 -c] ピリジン-6-イル] 尿素</p>	<p>計算値353、 実測値353</p>	<p>図式1、実施例1</p>

10

20

30

40

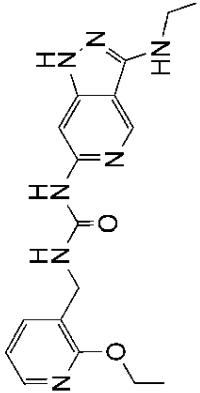
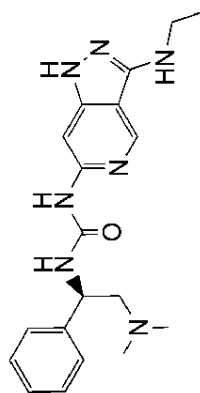
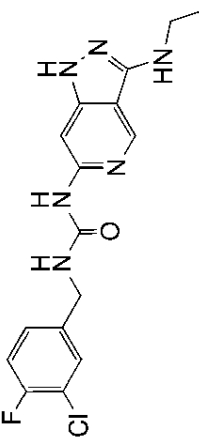
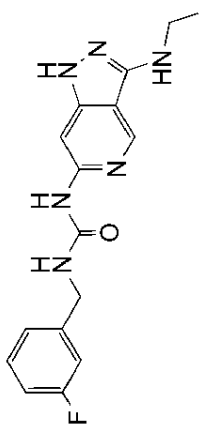
234		1-[ (4R) -3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]-3-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-6-イル] 尿素	計算値353、 実測値353	図式1、実施例1
235		1-(2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-6-イル] 尿素	計算値339、 実測値339	図式1、実施例1
236		1-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-6-イル]-3-[ (S) -(1-ヒドロキシシクロペンチル)- (フェニル) メチル] 尿素	計算値395、 実測値395	図式1、実施例1
237		1-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-6-イル]-3-(2-フェニルシクロペンチル) 尿素	計算値365、 実測値365	図式1、実施例1

10

20

30

40

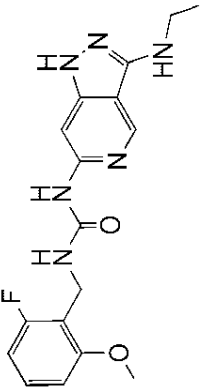
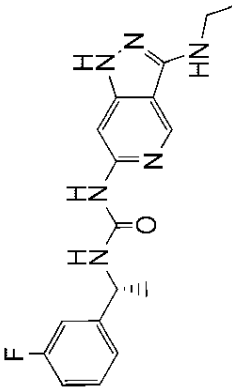
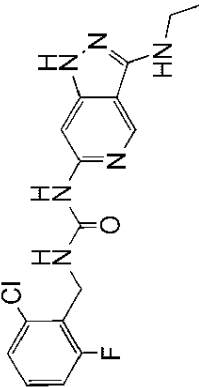
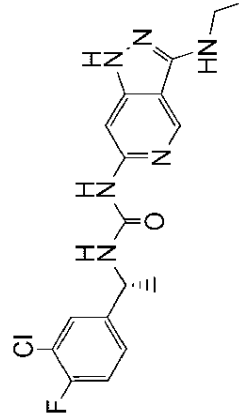
238		1-[ (2-エトキシ-ピリジン-3-イル) -メチル] -3-[ (3- (エチルアミノ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-6-イル) 尿素	計算値356、 実測値356	図式1、実施例1
239		1-[ (1R) -2- (ジメチルアミノ) -1-フェニルエチル] -3-[ (3- (エチルアミノ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-6-イル) 尿素	計算値368、 実測値368	図式1、実施例1
240		1- (3-クロロ-4-フルオロベンジル) -3-[ (3- (エチルアミノ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] -ピリジン-6-イル) 尿素	計算値363、 実測値363	図式1、実施例1
241		1-[ (3- (エチルアミノ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-6-イル) -3- (3-フルオロベンジル) -尿素	計算値329、 実測値329	図式1、実施例1

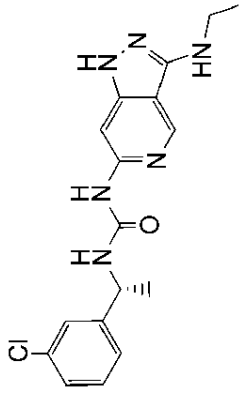
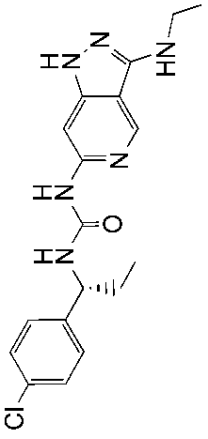
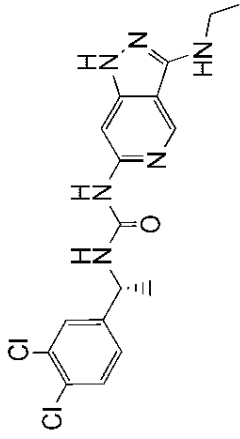
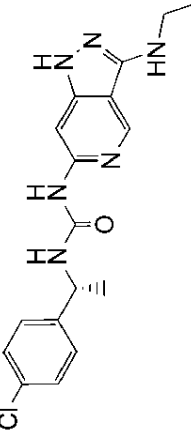
10

20

30

40

242		<p>1-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-(2-フルオロ-6-メトキシベンジル)-尿素</p>	<p>計算値359、 実測値359</p>	<p>図式1、実施例1</p>
243		<p>1-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-[(1R)-3-フルオロフェニル]エチル]尿素</p>	<p>計算値343、 実測値343</p>	<p>図式1、実施例1</p>
244		<p>1-(2-クロロ-6-フルオロベンジル)-3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]尿素</p>	<p>計算値363、 実測値363</p>	<p>図式1、実施例1</p>
245		<p>1-[(1R)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)エチル]-3-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]尿素</p>	<p>計算値377、 実測値377</p>	<p>図式1、実施例1</p>

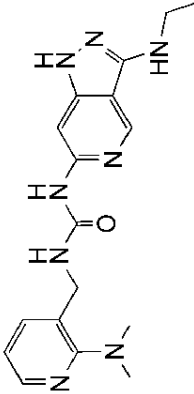
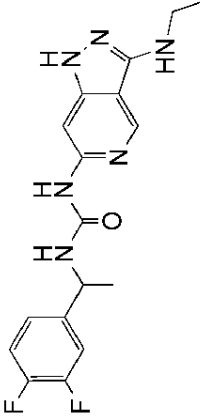
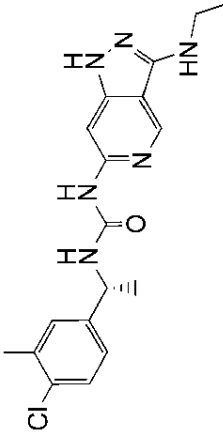
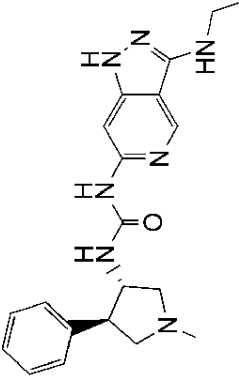
246		<p>1- [(1R)-1-(3-クロロフェニル)エチル]-3-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]尿素</p>	<p>計算値359、 実測値359</p>	<p>図式1、実施例1</p>
247		<p>1- [(1R)-1-(4-クロロフェニル)プロピル]-3-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]尿素</p>	<p>計算値373、 実測値373</p>	<p>図式1、実施例1</p>
248		<p>1- [(1R)-1-(3,4-ジクロロフェニル)エチル]-3-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]尿素</p>	<p>計算値393、 実測値393</p>	<p>図式1、実施例1</p>
249		<p>1- [(1R)-1-(4-クロロフェニル)エチル]-3-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]尿素</p>	<p>計算値359、 実測値359</p>	<p>図式1、実施例1</p>

10

20

30

40

250		1-[2-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]メチル]-3-[(3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル)尿素]	計算値355、 実測値355	図式1、実施例1
251		1-[1-(3,4-ジフルオロフェニル)エチル]-3-[(3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル)尿素]	計算値361、 実測値361	図式1、実施例1
252		1-[1-(1R)-1-(4-クロロ-3-メチルフェニル)エチル]-3-[(3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル)尿素]	計算値373、 実測値373	図式1、実施例1
253		1-[3-(エチルアミノ)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-[(3S,4R)-1-メチル-4-フェニルピロリジン-3-イル]尿素	計算値380、 実測値380	図式1、実施例1

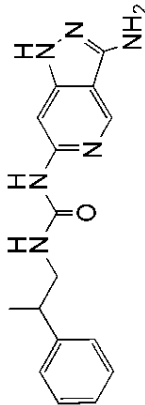
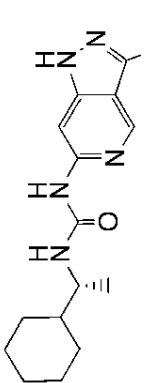
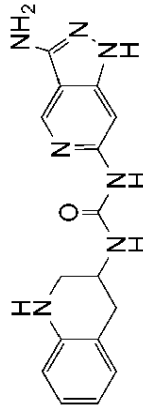
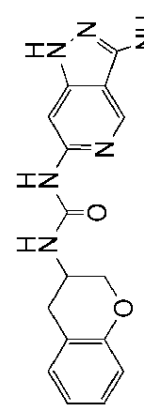
10

20

30

40



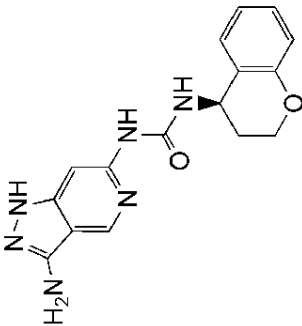
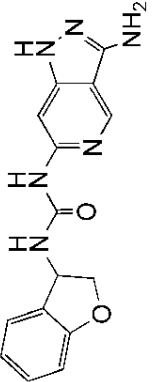
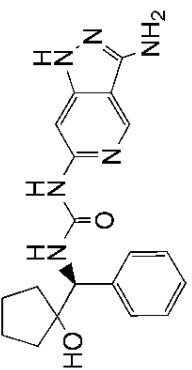
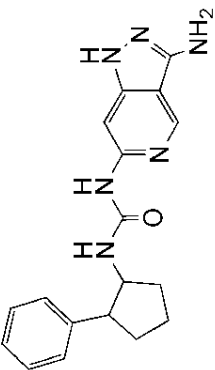
254		<p>1-(3-アミノ-6-フェニルピリジン-2-イル)ピラゾール</p>	<p>計算値311、 実測値311</p>	<p>図式2、実施例43</p>
255		<p>1-(3-アミノ-6-シクロヘキシルピリジン-2-イル)ピラゾール</p>	<p>計算値303、 実測値303</p>	<p>図式2、実施例43</p>
256		<p>1-(3-アミノ-6-(1H-インドール-3-イル)ピリジン-2-イル)ピラゾール</p>	<p>計算値324、 実測値324</p>	<p>図式2、実施例43</p>
257		<p>1-(3-アミノ-6-(3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-3-イル)ピリジン-2-イル)ピラゾール</p>	<p>計算値325、 実測値325</p>	<p>図式2、実施例43</p>

10

20

30

40

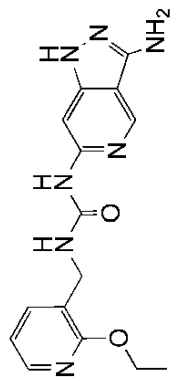
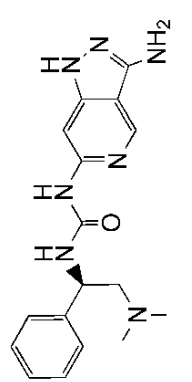
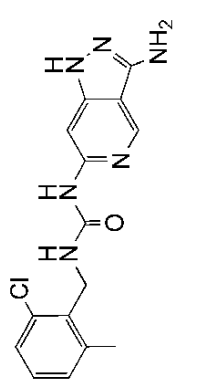
258		<p>1- (3-アミノ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-6-イル) -3- [(4R)-3, 4-ジヒドロ -2H-クロメン-4-イル] -尿素</p>	<p>計算値325、 実測値325</p>	<p>図式2、実施例43</p>
259		<p>1- (3-アミノ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-6-イル) -3- (2, 3-ジヒドロ-1-ベン ゾフラン-3-イル) -尿素</p>	<p>計算値311、 実測値311</p>	<p>図式2、実施例43</p>
260		<p>1- (3-アミノ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] -ピリジン-6-イル) -3- [(S) - (1-ヒドロキシ- シクロペンチル) - (フェニル) メチ ル] -尿素</p>	<p>計算値367、 実測値367</p>	<p>図式2、実施例43</p>
261		<p>1- (3-アミノ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] -ピリジン-6-イル) -3- (2-フェニルシクロペンチル) 尿素</p>	<p>計算値337、 実測値337</p>	<p>図式2、実施例43</p>

10

20

30

40

262		1-(3-アミノノ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-[(2-エトキシピリジン-3-イル)メチル]尿素	計算値328、 実測値328	図式2、実施例43
263		1-(3-アミノノ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-[(1R)-2-(ジメチルアミノ)-1-フェニルエチル]尿素	計算値340、 実測値340	図式2、実施例43
264		1-(3-アミノノ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-[(3-クロロ-4-フルオロベンジル)アミノ]尿素	計算値335、 実測値335	図式2、実施例43
265		1-(3-アミノノ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-[(3-フルオロベンジル)アミノ]尿素	計算値301、 実測値301	図式2、実施例43
266		1-(3-アミノノ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-[(2-クロロ-6-メチルベンジル)アミノ]尿素	計算値331、 実測値331	図式2、実施例43

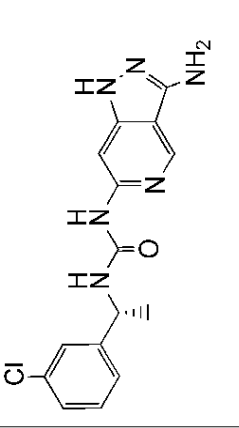
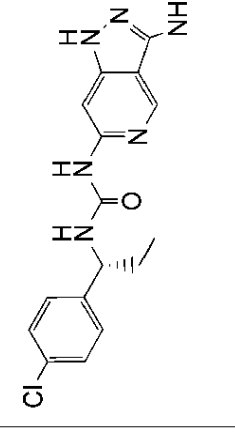
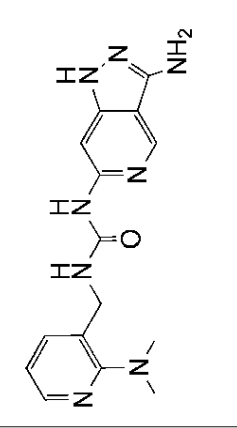
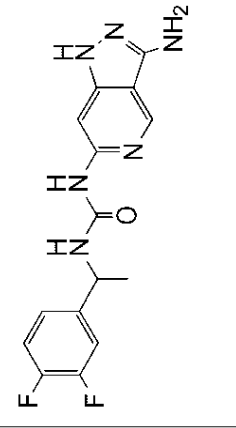
267		1-(3-アミノ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-[2-(ジフルオロメトキシ)ベンジル]尿素	計算値349、 実測値349	図式2、実施例43
268		1-(3-アミノ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(2-メトキシベンジル)尿素	計算値313、 実測値313	図式2、実施例43
269		1-(3-アミノ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(2-フルオロ-6-メトキシベンジル)尿素	計算値331、 実測値331	図式2、実施例43
270		1-(3-アミノ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エチル]尿素	計算値315、 実測値315	図式2、実施例43
271		1-(3-アミノ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-[(1R)-1-(3-クロロフェニル)エチル]尿素	計算値349、 実測値349	図式2、実施例43

