

明 細 書

発明の名称： H－P G D S を阻害するアザインドール誘導体

技術分野

[0001] 本発明は医薬分野で有用なH－P G D S を阻害するアザインドール誘導体に関する。詳細には、本発明は、造血器型プロスタグランジンD合成酵素阻害活性を有し、前記酵素が関与する疾患の予防や治療に有用なアザインドール誘導体や、該化合物を含む医薬組成物及び前記酵素の阻害剤に関する。

背景技術

[0002] プロスタグランジンD合成酵素は、様々なプロスタグランジンの共通中間体であるプロスタグランジンH₂をプロスタグランジンD₂へ変換する酵素である。

プロスタグランジンD合成酵素のうち、肥満細胞やT h 2 リンパ球などに分布する造血器型プロスタグランジンD合成酵素 (hematopoietic PGD synthase, H-PGDS) は、プロスタグランジンD₂の産生を介して種々の疾患（例えば、アレルギー疾患、炎症性疾患、神経筋関連疾患や虚血性疾患等）に関与することが知られている。

そのため、H－P G D S を阻害することで前記の種々の疾患を治療する医薬化合物の開発が試みられている（特許文献1～23及び非特許文献1～3）。

先行技術文献

特許文献

- [0003] 特許文献1：国際公開第WO2019／203296号
特許文献2：特開2013－14520号公報
特許文献3：国際公開第WO2012／033069号
特許文献4：国際公開第WO2011／090062号
特許文献5：国際公開第WO2010／104024号
特許文献6：国際公開第WO2007／007778号

特許文献7：特開2007-51121号公報

特許文献8：国際公開第WO2020/095215号

特許文献9：国際公開第WO2019/116256号

特許文献10：国際公開第WO2018/229629号

特許文献11：国際公開第WO2018/069863号

特許文献12：国際公開第WO2017/103851号

特許文献13：国際公開第WO2011/044307号

特許文献14：国際公開第WO2008/121670号

特許文献15：国際公開第WO2007/041634号

特許文献16：国際公開第WO2011/150457号

特許文献17：国際公開第WO2010/033977号

特許文献18：国際公開第WO2009/153721号

特許文献19：国際公開第WO2009/153720号

特許文献20：国際公開第WO2008/104869号

特許文献21：国際公開第WO2008/075172号

特許文献22：国際公開第WO2005/094805号

特許文献23：国際公開第WO2017/209272号

非特許文献

[0004] 非特許文献1：Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012, 22, 3795-3799

非特許文献2：J. Med. Chem. 2010, 53, 5536-5548

非特許文献3：Bioorg. Med. Chem. Lett. 2021, 34, 127759

発明の概要

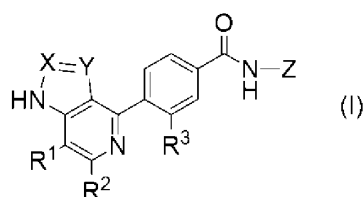
発明が解決しようとする課題

[0005] 本発明は、優れたH-PGDS阻害活性を有し、H-PGDSが関与する疾患の治療や予防に有用な新規アザインドール誘導体を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

[0006] 前記の課題を解決すべく、本発明者らは新規化合物を広く合成し検討を行った結果、下記の式（I）で表されるアザインドール誘導体が、優れたH-PGD S阻害活性を有することを見だし、本発明を完成させた。

したがって、本発明は、式（I）：



[式中、

—X=は、—CH=又は—N=を表し；

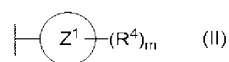
=Y—は、=CH—又は=N—を表し；

R¹及びR²は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、スルファニル基、アミノ基、カルバモイル基、スルファモイル基、カルボキシ基、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、ハロC₁₋₆アルキル基、ヒドロキシC₁₋₆アルキル基、ヒドロキシハロC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、ハロC₁₋₆アルコキシ基、ヒドロキシC₁₋₆アルコキシ基、（C₁₋₆アルコキシ）C₁₋₆アルキル基、（ハロC₁₋₆アルコキシ）C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルキルチオ基、モノC₁₋₆アルキルアミノ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基、モノ（ハロC₁₋₆アルキル）アミノ基又はC₃₋₆シクロアルキル基を表し；

R³は、水素原子又はハロゲン原子を表し；

Zは、

式（II）：



（式中、

波線は、窒素原子への結合点を表し；

環Z¹は、C₆₋₁₀アリール基、C₃₋₁₀シクロアルキル基、5—10員ヘテロアリ

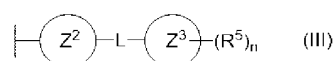
ール基又は4－10員ヘテロシクリル基を表し；

mは、0、1又は2を表し；

R⁴は、複数ある場合はそれぞれ独立して、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、スルファニル基、アミノ基、カルバモイル基、スルファモイル基、カルボキシ基、ホルミル基、アジド基、ヒドラジニル基、ニトロ基、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、ハロC₁₋₆アルキル基、ヒドロキシC₁₋₆アルキル基、ヒドロキシハロC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、ハロC₁₋₆アルコキシ基、ヒドロキシC₁₋₆アルコキシ基、(C₁₋₆アルコキシ)C₁₋₆アルキル基、(ハロC₁₋₆アルコキシ)C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルキルチオ基、モノC₁₋₆アルキルアミノ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基、モノ(ハロC₁₋₆アルキル)アミノ基、C₂₋₇アルカノイル基、ハロC₂₋₇アルカノイル基、ヒドロキシC₂₋₇アルカノイル基、C₂₋₇アルコキシカルボニル基、モノC₁₋₆アルキルカルバモイル基、ジC₁₋₆アルキルカルバモイル基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、C₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基、ハロC₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基、モノC₁₋₆アルキルスルファモイル基、ジC₁₋₆アルキルスルファモイル基、モノC₂₋₇アルカノイルアミノ基、(C₂₋₇アルカノイル)C₁₋₆アルキルアミノ基、ジC₂₋₇アルカノイルアミノ基、モノC₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基、モノC₂₋₇アルコキシカルボニルアミノ基又はオキソ基を表す)

又は、

式 (I I I) :



(式中、

波線は、窒素原子への結合点を表し；

環Z²は、C₆₋₁₀アリール基、C₃₋₁₀シクロアルキル基、5－10員ヘテロアリール基又は4－10員ヘテロシクリル基を表し；

Lは、単結合、C₁₋₆アルカンジイル基、ヒドロキシC₁₋₆アルカンジイル基、カルボニル基又はスルホニル基を表し；

環Z³は、C₆₋₁₀アリール基、C₃₋₁₀シクロアルキル基、5－10員ヘテロアリ

ール基又は4-10員ヘテロシクリル基を表し；

nは、0、1又は2を表し；

R⁵は、複数ある場合はそれぞれ独立して、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、スルファニル基、アミノ基、カルバモイル基、スルファモイル基、カルボキシ基、ホルミル基、アジド基、ヒドラジニル基、ニトロ基、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、ハロC₁₋₆アルキル基、ヒドロキシC₁₋₆アルキル基、ヒドロキシハロC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、ハロC₁₋₆アルコキシ基、ヒドロキシC₁₋₆アルコキシ基、(C₁₋₆アルコキシ)C₁₋₆アルキル基、(ハロC₁₋₆アルコキシ)C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルキルチオ基、モノC₁₋₆アルキルアミノ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基、モノ(ハロC₁₋₆アルキル)アミノ基、C₂₋₇アルカノイル基、ハロC₂₋₇アルカノイル基、ヒドロキシC₂₋₇アルカノイル基、C₂₋₇アルコキシカルボニル基、モノC₁₋₆アルキルカルバモイル基、ジC₁₋₆アルキルカルバモイル基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、C₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基、ハロC₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基、モノC₁₋₆アルキルスルファモイル基、ジC₁₋₆アルキルスルファモイル基、モノC₂₋₇アルカノイルアミノ基、(C₂₋₇アルカノイル)C₁₋₆アルキルアミノ基、ジC₂₋₇アルカノイルアミノ基、モノC₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基、モノC₂₋₇アルコキシカルボニルアミノ基、オキソ基、C₃₋₆シクロアルキル基、環状エーテル基、環状アミノ基又はハロ環状アミノ基を表す)

で表される基である。]

で示される化合物又はその薬学的に許容される塩（以下、「本発明化合物」ともいう）に関する。

[0007] 更に本発明は、本発明化合物を含有する医薬組成物、特にH-PGDSが関与する疾患の治療又は予防に使用するための医薬組成物に関する。

更に本発明は、本発明化合物を含有するH-PGDS阻害剤に関する。

発明の効果

[0008] 本発明化合物は、後述の実施例で示されるように優れたH-PGDS阻害活性を有するので、H-PGDSが関与する疾患の治療薬又は予防薬として

有用である。

発明を実施するための形態

[0009] 以下、本発明化合物の特定に使用した用語の定義を説明する。

[0010] 式(1) (式(1)中の式(11)及び式(111))を含む。以下同様)
中の「ハロゲン原子」としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子が挙げられる。

[0011] 式(1)中の「C₁₋₆アルキル基」とは、炭素原子数1乃至6である直鎖又は分岐状のアルキル基を意味し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、1,1-ジメチルプロピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1,2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2,3-ジメチルブチル基、3,3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基及び1,2,2-トリメチルプロピル基等が挙げられる。

[0012] 式(1)中の「C₂₋₆アルケニル基」とは、炭素原子数2乃至6である直鎖又は分岐状のアルケニル基を意味し、例えばビニル基、1-プロペニル基、アリル基、イソプロペニル基、3-ブテニル基、2-ブテニル基、1-ブテニル基、1-メチル-2-プロペニル基、1-メチル-1-プロペニル基、1-エチル-1-エテニル基、2-メチル-2-プロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、3-メチル-2-ブテニル基及び4-ペンテニル基等が挙げられる。

[0013] 式(1)中の「ハロC₁₋₆アルキル基」とは、置換可能な任意の位置が、1又は2以上、好ましくは1乃至5の同一又は異なる前記「ハロゲン原子」で置換された前記「C₁₋₆アルキル基」を意味し、例えばフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2-フルオロエチル基、1,2-ジ

フルオロエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル基、クロロメチル基、2-クロロエチル基、1, 2-ジクロロエチル基、ブロメチル基及びヨードメチル基等が挙げられる。

[0014] 式(1)中の「ヒドロキシC₁₋₆アルキル基」とは、置換可能な任意の位置が、1又は2以上、好ましくは1又は2のヒドロキシ基で置換された前記「C₁₋₆アルキル基」を意味し、例えばヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシプロピル基、1-ヒドロキシプロパン-2-イル基(2-ヒドロキシ-1-メチルエチル基)、2-ヒドロキシプロパン-2-イル基(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル基)、1, 2-ジヒドロキシエチル基及び3-ヒドロキシプロピル基等が挙げられる。

[0015] 式(1)中の「ヒドロキシハロC₁₋₆アルキル基」とは、置換可能な任意の位置が、1又は2以上、好ましくは1又は2のヒドロキシ基で置換された前記「ハロC₁₋₆アルキル基」を意味し、例えば2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル基及び2-ヒドロキシ-1, 1-ジフルオロエチル基等が挙げられる。

[0016] 式(1)中の「C₁₋₆アルコキシ基」とは、ヒドロキシ基の水素原子が前記「C₁₋₆アルキル基」で置換された基を意味し、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基及びイソヘキシルオキシ基等が挙げられる。

[0017] 式(1)中の「ハロC₁₋₆アルコキシ基」とは、ヒドロキシ基の水素原子が前記「ハロC₁₋₆アルキル基」で置換された基を意味し、例えばフルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、2-フルオロエトキシ基、1, 2-ジフルオロエトキシ基、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基、クロロメトキシ基、2-クロロエトキシ基、1, 2-ジクロロエトキシ基、ブロメトキシ基及びヨードメトキシ基等が挙げられる。

[0018] 式(1)中の「ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ基」とは、置換可能な任意の位置が、1又は2以上、好ましくは1又は2のヒドロキシ基で置換された前記「 C_{1-6} アルコキシ基」を意味し、例えば2-ヒドロキシエトキシ基、2-ヒドロキシプロポキシ基、3-ヒドロキシプロポキシ基及び2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ基等が挙げられる。

[0019] 式(1)中の「(C_{1-6} アルコキシ) C_{1-6} アルキル基」とは、置換可能な任意の位置が、1又は2以上、好ましくは1又は2の同一又は異なる前記「 C_{1-6} アルコキシ基」で置換された前記「 C_{1-6} アルキル基」を意味し、例えばメトキシメチル基、エトキシメチル基、1-メトキシエチル基、1-エトキシエチル基、2-メトキシエチル基、2-エトキシエチル基、1-メトキシ-1-メチルエチル基、1, 2-ジメトキシエチル基及び3-メトキシプロピル基等が挙げられる。

[0020] 式(1)中の「(ハロ C_{1-6} アルコキシ) C_{1-6} アルキル基」とは、置換可能な任意の位置が、1又は2以上、好ましくは1又は2の同一又は異なる前記「ハロ C_{1-6} アルコキシ基」で置換された前記「 C_{1-6} アルキル基」を意味し、例えばフルオロメトキシメチル基、ジフルオロメトキシメチル基、トリフルオロメトキシメチル基、1-(フルオロメトキシ)エチル基、1-(ジフルオロメトキシ)エチル基、1-(トリフルオロメトキシ)エチル基、2-(フルオロメトキシ)エチル基、2-(ジフルオロメトキシ)エチル基、2-(トリフルオロメトキシ)エチル基、クロロメトキシメチル基及びブロモメトキシメチル基等が挙げられる。

[0021] 式(1)中の「 C_{1-6} アルキルチオ基」とは、スルファニル基の水素原子が前記「 C_{1-6} アルキル基」で置換された基を意味し、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、sec-ブチルチオ基、イソブチルチオ基、tert-ブチルチオ基、ペンチルチオ基、イソペンチルチオ基、ヘキシルチオ基及びイソヘキシルチオ基等が挙げられる。

[0022] 式(1)中の「モノ C_{1-6} アルキルアミノ基」とは、アミノ基の1個の水素原

子が前記「C₁₋₆アルキル基」で置換された基を意味し、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、sec-ブチルアミノ基及びtert-ブチルアミノ基等が挙げられる。

[0023] 式(1)中の「ジC₁₋₆アルキルアミノ基」とは、アミノ基の2個の水素原子が同一又は異なる前記「C₁₋₆アルキル基」で置換された基を意味し、例えばジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基、ジイソブチルアミノ基、ジペンチルアミノ基、ジヘキシルアミノ基、N-エチル-N-メチルアミノ基、N-メチル-N-プロピルアミノ基、N-ブチル-N-メチルアミノ基、N-メチル-N-ペンチルアミノ基及びN-ヘキシル-N-メチルアミノ基等が挙げられる。

[0024] 式(1)中の「モノ(ハロC₁₋₆アルキル)アミノ基」とは、アミノ基の1個の水素原子が前記「ハロC₁₋₆アルキル基」で置換された基を意味し、例えば2-フルオロエチルアミノ基、2,2-ジフルオロエチルアミノ基、2,2,2-トリフルオロエチルアミノ基及び2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピルアミノ基等が挙げられる。

[0025] 式(1)中の「C₃₋₆シクロアルキル基」とは、炭素原子数3乃至6の単環式飽和炭化水素基を意味し、例えばシクロプロピル基やシクロブチル基等が挙げられる。

[0026] 式(1)中の「C₆₋₁₀アリール基」とは、炭素原子数6乃至10である芳香族炭化水素基を意味し、例えばフェニル基やナフチル基等が挙げられる。

[0027] 式(1)中の「C₃₋₁₀シクロアルキル基」とは、炭素原子数3乃至10である脂環式炭化水素基を意味する。

前記「C₃₋₁₀シクロアルキル基」は、単環系、縮合環系、橋かけ環系又はスピロ環系の中から任意に選ばれる環状基である。

単環系の例としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロペンテニル基、シクロヘキシル基、シクロヘキセニル基、シクロヘプチル基及びシクロオクチル基等が挙げられる。