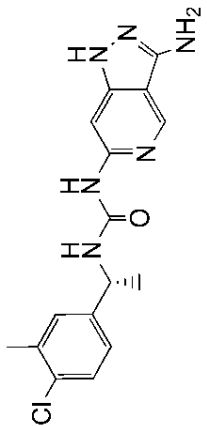
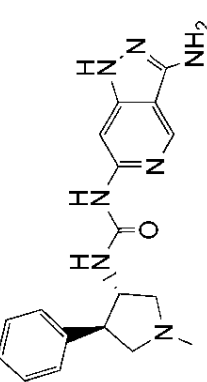
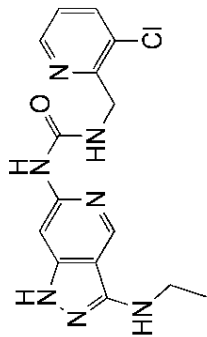
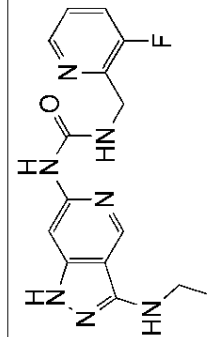
10

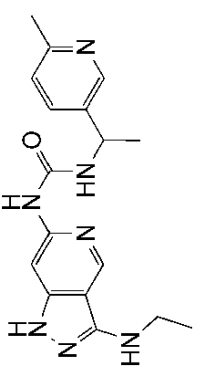
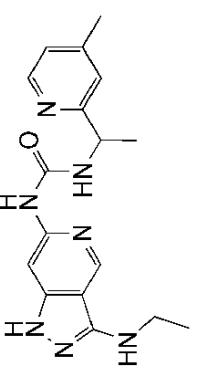
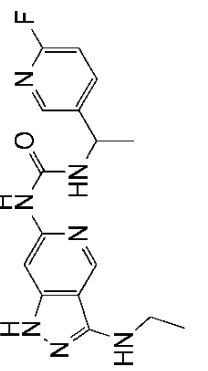
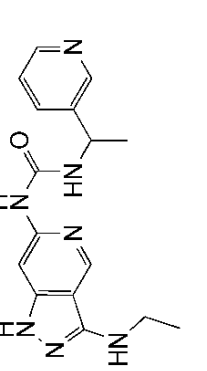
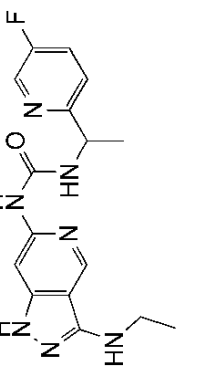
20

30

40

272		<p>尿素</p> <p>1-(3-アミノ-1H-ピラゾロ [4,3-c]ピリジン-6-イル) -3-[(1R)-1-(3-クロロ フェニル)エチル]尿素</p>	<p>計算値331、 実測値331</p>	<p>図式2、実施例43</p>
273		<p>1-(3-アミノ-1H-ピラゾロ [4,3-c]ピリジン-6-イル) -3-[(1R)-1-(4-クロロ フェニル)プロピル]尿素</p>	<p>計算値345、 実測値345</p>	<p>図式2、実施例43</p>
274		<p>1-(3-アミノ-1H-ピラゾロ [4,3-c]-ピリジン-6-イル) -3-[[2-(ジメチルアミノ)ピ リジン-3-イル]-メチル]尿素</p>	<p>計算値327、 実測値327</p>	<p>図式2、実施例43</p>
275		<p>1-(3-アミノ-1H-ピラゾロ [4,3-c]-ピリジン-6-イル) -3-[[1-(3,4-ジフルオロ フェニル)-エチル]尿素</p>	<p>計算値333、 実測値333</p>	<p>図式2、実施例43</p>

276		1-(3-アミノ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-[(1R)-1-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-エチル]尿素	計算値345、 実測値345	図式2、実施例43
277		1-(3-アミノ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-[(3S,4R)-1-メチル-4-フェニルピロリジン-3-イル]尿素	計算値352、 実測値352	図式2、実施例43
278		1-[(3-クロロピリジン-2-イル)-メチル]-3-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル]尿素	計算値346、 実測値346	図式13、実施例320
279		1-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-[(3-フルオロピリジン-2-イル)メチル]尿素	計算値330、 実測値330	図式13、実施例320

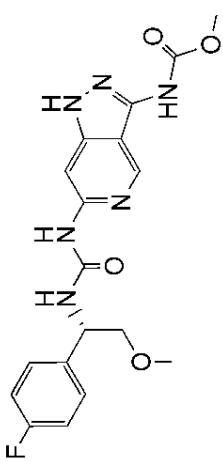
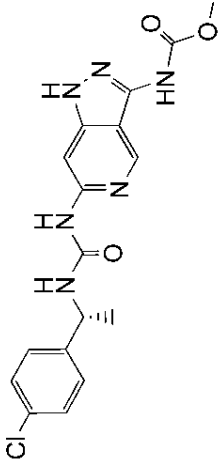
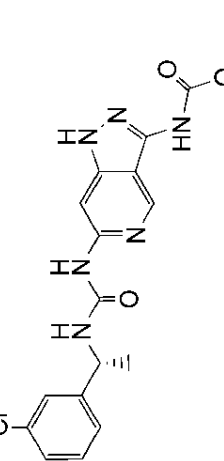
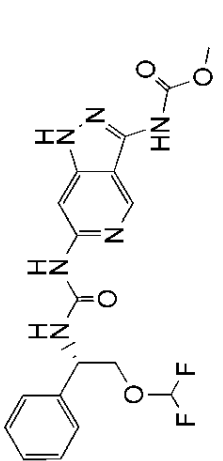
280		1-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-[1-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-エチル]尿素	計算値340、 実測値340	図式13、実施例320
281		1-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-[1-(4-メチル-ピリジン-2-イル)-エチル]尿素	計算値340、 実測値340	図式13、実施例320
282		1-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-[1-(6-フルオロピリジン-3-イル)エチル]尿素	計算値344、 実測値344	図式13、実施例320
283		1-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-(1-ピリジン-3-イルエチル)尿素	計算値326、 実測値326	図式13、実施例320
284		1-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-[1-(5-フルオロピリジン-2-イル)エチル]尿素	計算値344、 実測値344	図式13、実施例320

10

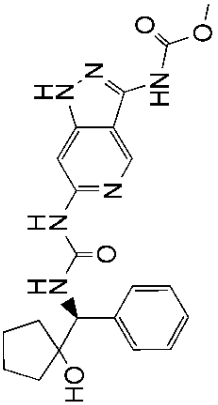
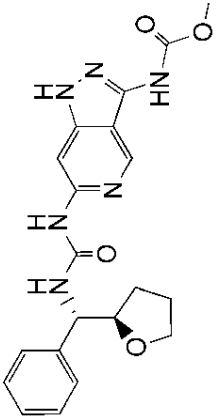
20

30

40

285		メチル [6- ( { [ (1S) -1- (4-フルオロフェニル) -2-メトキシエチル] -カルバモイル} アミノ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3-イル] -カーバメート	計算値403、 実測値403	図式14、実施例321
286		メチル [6- ( { [ (1R) -1- (4-クロロフェニル) -エチル] カルバモイル} -アミノ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3-イル] -カーバメート	計算値389、 実測値389	図式14、実施例321
287		メチル [6- ( { [ (1R) -1- (3-クロロフェニル) -エチル] カルバモイル} -アミノ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] -ピリジン-3-イル] -カーバメート	計算値389、 実測値389	図式14、実施例321
288		メチル [6- ( { [ (1S) -2- (ジフルオロメトキシ) -1-フェニルエチル] -カルバモイル} アミノ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3-イル] -カーバメート	計算値421、 実測値421	図式14、実施例321



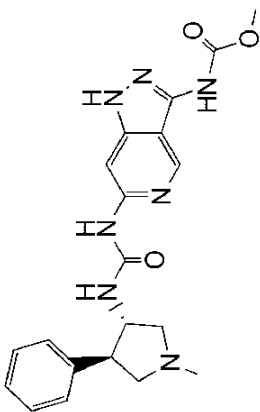
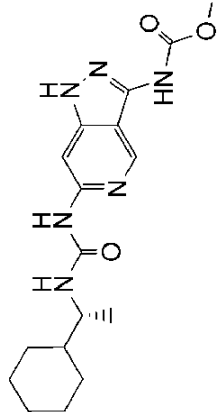
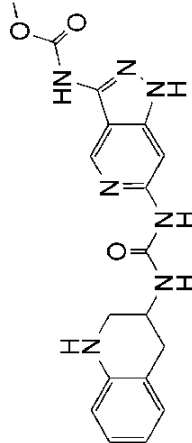
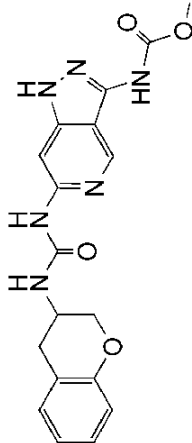
289		メチル [6- ( { [ (S) - (1-ヒドロキシクロロペンチル) (フェニル) -メチル] カルバモイル) アミノ] -1H-ピラゾロ [4, 3-c] -ピリジン-3-イル] -カーバメート	計算値425、 実測値425	図式14、実施例321
290		メチル {6- [ ( { (S) -フェニル [ (2R) -テトラヒドロフラン-2-イル] -メチル} カルバモイル) アミノ] -1H-ピラゾロ [4, 3-c] -ピリジン-3-イル} -カーバメート	計算値411、 実測値411	図式14、実施例321

10

20

30

40

291		メチル [6- ( { [ (3S, 4R) -1-メチル-4-フェニル-ピロリジン-3-イル] カルバモイル } -アミノ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3-イル] -カーバメート	計算値410、 実測値410	図式14、実施例321
292		メチル [6- ( { [ (1R) -1-シクロヘキシルエチル] -カルバモイル } アミノ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3-イル] -カーバメート	計算値361、 実測値361	図式14、実施例321
293		メチル {6- [ (1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-3-イルカルバモイル) -アミノ] -1H-ピラゾロ [4, 3-c] -ピリジン-3-イル} -カーバメート	計算値382、 実測値382	図式14、実施例321
294		メチル {6- [ (3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-3-イルカルバモイル) アミノ] -1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3-イル} -カーバメート	計算値383、 実測値383	図式14、実施例321

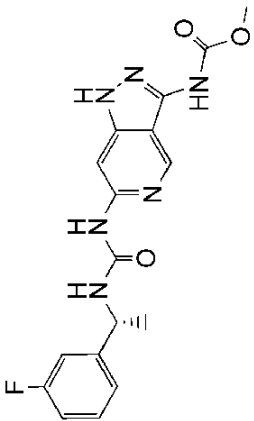
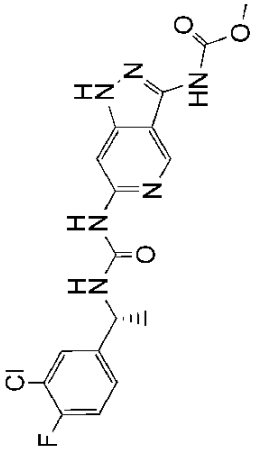
295		メチル (6- { [ (4R) -3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イルカルバモイル] -アミノ} -1H-ピラゾロ [4, 3-c] -ピリジン-3-イル) -カーバマート	計算値383、 実測値383	図式14、実施例321
296		メチル [6- ( { [2- (ジフルオロメトキシ) ベンジル] カルバモイル} アミノ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] -ピリジン-3-イル] -カーバマート	計算値407、 実測値407	図式14、実施例321
297		メチル (6- { [ (2-メトキシベンジル) カルバモイル] アミノ} -1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3-イル) -カーバマート	計算値371、 実測値371	図式14、実施例321
298		メチル (6- { [ (2-フルオロ-6-メトキシベンジル) カルバモイル] -アミノ} -1H-ピラゾロ [4, 3-c] -ピリジン-3-イル) -カーバマート	計算値389、 実測値389	図式14、実施例321

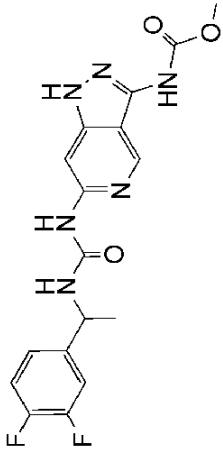
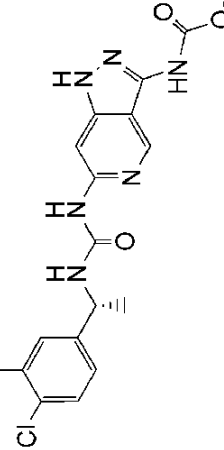
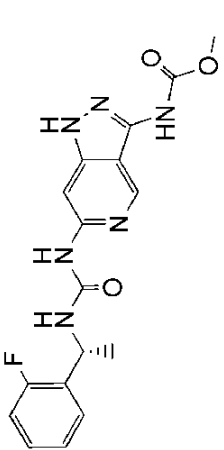
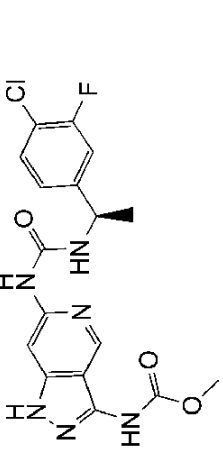
10

20

30

40

299		メチル[6-({[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)-エチル]カルバモイル}-アミノ)-ピリジン-3-イル]-カーバメート	計算値373、 実測値373	図式14、実施例321
300		メチル[6-({[(1R)-1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)エチル]カルバモイル}-アミノ)-ピリジン-3-イル]-カーバメート	計算値407、 実測値407	図式14、実施例321
301		メチル[6-({[(1R)-1-(4-クロロフェニル)-プロピル]カルバモイル}-アミノ)-ピリジン-3-イル]-カーバメート	計算値403、 実測値403	図式14、実施例321
302		メチル[6-({[(1R)-1-(3,4-ジクロロフェニル)エチル]-カルバモイル}-アミノ)-ピリジン-3-イル]-カーバメート	計算値423、 実測値423	図式14、実施例321

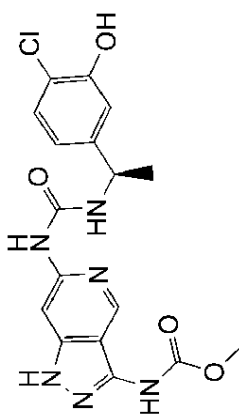
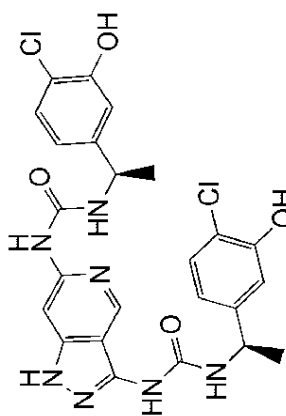
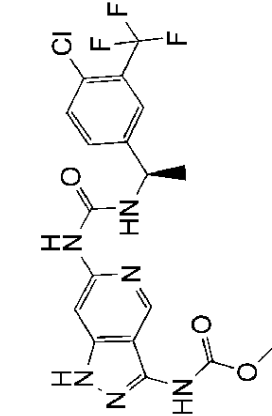
303		メチル [6- ( { [1- (3, 4-ジフルオロフェニル) エチル] -カルバモイル} アミノ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3-イル] -カーバメート	計算値391、 実測値391	図式14、実施例321
304		メチル [6- ( { [1R] -1- (4-クロロ-3-メチルフェニル) エチル] -カルバモイル} アミノ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3-イル] -カーバメート	計算値403、 実測値403	図式14、実施例321
305		メチル [6- ( { [1R] -1- (2-フルオロフェニル) -エチル] カルバモイル} -アミノ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] -ピリジン-3-イル] -カーバメート	計算値373、 実測値373	図式14、実施例321
306		メチル [6- ( { [1R] -1- (4-クロロ-3-フルオロフェニル) エチル] カルバモイル} アミノ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3-イル] -カーバメート	計算値407、 実測値407	図式15、実施例322

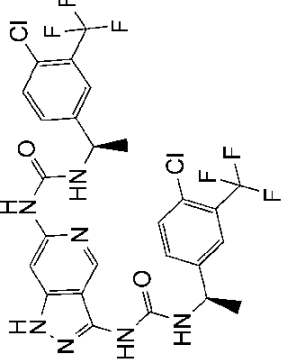
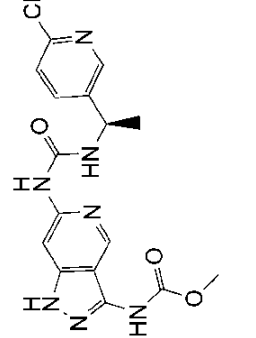
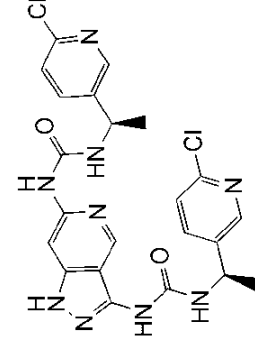
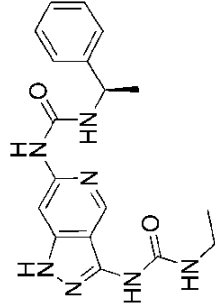
10

20

30

40

307		メチル [6- ( { [ (1R) -1- (4-クロロ-3-ヒドロキシフェニル)-エチル] カルバモイル } -アミノ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] -ピリジン-3-イル] -カーバメート	計算値405、 実測値405	図式15、実施例322
308		N', N'' -1H-ピラゾロ [4, 3-c] -ピリジン-3, 6-ジイルビス {1- [ (1R) -1- (4-クロロ-3-ヒドロキシフェニル) -エチル] 尿素}	計算値544、 実測値544	図式15、実施例314
309		メチル {6- [ ( { (1R) -1- (4-クロロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル) エチル } -カルバモイル) アミノ] -1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3-イル} -カーバメート	計算値457、 実測値457	図式15、実施例322

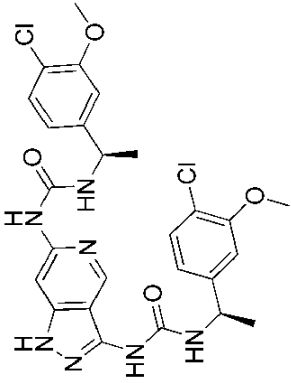
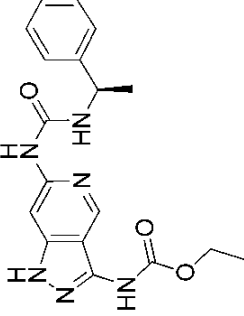
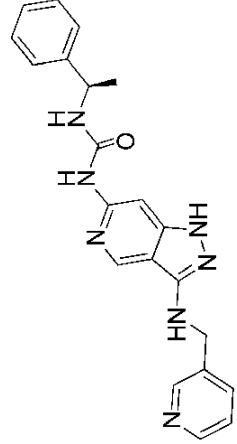
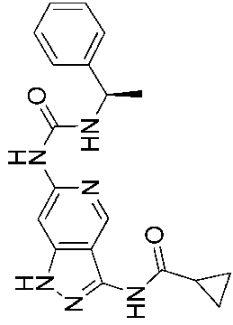
310		<p><math>N'</math>, <math>N''</math> - 1H-ピラゾロ [4, 3-c] - ピリジン-3, 6-ジイルビス (1- { (1R) - 1- [4-クロロ-3- (トリフルオロメチル) - フェニル] エチル} 尿素)</p>	<p>計算値 648、 実測値 648</p>	<p>図式 15、実施例 314</p>
311		<p>メチル [6- ( { [ (1R) - 1- (6-クロロピリジン-3-イル) エチル] - カルボモイル } アミノ) - 1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3-イル] - カーバメート</p>	<p>計算値 390、 実測値 390</p>	<p>図式 15、実施例 322</p>
312		<p><math>N'</math>, <math>N''</math> - 1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3, 6-ジイルビス { 1- [ (1R) - 1- (6-クロロピリジン-3-イル) エチル] 尿素 }</p>	<p>計算値 514、 実測値 514</p>	<p>図式 15、実施例 314</p>
313		<p>(R) - 1- (3- (3-エチルウレイド) - 1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-6-イル) - 3- (1-エチルエチル) 尿素</p>	<p>計算値 368、 実測値 368</p>	<p>実施例 313</p>

10

20

30

40

314		1, 1' - (1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3, 6-ジイル) ビス (3- ( (R) -1- (4-クロロ-3-メトキシフェニル) -エチル) 尿素)	計算値572、 4、実測値 572	実施例314
315		(R) -エチル (6- (3- (1-フェニルエチル) ウレイド) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3-イル) -カーバメート	計算値369、 実測値 369	実施例315
316		(R) -1- (1-フェニルエチル) -3- (3- ( (ピリジン-3-イルメチル) アミノ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] -ピリジン-6-イル) 尿素	計算値388、 実測値 388	実施例316
317		(R) -N- (6- (3- (1-フェニルエチル) ウレイド) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3-イル) -シクロプロパン-カルボキサミド	計算値365、 実測値 365	実施例317

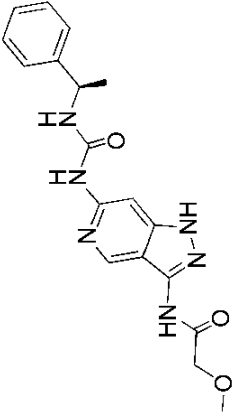
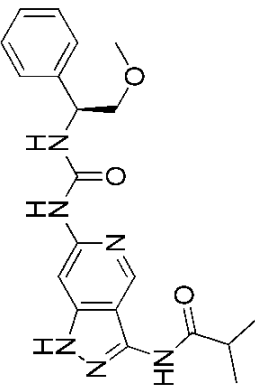
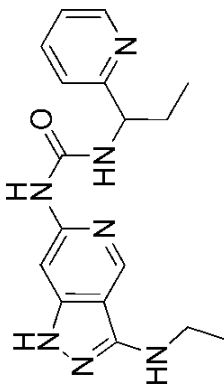
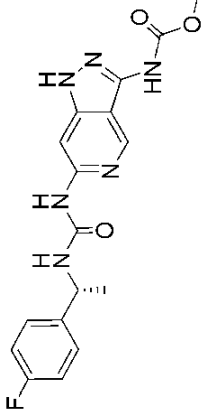
10

20

30

40



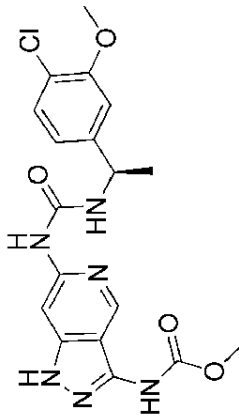
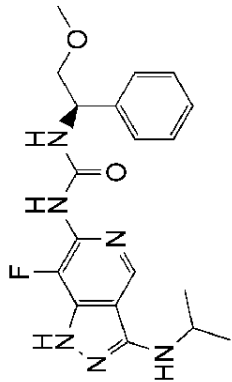
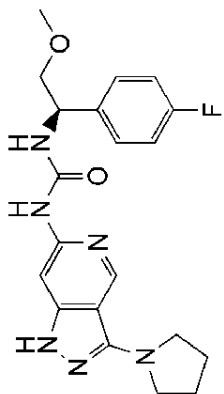
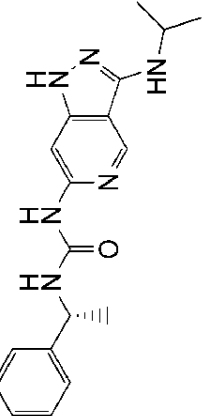
318		(R)-2-メトキシ-N-(6-(3-(1-フェニルエチル)ウレイド)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル) -アセトアミド	計算値369、 実測値 369	実施例318
319		(S)-N-(6-(3-(2-メトキシフェニルエチル)ウレイド)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル) -イソプロピルアミド	計算値397、 実測値 397	図式11、実施例317
320		1-(3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-(1-(ピリジン-2-イル)プロピル)尿素	計算値340、 実測値 340	実施例320
321		(R)-メチル(6-(3-(1-(4-フルオロフェニル)エチル)ウレイド)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル) -アセト	計算値373、 実測値 373	実施例321

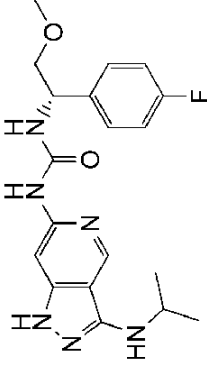
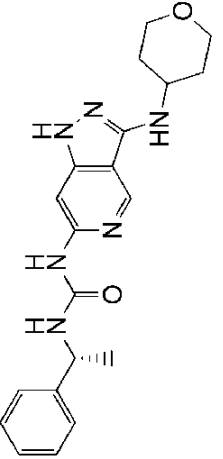
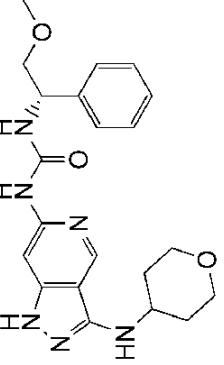
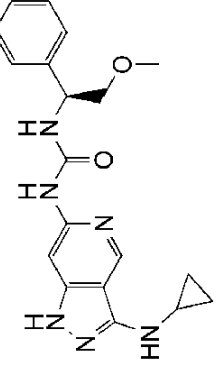
10

20

30

40

322		(R)-メチル(6-(3-(1-(4-クロロ-3-メトキシフェニル)エチル)ウレイド)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-3-イル)カーバマート	計算値420、 実測値 420	実施例322
323		1-(7-フルオロ-3-[(1-メチルエチル)アミノ]-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-[(1R)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]尿素	計算値387、 実測値 387	図式5
324		1-[(1R)-1-(4-フルオロフェニル)-2-メトキシエチル]-3-(3-ピロリジン-1-イル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)尿素	計算値399、 実測値 399	図式1
325		1-{3-[(1-メチル-エチル)アミノ]-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル}-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	計算値339、 実測値 339	図式1

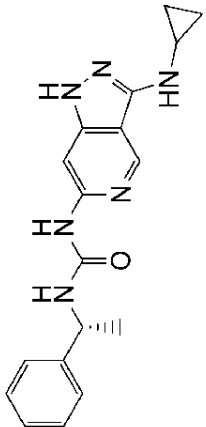
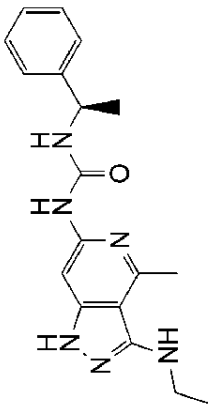
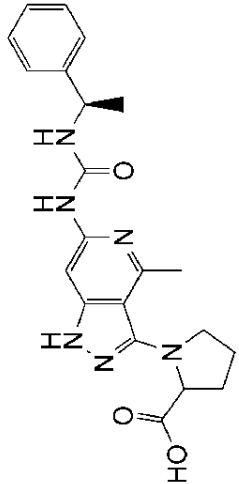
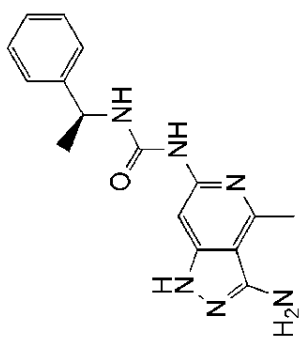
326		1-[ (1S) -1-(4-フルオロフェニル)-2-メトキシエチル]-3-{3-[(1-メチル-2-エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル]} 尿素	計算値387、 実測値 387	図式1
327		1-[ (1R) -1-フェニルエチル]-3-[3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]} 尿素	計算値381、 実測値 381	図式1
328		1-[ (1S) -2-メトキシ-1-フェニルエチル]-3-[3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]} 尿素	計算値411、 実測値 411	図式1
329		1-[3-(シクロプロピル-アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル]-3-[ (1S) -2-メトキシ-1-フェニルエチル]} 尿素	計算値367、 実測値 367	図式1

10

20

30

40

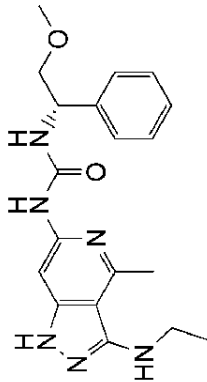
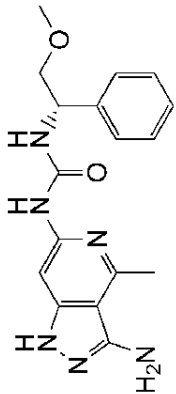
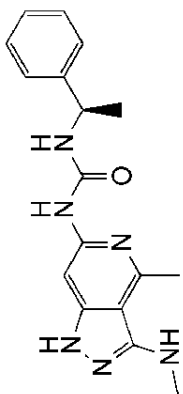
330		1-[3-(シクロプロピルピロ-アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-[ (1R) -1-フェニルエチル] 尿素	計算値337、 実測値 337	図式1
331		1-[3-(エチルアミノ)-4-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-[ (1R) -1-フェニルエチル] 尿素	計算値339、 実測値 339	実施例331
332		1-[4-メチル-6-( ( (1R) -1-フェニルエチル) カルバモイル)-アミノ]-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-3-イル] プロリン	計算値409、 実測値 409	図式1
333		1-(3-アミノ-4-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル)-3-[ (1S) -1-フェニルエチル] 尿素	計算値311、 実測値 311	実施例333

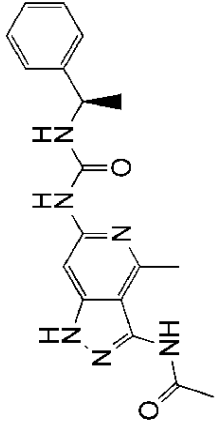
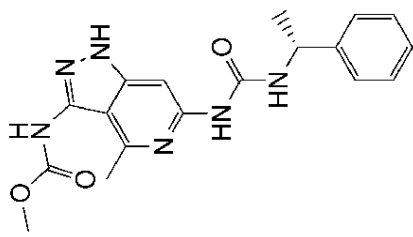
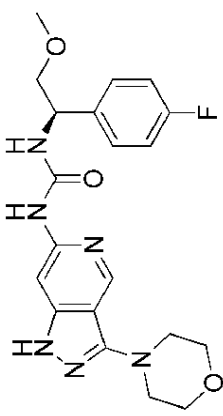
10