縮合環系の例としては、ビスクロ [3, 3, 0] オクチル基、ビスクロ [4, 3, 0] ノニル基及びビスクロ [4, 4, 0] デシル基（デカヒドロナフタレニル基）等が挙げられる。

橋かけ環系の例としては、ビスクロ [2, 2, 1] ヘプチル基、ビスクロ [2, 2, 2] オクチル基及びビスクロ [3, 2, 1] オクチル基等が挙げられる。

スピロ環系の例としては、スピロ [2, 3] ヘキシル基、スピロ [3, 3] ヘプチル基、スピロ [2, 5] オクチル基及びスピロ [3, 4] オクチル基等が挙げられる。

また、前記「C₃₋₁₀シクロアルキル基」には、脂環式炭化水素基がベンゼン環と縮合した環状基（当該環状基の環内に含まれる総炭素原子数は最大10まで可能である）も含まれる。当該環状基の例としては、インダン-1-イル基、インダン-2-イル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル基及び1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル基等が挙げられる。

[0028] 式(1)中の「5-10員ヘテロアリール基」とは、環を構成する原子数が5乃至10である芳香族複素環基を意味する。芳香族複素環基の環内には、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子の中から選ばれるヘテロ原子が少なくとも1個は含有される（なお、当該環内にヘテロ原子が2個以上ある場合、各ヘテロ原子は同一でも異なってもよい）。

前記「5-10員ヘテロアリール基」は、単環系又は縮合環系のいずれかの環状基である。

単環系の例としては、ピロリル基、フリル基、チエニル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、1, 2, 3-オキサジアゾリル基、1, 2, 4-オキサジアゾリル基、1, 3, 4-オキサジアゾリル基、1, 2, 5-オキサジアゾリル基、1, 2, 3-チアジアゾリル基、1, 2, 4-チアジアゾリル基、1, 3, 4-チアジアゾリル基、1, 2,

、5-チアジアゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、1, 2, 4-トリアジニル基及び1, 3, 5-トリアジニル基等が挙げられる。

縮合環系の例としては、インドリル基、イソインドリル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチオフェニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイソキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾイソチアゾリル基、インダゾリル基、イミダゾピリジル基、プリニル基、キノリル基、キノリジニル基、イソキノリル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、プテリジニル基及びピリド[3, 2-b]ピリジル基等が挙げられる。

[0029] 式(1)中の「4-10員ヘテロシクリル基」とは、環を構成する原子数が4乃至10である非芳香族複素環基を意味する。非芳香族複素環基の環内には、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子の中から選ばれるヘテロ原子が少なくとも1個は含有される（なお、当該環内にヘテロ原子が2個以上ある場合、各ヘテロ原子は同一でも異なってもよい）。

前記「4-10員ヘテロシクリル基」は、単環系、縮合環系、橋かけ環系又はスピロ環系の中から任意に選ばれる環状基である。

単環系の例としては、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、アゼパニル基、オキセタニル基、オキソラニル基、オキサニル基、チアニル基（テトラヒドロチオピラニル基）、ピラゾリジニル基、イミダゾリジニル基、オキサゾリジニル基、イソオキサゾリジニル基、チアゾリジニル基、イソチアゾリジニル基、ジオキソラニル基、ジオキサニル基、モルホリニル基、ピペラジニル基、ジチアニル基及びチオモルホリニル基等が挙げられる。

縮合環系の例としては、3-アザビシクロ[3. 3. 0]オクチル基、7-アザビシクロ[4. 3. 0]ノニル基（オクタヒドロインドリル基）及び8-アザビシクロ[4. 3. 0]ノニル基（オクタヒドロイソインドリル基）等が挙げられる。

橋かけ環系の例としては、2-アザビシクロ〔2, 2, 1〕ヘプチル基、1-アザビシクロ〔2, 2, 2〕オクチル基及び2-アザビシクロ〔2, 2, 2〕オクチル基等が挙げられる。

スピロ環系の例としては、2-アザスピロ〔3, 3〕ヘプチル基、2-アザスピロ〔3, 4〕オクチル基及び2-オキサスピロ〔3, 5〕ノニル基等が挙げられる。

また、前記「4-10員ヘテロシクリル基」には、脂環式炭化水素基がピリジン環と縮合した環状基も含まれる（当該環状基の環内に含まれる総原子数は最大10まで可能である）。当該環状基の例としては、2, 3-シクロペンテノピリジル基、3, 4-シクロペンテノピリジル基、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリル基及び5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリル基等が挙げられる。

更に、前記「4-10員ヘテロシクリル基」には、非芳香族複素環基がベンゼン環と縮合した環状基も含まれる（当該環状基の環内に含まれる総原子数は最大10まで可能である）。当該環状基の例としては、2, 3-ジヒドロ-1H-インドリル基（インドリニル基）、2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドリル基（イソインドリニル基）、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル基、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル基、3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラニル基（クロマニル基）、3, 4-ジヒドロ-1H-2-ベンゾピラニル基（イソクロマニル基）及び2, 3-ジヒドロベンゾチオフェニル基等が挙げられる。

[0030] 式(1)中の「C₂₋₇アルカノイル基」とは、前記「C₁₋₆アルキル基」とカルボニル基が結合した基、すなわち炭素原子数2乃至7のアルカノイル基を意味し、例えばアセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基、2-メチルプロパノイル基、ペンタノイル基、3-メチルブタノイル基及び2, 2-ジメチルプロパノイル基等が挙げられる。

[0031] 式(1)中の「ハロC₂₋₇アルカノイル基」とは、置換可能な任意の位置が、1又は2以上、好ましくは1乃至5の同一又は異なる前記「ハロゲン原子」

で置換された前記「C₂₋₇アルカノイル基」を意味し、例えば3, 3, 3-トリフルオロプロパノイル基等が挙げられる。

[0032] 式(1)中の「ヒドロキシC₂₋₇アルカノイル基」とは、置換可能な任意の位置が、1又は2以上、好ましくは1又は2のヒドロキシ基で置換された前記「C₂₋₇アルカノイル基」を意味し、例えば2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイル基等が挙げられる。

[0033] 式(1)中の「C₂₋₇アルコキシカルボニル基」とは、前記「C₁₋₆アルコキシ基」とカルボニル基が結合した基、すなわち、炭素原子数2乃至7のアルコキシカルボニル基を意味し、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基及びペンチルオキシカルボニル基等が挙げられる。

[0034] 式(1)中の「モノC₁₋₆アルキルカルバモイル基」とは、カルバモイル基の1個の水素原子が前記「C₁₋₆アルキル基」で置換された基を意味し、例えばメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、ブチルカルバモイル基、sec-ブチルカルバモイル基及びtert-ブチルカルバモイル基等が挙げられる。

[0035] 式(1)中の「ジC₁₋₆アルキルカルバモイル基」とは、カルバモイル基の2個の水素原子が同一又は異なる前記「C₁₋₆アルキル基」で置換された基を意味し、例えばジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、ジプロピルカルバモイル基、ジイソプロピルカルバモイル基及びN-エチル-N-メチルカルバモイル基等が挙げられる。

[0036] 式(1)中の「C₁₋₆アルキルスルホニル基」とは、前記「C₁₋₆アルキル基」とスルホニル基が結合した基を意味し、例えばメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、ブチルスルホニル基、sec-ブチルスルホニル基、イソブチルスルホニル基、tert-ブチルスルホニル基、ペンチルスルホニル基、イソペンチルスルホニル基、ヘキシルスルホニル基及びイソヘキシルスルホニル基等が挙げられ

る。

[0037] 式(1)中の「 C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基」とは、ヒドロキシ基の水素原子が前記「 C_{1-6} アルキルスルホニル基」で置換された基を意味し、例えばメチルスルホニルオキシ基、エチルスルホニルオキシ基、プロピルスルホニルオキシ基及びイソプロピルスルホニルオキシ基等が挙げられる。

[0038] 式(1)中の「ハロ C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基」とは、置換可能な任意の位置が、1又は2以上、好ましくは1乃至3の同一又は異なる前記「ハロゲン原子」で置換された前記「 C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基」を意味し、例えばフルオロメチルスルホニルオキシ基、ジフルオロメチルスルホニルオキシ基、トリフルオロメチルスルホニルオキシ基及び2, 2, 2-トリフルオロエチルスルホニルオキシ基等が挙げられる。

[0039] 式(1)中の「モノ C_{1-6} アルキルスルファモイル基」とは、スルファモイル基の1個の水素原子が前記「 C_{1-6} アルキル基」で置換された基を意味し、例えばメチルスルファモイル基、エチルスルファモイル基、プロピルスルファモイル基、イソプロピルスルファモイル基、ブチルスルファモイル基、sec-ブチルスルファモイル基及びtert-ブチルスルファモイル基等が挙げられる。

[0040] 式(1)中の「ジ C_{1-6} アルキルスルファモイル基」とは、スルファモイル基の2個の水素原子が同一又は異なる前記「 C_{1-6} アルキル基」で置換された基を意味し、例えばジメチルスルファモイル基、ジエチルスルファモイル基、ジプロピルスルファモイル基、ジイソプロピルスルファモイル基及びN-エチル-N-メチルスルファモイル基等が挙げられる。

[0041] 式(1)中の「モノ C_{2-7} アルカノイルアミノ基」とは、アミノ基の1個の水素原子が前記「 C_{2-7} アルカノイル基」で置換された基を意味し、例えばアセチルアミノ基、プロパノイルアミノ基、ブタノイルアミノ基、2-メチルプロパノイルアミノ基、ペンタノイルアミノ基、3-メチルブタノイルアミノ基及び2, 2-ジメチルプロパノイルアミノ基等が挙げられる。

[0042] 式(1)中の「(C_{2-7} アルカノイル) C_{1-6} アルキルアミノ基」とは、前記「

モノC₁₋₆アルキルアミノ基」の窒素原子に結合した水素原子が前記「C₂₋₇アルカノイル基」で置換された基を意味し、例えばN-アセチル-N-メチルアミノ基、N-メチル-N-プロパノイルアミノ基、N-ブタノイル-N-メチルアミノ基、N-メチル-N-ペンタノイルアミノ基、N-アセチル-N-エチルアミノ基及びN-アセチル-N-プロピルアミノ基等が挙げられる。

[0043] 式(1)中の「ジC₂₋₇アルカノイルアミノ基」とは、アミノ基の2個の水素原子が同一又は異なる前記「C₂₋₇アルカノイル基」で置換された基を意味し、例えばジアセチルアミノ基、ジプロパノイルアミノ基及びN-アセチル-N-プロパノイルアミノ基等が挙げられる。

[0044] 式(1)中の「モノC₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基」とは、アミノ基の1個の水素原子が前記「C₁₋₆アルキルスルホニル基」で置換された基を意味し、例えばメチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、プロピルスルホニルアミノ基、イソプロピルスルホニルアミノ基、ブチルスルホニルアミノ基、sec-ブチルスルホニルアミノ基及びtert-ブチルスルホニルアミノ基等が挙げられる。

[0045] 式(1)中の「モノC₂₋₇アルコキシカルボニルアミノ基」とは、アミノ基の1個の水素原子が前記「C₂₋₇アルコキシカルボニル基」で置換された基を意味し、例えばメトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、プロポキシカルボニルアミノ基、イソプロポキシカルボニルアミノ基、ブトキシカルボニルアミノ基、イソブトキシカルボニルアミノ基、tert-ブトキシカルボニルアミノ基及びペンチルオキシカルボニルアミノ基等が挙げられる。

[0046] 式(1)中の「オキシ基」とは、二重結合を介して結合する酸素原子(=O)を意味する。従って、オキシ基が炭素原子に結合した場合は当該炭素原子と一緒にカルボニル基を形成し、1個のオキシ基が硫黄原子に結合した場合は当該硫黄原子と一緒にスルフィニル基を形成し、2個のオキシ基が硫黄原子に結合した場合は当該硫黄原子と一緒にスルホニル

基を形成する。オキソ基が環を構成する炭素原子に結合した環状基の例としては、2-オキソピロリジン-3-イル基、2-オキソピペリジン-4-イル基、6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-2-イル基、1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-2-イル基、6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル基及び1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル基等が挙げられる。オキソ基が環を構成する硫黄原子に結合した環状基の例としては、1, 1-ジオキソチアン-4-イル基（1, 1-ジオキソテトラヒドロチオピラン-4-イル基）、1, 1-ジオキソイソチアゾリジン-5-イル基及び1, 1-ジオキソチオモルホリン-4-イル基等が挙げられる。

[0047] 式(1)中の「C₁₋₆アルカンジイル基」とは、前記「C₁₋₆アルキル基」から水素原子1個を除去してなる二価の基を意味し、例えばメチレン基、エタン-1, 1-ジイル基、エタン-1, 2-ジイル基、プロパン-1, 1-ジイル基、プロパン-1, 2-ジイル基、プロパン-2, 2-ジイル基及びプロパン-1, 3-ジイル基等が挙げられる。

[0048] 式(1)中の「ヒドロキシC₁₋₆アルカンジイル基」とは、置換可能な任意の位置が、1又は2以上、好ましくは1又は2のヒドロキシ基で置換された前記「C₁₋₆アルカンジイル基」を意味し、例えばヒドロキシメチレン基、1-ヒドロキシエタン-1, 1-ジイル基、2-ヒドロキシエタン-1, 1-ジイル基、1-ヒドロキシエタン-1, 2-ジイル基、2-ヒドロキシエタン-1, 2-ジイル基、1, 2-ジヒドロキシエタン-1, 1-ジイル基及び1, 2-ジヒドロキシエタン-1, 2-ジイル基等が挙げられる。

[0049] 式(1)中の「環状エーテル基」とは、前記「C₃₋₆シクロアルキル基」の環を構成する炭素原子が1又は2個の酸素原子で置換された基を意味し、例えばオキシラニル基、オキセタニル基、オキソラニル基、ジオキソラニル基、オキサニル基及びジオキサニル基等が挙げられる。

[0050] 式(1)中の「環状アミノ基」とは、前記「C₃₋₆シクロアルキル基」の環を構成する炭素原子が1又は2個の窒素原子で置換され、当該窒素原子上に結

合手を有する基を意味し、例えばアゼチジン-1-イル基、ピロリジン-1-イル基、ピペリジン-1-イル基及びピペラジン-1-イル基等が挙げられる。

[0051] 式(1)中の「ハロ環状アミノ基」とは、置換可能な任意の位置が、1又は2以上、好ましくは1乃至5の同一又は異なる前記「ハロゲン原子」で置換された前記「環状アミノ基」を意味し、例えば3-フルオロアゼチジン-1-イル基、3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル基、3, 3-ジフルオロピロリジン-1-イル基、3, 3, 4, 4-テトラフルオロピロリジン-1-イル基及び3, 3-ジフルオロピペリジン-1-イル基等が挙げられる。

[0052] 「置換可能な任意の位置」とは、炭素原子、窒素原子、酸素原子及び／又は硫黄原子上の置換可能な水素原子であって、当該水素原子の置換が化学的に許容され、その結果、安定な化合物をもたらすものの部位を意味する。

[0053] 次に、式(1)を構成する各基を詳細に説明する。

[0054] 式(1)中の「-X=」は、「-CH=」又は「-N=」を表す。

式(1)中の「=Y-」は、「=CH-」又は「=N-」を表す。

「-X=」が「-CH=」であるとき、「=Y-」は「=CH-」であることが好ましい。

「-X=」が「-N=」であるとき、「=Y-」は「=CH-」であることが好ましい。

[0055] 式(1)のR¹は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、スルファニル基、アミノ基、カルバモイル基、スルファモイル基、カルボキシ基、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、ハロC₁₋₆アルキル基、ヒドロキシC₁₋₆アルキル基、ヒドロキシハロC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、ハロC₁₋₆アルコキシ基、ヒドロキシC₁₋₆アルコキシ基、(C₁₋₆アルコキシ)C₁₋₆アルキル基、(ハロC₁₋₆アルコキシ)C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルキルチオ基、モノC₁₋₆アルキルアミノ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基、モノ(ハロC₁₋₆アルキル)アミノ基又はC₃₋₆シクロアルキル基を表し、好ましくは水素原子、ハロゲン原子