20

30

40

334		<p>1-[3-(エチルアミノ)-4-メ チル-1H-ピラゾロ [4, 3-c] -ピリジン-6-イル]-3-[(1 S)-2-メトキシ-1-フェニルエ チル] 尿素</p>	<p>計算値369、 実測値 369</p>	<p>図式1</p>
335		<p>1-(3-アミノ-4-メチル-1H -ピラゾロ [4, 3-c]-ピリジン -6-イル)-3-[(1S)-2- メトキシ-1-フェニルエチル] 尿素</p>	<p>計算値341、 実測値 341</p>	<p>図式1</p>
336		<p>1-[4-メチル-3-(メチルアミ ノ)-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-6-イル]-3-[(1R) -1-フェニルエチル] 尿素</p>	<p>計算値325、 実測値 325</p>	<p>実施例331と同様の手順</p>

337		<p>N-[4-メチル-6-(1R)-1-フェニル-エチル]カルバモイル}-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-3-イル]-アセトアミド</p>	<p>計算値 353、 実測値 353</p>	<p>実施例 337</p>
338		<p>メチル[4-メチル-6-(1R)-1-フェニル-エチル]カルバモイル}-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-3-イル]-1-カーバメート</p>	<p>計算値 369、 実測値 369</p>	<p>実施例 337 と同様の手順</p>
339		<p>(R)-1-(1-(4-フルオロフェニル)-2-メトキシエチル)-3-(3-モルホリノ-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル)尿素</p>	<p>計算値 415、 実測値 415</p>	<p>図式 1、 実施例 1</p>

340		(R) -1- (1- (4-フルオロフェニル) エチル) -3- (3- (イソプロピル-アミノ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] -ピリジン-6-イル) 尿素	計算値357、 実測値 357	図式1、 実施例1
341		1- [ (1R) -1-フェニルエチル] -3- {3- [ (2, 2-トリフルオロ-エチル) アミノ] -1H-ピラゾロ [4, 3-c] -ピリジン-6-イル} 尿素	計算値379、 実測値379	図式1、 実施例1
342		1- [ (1S) -2-メトキシ-1-フェニルエチル] -3- {3- [ (2, 2-トリフルオロ-エチル) アミノ] -1H-ピラゾロ [4, 3-c] -ピリジン-6-イル} 尿素	計算値409、 実測値409	図式1、 実施例1
343		1- [ (1R) -1- (4-クロロフェニル) エチル] -3- [3- (メチル-アミノ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] -ピリジン-6-イル] 尿素	計算値345、 実測値345	図式1、 実施例1

344		1-[ (1R) - 1 -ピロリジン-2-イルプロピル] - 3 - (3-ピロリジン-1-イル-1H-ピラゾロ [4, 3-c] -ピロリジン-6-イル) 尿素	計算値366、 実測値366	図式1、 実施例9 キラル分割
345		1-[ (1S) - 1 -ピロリジン-2-イルプロピル] - 3 - (3-ピロリジン-1-イル-1H-ピラゾロ [4, 3-c] -ピロリジン-6-イル) 尿素	計算値366、 実測値366	図式1、 実施例9 キラル分割
346		1-[3-(シクロブチル-アミノ)-1H-ピラゾロ [4, 3-c] -ピロリジン-6-イル] - 3 - [ (1S) - 2-メトキシ-1-ピロリジン-6-イル] 尿素	計算値381、 実測値381	図式1、 実施例1
347		N, N-ジメチル-N <sup>2</sup> -[6-( (1R) - 1-ピロリジン-2-イル) - 1-フェニルエチル] - 1H-ピラゾロ [4, 3-c] -ピロリジン-6-イル] - 3 - (3-ピロリジン-6-イル) 尿素	計算値382、 実測値382	図式1、 実施例1

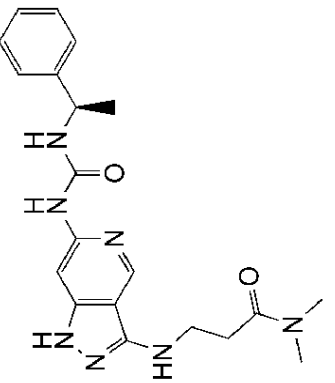
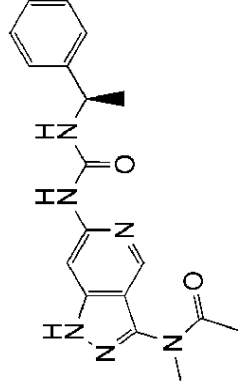
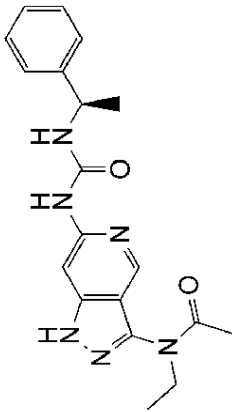
10

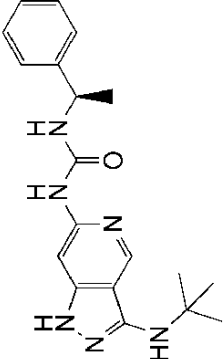
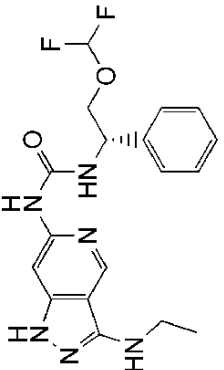
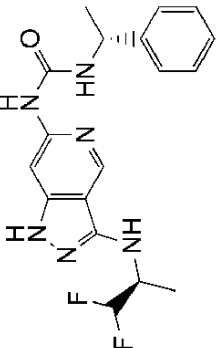
20

30

40



348		<p>N, N-ジメチル-N-[6- ( {[ (1R)-1-フェニルエチル] -カルバモイル} アミノ) -1H-ピ ラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3- イル] -β-アラニンアミド</p>	<p>計算値396、 実測値396</p>	<p>図式1、 実施例1</p>
349		<p>N-メチル-N-[6- ( {[ (1R) -1-フェニル-エチル] カルバモイ ル} -アミノ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] -ピリジン-3-イル] -ア セトアミド</p>	<p>計算値353、 実測値353</p>	<p>図式5/ 段階1、 実施例10</p>
350		<p>N-エチル-N-[6- ( {[ (1R) -1-フェニル-エチル] カルバモイ ル} -アミノ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] -ピリジン-3-イル] -ア セトアミド</p>	<p>計算値367、 実測値367</p>	<p>図式5/ 段階1、 実施例10</p>

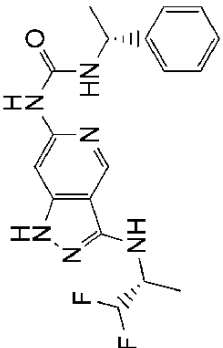
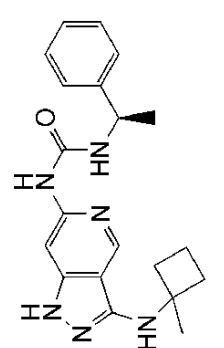
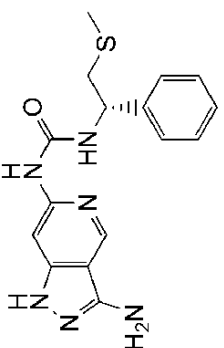
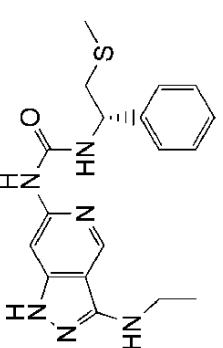
351		1-[3-(tert-ブチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル]-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	計算値353、 実測値353	中間体351Aを用いて図式1、実施例1
352		1-(3-アミノ-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル)-3-[(1S)-2-(ジフルオロメトキシ)-1-フェニルエチル]尿素	計算値363、 実測値363	図式1 実施例1
353		1-[(1S)-2-(ジフルオロメトキシ)-1-フェニルエチル]-3-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]尿素	計算値391、 実測値391	図式1 実施例1
354		1-(3-[(1S)-2-(ジフルオロメチル-1-メチルエチル)アミノ]-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル)-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	計算値375、 実測値375	図式8、方法A キラル分割

10

20

30

40

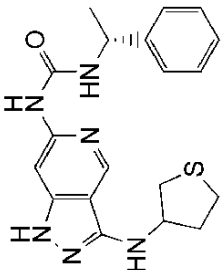
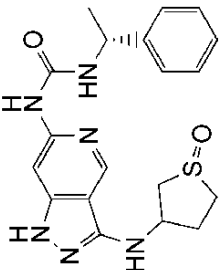
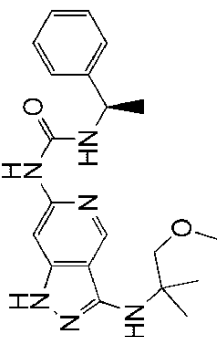
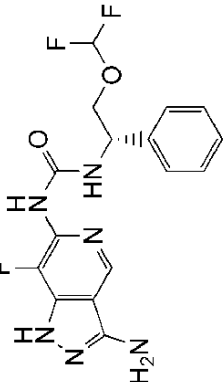
355		1- (3- { [(1R) -2, 2-ジフルオロ-1-メチル-エチル] アミノ } -1H-ピラゾロ [4, 3-c] -ピリジン-6-イル) -3- [(1R) -1-フェニルエチル] 尿素	計算値375、 実測値 375	図式8、方法A キラル分割
356		1- {3- [(1-メチルシクロプロチル) アミノ] -1H-ピラゾロ [4, 3-c] -ピリジン-6-イル} -3- [(1R) -1-フェニルエチル] 尿素	計算値365、 実測値 365	中間体351Aの手順に従って製造される中間体を用いて図式1、実施例1
357		1- (3-アミノ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] -ピリジン-6-イル) -3- [(1S) -2- (メチルスルファニル) -1-フェニルエチル] 尿素	計算値343、 実測値 343	図式1、 実施例1
358		1- [3- (エチルアミノ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-6-イル] -3- [(1S) -2- (メチルスルファニル) -1-フェニルエチル] 尿素	計算値371、 実測値 371	図式1、 実施例1

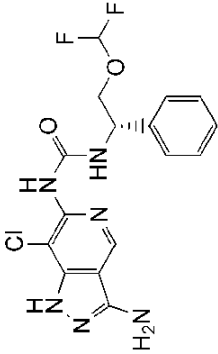
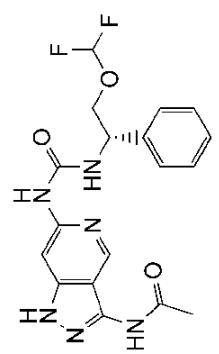
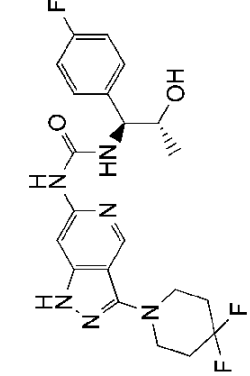
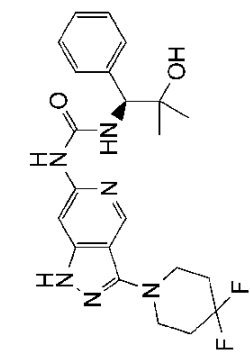
10

20

30

40

359		1-[ (1R) -1-フェニルエチル]-3-[3-(テトラヒドロチオフェン-3-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル] 尿素	計算値383、 実測値 383	図式8、方法A
360		1-{3-[ (1-オキシドテトラヒドロチオフェン-3-イル) アミノ]-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル}-3-[ (1R) -1-フェニルエチル] 尿素	計算値399、 実測値 399	図式8方法A (実施例359からの副生成物)
361		1-{3-[ (2-メトキシ-1,1-ジメチルエチル) -アミノ]-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル}-3-[ (1R) -1-フェニルエチル] 尿素	計算値383、 実測値 383	図式1、実施例1 (中間体351Aの手順に従って製造される中間体使用)
362		1-(3-アミノ-7-フルオロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル)-3-[ (1S) -2-(ジフルオロメトキシ)-1-フェニルエチル] 尿素	計算値381、 実測値 381	図式6、実施例5a

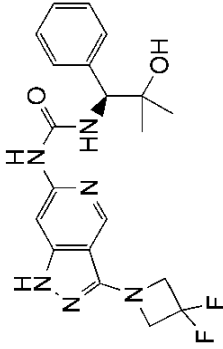
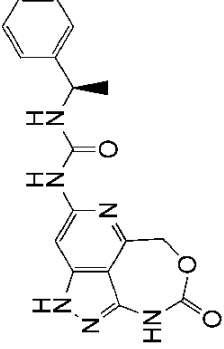
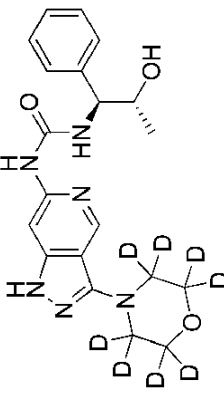
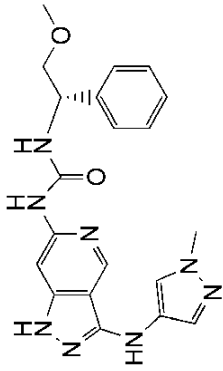
363		1- (3-アミノ-7-クロロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-6-イル) -3- [(1S)-2-(ジフルオロメトキシ) -1-フェニルエチル] 尿素	計算値397、 実測値 397	図式6、実施例5a
364		N-[6- (1 [(1S)-2-(ジフルオロメトキシ) -1-フェニルエチル] -カルバモイル) アミノ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3-イル] -アセトアミド	計算値405、 実測値 405	図式3、実施例47
365		1- [3- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-6-イル] -3- [(1S, 2R)-1-(4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシプロピル] 尿素	計算値449、 実測値 449	図式1 実施例1
366		1- [3- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-6-イル] -3- [(1S)-2-(ヒドロキシ-2-メチル-1-フェニルプロピル] 尿素	計算値445、 実測値 445	図式1 実施例1

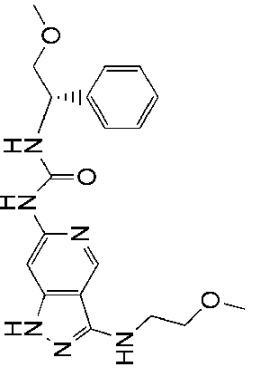
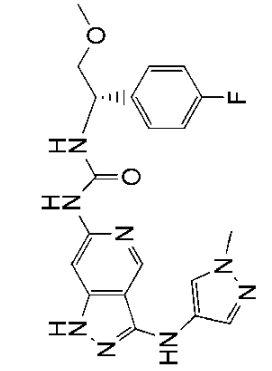
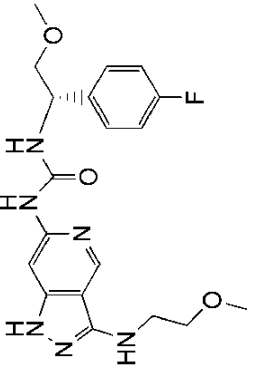
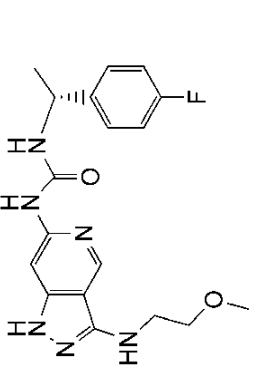
10

20

30

40

367		1-[3-(3,3-ジフルオロオロアゼチジン-1-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル]-3-[(1S)-2-ヒドロキシ-2-メチル-1-フェニルプロピル]尿素	計算値417、 実測値 417	図式1実施例1
368		1-(8-オキソ-2,6,8,9-テトラヒドロ-7-オキサ-1,2,5,9-テトラアザベンゾ[cd]アズレン-4-イル)-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	計算値353、 実測値 353	実施例368
369		1-((1S,2R)-2-ヒドロキシ-1-フェニルプロピル)-3-(3-(モルホリノ-D8)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)尿素	計算値405、 実測値 405	図式1、実施例1
370		1-[(1S)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]-3-{3-[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-アミノ]-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル}尿素	計算値407、 実測値407	図式1

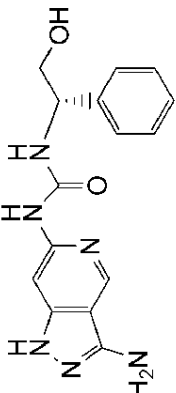
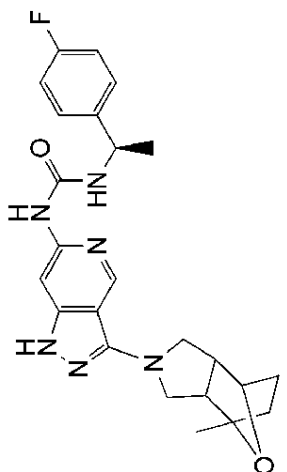
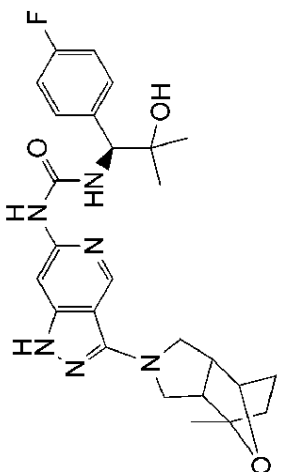
371		<p>1- {3- [ (2-メトキシエチル) アミノ ] -1H-ピラゾロ [4, 3-c]-ピリジン-6-イル} -3- [ (1S) -2-メトキシ-1-フェニル] 尿素</p>	<p>計算値385、 実測値385</p>	<p>図式1</p>
372		<p>1- [ (1S) -1- (4-フルオロフェニル) -2-メトキシエチル ] -3- {3- [ (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -アミノ ] -1H-ピラゾロ [4, 3-c] -ピリジン-6-イル} 尿素</p>	<p>計算値425、 実測値425</p>	<p>図式1</p>
373		<p>1- [ (1S) -1- (4-フルオロフェニル) -2-メトキシエチル ] -3- {3- [ (2-メトキシエチル) アミノ ] -1H-ピラゾロ [4, 3-c] -ピリジン-6-イル} 尿素</p>	<p>計算値403、 実測値403</p>	<p>図式1</p>
374		<p>1- [ (1R) -1- (4-フルオロフェニル) エチル ] -3- {3- [ (2-メトキシエチル) アミノ ] -1H-ピラゾロ [4, 3-c] -ピリジン-6-イル} 尿素</p>	<p>計算値373、 実測値373</p>	<p>図式1</p>

10

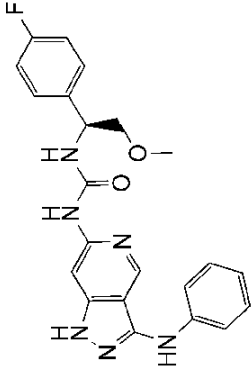
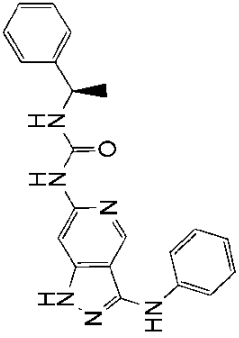
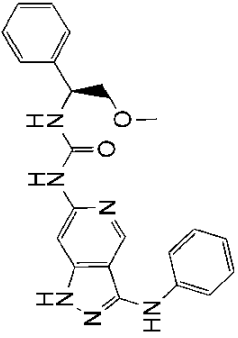
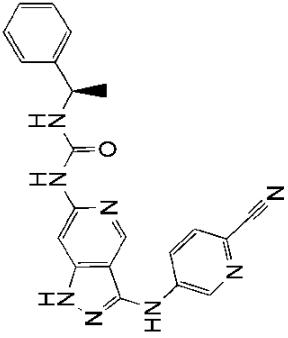
20

30

40

375		<p>1- (3-アミノ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] -ピリジン-6-イル) -3- [(1S) -2-ヒドロキシ- 1-フェニルエチル] 尿素</p>	<p>計算値 313、 実測値 313</p>	<p>図式 2</p>
376		<p>1- [(1R) -1- (4-フルオロ フェニル) エチル] -3- [3- (4 -メチル-オクタヒドロ-2H-4, 7-エポキシイソインドール-2-イ ル) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] -ピリジン-6-イル] 尿素</p>	<p>計算値 451、 実測値 451</p>	<p>図式 1、実施例 1</p>
377		<p>1- [(1S) -1- (4-フルオロ フェニル) -2-ヒドロキシ-2-メ チル-プロピル] -3- [3- (4- メチルオクタヒドロ-2H-4, 7- エポキシイソインドール-2-イル) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] -ピ リジン-6-イル] 尿素</p>	<p>計算値 495、 実測値 495</p>	<p>図式 1、実施例 1</p>



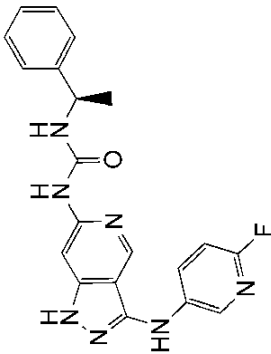
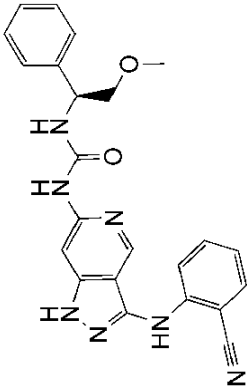
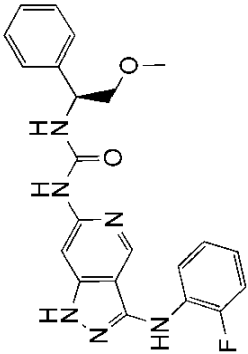
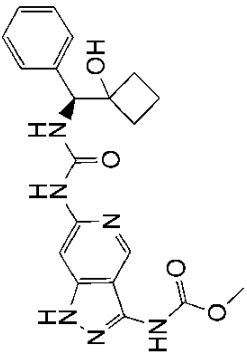
378		1- [(1S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-メトキシエチル]-3-[3-(フェニルアミノ)-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]尿素	計算値421、 実測値 421	実施例121と同様の手順
379		1-[3-(フェニルアミノ)H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-[ (1R)-1-フェニルエチル]尿素	計算値373、 実測値 373	実施例121と同様の手順
380		1- [(1S)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]-3-[3-(フェニルアミノ)-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]尿素	計算値403、 実測値 403	実施例121と同様の手順
381		1-{3-[(6-シアノピリジン-3-イル)アミノ]-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル}-3-[ (1R)-1-フェニルエチル]尿素	計算値399、 実測値 399	実施例121と同様の手順

10

20

30

40

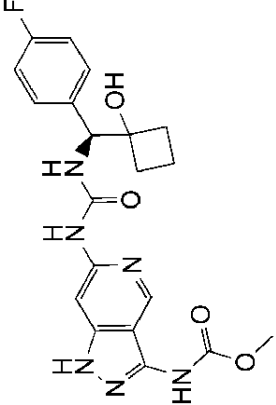
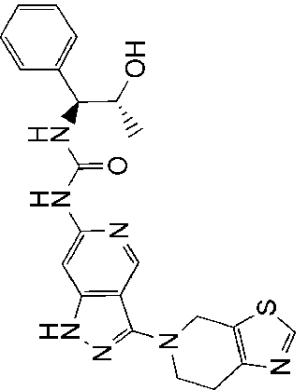
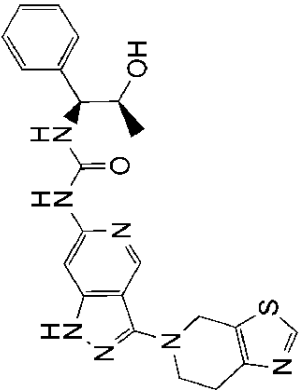
382		1- {3- [ (6-フルオロピリジン-3-イル) アミノ] -1H-ピラゾロ [4, 3-c] -ピリジン-6-イル} -3- [ (1R) -1-フェニルエチル] 尿素	計算値392、 実測値 392	実施例121と同様の手順
383		1- {3- [ (2-シアノフェニル) アミノ] -1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-6-イル} -3- [ (1S) -2-メトキシ-1-フェニルエチル] 尿素	計算値428、 実測値 428	実施例121と同様の手順
384		1- {3- [ (2-フルオロフェニル) アミノ] -1H-ピラゾロ [4, 3-c] -ピリジン-6-イル} -3- [ (1S) -2-メトキシ-1-フェニルエチル] 尿素	計算値421、 実測値 421	実施例121と同様の手順
385		メチル [6- ( { [ (S) - (1-ヒドロキシクロロ-ブチル) (フェニル) -メチル] カルバモイル} アミノ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] -ピリジン-3-イル] -カーバメート	計算値411、 実測値 411	図式14、実施例321

10

20

30

40

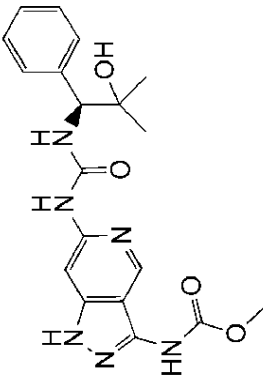
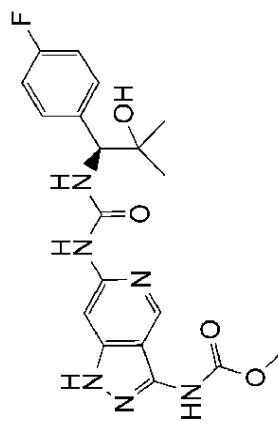
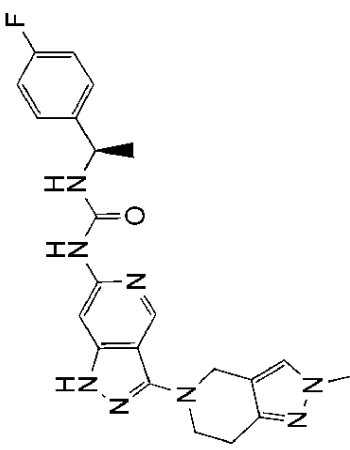
386		メチル [6- ( { [ (S) - (4-フルオロフェニル) (1-ヒドロキシシクロプロピル) メチル] カルバモイル} アミノ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] -ピリジン-3-イル] -カーバメート	計算値 429、 実測値 429	図式14、実施例321
387		1- [3- (6, 7-ジヒドロ [1, 3] -チアゾロ [5, 4-c] -ピリジン-5 (4H) -イル) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-6-イル] -3- [ (1S, 2R) -2-ヒドロキシ-1-フェニルプロピル] 尿素	計算値 450、 実測値 450	図式1、実施例1
388		1- [3- (6, 7-ジヒドロ [1, 3] -チアゾロ [5, 4-c] ピリジン-5 (4H) -イル) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] -ピリジン-6-イル] -3- [ (1S, 2S) -2-ヒドロキシ-1-フェニルプロピル] 尿素	計算値 450、 実測値 450	図式1、実施例1

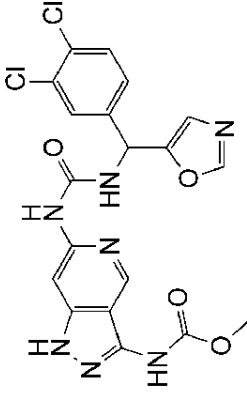
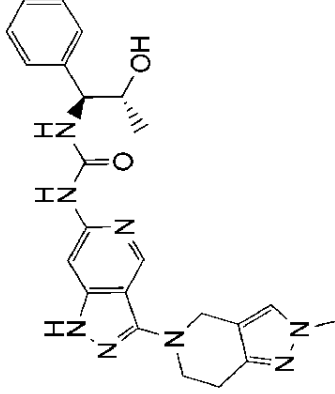
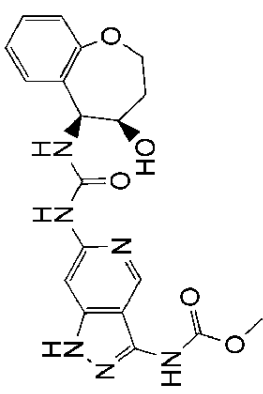
10

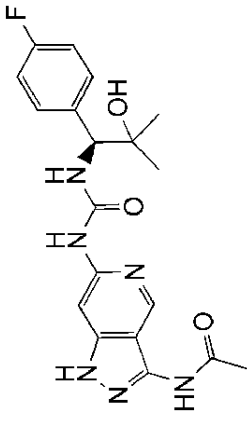
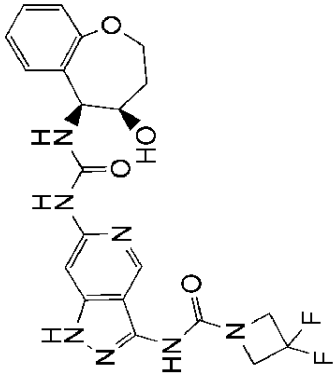
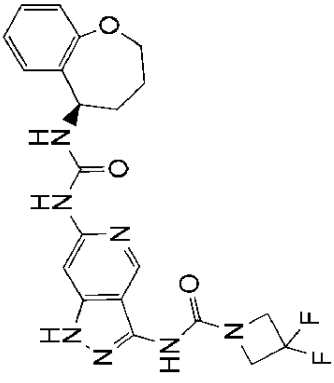
20

30

40

389		メチル [6- ( { [ (1S) -2-ヒドロキシ-2-メチル-1-フェニル-プロピル] カルバモイル } アミノ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] -ピリジン-3-イル] -カーバメート	計算値 399、 実測値 399	図式14、実施例321
390		メチル [6- ( { [ (1S) -1-(4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル] -カルバモイル } アミノ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3-イル] -カーバメート	計算値 417、 実測値 417	図式14、実施例321
391		1- [ (1R) -1- (4-フルオロフェニル) エチル] -3- (2'-メチル-2', 4', 6', 7'-テトラヒドロ-1H-3, 5'-ビピラゾロ [4, 3-c] -ピリジン-6-イル) 尿素	計算値 435、 実測値 435	図式1、実施例1

392		メチル [6- ( { [ (3, 4-ジクロロフェニル) (1, 3-オキサゾール-5-イル) -メチル] カルバモイル} アミノ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] -ピリジン-3-イル] -カーバメート	計算値 476、 実測値 476	図式14、実施例321
393		1- [ (1S, 2R) -2-ヒドロキシ-1-フェニルプロピル] -3- (2'-メチル-2', 4', 6', 7'-テトラヒドロ-1H-3, 5'-ピピラゾロ [4, 3-c] -ピリジン-6-イル) 尿素	計算値 447、 実測値 447	図式1、実施例1
394		メチル [6- ( { [ (4R, 5S) -4-ヒドロキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1-ベンゾオキセピン-5-イル] -カルバモイル} アミノ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3-イル] -カーバメート	計算値 413、 実測値 413	図式14、実施例321