、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基やハロ C_{1-6} アルキル基である。

R^1 のハロゲン原子としては、フッ素原子や塩素原子が好ましい。

R^1 の C_{1-6} アルキル基としては、メチル基やエチル基が好ましい。

R^1 の C_{2-6} アルケニル基としては、ビニル基やアリル基が好ましい。

R^1 のハロ C_{1-6} アルキル基としては、ジフルオロメチル基やトリフルオロメチル基が好ましい。

R^1 のヒドロキシ C_{1-6} アルキル基としては、ヒドロキシメチル基や1-ヒドロキシエチル基が好ましい。

R^1 のヒドロキシハロ C_{1-6} アルキル基としては、2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル基や2-ヒドロキシ-1, 1-ジフルオロエチル基が好ましい。

R^1 の C_{1-6} アルコキシ基としては、メトキシ基やエトキシ基が好ましい。

R^1 のハロ C_{1-6} アルコキシ基としては、ジフルオロメトキシ基やトリフルオロメトキシ基が好ましい。

R^1 のヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ基としては、2-ヒドロキシエトキシ基や2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ基が好ましい。

R^1 の(C_{1-6} アルコキシ) C_{1-6} アルキル基としては、メトキシメチル基やエトキシメチル基が好ましい。

R^1 の(ハロ C_{1-6} アルコキシ) C_{1-6} アルキル基としては、ジフルオロメトキシメチル基やトリフルオロメトキシメチル基が好ましい。

R^1 の C_{1-6} アルキルチオ基としては、メチルチオ基やエチルチオ基が好ましい。

R^1 のモノ C_{1-6} アルキルアミノ基としては、メチルアミノ基やエチルアミノ基が好ましい。

R^1 のジ C_{1-6} アルキルアミノ基としては、ジメチルアミノ基やジエチルアミノ基が好ましい。

R^1 のモノ(ハロ C_{1-6} アルキル)アミノ基としては、2, 2-ジフルオロエチルアミノ基や2, 2, 2-トリフルオロエチルアミノ基が好ましい。

R^1 の C_{3-6} シクロアルキル基としては、シクロプロピル基やシクロブチル基が好ましい。

[0056] 式(1)の R^2 は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、スルファニル基、アミノ基、カルバモイル基、スルファモイル基、カルボキシ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、ハロ C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシハロ C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロ C_{1-6} アルコキシ基、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ基、(C_{1-6} アルコキシ) C_{1-6} アルキル基、(ハロ C_{1-6} アルコキシ) C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキルチオ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、モノ(ハロ C_{1-6} アルキル)アミノ基又は C_{3-6} シクロアルキル基を表し、好ましくは水素原子や C_{1-6} アルキル基である。

R^2 のハロゲン原子としては、フッ素原子や塩素原子が好ましい。

R^2 の C_{1-6} アルキル基としては、メチル基やエチル基が好ましい。

R^2 の C_{2-6} アルケニル基としては、ビニル基やアリル基が好ましい。

R^2 のハロ C_{1-6} アルキル基としては、ジフルオロメチル基やトリフルオロメチル基が好ましい。

R^2 のヒドロキシ C_{1-6} アルキル基としては、ヒドロキシメチル基や1-ヒドロキシエチル基が好ましい。

R^2 のヒドロキシハロ C_{1-6} アルキル基としては、2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル基や2-ヒドロキシ-1, 1-ジフルオロエチル基が好ましい。

R^2 の C_{1-6} アルコキシ基としては、メトキシ基やエトキシ基が好ましい。

R^2 のハロ C_{1-6} アルコキシ基としては、ジフルオロメトキシ基やトリフルオロメトキシ基が好ましい。

R^2 のヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ基としては、2-ヒドロキシエトキシ基や2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ基が好ましい。

R^2 の(C_{1-6} アルコキシ) C_{1-6} アルキル基としては、メトキシメチル基やエトキシメチル基が好ましい。

R^2 の（ハロ C_{1-6} アルコキシ） C_{1-6} アルキル基としては、ジフルオロメトキシメチル基やトリフルオロメトキシメチル基が好ましい。

R^2 の C_{1-6} アルキルチオ基としては、メチルチオ基やエチルチオ基が好ましい。

R^2 のモノ C_{1-6} アルキルアミノ基としては、メチルアミノ基やエチルアミノ基が好ましい。

R^2 のジ C_{1-6} アルキルアミノ基としては、ジメチルアミノ基やジエチルアミノ基が好ましい。

R^2 のモノ（ハロ C_{1-6} アルキル）アミノ基としては、2，2-ジフルオロエチルアミノ基や2，2，2-トリフルオロエチルアミノ基が好ましい。

R^2 の C_{3-6} シクロアルキル基としては、シクロプロピル基やシクロブチル基が好ましい。

[0057] 本発明の一態様では、好ましくは、 R^1 が水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基又はハロ C_{1-6} アルキル基であり、かつ、 R^2 が水素原子である。

[0058] 式（Ⅰ）の R^3 は、水素原子又はハロゲン原子を表す。

R^3 のハロゲン原子としては、フッ素原子や塩素原子が好ましい。

[0059] 式（Ⅰ）の Z は、後述する式（ⅠⅠ）又は式（ⅠⅠⅠ）で表される基であり、好ましくは式（ⅠⅠ）で表される基である。

[0060] 式（ⅠⅠ）の波線は、窒素原子への結合点を表す。

[0061] 式（ⅠⅠ）の環 Z^1 は、 C_{6-10} アリール基、 C_{3-10} シクロアルキル基、5-10員ヘテロアリール基又は4-10員ヘテロシクリル基を表し、好ましくは C_{3-10} シクロアルキル基である。

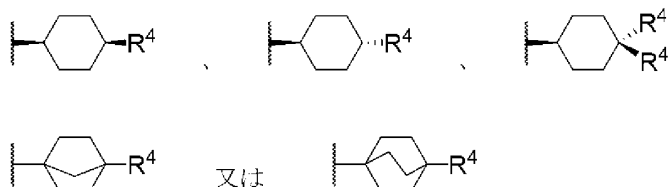
Z^1 の C_{6-10} アリール基としては、フェニル基やナフチル基が好ましい。

Z^1 の C_{3-10} シクロアルキル基としては、シクロヘキシル基、ビスシクロ[2.2.1]ヘプチル基やビスシクロ[2.2.2]オクチル基が好ましい。

Z^1 の5-10員ヘテロアリール基としては、チエニル基やピリジル基が好ましい。

Z¹の4-10員ヘテロシクリル基としては、ピロリジニル基やピペリジニル基が好ましい。

[0062] 本発明の一態様では、Z¹は、好ましくは以下の式：



(式中、波線は、窒素原子への結合点を表し、R⁴は前記と同義である)で表される基である。

[0063] 式(11)のmは、0、1又は2を表し、好ましくは1や2である。

[0064] 式(11)のR⁴は、複数ある場合はそれぞれ独立して、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、スルファニル基、アミノ基、カルバモイル基、スルファモイル基、カルボキシ基、ホルミル基、アジド基、ヒドラジニル基、ニトロ基、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、ハロC₁₋₆アルキル基、ヒドロキシC₁₋₆アルキル基、ヒドロキシハロC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、ハロC₁₋₆アルコキシ基、ヒドロキシC₁₋₆アルコキシ基、(C₁₋₆アルコキシ)C₁₋₆アルキル基、(ハロC₁₋₆アルコキシ)C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルキルチオ基、モノC₁₋₆アルキルアミノ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基、モノ(ハロC₁₋₆アルキル)アミノ基、C₂₋₇アルカノイル基、ハロC₂₋₇アルカノイル基、ヒドロキシC₂₋₇アルカノイル基、C₂₋₇アルコキシカルボニル基、モノC₁₋₆アルキルカルバモイル基、ジC₁₋₆アルキルカルバモイル基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、C₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基、ハロC₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基、モノC₁₋₆アルキルスルファモイル基、ジC₁₋₆アルキルスルファモイル基、モノC₂₋₇アルカノイルアミノ基、(C₂₋₇アルカノイル)C₁₋₆アルキルアミノ基、ジC₂₋₇アルカノイルアミノ基、モノC₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基、モノC₂₋₇アルコキシカルボニルアミノ基又はオキソ基を表し、好ましくはシアノ基、ヒドロキシ基、カルバモイル基、C₁₋₆アルキル基、ヒドロキシC₁₋₆アルキル基又はヒドロキシC₁₋₆アルコキシ基である。

- [0065] R^4 のハロゲン原子としては、フッ素原子や塩素原子が好ましい。
- R^4 の C_{1-6} アルキル基としては、メチル基やエチル基が好ましい。
- R^4 の C_{2-6} アルケニル基としては、ビニル基やアリル基が好ましい。
- R^4 のハロ C_{1-6} アルキル基としては、ジフルオロメチル基やトリフルオロメチル基が好ましい。
- R^4 のヒドロキシ C_{1-6} アルキル基としては、ヒドロキシメチル基や2-ヒドロキシプロパン-2-イル基が好ましい。
- R^4 のヒドロキシハロ C_{1-6} アルキル基としては、2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシアチル基や2-ヒドロキシ-1, 1-ジフルオロエチル基が好ましい。
- R^4 の C_{1-6} アルコキシ基としては、メトキシ基やエトキシ基が好ましい。
- R^4 のハロ C_{1-6} アルコキシ基としては、ジフルオロメトキシ基やトリフルオロメトキシ基が好ましい。
- R^4 のヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ基としては、2-ヒドロキシエトキシ基や2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ基が好ましい。
- R^4 の(C_{1-6} アルコキシ) C_{1-6} アルキル基としては、メトキシメチル基やエトキシメチル基が好ましい。
- R^4 の(ハロ C_{1-6} アルコキシ) C_{1-6} アルキル基としては、ジフルオロメトキシメチル基やトリフルオロメトキシメチル基が好ましい。
- R^4 の C_{1-6} アルキルチオ基としては、メチルチオ基やエチルチオ基が好ましい。
- R^4 のモノ C_{1-6} アルキルアミノ基としては、メチルアミノ基やエチルアミノ基が好ましい。
- R^4 のジ C_{1-6} アルキルアミノ基としては、ジメチルアミノ基やジエチルアミノ基が好ましい。
- R^4 のモノ(ハロ C_{1-6} アルキル)アミノ基としては、2, 2-ジフルオロエチルアミノ基や2, 2, 2-トリフルオロエチルアミノ基が好ましい。
- R^4 の C_{2-7} アルカノイル基としては、アセチル基やプロパノイル基が好まし

い。

R^4 のハロ C_{2-7} アルカノイル基としては、3, 3, 3-トリフルオロプロパノイル基が好ましい。

R^4 のヒドロキシ C_{2-7} アルカノイル基としては、2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイル基が好ましい。

R^4 の C_{2-7} アルコキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル基やエトキシカルボニル基が好ましい。

R^4 のモノ C_{1-6} アルキルカルバモイル基としては、メチルカルバモイル基やエチルカルバモイル基が好ましい。

R^4 のジ C_{1-6} アルキルカルバモイル基としては、ジメチルカルバモイル基やジエチルカルバモイル基が好ましい。

R^4 の C_{1-6} アルキルスルホニル基としては、メチルスルホニル基やエチルスルホニル基が好ましい。

R^4 の C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基としては、メチルスルホニルオキシ基やエチルスルホニルオキシ基が好ましい。

R^4 のハロ C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基としては、トリフルオロメチルスルホニルオキシ基や2, 2, 2-トリフルオロエチルスルホニルオキシ基が好ましい。

R^4 のモノ C_{1-6} アルキルスルファモイル基としては、メチルスルファモイル基やエチルスルファモイル基が好ましい。

R^4 のジ C_{1-6} アルキルスルファモイル基としては、ジメチルスルファモイル基やジエチルスルファモイル基が好ましい。

R^4 のモノ C_{2-7} アルカノイルアミノ基としては、アセチルアミノ基やプロパノイルアミノ基が好ましい。

R^4 の(C_{2-7} アルカノイル) C_{1-6} アルキルアミノ基としては、N-アセチル-N-メチルアミノ基やN-メチル-N-プロパノイルアミノ基が好ましい。

。

R^4 のジ C_{2-7} アルカノイルアミノ基としては、ジアセチルアミノ基やジプロ

パノイルアミノ基が好ましい。

R^4 のモノ C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基としては、メチルスルホニルアミノ基やエチルスルホニルアミノ基が好ましい。

R^4 のモノ C_{2-7} アルコキシカルボニルアミノ基としては、メトキシカルボニルアミノ基やtert-ブトキシカルボニルアミノ基が好ましい。

[0066] 式(III)の波線は、窒素原子への結合点を表す。

[0067] 式(III)の環 Z^2 は、 C_{6-10} アリール基、 C_{3-10} シクロアルキル基、5-10員ヘテロアリール基又は4-10員ヘテロシクリル基を表し、好ましくは5-10員ヘテロアリール基や4-10員ヘテロシクリル基である。

Z^2 の C_{6-10} アリール基としては、フェニル基やナフチル基が好ましい。

Z^2 の C_{3-10} シクロアルキル基としては、シクロヘキシル基、ビスクロ[2.2.1]ヘプチル基やビスクロ[2.2.2]オクチル基が好ましい。

Z^2 の5-10員ヘテロアリール基としては、チエニル基やピリジル基が好ましい。

Z^2 の4-10員ヘテロシクリル基としては、ピロリジニル基やピペリジニル基が好ましい。

[0068] 式(III)のLは、単結合、 C_{1-6} アルカンジイル基、ヒドロキシ C_{1-6} アルカンジイル基、カルボニル基又はスルホニル基を表し、好ましくは単結合やカルボニル基である。

Lの C_{1-6} アルカンジイル基としては、メチレン基やエタン-1,1-ジイル基が好ましい。

Lのヒドロキシ C_{1-6} アルカンジイル基としては、ヒドロキシメチレン基や1-ヒドロキシエタン-1,1-ジイル基が好ましい。

[0069] 式(III)の環 Z^3 は、 C_{6-10} アリール基、 C_{3-10} シクロアルキル基、5-10員ヘテロアリール基又は4-10員ヘテロシクリル基を表し、好ましくは C_{3-10} シクロアルキル基、5-10員ヘテロアリール基や4-10員ヘテロシクリル基である。

Z^3 の C_{6-10} アリール基としては、フェニル基やナフチル基が好ましい。

Z^3 の C_{3-10} シクロアルキル基としては、シクロプロピル基やシクロブチル基が好ましい。

Z^3 の5-10員ヘテロアリアル基としては、ピリジル基や1, 3, 4-チアジアゾリル基が好ましい。

Z^3 の4-10員ヘテロシクリル基としては、オキセタニル基やモルホリニル基が好ましい。

[0070] 式(111)の n は、0、1又は2を表し、好ましくは0や1である。

[0071] 式(111)の R^5 は、複数ある場合はそれぞれ独立して、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、スルファニル基、アミノ基、カルバモイル基、スルファモイル基、カルボキシ基、ホルミル基、アジド基、ヒドラジニル基、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、ハロ C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシハロ C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロ C_{1-6} アルコキシ基、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ基、(C_{1-6} アルコキシ) C_{1-6} アルキル基、(ハロ C_{1-6} アルコキシ) C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキルチオ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、モノ(ハロ C_{1-6} アルキル)アミノ基、 C_{2-7} アルカノイル基、ハロ C_{2-7} アルカノイル基、ヒドロキシ C_{2-7} アルカノイル基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、モノ C_{1-6} アルキルカルバモイル基、ジ C_{1-6} アルキルカルバモイル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基、ハロ C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基、モノ C_{1-6} アルキルスルファモイル基、ジ C_{1-6} アルキルスルファモイル基、モノ C_{2-7} アルカノイルアミノ基、(C_{2-7} アルカノイル) C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{2-7} アルカノイルアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、モノ C_{2-7} アルコキシカルボニルアミノ基、オキソ基、 C_{3-6} シクロアルキル基、環状エーテル基、環状アミノ基又はハロ環状アミノ基を表し、好ましくはハロゲン原子や C_{1-6} アルキル基である。

[0072] R^5 のハロゲン原子としては、フッ素原子や塩素原子が好ましい。

R^5 の C_{1-6} アルキル基としては、メチル基やエチル基が好ましい。

R^5 の C_{2-6} アルケニル基としては、ビニル基やアリル基が好ましい。

R⁵のハロC₁₋₆アルキル基としては、ジフルオロメチル基やトリフルオロメチル基が好ましい。

R⁵のヒドロキシC₁₋₆アルキル基としては、ヒドロキシメチル基や2-ヒドロキシプロパン-2-イル基が好ましい。

R⁵のヒドロキシハロC₁₋₆アルキル基としては、2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル基や2-ヒドロキシ-1, 1-ジフルオロエチル基が好ましい。

R⁵のC₁₋₆アルコキシ基としては、メトキシ基やエトキシ基が好ましい。

R⁵のハロC₁₋₆アルコキシ基としては、ジフルオロメトキシ基やトリフルオロメトキシ基が好ましい。

R⁵のヒドロキシC₁₋₆アルコキシ基としては、2-ヒドロキシエトキシ基や2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ基が好ましい。

R⁵の(C₁₋₆アルコキシ)C₁₋₆アルキル基としては、メトキシメチル基やエトキシメチル基が好ましい。

R⁵の(ハロC₁₋₆アルコキシ)C₁₋₆アルキル基としては、ジフルオロメトキシメチル基やトリフルオロメトキシメチル基が好ましい。

R⁵のC₁₋₆アルキルチオ基としては、メチルチオ基やエチルチオ基が好ましい。

R⁵のモノC₁₋₆アルキルアミノ基としては、メチルアミノ基やエチルアミノ基が好ましい。

R⁵のジC₁₋₆アルキルアミノ基としては、ジメチルアミノ基やジエチルアミノ基が好ましい。

R⁵のモノ(ハロC₁₋₆アルキル)アミノ基としては、2, 2-ジフルオロエチルアミノ基や2, 2, 2-トリフルオロエチルアミノ基が好ましい。

R⁵のC₂₋₇アルカノイル基としては、アセチル基やプロパノイル基が好ましい。

R⁵のハロC₂₋₇アルカノイル基としては、3, 3, 3-トリフルオロプロパノイル基が好ましい。

R⁵のヒドロキシC₂₋₇アルカノイル基としては、2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイル基が好ましい。

R⁵のC₂₋₇アルコキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル基やエトキシカルボニル基が好ましい。

R⁵のモノC₁₋₆アルキルカルバモイル基としては、メチルカルバモイル基やエチルカルバモイル基が好ましい。

R⁵のジC₁₋₆アルキルカルバモイル基としては、ジメチルカルバモイル基やジエチルカルバモイル基が好ましい。

R⁵のC₁₋₆アルキルスルホニル基としては、メチルスルホニル基やエチルスルホニル基が好ましい。

R⁵のC₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基としては、メチルスルホニルオキシ基やエチルスルホニルオキシ基が好ましい。

R⁵のハロC₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基としては、トリフルオロメチルスルホニルオキシ基や2, 2, 2-トリフルオロエチルスルホニルオキシ基が好ましい。

R⁵のモノC₁₋₆アルキルスルファモイル基としては、メチルスルファモイル基やエチルスルファモイル基が好ましい。

R⁵のジC₁₋₆アルキルスルファモイル基としては、ジメチルスルファモイル基やジエチルスルファモイル基が好ましい。

R⁵のモノC₂₋₇アルカノイルアミノ基としては、アセチルアミノ基やプロパノイルアミノ基が好ましい。

R⁵の(C₂₋₇アルカノイル)C₁₋₆アルキルアミノ基としては、N-アセチル-N-メチルアミノ基やN-メチル-N-プロパノイルアミノ基が好ましい。

R⁵のジC₂₋₇アルカノイルアミノ基としては、ジアセチルアミノ基やジプロパノイルアミノ基が好ましい。

R⁵のモノC₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基としては、メチルスルホニルアミノ基やエチルスルホニルアミノ基が好ましい。

R⁵のモノC₂₋₇アルコキシカルボニルアミノ基としては、メトキシカルボニルアミノ基やtert-ブトキシカルボニルアミノ基が好ましい。

R⁵のC₃₋₆シクロアルキル基としては、シクロプロピル基やシクロブチル基が好ましい。

R⁵の環状エーテル基としては、オキセタニル基やオキソラニル基が好ましい。

R⁵の環状アミノ基としては、アゼチジン-1-イル基やピロリジン-1-イル基が好ましい。

R⁵のハロ環状アミノ基としては、3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル基や3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル基が好ましい。

[0073] 本発明化合物の具体例としては実施例に記載されたものが挙げられるが、なかでも、以下の化合物(1)～(49)が好ましい。

[0074]

[表1-1]

(1)	N-(4-ヒドロキシビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-4-(7-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド
(2)	N-(trans-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-4-(7-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド
(3)	N-[trans-4-(1-ヒドロキシシクロプロピル)シクロヘキシル]-4-(7-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド
(4)	N-[trans-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)シクロヘキシル]-4-(7-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド
(5)	3-フルオロ-N-(trans-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-4-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド
(6)	3-フルオロ-N-(4-ヒドロキシビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-4-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド
(7)	N-(4-シアノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-3-フルオロ-4-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド
(8)	4-[3-フルオロ-4-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド]ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキサミド
(9)	3-フルオロ-N-[trans-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)シクロヘキシル]-4-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド
(10)	3-フルオロ-N-(4-ヒドロキシビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)-4-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド
(11)	3-フルオロ-N-[trans-4-(1-ヒドロキシシクロプロピル)シクロヘキシル]-4-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド
(12)	3-フルオロ-N-(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-4-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド
(13)	4-(7-フルオロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]ベンズアミド
(14)	4-(7-クロロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]ベンズアミド
(15)	4-(7-シアノ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]ベンズアミド
(16)	4-(7-フルオロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-(4-ヒドロキシビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ベンズアミド
(17)	4-(7-クロロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-(4-ヒドロキシビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ベンズアミド
(18)	4-[7-(ジフルオロメチル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル]-N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]ベンズアミド

[表1-2]

(19)	4-(7-フルオロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-(4-ヒドロキシビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-1-イル)ベンズアミド
(20)	4-(7-フルオロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ベンズアミド
(21)	4-(7-フルオロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-(trans-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)ベンズアミド
(22)	4-(7-フルオロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-[trans-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)シクロヘキシル]ベンズアミド
(23)	4-(7-フルオロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-(cis-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ベンズアミド
(24)	4-(7-フルオロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンズアミド
(25)	N-(1, 1-ジオキソテトラヒドロチオピラン-4-イル)-4-(7-フルオロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド
(26)	N-(trans-4-シアノシクロヘキシル)-4-(7-フルオロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド
(27)	N-(trans-4-カルバモイルシクロヘキシル)-4-(7-フルオロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド
(28)	4-(7-クロロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンズアミド
(29)	4-(7-クロロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-(1, 1-ジオキソテトラヒドロチオピラン-4-イル)ベンズアミド
(30)	4-(7-クロロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ベンズアミド
(31)	4-(7-クロロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-(cis-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)ベンズアミド
(32)	4-(7-クロロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-(4-ヒドロキシビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-1-イル)ベンズアミド
(33)	4-(7-クロロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-(cis-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ベンズアミド
(34)	4-(7-クロロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-(trans-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)ベンズアミド
(35)	3-フルオロ-4-(7-フルオロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]ベンズアミド
(36)	3-フルオロ-4-(7-フルオロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-(4-ヒドロキシビシクロ[2. 2. 2]オクタン-1-イル)ベンズアミド
(37)	3-フルオロ-4-(7-フルオロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-(trans-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)ベンズアミド
(38)	3-フルオロ-4-(7-フルオロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンズアミド
(39)	3-フルオロ-4-(7-フルオロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ベンズアミド

[表1-3]

(40)	3-フルオロ-4-(7-フルオロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-(cis-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)ベンズアミド
(41)	3-フルオロ-4-(7-フルオロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-(4-ヒドロキシピシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-1-イル)ベンズアミド
(42)	3-フルオロ-4-(7-フルオロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-(cis-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ベンズアミド
(43)	N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]-4-(1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド
(44)	N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]-4-(1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド
(45)	4-(1H-[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-c]ピリジン-4-イル)-N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]ベンズアミド

[表1-4]

(46)	4-(7-フルオロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-イル)-N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]ベンズアミド
(47)	4-(7-フルオロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-イル)-N-(4-ヒドロキシピシクロ[2. 2. 2]オクタン-1-イル)ベンズアミド
(48)	4-(7-クロロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-イル)-N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]ベンズアミド
(49)	3-フルオロ-N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]-4-(1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

[0075] 式(1)の化合物は、置換基の種類によっては、エナンチオマーやジアステレオマーといった立体異性体が存在し得る。特に明記しない限り、式(1)の化合物には、当該立体異性体が全て包含される。また、式(1)の化合物には、当該立体異性体の混合物(ラセミ体を含む)も包含される。

[0076] 式(1)の化合物は、互変異性体として存在してもよい。本明細書にて一方の互変異性体構造のみが描かれている場合でも、双方の互変異性体型が本発明に包含される。

[0077] 式(1)の化合物には、当該分子内の1又は2以上の原子が同位体で置換

されたアイソトポログが包含される。本明細書において、同位体とは、原子番号が同一で、質量数が異なる原子を意味する。従って、本明細書における「同位体で置換」とは、原子番号が同一であるが、天然に通常存在するものとは異なる質量数を有する原子への置換を意味する。

例えば、式（１）の化合物を構成する水素原子は、 ^2H （D）又は ^3H （T）で置換されていてもよく、同様に、式（１）を構成する炭素原子は、 ^{11}C 、 ^{13}C 又は ^{14}C で置換されていてもよい。 ^2H （D）などの安定同位体で置換されたアイソトポログは、代謝安定性がより高くなることに起因する治療的利点を得られる場合があり有用である。一方、 ^3H （T）や ^{14}C などの放射性同位体で置換されたアイソトポログは、薬物及び／又は基質の組織分布研究において有用である。

なお、前記アイソトポログは、対応する同位体を含む適切な試薬を用いて、本明細書に開示されている方法又はそれに類似した方法により調製することができる。

[0078] 式（１）の化合物の「薬学的に許容される塩」は、医薬として許容できる限り特に制限されない。例えば、式（１）の化合物がカルボキシ基、ヒドロキシ基又は酸性のヘテロアリール基（テトラゾリル基等）を有する場合の当該カルボキシ基、ヒドロキシ基若しくは酸性ヘテロアリール基における塩基付加塩や、式（１）の化合物がアミノ基又は塩基性のヘテロアリール基を有する場合の当該アミノ基若しくは塩基性ヘテロアリール基における酸付加塩等が挙げられる。

[0079] 塩基付加塩としては、アルカリ金属塩（例えばナトリウム塩、カリウム塩）；アルカリ土類金属塩（例えばカルシウム塩、マグネシウム塩）；アンモニウム塩や；有機アミン塩（例えばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、プロカイン塩、N，N'－ジベンジルエチレンジアミン塩）等が挙げられる。

[0080] 酸付加塩としては、無機酸塩（例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩

、過塩素酸塩）；有機酸塩（例えばマレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、トリフルオロ酢酸塩等）や；スルホン酸塩（例えばメタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩）等が挙げられる。

[0081] 「薬学的に許容される塩」は、有機合成分野で用いられている方法に従い製造できる。例えば、式（1）の化合物の遊離型の溶液をアルカリ溶液又は酸性溶液で中和滴定することで製造できる。

[0082] 「薬学的に許容される塩」には、水又はエタノール等の薬学的に許容される溶媒との溶媒和物も含まれる。

[0083] 次に、本発明化合物の製造法について説明する。なお、以下の製造法は一例であり、本発明化合物の製造法がこれらに限定されるものではない。

[0084] 本発明化合物は、後述の製造法A又は製造法Bによって製造することができる。

当該製造法の各工程間には、必要に応じて、置換基導入や官能基変換の工程、及び／又は保護・脱保護の工程を挿入してもよい。

置換基導入や官能基変換の方法としては、例えば文献記載の方法〔コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ（Comprehensive Organic Transformations）、第2版、R. C. ラロック（R. C. Larock）著、Wiley-VCH（1999年）参照〕等を用いることができる。

保護・脱保護の方法としては、例えば文献記載の方法〔プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス（Protective Groups in Organic Synthesis）、第3版、T. W. グリーン（T. W. Greene）著、John Wiley & Sons Inc.（1999年）参照〕等を用いることができる。

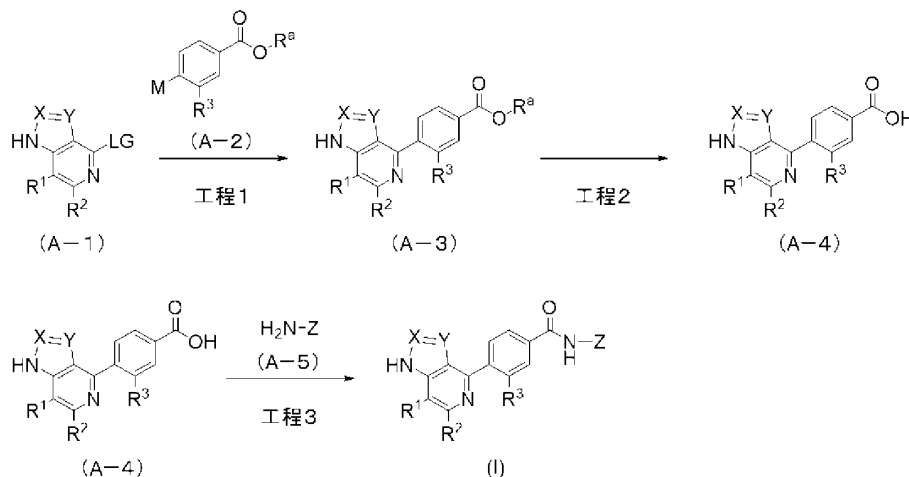
また、当該製造法の各工程で用いられる化合物は、反応に支障をきたさない範囲で塩や溶媒和物を形成していてもよい。

単離・精製に関しては、常法（抽出、晶析、再結晶、蒸留、カラムクロマ

トグラフィー等)に従って実施すればよい。

[0085] 製造法 A : 式 (I) の化合物の製造法 (その 1)

[0086]



[0087] (式中、

—X=、=Y—、 R^1 、 R^2 、 R^3 及びZは、前記と同義であり、

LGは、ハロゲン原子やトリフルオロメタンスルホン基等の脱離基を表し、

Mは、ジヒドロキシボリル基 (ボロノ基) や4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボラン-2-イル基等のホウ素含有官能基を表し、

R^a は、 C_{1-6} アルキル基を表す。)

[0088] 工程 1

式 (A-1) の化合物と、式 (A-2) の化合物とを、金属触媒及び塩基の存在下でカップリング反応させることにより、式 (A-3) の化合物を得る。

式 (A-1) の化合物及び式 (A-2) の化合物は、市販品を用いても、公知の方法等により合成したものを用いてもよい。

金属触媒の例としては、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0)、酢酸パラジウム (II)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0)、ビス [ジ-tert-ブチル (4-ジメチルアミノフェ

ニル) ホスフィン] ジクロロパラジウム (11)、[1, 1' -ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (11)、[1, 1' -ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (11) ジクロロメタン錯体、[1, 3-ビス (2, 6-ジイソプロピルフェニル) イミダゾール-2-イリデン] クロロ [3-フェニルアリル] パラジウム (11) や [1, 3-ビス (2, 6-ジイソプロピルフェニル) -4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イリデン] クロロ [3-フェニルアリル] パラジウム (11) 等が挙げられる。