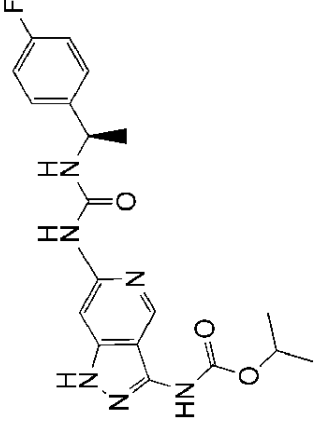
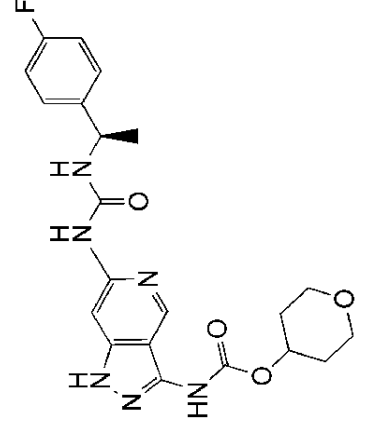
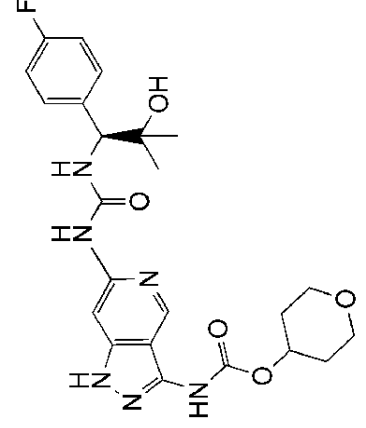
395		N-[6-({[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-3-イル]アセトアミド	計算値401、 実測値 401	クロルギ酸エステルに代えてアセチルクロライドを用いて図式14、実施例321
396		3,3-ジフルオロ-N-[6-({[(4R,5S)-4-ヒドロキシ-3,4,5-テトラヒドロ-1-ベンゾキセピン-5-イル]カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-3-イル]アゼチジン-1-カルボキサミド	計算値474、 実測値 474	実施例128と同様の手順に従う
397		3,3-ジフルオロ-N-[6-({[(5R)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1-ベンゾキセピン-5-イル]カルバモイル}アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]アゼチジン-1-カルボキサミド	計算値458、 実測値 458	実施例128と同様の手順に従う

10

20

30

40

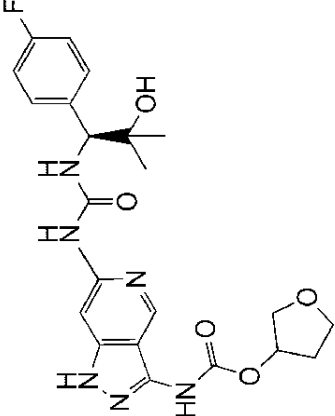
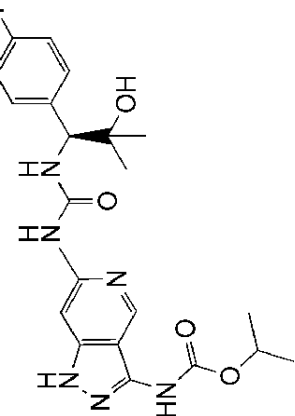
398		1-メチルエチル [6- ( { [ (1R)-1- (4-フルオロフェニル) エチル] カルバモイル } アミノ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3-イル] -カーバメート	計算値401、 実測値 401	実施例406と同様の手順に従う
399		テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル [6- ( { [ (1R)-1- (4-フルオロフェニル) エチル] カルバモイル } アミノ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3-イル] -カーバメート	計算値443、 実測値 443	実施例406と同様の手順に従う
400		テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル [6- ( { [ (1S)-1- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル] -カルバモイル } アミノ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3-イル] -カーバメート	計算値487、 実測値 487	実施例406と同様の手順に従う

10

20

30

40

401		テトラヒドロフラン-3-イル [6- ( ( [ (1R) -1- (4-フルオロフェニル) エチル] カルバモイル) アミノ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3-イル] -カーバメート	計算値429、 実測値 429	実施例406と同様の手順に従う
402		テトラヒドロフラン-3-イル [6- ( ( [ (1S) -1- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル] カルバモイル) アミノ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] -ピリジン-3-イル] -カーバメート	計算値473、 実測値 473	実施例406と同様の手順に従う
403		1-メチルエチル [6- ( ( [ (1S) -1- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル] カルバモイル) アミノ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] -ピリジン-3-イル] -カーバメート	計算値445、 実測値 445	実施例406と同様の手順に従う

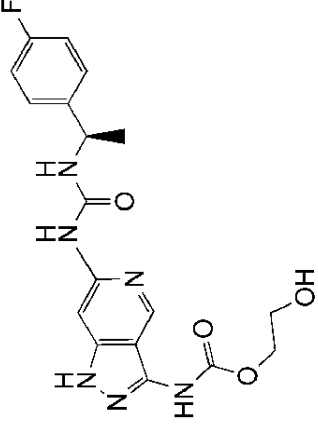
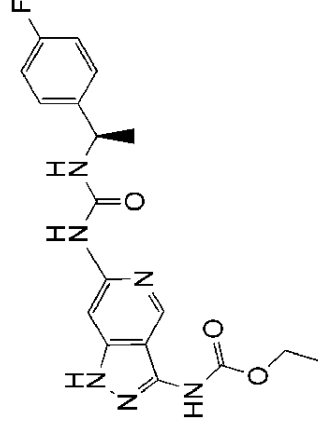
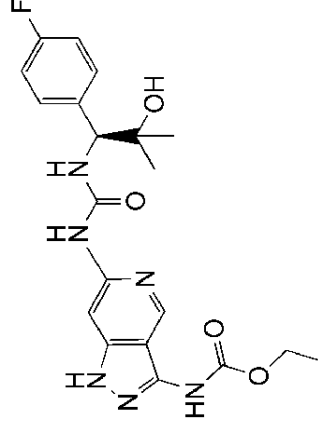
10

20

30

40



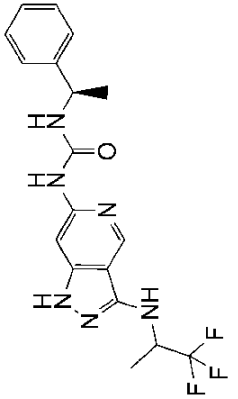
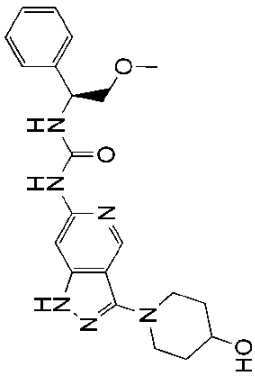
404		2-ヒドロキシエチル [6-((1R)-1-(4-フルオロフェニル)エチル)カルバモイル}アミノ]-1H-ピラゾロ [4,3-c]ピリジン-3-イル] -カーバメート	計算値 403、 実測値 403	実施例 406 と同様の手順に従う
405		2,2-ジフルオロエチル [6-((1R)-1-(4-フルオロフェニル)エチル)カルバモイル}アミノ]-1H-ピラゾロ [4,3-c]ピリジン-3-イル] -カーバメート	計算値 423、 実測値 423	実施例 406 と同様の手順に従う
406		2,2-ジフルオロエチル [6-((1S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)カルバモイル}アミノ]-1H-ピラゾロ [4,3-c]ピリジン-3-イル] -カーバメート	計算値 467、 実測値 467	実施例 406 と同様の手順に従う

10

20

30

40

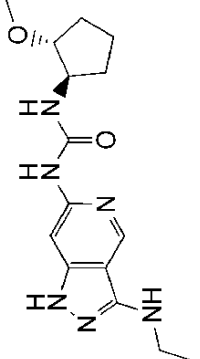
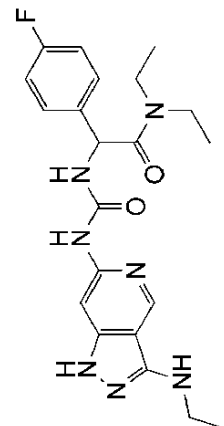
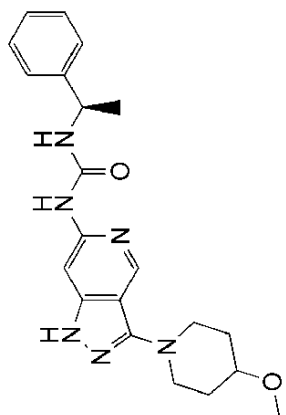
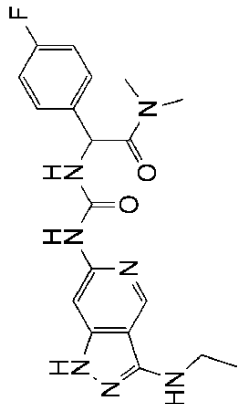
407		<p>1-[ (1R) -1-フェニルエチル] -3-{3-[ (2, 2, 2-トリ フルオロ-1-メチルエチル) アミノ] -1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリ ジン-6-イル} 尿素</p>	<p>計算値393、 実測値393</p>	<p>図式1</p>
408		<p>1-[3-(2-オキシピロリジン- 1-イル)-1H-ピラゾロ [4, 3 -c]-ピリジン-6-イル]-3- [ (1R) -1-フェニルエチル] 尿 素</p>	<p>計算値365、 実測値365</p>	<p>図式1</p>
409		<p>1-[3-(4-ヒドロキシピペリジ ン-1-イル)-1H-ピラゾロ [4, 3-c]-ピリジン-6-イル]-3 -[ (1R) -1-フェニルエチル] 尿素</p>	<p>計算値381、 実測値381</p>	<p>図式1</p>
410		<p>1-[3-(4-ヒドロキシピペリジ ン-1-イル)-1H-ピラゾロ [4, 3-c]-ピリジン-6-イル]-3 -[ (1S) -2-メトキシ-1-フ ェニルエチル] 尿素</p>	<p>計算値411、 実測値411</p>	<p>図式1</p>

10

20

30

40

411		<p>1-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-[(1R,2R)-2-メトキシシクロペンチル]尿素</p>	<p>計算値319、 実測値319</p>	<p>図式1</p>
412		<p>N,N-ジエチル-2-({[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル]-カルバモイル}アミノ)-2-(4-フルオロフェニル)アセトアミド</p>	<p>計算値428、 実測値428</p>	<p>図式1</p>
413		<p>1-[3-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル]-3-[ (1R) -1-フェニルエチル]尿素</p>	<p>計算値395、 実測値395</p>	<p>図式1</p>
414		<p>2-({[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル]-カルバモイル}アミノ)-2-(4-フルオロフェニル)-N,N-ジメチル-アセトアミド</p>	<p>計算値400、 実測値400</p>	<p>図式1</p>

10

20

30

40

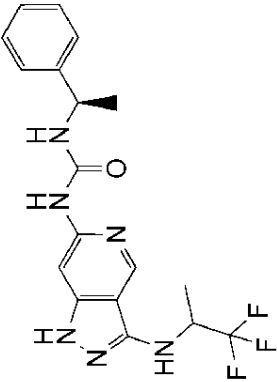
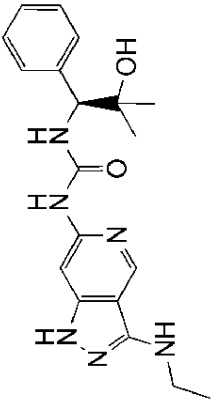
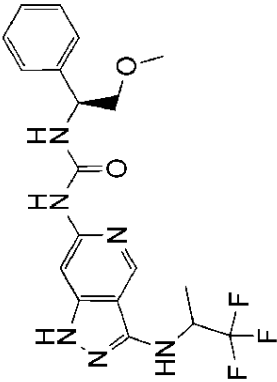
415		<p>1- [(1S)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]-3-[3-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル] 尿素</p>	<p>計算値 425、 実測値 425</p>	<p>図式1</p>
416		<p>1-(3-アミノ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-[(1R,2R)-2-メトキシシクロペンチル] 尿素</p>	<p>計算値 291、 実測値 291</p>	<p>図式2</p>
417		<p>1- [(1S)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]-3-[(2,2-トリフルオロ-1-メチルエチル)-アミノ]-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル} 尿素</p>	<p>計算値 423、 実測値 423</p>	<p>図式1</p>
418		<p>1- [(1R)-1-フェニルエチル]-3-[(2,2-トリフルオロ-1-メチルエチル)アミノ]-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル} 尿素</p>	<p>計算値 393、 実測値 393</p>	<p>図式1</p>

10

20

30

40

419		<p>1-[ (1R) -1-フェニルエチル] -3- {3- [ (2, 2, 2-トリ ルオロ-1-メチルエチル) アミノ] -1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリ ジン-6-イル} 尿素</p>	<p>計算値393、 実測値393</p>	<p>図式1</p>
420		<p>1-[3-(エチルアミノ)-1H- ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-6 -イル]-3-[ (1S) -2-ヒド ロキシ-2-メチル-1-フェニル プロピル] 尿素</p>	<p>計算値369、 実測値369</p>	<p>実施例420</p>
421		<p>1-[ (1S) -2-メトキシ-1- フェニルエチル]-3-[ (2, 2-トリフルオロ-1-メチル エチル)-アミノ]-1H-ピラゾ ロ [4, 3-c] -ピリジン-6-イル] 尿素</p>	<p>計算値423、 実測値423</p>	<p>図式1</p>

10

20

30

40

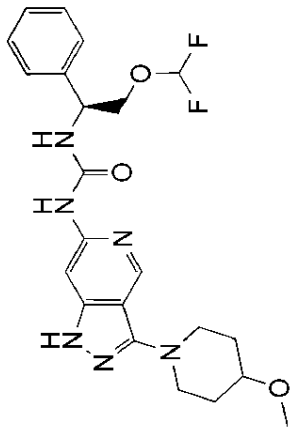
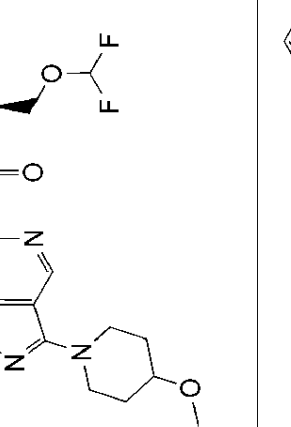
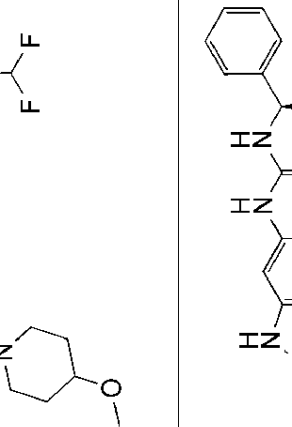
422		<p>1- [(1S)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]-3- [(2,2-トリフルオロ-1-メチルエチル)-アミノ]-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル] 尿素</p>	<p>計算値423、 実測値423</p>	<p>図式1</p>
423		<p>1- [3-(4-シアノピペリジン-1-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル]-3- [(1R)-1-フェニルエチル] 尿素</p>	<p>計算値390、 実測値390</p>	<p>図式1</p>
424		<p>1- [3-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル]-3- [(1R)-1-フェニルエチル] 尿素</p>	<p>計算値395、 実測値395</p>	<p>図式1</p>
425		<p>1- (3-アミノ-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル)-3- [(1S)-2-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-フェニルプロピル)]</p>	<p>計算値341、 実測値341</p>	<p>実施例425</p>