工程1では、必要に応じてホスフィン配位子を用いてもよい。ホスフィン配位子の例としては、トリフェニルホスフィン、トリス (2-メチルフェニル) ホスフィン、トリ (2-フリル) ホスフィン、トリ-tert-ブチルホスフィン、(4-ジメチルアミノフェニル) ジ-tert-ブチルホスフィン (Amphos)、2-[ジ (tert-ブチル) ホスフィノ] -1, 1'-ビフェニル (JohnPhos)、2-[ジ (tert-ブチル) ホスフィノ] -2'-N, N-ジメチルアミノ-1, 1'-ビフェニル (tBuDavePhos)、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ) -1, 1'-ビフェニル (CyJohnPhos)、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ) -2'-N, N-ジメチルアミノ-1, 1'-ビフェニル (DavePhos)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジメトキシビフェニル (SPhos)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル (XPhos) や4, 5-ビス (ジフェニルホスフィノ) -9, 9-ジメチルキサンテン (Xantphos) 等が挙げられる。

塩基の例としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸三カリウム、フッ化カリウム、フッ化セシウム、カリウムtert-ブトキシド、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、N, N-ジイソプロピルエチルアミンやトリエチルアミン等が挙げられる。

反応溶媒は、反応に支障がないものであれば特に限定されないが、例えばテトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、トルエン、メタノール、エタノール、アセトニトリルや水等が挙げられる。

上記溶媒は、二種以上を適宜の割合で組み合わせた混合溶媒として用いてもよい。

混合溶媒の例としては、メタノールと水の組み合わせ、エタノールと水の組み合わせ、トルエンと水の組み合わせや、1, 4-ジオキサンと水の組み合わせ等が挙げられる。

式(A-2)の化合物の使用量は、式(A-1)の化合物1モルに対して、通常1乃至3モル、好ましくは1乃至2モルである。

金属触媒の使用量は、式(A-1)の化合物1モルに対して、通常0.01乃至0.5モル、好ましくは0.03乃至0.2モルである。

塩基の使用量は、式(A-1)の化合物1モルに対して、通常1乃至10モル、好ましくは1乃至6モルである。

反応温度は、通常20℃乃至160℃であり、好ましくは20℃乃至120℃である。必要に応じて、マイクロ波照射下で実施することもできる。

反応時間は、通常10分間乃至48時間であり、好ましくは30分間乃至12時間である。

[0089] 工程2

式(A-3)の化合物を、塩基の存在下で加水分解することにより、式(A-4)の化合物を得る。

塩基の例としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウムや水酸化カリウム等が挙げられる。

反応溶媒は、反応に支障が無いものであれば特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール、tert-ブタノール、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサンや水等が挙げられる。

上記溶媒は、二種以上を適宜の割合で組み合わせた混合溶媒として用いて

もよい。

混合溶媒の例としては、メタノールと水の組み合わせ、エタノールと水の組み合わせや、テトラヒドロフランと水の組み合わせ等が挙げられる。

塩基の使用量は、式（A-3）の化合物1モルに対して、通常1モル乃至大過剰である。

反応温度は、通常0℃乃至160℃であり、好ましくは0℃乃至130℃である。

反応時間は、通常10分間乃至48時間であり、好ましくは10分間乃至5時間である。

[0090] 工程3

式（A-4）の化合物と、式（A-5）の化合物とを、縮合反応させることにより、式（I）の化合物を得る。

式（A-5）の化合物は、市販品を用いても、公知の方法等により合成したものをを用いてもよい。

工程3では、必要に応じて縮合剤を用いてもよい。縮合剤の例としては、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（EDC）、N, N'-カルボニルジイミダゾール（CDI）、ジフェニルリン酸アジド（DPPA）、（1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ）ジメチルアミノモルホリノカルベニウムヘキサフルオロホスファート（COMU）やO-（7-アザベンゾトリアゾール-1-イル）-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート（HATU）等が挙げられる。

工程3では、必要に応じて塩基を用いてもよい。塩基の例としては、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸三カリウム、フッ化カリウム、フッ化セシウム、カリウムtert-ブトキシド、水酸化リチウム、水酸化ナトリウムや水酸化カリウム等が挙げられる。

反応溶媒は、反応に支障がないものであれば特に限定されないが、例えば N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、酢酸エチル、トルエン、メタノール、エタノールや水等が挙げられる。

式 (A-5) の化合物の使用量は、式 (A-4) の化合物 1 モルに対して、通常 1 乃至 5 モル、好ましくは 1 乃至 2 モルである。

縮合剤の使用量は、式 (A-4) の化合物 1 モルに対して、通常 1 乃至 10 モル、好ましくは 1 乃至 3 モルである。

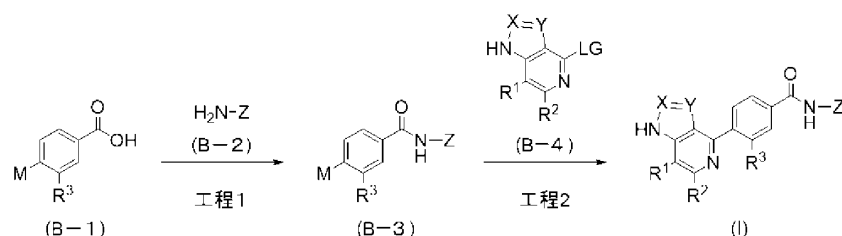
塩基の使用量は、式 (A-4) の化合物 1 モルに対して、通常 1 乃至 20 モル、好ましくは 1 乃至 10 モルである。

反応温度は、通常 0℃ 乃至 100℃ であり、好ましくは 0℃ 乃至 60℃ である。

反応時間は、通常 10 分間乃至 48 時間であり、好ましくは 10 分間乃至 30 時間である。

[0091] 製造法 B：式 (I) の化合物の製造法 (その 2)

[0092]



[0093] (式中、 $-X=$ 、 $=Y-$ 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 Z 、 LG 及び M は、前記と同義である。)

[0094] 工程 1

式 (B-1) の化合物と、式 (B-2) の化合物とを、縮合反応させることにより、式 (B-3) の化合物を得る。

式 (B-1) の化合物及び式 (B-2) の化合物は、市販品を用いても、公知の方法等により合成したものを用いてもよい。

工程 1 では、必要に応じて縮合剤を用いてもよい。縮合剤の例としては、N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (EDC)、N, N' - カルボニルジイミダゾール (CDI)、ジフェニルリン酸アジド (DPPA)、(1 - シアノ - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチリデンアミノオキシ) ジメチルアミノモルホリノカルベニウムヘキサフルオロホスファート (COMU) や O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート (HATU) 等が挙げられる。

工程 1 では、必要に応じて塩基を用いてもよい。塩基の例としては、N, N - ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸三カリウム、フッ化カリウム、フッ化セシウム、カリウム *tert* - ブトキシド、水酸化リチウム、水酸化ナトリウムや水酸化カリウム等が挙げられる。

反応溶媒は、反応に支障がないものであれば特に限定されないが、例えば N, N - ジメチルホルムアミド、N, N - ジメチルアセトアミド、N - メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、酢酸エチル、トルエン、メタノール、エタノールや水等が挙げられる。

式 (B - 2) の化合物の使用量は、式 (B - 1) の化合物 1 モルに対して、通常 1 乃至 5 モル、好ましくは 1 乃至 2 モルである。

縮合剤の使用量は、式 (B - 1) の化合物 1 モルに対して、通常 1 乃至 10 モル、好ましくは 1 乃至 3 モルである。

塩基の使用量は、式 (B - 1) の化合物 1 モルに対して、通常 1 乃至 20 モル、好ましくは 1 乃至 10 モルである。

反応温度は、通常 0℃ 乃至 100℃ であり、好ましくは 0℃ 乃至 60℃ である。

反応時間は、通常 10 分間乃至 48 時間であり、好ましくは 10 分間乃至

30時間である。

[0095] 工程2

式(B-3)の化合物と、式(B-4)の化合物とを、金属触媒及び塩基の存在下でカップリング反応させることにより、式(I)の化合物を得る。

式(B-4)の化合物は、市販品を用いても、公知の方法等により合成したものを用いてもよい。

金属触媒の例としては、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、酢酸パラジウム(II)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、ビス[ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン]ジクロロパラジウム(II) (PdCl₂(Amphos)₂)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン錯体、[1, 3-ビス(2, 6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾール-2-イリデン]クロロ[3-フェニルアリル]パラジウム(II)や[1, 3-ビス(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イリデン]クロロ[3-フェニルアリル]パラジウム(II)等が挙げられる。

工程2では、必要に応じてホスフィン配位子を用いてもよい。ホスフィン配位子の例としては、トリフェニルホスフィン、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン、トリ(2-フリル)ホスフィン、トリ-tert-ブチルホスフィン、(4-ジメチルアミノフェニル)ジ-tert-ブチルホスフィン(Amphos)、2-[ジ(tert-ブチル)ホスフィノ]-1, 1'-ビフェニル(JohnPhos)、2-[ジ(tert-ブチル)ホスフィノ]-2'-N, N-ジメチルアミノ-1, 1'-ビフェニル(tBuDavePhos)、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-1, 1'-ビフェニル(CyJohnPhos)、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2'-N, N-ジメチルアミノ-1, 1'-ビフェニル(DavePhos)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジメトキシビフェ

ニル (S P h o s)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル (X P h o s) や4, 5-ビス (ジフェニルホスフィノ)-9, 9-ジメチルキサンテン (X a n t p h o s) 等が挙げられる。

塩基の例としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸三カリウム、フッ化カリウム、フッ化セシウム、カリウム t e r t -ブトキシド、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、N, N-ジイソプロピルエチルアミンやトリエチルアミン等が挙げられる。

反応溶媒は、反応に支障がないものであれば特に限定されないが、例えばテトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、トルエン、メタノール、エタノール、アセトニトリルや水等が挙げられる。

上記溶媒は、二種以上を適宜の割合で組み合わせた混合溶媒として用いてもよい。

混合溶媒の例としては、メタノールと水の組み合わせ、エタノールと水の組み合わせ、トルエンと水の組み合わせや、1, 4-ジオキサンと水の組み合わせ等が挙げられる。

式 (B-3) の化合物の使用量は、式 (B-4) の化合物 1 モルに対して、通常 1 乃至 3 モル、好ましくは 1 乃至 2 モルである。

金属触媒の使用量は、式 (B-4) の化合物 1 モルに対して、通常 0. 0 1 乃至 0. 5 モル、好ましくは 0. 0 3 乃至 0. 2 モルである。

塩基の使用量は、式 (B-4) の化合物 1 モルに対して、通常 1 乃至 1 0 モル、好ましくは 1 乃至 6 モルである。

反応温度は、通常 2 0 °C 乃至 1 6 0 °C であり、好ましくは 2 0 °C 乃至 1 2 0 °C である。必要に応じて、マイクロ波照射下で実施することもできる。

反応時間は、通常 1 0 分間乃至 4 8 時間であり、好ましくは 3 0 分間乃至 1 2 時間である。

[0096] 次に、本発明化合物を含む医薬組成物及びH-PGD S阻害剤について説

明する。

[0097] 「H-PGDS」とは、造血器型プロスタグランジンD合成酵素 (hematopoietic PGD synthase) をいう。

[0098] 「H-PGDSを阻害する」とは、H-PGDSのプロスタグランジンD合成酵素としての活性を消失又は減弱させること、例えば後述する実施例50に記載の条件下でH-PGDSの活性を阻害することをいう。

[0099] 「H-PGDS阻害剤」とは、H-PGDSを阻害するための薬剤をいう。

[0100] 「H-PGDSが関与する疾患を治療又は予防するための医薬組成物」とは、H-PGDSを阻害することにより、H-PGDSが関与する疾患を治療又は予防するための医薬組成物をいう。

[0101] 「H-PGDSが関与する疾患」の例としては、喘息、慢性閉塞性肺疾患、アレルギー性鼻炎、副鼻腔炎、好酸球性肺炎、アテローム性動脈硬化、関節リウマチ、嚢胞性線維症、光線角化症、慢性蕁麻疹、皮膚炎、筋ジストロフィー、サルコペニア、廃用性筋萎縮、筋損傷、創傷、皮膚筋炎、筋萎縮性側索硬化症、脳梗塞、心筋梗塞、虚血性腸疾患、虚血性腎疾患、虚血性胃疾患、虚血性肝臓疾患、糖尿病性虚血肢やバージャー病等が挙げられる。

[0102] 本発明の医薬組成物や阻害剤は製剤として提供できる。

[0103] 「製剤」は、薬学的に許容される担体を本発明化合物と共に含んでいてもよい。

製剤は、医薬分野で一般的に使用されている製剤化技術を用いて製造できる。

[0104] 「薬学的に許容される担体」の例としては、溶剤（例えば、精製水、エタノール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油）、賦形剤（例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸）、崩壊剤（例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、L-ヒドロキシプロピルセ

ルコース)、結合剤(例えば、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカ)、湿潤剤(例えば、プロピレングリコールモノステアレート、ソルビタンモノオレエート、ジエチレングリコールモノラウレート、ポリオキシエチレンラウリルエーテル)、抗酸化剤(例えば、亜硫酸ナトリウム、亜硫酸カリウム、アスコルビン酸、 α -トコフェロール)、懸濁化剤(ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、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、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース)、保存剤(例えば、パラオキシ安息香酸エチル、クロロブタノール、ベンジルアルコール、デヒドロ酢酸ナトリウム、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム)、緩衝剤(例えば、リン酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム)や、溶解補助剤(例えば、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム)等が挙げられる。

[0105] 製剤は、用途に応じて種々の剤型で存在できる。製剤は固体でも液体でもよい。また製剤は経口剤でも外用剤でもよい。製剤の例としては、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、液剤、坐剤、軟膏剤、注射剤や、点滴剤等が挙げられる。

[0106] 製剤における本発明化合物の含量は用途に応じて適宜選択できるが、例えば経口剤の場合、製剤の総質量に対して0.1~100質量%、好ましくは5~98質量%の本発明化合物を有効成分として配合できる。

[0107] 製剤は、本発明化合物以外の薬剤(以下、「併用薬剤」ともいう)を含有

していてもよい。併用薬剤は用途に応じて適宜選択できる。

「併用」とは、複数の有効成分を組合わせて使用することをいう。併用の例としては、配合剤としての使用、キットとしての使用や、各有効成分を同一又は異なる投与経路で別個に投与する態様等が挙げられる。

実施例

[0108] 以下、本発明について、実施例によってさらに詳しく説明する。なお、これらは一例であり、本発明が以下の実施例に限定されるものではない。

[0109] 実施例で用いた各種試薬は、特に記載の無い限り、市販品を使用した。

実施例において、室温とは1℃乃至40℃を意味する。

シリカゲルカラムクロマトグラフィーでは、特に記載の無い限り、カラムとしてバイオタージュ (Biotage) 社製 Biotage (登録商標) SNAP Ultra Silica Cartridge 若しくは SNAP KP-Sil Cartridge、又は富士シリシア化学社製 CHROMATOREX (登録商標) Q-PACK SI、Q-PACK NH 若しくは Q-PACK CO₂H を用い、移動相として酢酸エチル／*n*-ヘキサン、メタノール／クロロホルム、又はメタノール／酢酸エチルを用いた。

逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィーでは、カラムとしてバイオタージュ (Biotage) 社製 Biotage (登録商標) SNAP Ultra C18 Cartridge を用い、移動相として0.1%トリフルオロ酢酸水溶液及び0.1%トリフルオロ酢酸アセトニトリル溶液を用いた。

分取薄層クロマトグラフィーでは、TLC (シリカゲルプレート) としてメルク (Merck) 社製 PLC Silica gel 60 F254 を用いた。

[0110] ¹H-NMR は、日本電子 (JEOL) 社製 ECZ400S (400MHz) を用いて測定した。NMR データの化学シフトは、用いた重水素化溶媒中の残留プロトンを基準にして百万分率 (ppm、δ) で表示した。

マスマスペクトル (MS) は、特に記載の無い限り、ウォーターズ (Waters) 社製 ACQUITY (登録商標) SQD を使用し、エレクトロスプ

レイイオン化法 (ESI) で測定した。ESI で測定したマスペクトル (ESI-MS) データは、実測値を記載した。塩の場合は、通常、フリー体の分子イオンピークが観測される。

マイクロ波反応は、バイオタージ (Biotage) 社製 Initiator (登録商標) を用いて行った。

[0111] 略号の意味を以下に示す。

s : シングレット

d : ダブルレット

t : トリプレット

q : カルテット

dd : ダブル ダブルレット

m : マルチプレット

br : ブロード

CDCl₃ : 重水素化クロロホルム

CD₃OD : 重水素化メタノール

COMU : (1-シアノー-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ) ジメチルアミノモルホリノカルベニウムヘキサフルオロホスファート

DMSO-d₆ : 重水素化ジメチルスルホキシド

DIPEA : N, N-ジイソプロピルエチルアミン

DMF : N, N-ジメチルホルムアミド

DMSO : ジメチルスルホキシド

PdCl₂ (Amphos)₂ : ビス [ジ-tert-ブチル (4-ジメチルアミノフェニル) ホスフィン] ジクロロパラジウム (II)

PdCl₂ (dppf) : [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II)

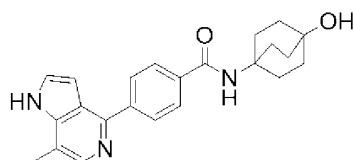
PdCl₂ (dppf) · CH₂Cl₂ : [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) ジクロロメタン錯体

THF : テトラヒドロフラン

[0112] 実施例 1

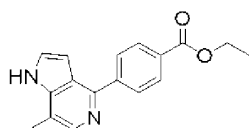
N-(4-ヒドロキシビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-4-(7-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド[1] (以下、化合物[1]という)の合成

[0113]



[0114] (1) 4-(7-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)安息香酸エチル[1-1] (以下、化合物[1-1]という)の合成

[0115]



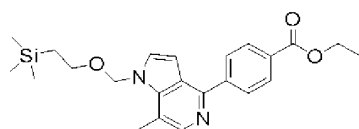
[0116] 4-クロロ-7-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン (210 mg) のエタノール (1.3 mL) / 水 (1.3 mL) 溶液に、4-(エトキシカルボニル)フェニルボロン酸 (318 mg)、炭酸カリウム (227 mg) 及び [1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)-4,5-ジヒドロイミダゾール-2-イリデン]クロロ[3-フェニルアリル]パラジウム(II) (33.0 mg) を室温に加え、アルゴン雰囲気下、100℃で1時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (313 mg) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.47 (br, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.20–8.17 (m, 2H), 8.08–8.05 (m, 2H), 7.35–7.33 (m, 1H), 6.87–6.86 (m, 1H), 4.42 (q, $J=7.1\text{ Hz}$, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.43 (t, $J=7.1\text{ Hz}$, 3H).

ESI-MS: 281.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0117] (2) 4-(7-メチル-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)安息香酸エチル [1-2] (以下、化合物[1-2]という)の合成

[0118]

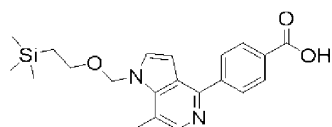


[0119] 化合物[1-1] (209 mg) のTHF (2.5 mL) 溶液に、60% 水素化ナトリウム (36 mg) 及び2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド (144 μ L) を室温に加え、室温で30分間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (225 mg) を黄色油状物として得た。

ESI-MS: 411.4 [M+H]⁺

[0120] (3) 4-(7-メチル-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)安息香酸 [1-3] (以下、化合物[1-3]という)の合成

[0121]



[0122] 化合物[1-2] (225 mg) のメタノール (1.4 mL) 溶液に、2 M水酸化ナトリウム水溶液 (1.4 mL) を室温に加え、68℃で2時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、2 M塩酸 (1.4 mL) を加え、生じた固体を濾取し、減圧下で乾燥することにより表題化合物 (194 mg) を白色固体として得た。

ESI-MS: 383.4 [M+H]⁺

[0123] (4) N-(4-ヒドロキシビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-4-(7-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド [1] の合成

化合物 [1-3] (31 mg) の DMF (0.8 mL) 溶液に、DIPEA (34 μ L) 及び COMU (39 mg) を室温に加え、室温で5分間撹拌した。反応混合物に4-アミノピシクロ [2.2.2] オクタン-1-オール塩酸塩 (18 mg) を室温に加え、室温で40分間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣に1 M テトラブチルアンモニウムフルオリドの THF 溶液 (1.4 mL) を室温に加え、60°C で5時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (20 mg) を白色固体として得た。

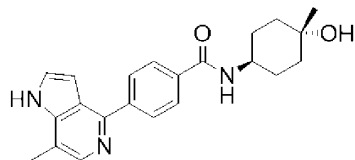
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.73 (br, 1H), 8.09 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 8.07-7.97 (m, 2H), 7.89-7.84 (m, 2H), 7.66 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 4.29 (br, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.05-1.98 (m, 6H), 1.63-1.58 (m, 6H).

ESI-MS: 376.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0124] 実施例 2

N-(trans-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-4-(7-メチル-1H-ピロロ [3,2-c] ピリジン-4-イル) ベンズアミド [2] (以下、化合物 [2] という) の合成

[0125]



[0126] 化合物 [1-3] (31 mg) の DMF (0.8 mL) 溶液に、DIPEA (30 μ L) 及び COMU (39 mg) を室温に加え、室温で5分間撹拌した。反応混合物に trans-4-アミノ-1-メチルシクロヘキサノー

ル塩酸塩（13 mg）を室温に加え、室温で40分間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣に1 MテトラブチルアンモニウムフルオリドのTHF溶液（990 μ L）を室温に加え、60℃で4.5時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物（18 mg）を白色固体として得た。

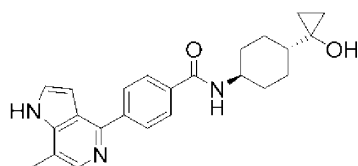
$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz, DMSO- d_6 ） δ : 11.76 (br, 1H), 8.22 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.04 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.95 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 6.80–6.79 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.85–3.75 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.78–1.75 (m, 2H), 1.61–1.43 (m, 6H), 1.16 (s, 3H).

ESI-MS : 364.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0127] 実施例3

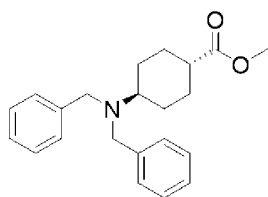
N-[trans-4-(1-ヒドロキシシクロプロピル)シクロヘキシル]-4-(7-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド[3]（以下、化合物[3]という）の合成

[0128]



[0129] (1) trans-4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキサン-1-カルボン酸メチル[3-1]（以下、化合物[3-1]という）の合成

[0130]



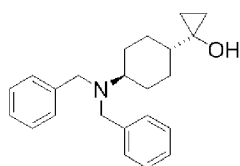
[0131] *trans*-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸メチル塩酸塩 (387 mg) のアセトニトリル (6.7 mL) 溶液に、炭酸カリウム (1.11 g) 及びベンジルブロミド (598 μ L) を室温に加え、80℃で9時間撹拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (344 mg) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.36–7.35 (m, 4H), 7.30–7.26 (m, 4H), 7.22–7.18 (m, 2H), 3.63–3.62 (m, 7H), 2.55–2.49 (m, 1H), 2.23–2.17 (m, 1H), 2.02–1.95 (m, 4H), 1.43–1.30 (m, 4H).

ESI-MS: 338.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0132] (2) 1-[*trans*-4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキシル]シクロプロパン-1-オール [3-2] (以下、化合物 [3-2] という) の合成

[0133]



[0134] アルゴン雰囲気下、化合物 [3-1] (238 mg) のTHF (23.5 mL) 溶液に、チタンテトライソプロポキシド (620 μ L) を室温に加えた。この反応混合物に、1 MエチルマグネシウムブロミドのTHF溶液 (4.23 mL) を5分間かけて滴下した後、室温で21時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

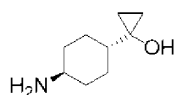
にて精製することにより表題化合物 (186 mg) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.38–7.36 (m, 4H), 7.30–7.26 (m, 4H), 7.22–7.18 (m, 2H), 3.62 (s, 4H), 2.54–2.47 (m, 1H), 1.99–1.95 (m, 2H), 1.83–1.80 (m, 2H), 1.62 (s, 1H), 1.42–1.32 (m, 2H), 1.26–1.16 (m, 2H), 0.93–0.85 (m, 1H), 0.68–0.66 (m, 2H), 0.42–0.39 (m, 2H).

ESI-MS: 336.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0135] (3) 1-(trans-4-アミノシクロヘキシル)シクロプロパン-1-オール [3-3] (以下、化合物 [3-3] という) の合成

[0136]



[0137] 化合物 [3-2] (185 mg) のエタノール (6.9 mL) 溶液に、20%水酸化パラジウム-活性炭素 (37.0 mg) を室温に加え、水素雰囲気下、室温で17時間撹拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより表題化合物 (81.8 mg) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.67–2.59 (m, 1H), 1.94–1.90 (m, 2H), 1.81–1.76 (m, 2H), 1.41–1.30 (m, 2H), 1.13–1.03 (m, 2H), 0.95–0.87 (m, 1H), 0.72–0.69 (m, 2H), 0.46–0.43 (m, 2H).

ESI-MS: 156.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0138] (4) N-[trans-4-(1-ヒドロキシシクロプロピル)シクロヘキシル]-4-(7-メチル-1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル)ベンズアミド [3] の合成

化合物 [1-3] (32 mg) のDMF (0.8 mL) 溶液に、DIPEA (30 μL) 及びCOMU (39 mg) を室温に加え、室温で5分間撹拌

した。反応混合物に化合物〔3-3〕（13mg）を室温に加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣に1MテトラブチルアンモニウムフルオリドのTHF溶液（960μL）を室温に加え、60℃で4.5時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物（18mg）を白色固体として得た。

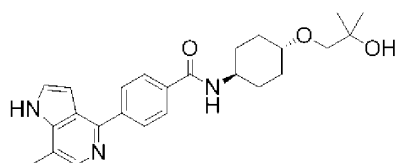
$^1\text{H-NMR}$ （400MHz, CD_3OD ） δ ：8.05（s, 1H）, 7.97-7.93（m, 4H）, 7.45（d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H）, 6.77（d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H）, 3.91-3.88（m, 1H）, 2.55（s, 3H）, 2.10-2.07（m, 2H）, 1.90-1.86（m, 2H）, 1.55-1.40（m, 4H）, 1.05-0.94（m, 1H）, 0.64（dd, $J=6.6, 4.8\text{Hz}$, 2H）, 0.45（dd, $J=6.6, 4.8\text{Hz}$, 2H）。

ESI-MS：390.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0139] 実施例4

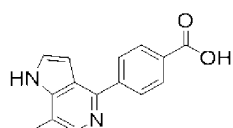
N-[trans-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)シクロヘキシル]-4-(7-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド〔4〕（以下、化合物〔4〕という）の合成

[0140]



[0141] (1) 4-(7-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)安息香酸〔4-1〕（以下、化合物〔4-1〕という）の合成

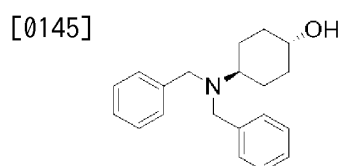
[0142]



[0143] 化合物 [1-1] (650 mg) のメタノール (5.8 mL) 溶液に、2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (5.8 mL) を室温に加え、68℃で30分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、2 M 塩酸 (5.8 mL) を加え、生じた固体を濾取し、減圧下で乾燥することにより表題化合物 (496 mg) を白色固体として得た。

ESI-MS : 253.3 [M+H]⁺

[0144] (2) trans-4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキサン-1-オール [4-2] (以下、化合物 [4-2] という) の合成



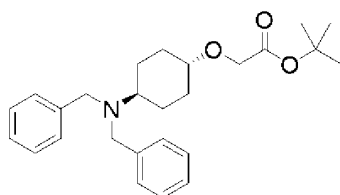
[0146] trans-4-アミノシクロヘキサン-1-オール (3.00 g) のエタノール (50.0 mL) 溶液に、ベンジルブロミド (6.80 mL) 及び炭酸水素ナトリウム (8.75 g) を室温に加え、80℃で45分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (2.00 g) を白色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.37-7.35 (m, 4H), 7.30-7.26 (m, 4H), 7.22-7.18 (m, 2H), 3.64 (s, 4H), 3.57-3.52 (m, 1H), 2.56-2.48 (m, 1H), 2.14-1.97 (m, 2H), 1.94-1.88 (m, 2H), 1.48-1.38 (m, 2H), 1.23-1.14 (m, 2H).

ESI-MS : 296.3 [M+H]⁺

[0147] (3) 2-{[trans-4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキシル]オキシ}酢酸tert-ブチル [4-3] (以下、化合物 [4-3] という) の合成

[0148]



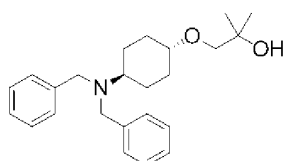
[0149] 化合物 [4-2] (2.0 g) の DMF (13 mL) 溶液に、60%水素化ナトリウム (320 mg) 及びブromo酢酸 *tert*-ブチル (1.5 mL) を室温に加え、55℃で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (700 mg) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.36–7.34 (m, 4H), 7.30–7.26 (m, 4H), 7.21–7.18 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.60 (s, 4H), 3.27–3.20 (m, 1H), 2.56–2.49 (m, 1H), 2.10–2.07 (m, 2H), 1.93–1.90 (m, 2H), 1.46–1.43 (m, 13H).

ESI-MS: 410.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0150] (4) 1- { [*trans*-4- (ジベンジルアミノ) シクロヘキシル] オキシ } -2-メチルプロパン-2-オール [4-4] (以下、化合物 [4-4] という) の合成

[0151]



[0152] 化合物 [4-3] (700 mg) の THF (3.40 mL) 溶液に、3 M メチルマグネシウムブロミドのジエチルエーテル溶液 (1.70 mL) を 0℃で加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合

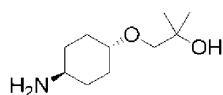
物 (285 mg) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.37–7.35 (m, 4H), 7.31–7.27 (m, 4H), 7.22–7.19 (m, 2H), 3.61 (s, 4H), 3.24 (s, 2H), 3.22–3.15 (m, 1H), 2.56–2.50 (m, 1H), 2.08–2.04 (m, 2H), 1.93–1.90 (m, 2H), 1.40–1.31 (m, 2H), 1.20–1.10 (m, 8H).

ESI-MS: 368.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0153] (5) 1-[(trans-4-アミノシクロヘキシル)オキシ]-2-メチルプロパン-2-オール [4-5] (以下、化合物 [4-5] という) の合成

[0154]



[0155] 化合物 [4-4] (285 mg) のエタノール (1.50 mL) 溶液に、20%水酸化パラジウム-活性炭素 (21.0 mg) を室温に加え、水素雰囲気下、室温で4時間撹拌した。反応混合物をろ過し、減圧濃縮することにより表題化合物 (140 mg) を黒色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.27–3.21 (m, 3H), 2.74–2.68 (m, 1H), 2.03–1.99 (m, 2H), 1.89–1.86 (m, 2H), 1.34–1.08 (m, 10H).

ESI-MS: 188.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0156] (6) N-[trans-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)シクロヘキシル]-4-(7-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド [4] の合成

化合物 [4-1] (49 mg) のDMF (1.7 mL) 溶液に、COMU (80 mg)、DIPEA (173 μL) 及び化合物 [4-5] (35 mg) を室温に加え、室温で30分間撹拌した。更に、反応混合物に化合物 [4-5] (15 mg) を室温に加え、室温で19時間撹拌した。反応混合物に

飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物（12 mg）を白色固体として得た。

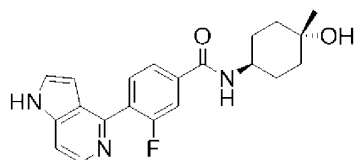
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.73 (br, 1H), 8.26 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.04 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.95 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.56–7.54 (m, 1H), 6.79–6.78 (m, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.82–3.77 (m, 1H), 3.24–3.17 (m, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.03–2.00 (m, 2H), 1.89–1.86 (m, 2H), 1.45–1.35 (m, 2H), 1.29–1.21 (m, 2H), 1.06 (s, 6H).