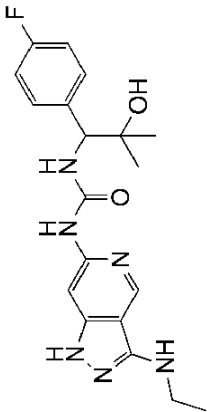
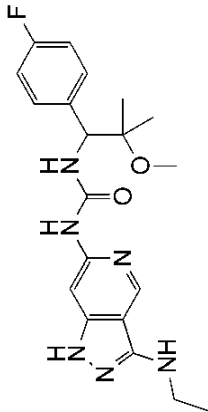
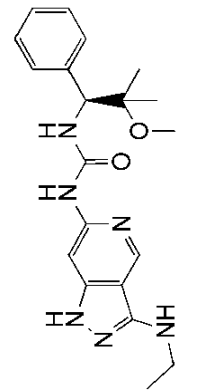
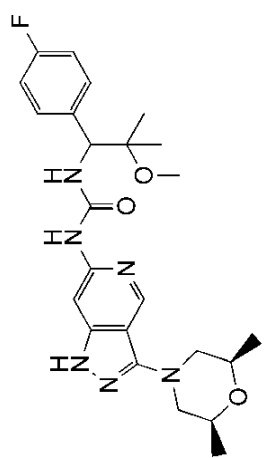
10

20

30

40

426		<p>尿素</p> <p>1- [(1S)-2-(ジフルオロメ トキシ)-1-フェニルエチル]-3 -[3-(4-メトキシ-ピペリジン -1-イル)-1H-ピラゾロ [4, 3-c]-ピリジン-6-イル] 尿素</p>	<p>計算値461、 実測値461</p>	<p>図式1</p>
427		<p>1-{3-[4-(メチルスルファニ ル)ピペリジン-1-イル]-1H- ピラゾロ [4,3-c]-ピリジン- 6-イル}-3-[ (1R)-1- フェニルエチル] 尿素</p>	<p>計算値411、 実測値411</p>	<p>図式1</p>
428		<p>1- [(1S)-2-(ジフルオロメ トキシ)-1-フェニルエチル]-3 -[3- [(2,2-トリフルオ ロ-1-メチルエチル)-アミノ]- 1H-ピラゾロ [4,3-c]-ピ リジン-6-イル] 尿素</p>	<p>計算値459、 実測値459</p>	<p>図式1</p>

429		1-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-[1-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]尿素	計算値387、 実測値387	図式1
430		1-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-[1-(4-フルオロフェニル)-2-メトキシ-2-メチルプロピル]尿素	計算値401、 実測値401	図式1
431		1-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-[1-(1S)-2-メトキシ-2-メチル-1-フェニルプロピル]尿素	計算値383、 実測値383	図式1
432		1-{3-[(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル}-3-[1-(4-フルオロフェニル)-2-メトキシ-2-メチルプロピル]尿素	計算値471、 実測値471	図式1

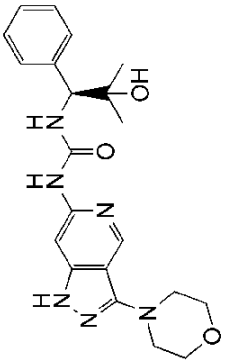
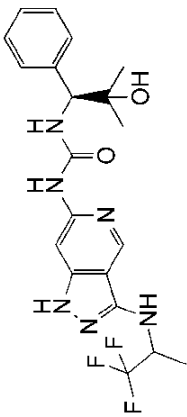
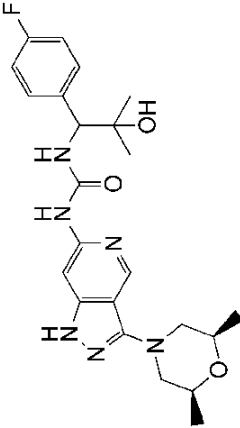
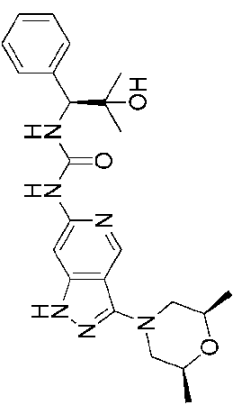
10

20

30

40



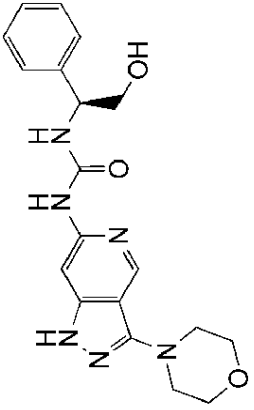
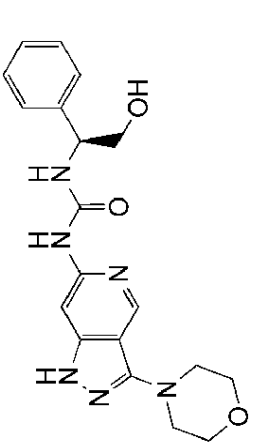
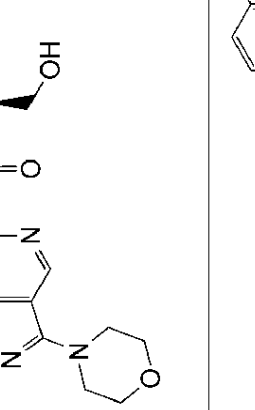
433		<p>1-[ (1S) -2-ヒドロキシ-2-メチル-1-フェニルプロピル] -3-(3-モルホリン-4-イル)-1H-ピラゾロ [4, 3-c] -ピリジン-6-イル) 尿素</p>	<p>計算値411、 実測値411</p>	<p>図式1</p>
434		<p>1-[ (1S) -2-ヒドロキシ-2-メチル-1-フェニルプロピル] -3-{3- [ (2, 2, 2-トリフルオロ-1-メチルエチル) -アミノ] -1H-ピラゾロ [4, 3-c] -ピリジン-6-イル} 尿素</p>	<p>計算値437、 実測値437</p>	<p>図式1</p>
435		<p>1-{3- [ (2R, 6S) -2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル] -1H-ピラゾロ [4, 3-c] -ピリジン-6-イル} -3- [1- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル] 尿素</p>	<p>計算値457、 実測値457</p>	<p>図式1</p>
436		<p>1-{3- [ (2R, 6S) -2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル] -1H-ピラゾロ [4, 3-c] -ピリジン-6-イル} -3- [ (1S) -2-ヒドロキシ-2-メチル-1-フェ</p>	<p>計算値439、 実測値439</p>	<p>図式1</p>

10

20

30

40

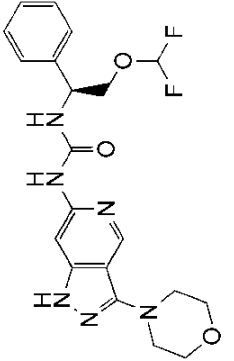
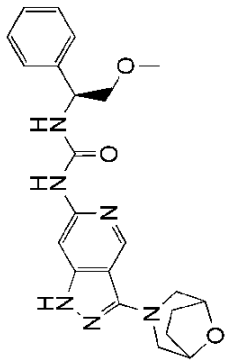
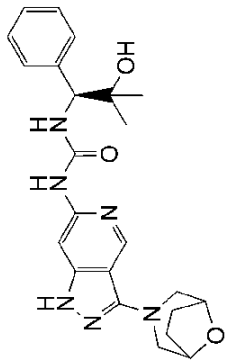
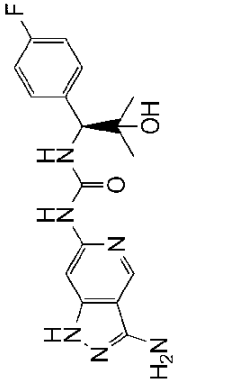
437		<p>フェニルプロピル] 尿素</p> <p>1- [(1S)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル]-3- (3-モルホリン-4-イル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル) 尿素</p>	<p>計算値383、 実測値383</p>	<p>図式1</p>
438		<p>1- [(1S)-2- (4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチルプロピル]-3- (3-モルホリン-4-イル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル) 尿素</p>	<p>計算値429、 実測値429</p>	<p>図式1</p>
439		<p>1- [(1S)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル]-3- (8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]ヘプタ-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル] 尿素</p>	<p>計算値409、 実測値409</p>	<p>図式1</p>

10

20

30

40

440		1- [(1S)-2-(ジフルオロメトキシ)-1-フェニルエチル]-3-(3-モルホリン-4-イル)-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-6-イル) 尿素	計算値 433、 実測値 433	図式1
441		1- [(1S)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]-3-(8-オキサ-3-アザピシクロ [3. 2. 1]-オクタ-3-イル)-1H-ピラゾロ [4, 3-c]-ピリジン-6-イル) 尿素	計算値 423、 実測値 423	図式1
442		1- [(1S)-2-ヒドロキシ-2-メチル-1-フェニルプロピル]-3-(8-オキサ-3-アザピシクロ [3. 2. 1]-オクタ-3-イル)-1H-ピラゾロ [4, 3-c]-ピリジン-6-イル) 尿素	計算値 437、 実測値 437	図式1
443		1- (3-アミノ-1H-ピラゾロ [4, 3-c]-ピリジン-6-イル)-3- [(1S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル] 尿素	計算値 359、 実測値 359	図式2

10

20

30

40

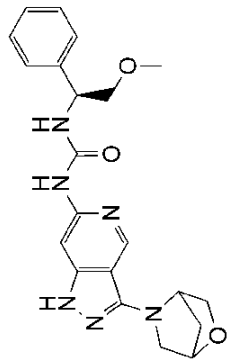
444		1- (3-アミノ-4-クロロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] -ピリジン-6-イル) -3- [(1R) -1-フェニルエチル] 尿素	計算値331、 実測値331	実施例444
445		1- [(1S, 2R) -2-ヒドロキシ-1-フェニルプロピル] -3- (3-モルホリン-4-イル-1H-ピラゾロ [4, 3-c] -ピリジン-6-イル) 尿素	計算値397、 実測値397	図式1
446		1- [(1S) -1- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル] -3- [3- (2-オキサ-5-アザピシクロ [2. 2. 1] ヘプタ-5-イル) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-6-イル] 尿素	計算値441、 実測値441	図式1
447		1- [(1S) -2-ヒドロキシ-2-メチル-1-フェニルプロピル] -3- [3- (2-オキサ-5-アザピシクロ [2. 2. 1] -ヘプタ-5-イル) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] -ピリジン-6-イル] 尿素	計算値423、 実測値423	図式1

10

20

30

40

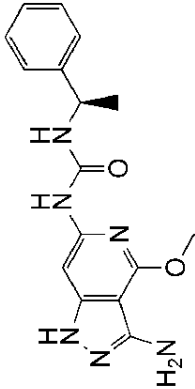
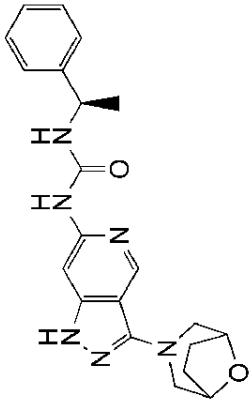
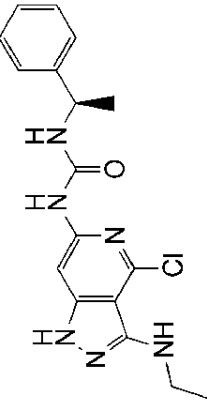
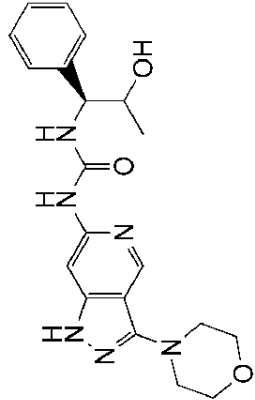
448		1-[3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]尿素	計算値387、 実測値387	図式1
449		1-[3-(2-オキサ-5-アザピピシクロ[2.2.1]-ヘプタ-5-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル]-3-[(1R)-1-フェニルエチル]尿素	計算値379、 実測値379	図式1
450		1-[(1S)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル]-3-[(2-オキサ-5-アザピピシクロ[2.2.1]-ヘプタ-5-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル]尿素	計算値395、 実測値395	図式1
451		1-[(1S)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]-3-[(2-オキサ-5-アザピピシクロ[2.2.1]-ヘプタ-5-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル]尿素	計算値409、 実測値409	図式1

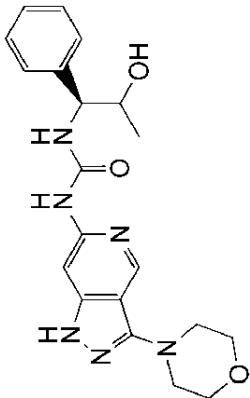
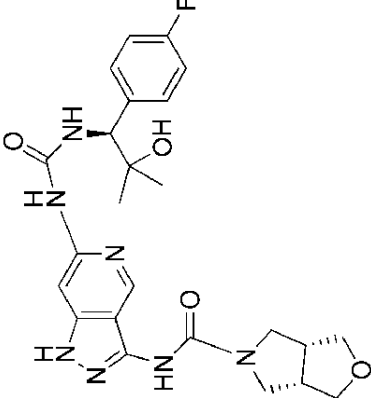
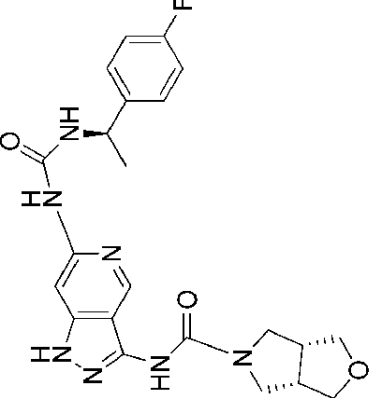
10

20

30

40

452		1-(3-アミノ-4-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル)-3-[ (1R) -1-フェニルエチル] 尿素	計算値327、 実測値327	実施例452
453		1-[3-(8-オキサ-3-アザピピロ[3.2.1]-オクタ-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]-ピリジン-6-イル]-3-[ (1R) -1-フェニルエチル] 尿素	計算値393、 実測値393	図式1
454		1-[4-クロロ-3-(エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-[ (1R) -1-フェニルエチル] 尿素	計算値359、 実測値359	実施例454
455		1-[ (1S) -2-ヒドロキシ-1-フェニルピロ[4,3-c]ピリジン-6-イル] 尿素	計算値397、 実測値397	図式1

456		1- [(1 <i>S</i> )-2-ヒドロキシ-1-フェニルプロピル]-3- (3-モルホリン-4-イル-1 <i>H</i> -ピラゾロ [4, 3- <i>c</i> ] ピリジン-6-イル) 尿素	計算値397、 実測値397	図式1
457		(3 <i>aR</i> , 6 <i>aS</i> )- <i>N</i> -(6- (3- ( ( <i>S</i> )-1- (4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-ウレイド)-1 <i>H</i> -ピラゾロ [4, 3- <i>c</i> ] -ピリジン-3-イル)-テトラヒドロ-1 <i>H</i> -フوران [3, 4- <i>c</i> ] ピロール-5 (3 <i>H</i> )-カルボキサミド	計算値498、 実測値498	実施例128と同様の手順に従う
458		(3 <i>aR</i> , 6 <i>aS</i> )- <i>N</i> -(6- (3- ( ( <i>R</i> )-1- (4-フルオロフェニル)エチル)ウレイド)-1 <i>H</i> -ピラゾロ [4, 3- <i>c</i> ] ピリジン-3-イル)-テトラヒドロ-1 <i>H</i> -フوران [3, 4- <i>c</i> ] ピロール-5 (3 <i>H</i> )-カルボキサミド	計算値454、 実測値454	実施例128と同様の手順に従う

## アッセイ

活性化ERK2 (hERK2) 活性アッセイ:

活性化ERK2活性を、IMAP-FPアッセイ(Molecular Devices)で求めた。このアッセイ方式を用い、各化合物の効力(IC<sub>50</sub>)を、下記に記載の手順を用いる10点(1:3連続希釈、3μM原料化合物濃度)滴定曲線から求めた。黒色Corning384ウェルプレート(Corningカタログ番号3575)の各ウェルに、化合物7.5nL(最終アッセイ容量25μLで3333倍希釈)を分配し、次に0.0364ng/mL(0.833nM)のリン酸化活性hERK2酵素を含むキナーゼ緩衝液(キナーゼ緩衝液含有tween、Molecular Devices)15μLを加えた。15分間の化合物および酵素インキュベーション後に、2.45μM ERK2 IMAP基質ペプチド(2.25μM未標識IPTTPITTTYFFFK-COOHおよび200nM標識IPTTPITTTYFFFK-5FAM(5-カルボキシフルオロセイン)-COOH)および75μM ATPを含むキナーゼ緩衝液10μLを加えることで、各反応を開始した。25μLの各ウェル中の最終反応液は、0.5nM hERK2、900nM未標識ペプチド、80nM標識ペプチドおよび30μM ATPからなる。リン酸化反応を60分間進行させ、24mM NaClを含むIMAP結合緩衝液(Molecular Devices)中のIMAP検出ビーズ(1:1000希釈)60μLを加えることで直ちに反応停止した。蛍光偏光プロトコール(Perkin Elmer)を用いる60分結合平衡後に、プレートをEnVision読取装置で読み取った。

10

20

## 【0670】

実施例1から60の化合物におけるナノモル(nM)単位でのAERK2 IC<sub>50</sub>を表5に示してある。



【表 8】

表 5

実施例	IC <sub>50</sub>	実施例	IC <sub>50</sub>	実施例	IC <sub>50</sub>	実施例	IC <sub>50</sub>
1	7.85	16	20.6	31	0.40	46	1.79
2	1.13	17	11.8	32	0.37	47	0.66
3	4.87	18	15.19	33	0.67	48	1
4	19.47	19	13.81	34	0.61	49	0.56
5	1.00	20	13.63	35	0.67	50	3.20.8
6	2295	21	10.4	36	5.25	51	6.51.6
7	341.6	22	8.75	37	80.9	52	9.14.1
8	255.2	23	8.69	38	13.94	53	424
9	104.6	24	4.80	39	1.45	54	810
10	42.11	25	4.78	40	0.63	55	88.75
11	30	26	3.29	41	20.18	56	1.91.1
12	51.6	27	1.20	42	0.20	57	3.05

10

20

30

40

13	27.99	28	1.00	43	1.07	58	6.43
14	21.83	29	0.82	44	2.81	59	6.47
15	17.29	30	0.40	45	1.67	60	38.82

10

**【0671】**

実施例61から458の化合物におけるナノモル(nM)単位でのAERK2 IC<sub>50</sub>を表6に示してある。

【表 9】  
表 6

実施例	IC <sub>50</sub> (nM)	実施例	IC <sub>50</sub> (nM)	実施例	IC <sub>50</sub> (nM)	実施例	IC <sub>50</sub> (nM)
61	8.8	161	2.3	261	6.0	361	385
62	14.7	162	165	262	20.7	362	1.3
63	5.8	163	0.6	263	127	363	52.2
64	5.6	164	30.2	264	940	364	0.3
65	365	165	50.2	265	24.5	365	0.9
66	31.6	166	1.7	266	13.8	366	0.4
67	0.7	167	4.2	267	5.3	367	0.6
68	0.5	168	31.7	268	10.7	368	1.1
69	1.5	169	50.2	269	3.3	369	0.4
70	0.6	170	2.7	270	3.2	370	19.7
71	4.4	171	4.1	271	17.3	371	0.7
72	106	172	31.2	272	5.6	372	14.7
73	39.2	173	5.8	273	2.6	373	1.1
74	1.7	174	4.4	274	32.4	374	2.8
75	0.8	175	33.8	275	4.6	375	2.5
76	1.3	176	38.2	276	2.3	376	13.8
77	2.1	177	12.0	277	3.2	377	2.3
78	7.4	178	4.6	278	21.8	378	62.3
79	9.7	179	1.0	279	63.4	379	127

10

20

30

40

80	5.5	180	17.9	280	143	380	15.5
81	8.5	181	4.3	281	98.3	381	367
82	3.7	182	2.6	282	34.2	382	72.1
83	2.7	183	3.6	283	44.4	383	2280
84	4.4	184	102	284	33.0	384	9.4
85	0.8	185	1.5	285	1.1	385	2.0
86	4.7	186	2.3	286	5.2	386	0.4
87	13.4	187	6.8	287	1.0	387	0.5
88	3.6	188	146	288	0.6	388	34.6
89	9.1	189	1.7	289	0.9	389	0.4
90	14.9	190	9.3	290	0.6	390	0.5
91	52.0	191	64.3	291	1.0	391	0.4
92	27.3	192	79.8	292	19.7	392	2.6
93	9.9	193	14.0	293	5.8	393	0.4
94	25.4	194	28.4	294	26.4	394	0.3
95	14.0	195	10.2	295	55.0	395	0.6
96	0.3	196	27.9	296	2.5	396	0.3
97	0.2	197	3.1	297	2.0	397	4.4
98	0.2	198	0.5	298	1.2	398	52.5
99	0.6	199	1.1	299	1.6	399	19.7
100	1.1	200	1.1	300	2.9	400	1.6
101	0.9	201	0.5	301	1.4	401	15.3

10

20

30

40

102	2.7	202	0.6	302	0.7	402	2.9
103	1.1	203	3.6	303	3.1	403	1.1
104	1.6	204	5.9	304	3.4	404	5.3
105	2.8	205	1.2	305	7.3	405	21.6
106	0.5	206	0.5	306	1.5	406	1.5
107	0.3	207	4.6	307	1.7	407	2.4
108	0.4	208	27.8	308	461	408	101
109	0.3	209	1.6	309	3.6	409	2.4
110	1.3	210	2.8	310	2454	410	1.2
111	0.5	211	3.1	311	19.1	411	99.3
112	0.5	212	11.7	312	134	412	421
113	1.6	213	2.2	313	5.6	413	4.5
114	0.8	214	2.9	314	732	414	413
115	0.8	215	3.9	315	10.0	415	1.0
116	94.2	216	12.0	316	0.7	416	483
117	18.0	217	47.7	317	1.0	417	0.6
118	57.2	218	25.1	318	2.2	418	3.2
119	60.1	219	32.5	319	0.4	419	2.2
120	27.2	220	354	320	33.0	420	2.1
121	24.5	221	6.6	321	2.6	421	0.6
122	8.4	222	3.6	322	5.2	422	0.8
123	0.4	223	12.4	323	4.1	423	9.7

10

20

30

40

1 2 4	0. 3	2 2 4	3 5 5	3 2 4	1. 0	4 2 4	2 1. 5
1 2 5	0. 4	2 2 5	3 9. 8	3 2 5	1. 5	4 2 5	1 4. 9
1 2 6	0. 2	2 2 6	1 7. 0	3 2 6	0. 7	4 2 6	1. 0
1 2 7	0. 3	2 2 7	1 1. 3	3 2 7	1. 0	4 2 7	1 5. 1
1 2 8	3. 4	2 2 8	3. 5	3 2 8	0. 8	4 2 8	1. 3
1 2 9	0. 4	2 2 9	1. 2	3 2 9	1. 0	4 2 9	1. 1
1 3 0	0. 5	2 3 0	1 1. 7	3 3 0	0. 9	4 3 0	0. 6
1 3 1	1. 5	2 3 1	5 7. 0	3 3 1	2. 9	4 3 1	0. 5
1 3 2	4. 9	2 3 2	1 8. 6	3 3 2	7 4. 7	4 3 2	2. 4
1 3 3	2. 4	2 3 3	2 8. 0	3 3 3	0. 7	4 3 3	0. 5
1 3 4	8. 6	2 3 4	5 2. 0	3 3 4	2. 9	4 3 4	0. 7
1 3 5	3 8 2	2 3 5	3 3 4	3 3 5	3. 0	4 3 5	1. 6
1 3 6	1 2. 2	2 3 6	0. 7	3 3 6	1 1. 8	4 3 6	0. 8
1 3 7	1. 3	2 3 7	8. 3	3 3 7	1 2 7	4 3 7	0. 4
1 3 8	5. 9	2 3 8	9. 6	3 3 8	1 6. 1	4 3 8	0. 4
1 3 9	5. 5	2 3 9	2 7. 4	3 3 9	0. 4	4 3 9	1. 9
1 4 0	1 1 1	2 4 0	1 4. 7	3 4 0	1. 6	4 4 0	0. 4
1 4 1	1 5. 4	2 4 1	1 1. 8	3 4 1	2. 4	4 4 1	0. 9
1 4 2	1. 2	2 4 2	2. 4	3 4 2	0. 9	4 4 2	0. 5
1 4 3	1 6 7	2 4 3	1. 7	3 4 3	7. 8	4 4 3	0. 7
1 4 4	2. 0	2 4 4	1 0. 8	3 4 4	1 0 2 1	4 4 4	1. 2
1 4 5	2. 1	2 4 5	6. 7	3 4 5	1 3. 8	4 4 5	0. 4

10

20

30

40

146	115	246	2.4	346	0.4	446	0.8
147	246	247	2.2	347	18.3	447	1.5
148	0.8	248	3.2	348	3.1	448	0.4
149	0.6	249	12.0	349	484	449	6.0
150	359	250	32.0	350	33.3	450	4.3
151	315	251	3.2	351	88.0	451	3.0
152	0.9	252	2.0	352	1.2	452	0.7
153	0.7	253	1.0	353	0.6	453	3.4
154	435	254	57.7	354	2.2	454	11.8
155	495	255	18.1	355	2.9	455	0.3
156	0.7	256	37.5	356	54.1	456	0.4
157	93.2	257	37.1	357	1.4	457	3.7
158	1.1	258	103	358	0.8	458	14.3
159	1.8	259	325	359	1.2		
160	279	260	0.4	360	2.6		

10

20

30

## 【0672】

以上、上記に記載の具体的な実施形態との関連で本発明について説明したが、当業者には、多くの選択肢、変更および変形形態は明らかであろう。そのような選択肢、変更および変形形態はいずれも、本発明の精神および範囲に含まれるものである。

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	
C 0 7 D 471/16	(2006.01)	C 0 7 D 471/16	C S P
C 0 7 D 498/16	(2006.01)	C 0 7 D 498/16	
C 0 7 D 519/00	(2006.01)	C 0 7 D 519/00	3 0 1
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	C 0 7 D 519/00	3 1 1
A 6 1 K 31/437	(2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 31/444	(2006.01)	A 6 1 K 31/437	
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/444	
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 6 1 K 31/4375	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/4545	(2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/553	(2006.01)	A 6 1 K 31/4375	
A 6 1 K 31/438	(2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
		A 6 1 K 31/553	
		A 6 1 K 31/438	

(74)代理人 100119253

弁理士 金山 賢教

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(74)代理人 100129713

弁理士 重森 一輝

(74)代理人 100137213

弁理士 安藤 健司

(74)代理人 100146318

弁理士 岩瀬 吉和

(74)代理人 100127812

弁理士 城山 康文

(72)発明者 ウイルソン, ケビン, ジエイ

アメリカ合衆国、マサチューセッツ・0 2 1 1 5 - 5 7 2 7、ボストン、アベニュー・ルイス・パスツール・3 3

(72)発明者 ウィッター, デイビッド, ジエイ

アメリカ合衆国、マサチューセッツ・0 2 1 1 5 - 5 7 2 7、ボストン、アベニュー・ルイス・パスツール・3 3

(72)発明者 シリバイバン, ピーエン

アメリカ合衆国、マサチューセッツ・0 2 1 1 5 - 5 7 2 7、ボストン、アベニュー・ルイス・パスツール・3 3

(72)発明者 リップフオード, キヤスリン

アメリカ合衆国、マサチューセッツ・0 2 1 1 5 - 5 7 2 7、ボストン、アベニュー・ルイス・パスツール・3 3

(72)発明者 スローマン, デイビッド

アメリカ合衆国、マサチューセッツ・0 2 1 1 5 - 5 7 2 7、ボストン、アベニュー・ルイス・パスツール・3 3

(72)発明者 ファルコン, ダニエル

アメリカ合衆国、マサチューセッツ・0 2 1 1 5 - 5 7 2 7、ボストン、アベニュー・ルイス・パスツール・3 3

(72)発明者 オボイル, ブレンドン

アメリカ合衆国、マサチューセッツ・0 2 1 1 5 - 5 7 2 7、ボストン、アベニュー・ルイス・パ



- スツール・33
- (72)発明者 マンスール, ウマル・ファルク  
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・02115-5727、ボストン、アベニュー・ルイス・パ  
スツール・33
- (72)発明者 リム, ジョンウオン  
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・02115-5727、ボストン、アベニュー・ルイス・パ  
スツール・33
- (72)発明者 メソット, ジョーイ, エル  
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・02115-5727、ボストン、アベニュー・ルイス・パ  
スツール・33
- (72)発明者 ボイス, クリストファー  
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカー  
ン・アベニュー・126
- (72)発明者 チエン, レイ  
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカー  
ン・アベニュー・126
- (72)発明者 ダニエルズ, マシユー, エイチ  
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカー  
ン・アベニュー・126
- (72)発明者 フエブリエール, セーレム  
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカー  
ン・アベニュー・126
- (72)発明者 ホワーン, シエンハイ  
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカー  
ン・アベニュー・126
- (72)発明者 クルクラスリヤ, ラビ  
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・02115-5727、ボストン、アベニュー・ルイス・パ  
スツール・33
- (72)発明者 トーン, リーン  
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカー  
ン・アベニュー・126
- (72)発明者 ジュウ, ウエイ  
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカー  
ン・アベニュー・126
- (72)発明者 コズロウスキー, ジョセフ  
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカー  
ン・アベニュー・126
- (72)発明者 マレテイツク, ミラナ, エム  
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカー  
ン・アベニュー・126
- (72)発明者 シンクレ, ビダン, エー  
インド国、バンガロー・560099、フォー・フェーズ・ジガニ・リンク・ロード・ブロック・  
ボンマサンドラ・52、ピオコン・パーク、ピオコン・スペシャル・エコノミック・ゾーン
- (72)発明者 タタイ, ジャヤント・テイルベロア  
インド国、バンガロー・560099、フォー・フェーズ・ジガニ・リンク・ロード・ブロック・  
ボンマサンドラ・52、ピオコン・パーク、ピオコン・スペシャル・エコノミック・ゾーン
- (72)発明者 バクシ, ラマン, クマール  
インド国、バンガロー・560099、フォー・フェーズ・ジガニ・リンク・ロード・ブロック・  
ボンマサンドラ・52、ピオコン・パーク、ピオコン・スペシャル・エコノミック・ゾーン
- (72)発明者 カルナカラン, ガネシユ・バブ

インド国、バンガロー・560099、フォー・フェーズ・ジガニ・リンク・ロード・ブロック・  
ボンマサンドラ・52、ピオコン・パーク、ピオコン・スペシャル・エコノミック・ゾーン

審査官 前田 憲彦

- (56)参考文献 特表2009-531443(JP,A)  
国際公開第2012/058127(WO,A1)  
特表2011-513225(JP,A)  
特表2009-543817(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 471/00  
A61K 31/00  
C07D 498/00  
C07D 519/00  
CAplus/REGISTRY(STN)