ESI-MS: 422.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0157] 実施例 5

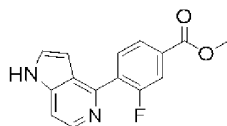
3-フルオロ-N-(trans-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-4-(1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド [5] (以下、化合物 [5] という) の合成

[0158]



[0159] (1) 3-フルオロ-4-(1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)安息香酸メチル [5-1] (以下、化合物 [5-1] という) の合成

[0160]



[0161] 4-クロロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン (153 mg) のメタノール (6.6 mL) / 水 (3.3 mL) 溶液に、2-フルオロ-4-(メトキシカルボニル)フェニルボロン酸 (218 mg)、炭酸カリウム (15

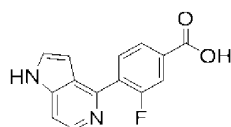
2 mg) 及び [1, 3-ビス (2, 6-ジイソプロピルフェニル) -4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イリデン] クロロ [3-フェニルアリル] パラジウム (11) (32.5 mg) を室温に加え、アルゴン雰囲気下、80 °C で2時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (113 mg) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.60 (br, 1H), 8.48 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.99–7.96 (m, 1H), 7.91–7.83 (m, 2H), 7.38 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.31–7.30 (m, 1H), 6.60–6.59 (m, 1H), 3.97 (s, 3H).

ESI-MS: 271.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0162] (2) 3-フルオロ-4-(1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) 安息香酸 [5-2] (以下、化合物 [5-2] という) の合成

[0163]



[0164] 化合物 [5-1] (113 mg) のメタノール (4.2 mL) 溶液に、2 M水酸化ナトリウム水溶液 (2.1 mL) を室温に加え、室温で30分間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、2 M塩酸を加えた。生じた固体を濾取し、水で洗浄した後、減圧乾燥することにより表題化合物 (68.5 mg) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.45 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 8.01–7.86 (m, 5H), 6.72 (s, 1H).

ESI-MS: 257.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0165] (3) 3-フルオロ-N-(trans-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-4-(1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) ベ

ンズアミド [5] の合成

化合物 [5-2] (12 mg) の DMF (0.6 mL) 溶液に、D I P E A (32 μ L) 及び COMU (22 mg) を室温に加え、室温で5分間撹拌した。反応混合物に t r a n s - 4 - アミノ - 1 - メチルシクロヘキサノール塩酸塩 (10 mg) を室温に加え、室温で1時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (3.3 mg) を白色固体として得た。

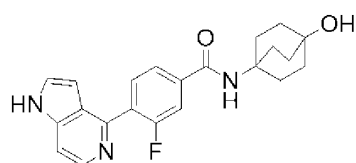
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.25 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 7.79-7.70 (m, 3H), 7.49 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 6.48-6.46 (m, 1H), 3.96-3.92 (m, 1H), 1.96-1.92 (m, 2H), 1.77-1.74 (m, 2H), 1.67-1.57 (m, 4H), 1.29 (s, 3H).

ESI-MS: 368.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0166] 実施例 6

3-フルオロ-N-(4-ヒドロキシビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-4-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド [6] (以下、化合物 [6] という) の合成

[0167]



[0168] 化合物 [5-2] (44 mg) の DMF (0.9 mL) 溶液に、D I P E A (70 μ L) 及び COMU (81 mg) を室温に加え、室温で5分間撹拌した。反応混合物に4-アミノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-オール塩酸塩 (40 mg) を室温に加え、室温で30分間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物（5.3 mg）を白色固体として得た。

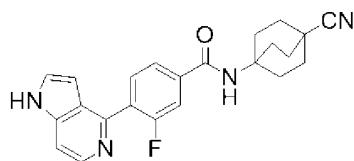
$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz, CD_3OD ） δ : 8.24 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 7.69–7.63 (m, 3H), 7.49 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 7.43–7.41 (m, 1H), 6.46–6.45 (m, 1H), 2.21–2.17 (m, 6H), 1.81–1.77 (m, 6H) .

ESI-MS : 380.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0169] 実施例 7

N-(4-シアノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-3-フルオロ-4-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド [7]（以下、化合物 [7] という）の合成

[0170]



[0171] 化合物 [5-2]（15 mg）の DMF（0.6 mL）溶液に、DIPEA（20 μL ）及び COMU（25 mg）を室温に加え、室温で5分間撹拌した。反応混合物に4-アミノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボニトリル塩酸塩（11 mg）を室温に加え、室温で30分間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物（6.2 mg）を白色固体として得た。

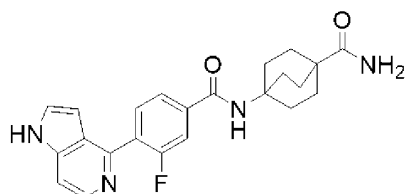
$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz, CD_3OD ） δ : 8.24 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.70–7.65 (m, 3H), 7.49–7.46 (m, 1H), 7.42 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 6.45–6.44 (m, 1H), 2.15–2.09 (m, 12H) .

ESI-MS : 389.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0172] 実施例 8

4-[3-フルオロ-4-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド]ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキサミド [8] (以下、化合物[8]という)の合成

[0173]



[0174] 化合物[7] (5.2 mg) の *tert*-ブタノール (0.3 mL) 溶液に、カリウム *tert*-ブトキシド (18 mg) を室温に加え、80℃で47時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (2.6 mg) を白色固体として得た。

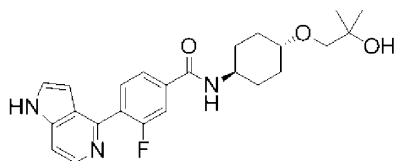
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.25–8.23 (m, 1H), 7.70–7.65 (m, 3H), 7.49–7.48 (m, 1H), 7.42 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 6.46–6.45 (m, 1H), 2.12–2.10 (m, 6H), 1.94–1.91 (m, 6H).

ESI-MS: 407.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0175] 実施例9

3-フルオロ-N-[*trans*-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)シクロヘキシル]-4-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド [9] (以下、化合物[9]という)の合成

[0176]



[0177] 化合物[5-2] (45 mg) のDMF (1.8 mL) 溶液に、COMU (75 mg)、DIPEA (30 μL) 及び化合物[4-5] (33 mg) を室温に加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾

燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物（11 mg）を黄色固体として得た。

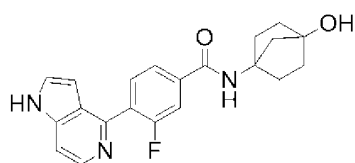
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.68 (br, 1H), 8.37 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.31–8.28 (m, 1H), 7.82–7.72 (m, 3H), 7.50–7.45 (m, 2H), 8.39–8.38 (m, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.80–3.74 (m, 1H), 3.18–3.15 (m, 3H), 2.03–2.01 (m, 2H), 1.90–1.87 (m, 2H), 1.41–1.31 (m, 2H), 1.29–1.24 (m, 2H), 1.06 (s, 6H).

ESI-MS: 426.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0178] 実施例 10

3-フルオロ-N-(4-ヒドロキシビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)-4-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド[10]（以下、化合物[10]という）の合成

[0179]



[0180] 化合物[5-2] (30 mg) のDMF (1.1 mL) 溶液に、COMU (50 mg)、DIPEA (48 μL) 及び4-アミノビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-オール塩酸塩 (25 mg) を室温に加え、室温で21時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (19 mg) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.26–8.24 (m, 1H), 7.79–7.70 (m, 3H), 7.50–7.47 (m, 1H), 7.44–7.42 (m, 1H), 6.47 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 2.13–2.03 (m, 6H), 1.88–1.82 (m, 2H), 1

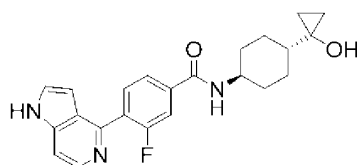
. 74 – 1.69 (m, 2H) .

ESI – MS : 366.4 [M+H]⁺

[0181] 実施例 1 1

3-フルオロ-N- [t r a n s - 4 - (1-ヒドロキシシクロプロピル)シクロヘキシル] - 4 - (1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) ベンズアミド [11] (以下、化合物 [11] という) の合成

[0182]



[0183] 化合物 [5-2] (53 mg) の DMF (2.0 mL) 溶液に、DIPEA (36 μ L) 及び COMU (90 mg) を室温に加え、室温で5分間撹拌した。反応混合物に化合物 [3-3] (33 mg) を室温に加え、室温で2時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (5.8 mg) を白色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 11.69 (br, 1H), 8.38 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.83 – 7.72 (m, 3H), 7.51 – 7.50 (m, 1H), 7.45 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.39 – 6.38 (m, 1H), 4.88 (s, 1H), 3.76 – 3.70 (m, 1H), 1.92 – 1.89 (m, 2H), 1.76 – 1.70 (m, 2H), 1.36 – 1.30 (m, 4H), 0.92 – 0.86 (m, 1H), 0.49 – 0.47 (m, 2H), 0.36 – 0.34 (m, 2H) .

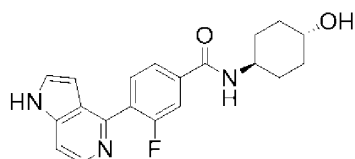
ESI – MS : 394.4 [M+H]⁺

[0184] 実施例 1 2

3-フルオロ-N- (t r a n s - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 4 - (1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) ベンズアミド [12]

(以下、化合物 [12] という) の合成

[0185]



[0186] 化合物 [5-2] (30 mg) の DMF (1.1 mL) 溶液に、DIPEA (20 μ L) 及び COMU (50 mg) を室温に加え、室温で 5 分間撹拌した。反応混合物に *trans*-4-アミノシクロヘキサノール (18 mg) を室温に加え、室温で 10 分間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (11 mg) を橙色固体として得た。

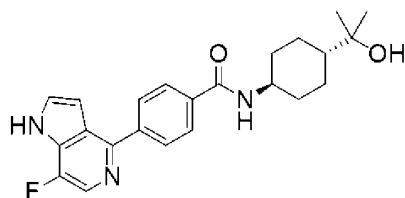
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.26–8.24 (m, 1H), 7.80–7.68 (m, 3H), 7.51 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.44–7.43 (m, 1H), 6.49–6.48 (m, 1H), 3.88–3.85 (m, 1H), 3.60–3.52 (m, 1H), 2.03–2.00 (m, 4H), 1.52–1.35 (m, 4H).

ESI-MS: 354.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0187] 実施例 13

4-(7-フルオロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-[*trans*-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]ベンズアミド [13] (以下、化合物 [13] という) の合成

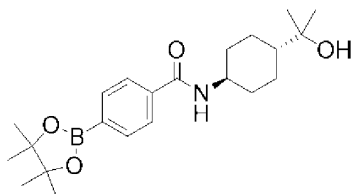
[0188]



[0189] (1) N-[*trans*-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキ

サボロラン-2-イル) ベンズアミド [13-1] (以下、化合物 [13-1] という) の合成

[0190]



[0191] 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸(744 mg)のDMF(10 mL)溶液に、DIPEA(561 μ L)及びCOMU(1.41 g)を室温に加え、室温で5分間撹拌した。反応混合物に2-(trans-4-アミノシクロヘキシル)プロパン-2-オール(613 mg)を室温に加え、室温で4時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物(977 mg)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.85 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 5.92 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 4.01–3.84 (m, 1H), 2.27–2.09 (m, 2H), 2.03–1.84 (m, 2H), 1.45–1.11 (m, 23H)。

ESI-MS: 388.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0192] (2) 4-(7-フルオロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]ベンズアミド [13] の合成

4-ブロモ-7-フルオロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(22 mg)の1,4-ジオキサン(0.90 mL)/水(0.10 mL)溶液に、化合物 [13-1] (50 mg)、炭酸セシウム(98 mg)及び $\text{PdCl}_2(\text{Amphos})_2$ (7.1 mg)を室温に加え、アルゴン雰囲気下、10

0℃で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物（23 mg）を白色固体として得た。

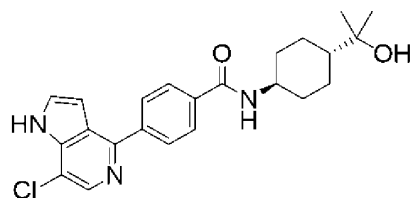
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.35 (br, 1H), 8.29–8.27 (m, 2H), 8.02 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.97 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 6.88–6.87 (m, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.77–3.68 (m, 1H), 1.92–1.82 (m, 4H), 1.37–1.28 (m, 2H), 1.21–1.04 (m, 9H).

ESI-MS: 396.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0193] 実施例 14

4-(7-クロロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]ベンズアミド[14]（以下、化合物[14]という）の合成

[0194]



[0195] 4-ブロモ-7-クロロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン（23 mg）の1, 4-ジオキサン（0.90 mL）／水（0.10 mL）溶液に、化合物[13-1]（50 mg）、炭酸セシウム（98 mg）及びPdCl₂（Amphos）₂（7.1 mg）を室温に加え、アルゴン雰囲気下、100℃で45分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物（29 mg）を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.23 (br, 1H)

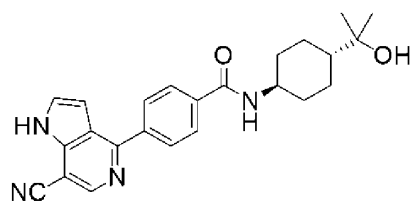
, 8.34 (s, 1H), 8.29 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.98 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.65 (d, J=3.2 Hz, 1H), 6.89 (d, J=3.2 Hz, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.78–3.68 (m, 1H), 1.92–1.82 (m, 4H), 1.37–1.28 (m, 2H), 1.21–1.04 (m, 9H).

ESI-MS: 412.5 [M+H]⁺

[0196] 実施例 15

4-(7-シアノ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]ベンズアミド [15] (以下、化合物 [15] という) の合成

[0197]



[0198] 化合物 [14] (18 mg) の N, N-ジメチルアセトアミド (2.2 mL) 溶液に、シアン化亜鉛 (22 mg)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (24 mg) 及び 2-ジシクロヘキシルホスフィノー 2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル (25 mg) を室温に加え、アルゴン雰囲気下、130℃で30分間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (14 mg) を白色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.74 (s, 1H), 8.33 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.01 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.73 (d, J=3.2 Hz, 1H), 6.96 (d, J=3.2 Hz, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.78–3.68 (m, 1H), 1.92–1.82 (m, 4H)

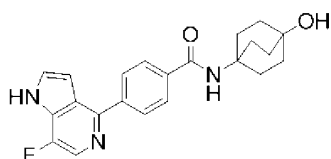
, 1.37–1.28 (m, 2H), 1.21–1.04 (m, 9H).

ESI-MS: 403.5 [M+H]⁺

[0199] 実施例 16

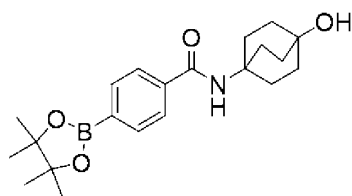
4-(7-フルオロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-(4-ヒドロキシビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ベンズアミド[16] (以下、化合物[16]という)の合成

[0200]



[0201] (1) N-(4-ヒドロキシビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアミド[16-1] (以下、化合物[16-1]という)の合成

[0202]



[0203] 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸(248mg)のDMF(5.0mL)溶液に、DIP EA(374μL)及びCOMU(471mg)を室温に加え、室温で5分間攪拌した。反応混合物に4-アミノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-オール塩酸塩(178mg)を室温に加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物にDIP EA(374μL)を室温で追加し、更に室温で40分間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物(87mg)を白色固体として得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 7.83(d, J=8.4Hz

, 2 H), 7.66 (d, $J=8.4$ Hz, 2 H), 5.77 (br, 1 H), 2.18–2.14 (m, 6 H), 1.83–1.79 (m, 6 H), 1.35 (s, 12 H), 1.23 (s, 1 H).

ESI-MS: 372.5 $[M+H]^+$

[0204] (2) 4-(7-フルオロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-(4-ヒドロキシビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ベンズアミド [16] の合成

4-ブromo-7-フルオロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン (11 mg) の1, 4-ジオキサン (0.90 mL) / 水 (0.10 mL) 溶液に、化合物 [16-1] (24 mg)、炭酸セシウム (98 mg) 及び $PdCl_2(Amphos)_2$ (7.1 mg) を室温に加え、アルゴン雰囲気下、100°Cで3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (2.7 mg) を白色固体として得た。

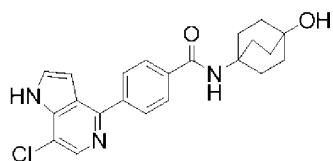
1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.35 (br, 1 H), 8.27 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H), 7.98 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H), 7.89 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H), 7.70 (s, 1 H), 7.66–7.64 (m, 1 H), 6.87–6.84 (m, 1 H), 4.30 (s, 1 H), 2.07–2.03 (m, 6 H), 1.64–1.60 (m, 6 H).

ESI-MS: 380.5 $[M+H]^+$

[0205] 実施例 17

4-(7-クロロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-(4-ヒドロキシビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ベンズアミド [17] (以下、化合物 [17] という) の合成

[0206]



[0207] 4-ブロモ-7-クロロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(12 mg)の1,4-ジオキサン(0.90 mL)/水(0.10 mL)溶液に、化合物[16-1](24 mg)、炭酸セシウム(98 mg)及びPdCl₂(Amphos)₂(7.1 mg)を室温に加え、アルゴン雰囲気下、100℃で4時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物(7.0 mg)を白色固体として得た。

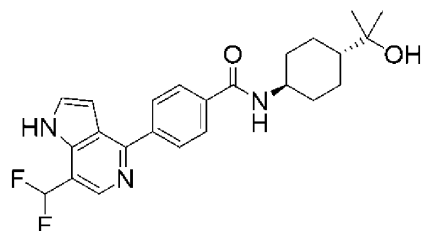
¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.24 (br, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.01 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.90 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.65 (d, J=3.2 Hz, 1H), 6.87 (d, J=3.2 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 2.07-2.03 (m, 6H), 1.64-1.60 (m, 6H).

ESI-MS: 396.5 [M+H]⁺

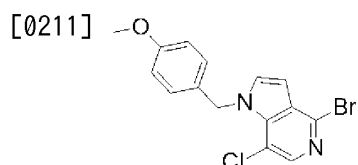
[0208] 実施例18

4-[7-(ジフルオロメチル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル]-N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]ベンズアミド[18](以下、化合物[18]という)の合成

[0209]



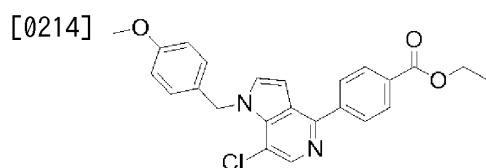
[0210] (1) 4-ブロモ-7-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン[18-1] (以下、化合物[18-1]という)の合成



[0212] 4-ブロモ-7-クロロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン(116 mg)のDMF(5.0 mL)溶液に、4-メトキシベンジルクロリド(81.7 μ L)及び炭酸セシウム(326 mg)を室温に加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に4-メトキシベンジルクロリド(20.4 μ L)を室温で追加し、更に室温で24時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物(177 mg)を無色油状物として得た。

ESI-MS: 351.3 [M+H]⁺

[0213] (2) 4-[7-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル]安息香酸エチル[18-2] (以下、化合物[18-2]という)の合成

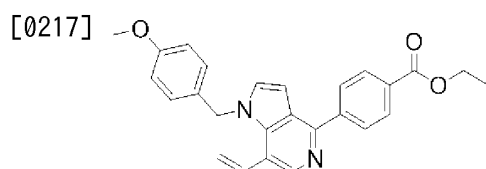


[0215] 化合物[18-1](173 mg)の1, 2-ジメトキシエタン(4.9 mL)溶液に、4-(エトキシカルボニル)フェニルボロン酸(124 mg)、フッ化セシウム(150 mg)及びPdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂(40.3 mg)を室温に加え、アルゴン雰囲気下、100℃で3時間攪拌した。反応混合物に4-(エトキシカルボニル)フェニルボロン酸(19.1 mg)、フッ化セシウム(22.5 mg)、PdCl₂(dppf)·CH₂C

I_2 (40.3 mg) 及び 1, 2-ジメトキシエタン (4.9 mL) を室温で追加し、更に 100℃ で 15 時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (126 mg) を無色油状物として得た。

ESI-MS : 421.4 [M+H]⁺

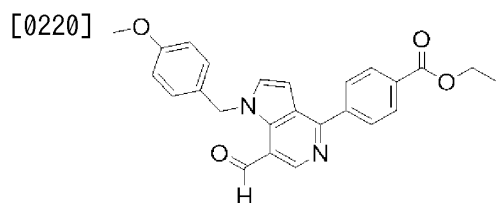
[0216] (3) 4-[1-(4-メトキシベンジル)-7-ビニル-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル]安息香酸エチル [18-3] (以下、化合物 [18-3] という) の合成



[0218] 化合物 [18-2] (95.6 mg) の 1-プロパノール (4.5 mL) 溶液に、カリウムビニルトリフルオロボラート (122 mg)、PdCl₂(Amphos)₂ (32.2 mg) 及びトリエチルアミン (127 μL) を室温に加え、アルゴン雰囲気下、110℃ で 30 分間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (54.9 mg) を黄色固体として得た。

ESI-MS : 413.5 [M+H]⁺

[0219] (4) 4-[7-ホルミル-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル]安息香酸エチル [18-4] (以下、化合物 [18-4] という) の合成

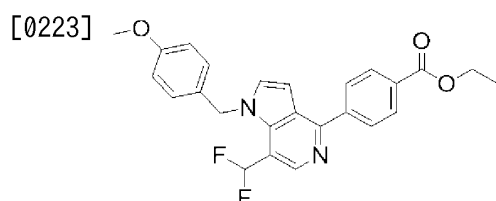


[0221] 化合物 [18-3] (54.9 mg) のアセトン (5.3 mL) / 水 (1

、3 mL) 溶液に、2%四酸化オスミウム水溶液 (1.02 mL) 及び過ヨウ素酸ナトリウム (285 mg) を室温に加え、室温で5時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (32.9 mg) を黄色固体として得た。

ESI-MS : 415.5 [M+H]⁺

[0222] (5) 4-[7-(ジフルオロメチル)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル]安息香酸エチル [18-5] (以下、化合物 [18-5] という) の合成

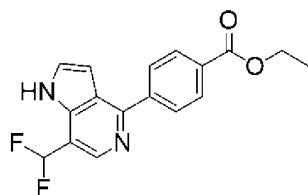


[0224] 化合物 [18-4] (31.6 mg) のジクロロメタン (1.9 mL) 溶液に、三フッ化ジエチルアミノ硫黄 (50 µL) を室温に加え、室温で20分間撹拌した。反応混合物に三フッ化ジエチルアミノ硫黄 (100 µL) を室温で追加し、更に室温で1.5時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (30.9 mg) を無色油状物として得た。

ESI-MS : 437.5 [M+H]⁺

[0225] (6) 4-[7-(ジフルオロメチル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル]安息香酸エチル [18-6] (以下、化合物 [18-6] という) の合成

[0226]

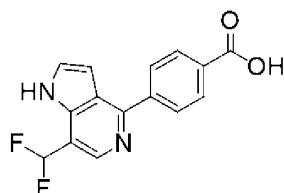


[0227] 化合物[18-5] (28.2 mg) のアセトニトリル (2.56 mL) / 水 (0.64 mL) 溶液に、硝酸アンモニウムセリウム (IV) (177 mg) を室温に加え、室温で2.5時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (15.8 mg) を淡桃色固体として得た。

ESI-MS: 317.4 [M+H]⁺

[0228] (7) 4-[7-(ジフルオロメチル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル]安息香酸[18-7] (以下、化合物[18-7] という) の合成

[0229]



[0230] 化合物[18-6] (15.2 mg) のメタノール (2.4 mL) 溶液に、2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1.2 mL) を室温に加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、2 M 塩酸を加えた。生じた固体を濾取し、水で洗浄した後、減圧乾燥することにより表題化合物 (11.2 mg) を白色固体として得た。

ESI-MS: 289.4 [M+H]⁺

[0231] (8) 4-[7-(ジフルオロメチル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル]-N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]ベンズアミド[18] の合成

化合物 [18-7] (5.8 mg) の DMF (2.0 mL) 溶液に、D I P E A (6.8 μ L)、COMU (17 mg) 及び 2-(trans-4-アミノシクロヘキシル) プロパン-2-オール (7.9 mg) を室温に加え、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (6.8 mg) を白色固体として得た。

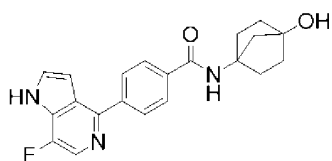
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.06 (br, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.31 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.00 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J=54.4$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.77-3.69 (m, 1H), 1.92-1.82 (m, 4H), 1.37-1.28 (m, 2H), 1.22-1.04 (m, 9H).

ESI-MS: 428.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0232] 実施例 19

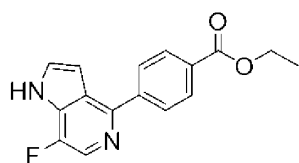
4-(7-フルオロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-(4-ヒドロキシビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)ベンズアミド [19] (以下、化合物 [19] という) の合成

[0233]



[0234] (1) 4-(7-フルオロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)安息香酸エチル [19-1] (以下、化合物 [19-1] という) の合成

[0235]



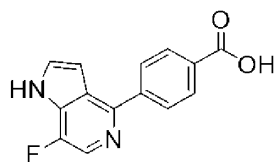
[0236] 4-ブロモ-7-フルオロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン (205 mg) のエタノール (6.4 mL) / 水 (3.2 mL) 溶液に、4-(エトキシカルボニル) フェニルボロン酸 (204 mg)、炭酸カリウム (171 mg) 及び [1, 3-ビス (2, 6-ジイソプロピルフェニル) -4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イリデン] クロロ [3-フェニルアリル] パラジウム (I) (31.2 mg) を室温に加え、アルゴン雰囲気下、80℃で1時間攪拌した。更に、反応混合物に4-(エトキシカルボニル) フェニルボロン酸 (200 mg)、炭酸カリウム (342 mg) 及び [1, 3-ビス (2, 6-ジイソプロピルフェニル) -4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イリデン] クロロ [3-フェニルアリル] パラジウム (I) (32 mg) を80℃に加え、80℃で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (240 mg) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.40 (br, 1H), 8.29 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.13–8.08 (m, 4H), 7.68 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 6.92–6.90 (m, 1H), 4.35 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.35 (t, $J=7.0$ Hz, 3H).

ESI-MS: 285.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0237] (2) 4-(7-フルオロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル) 安息香酸 [19-2] (以下、化合物 [19-2] という) の合成

[0238]



[0239] 化合物 [19-1] (240 mg) のエタノール (2.1 mL) 溶液に、2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (2.1 mL) を室温に加え、70℃で10分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、2 M 塩酸 (2.1 mL) を加えた。

生じた固体を濾取し、水で洗浄した後、減圧乾燥することにより表題化合物 (210mg) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 7.91–7.86 (m, 4H), 7.59 (d, $J=4.1\text{ Hz}$, 1H), 7.36 (d, $J=2.3\text{ Hz}$, 1H), 6.54–6.52 (m, 1H).

ESI-MS: 257.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0240] (3) 4-(7-フルオロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-(4-ヒドロキシビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-1-イル)ベンズアミド[19]の合成

化合物[19-2] (30mg) のDMF (1.0mL) 溶液に、COMU (55mg)、DIPEA (51 μL) 及び4-アミノビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-1-オール塩酸塩 (27mg) を室温に加え、室温で30分間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (3.7mg) を黄色固体として得た。

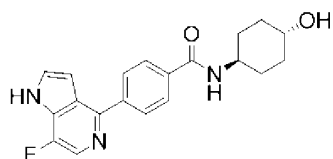
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 8.14 (d, $J=3.2\text{ Hz}$, 1H), 7.93–7.92 (m, 4H), 7.52 (d, $J=3.2\text{ Hz}$, 1H), 6.84–6.82 (m, 1H), 2.15–2.05 (m, 6H), 1.90–1.80 (m, 2H), 1.75–1.70 (m, 2H).

ESI-MS: 366.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0241] 実施例20

4-(7-フルオロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ベンズアミド[20] (以下、化合物[20]という)の合成

[0242]



[0243] 化合物[19-2] (30 mg) のDMF (1.0 mL) 溶液に、DIP
EA (20 μ L) 及びCOMU (50 mg) を室温に加え、室温で5分間攪
拌した。反応混合物にtrans-4-アミノシクロヘキサノール (18 m
g) を室温に加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナト
リウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム
で乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィーにて
精製することにより表題化合物 (8.2 mg) を黄色固体として得た。

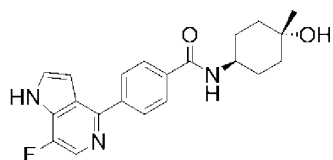
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.38 (br, 1H),
8.27–8.26 (m, 2H), 8.01 (d, $J=7.3$ Hz, 2H),
7.96 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.66–7.65 (m, 1
H), 6.88–6.87 (m, 1H), 4.55 (d, $J=4.1$ Hz,
1H), 3.79–3.68 (m, 1H), 3.42–3.36 (m, 1H),
1.87–1.81 (m, 4H), 1.40–1.32 (m, 2H),
1.30–1.20 (m, 2H).

ESI-MS: 354.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0244] 実施例21

4-(7-フルオロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-
N-(trans-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)ベンズア
ミド[21] (以下、化合物[21]という) の合成

[0245]



[0246] 化合物[19-2] (30 mg) のDMF (1.0 mL) 溶液に、DIP
EA (20 μ L) 及びCOMU (50 mg) を室温に加え、室温で5分間攪

拌した。反応混合物に *trans*-4-アミノ-1-メチルシクロヘキサノール塩酸塩 (20 mg) を室温に加え、室温で 21 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (14 mg) を黄色固体として得た。

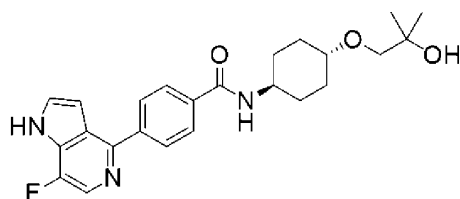
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.38 (br, 1H), 8.26–8.23 (m, 2H), 8.02 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.96 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 6.87–6.86 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.86–3.80 (m, 1H), 1.78–1.75 (m, 2H), 1.61–1.59 (m, 2H), 1.48–1.41 (m, 4H), 1.16 (s, 3H).

ESI-MS: 368.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0247] 実施例 22

4-(7-フルオロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-[*trans*-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)シクロヘキシル]ベンズアミド [22] (以下、化合物 [22] という) の合成

[0248]



[0249] 化合物 [19-2] (21 mg) の DMF (1.0 mL) 溶液に、COMU (35 mg)、DIPEA (18 μL) 及び化合物 [4-5] (20 mg) を室温に加え、室温で 17 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (5.6 mg) を黄色固体として得た。

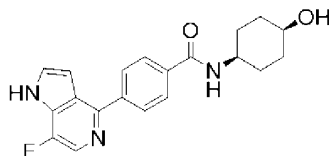
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 12.37 (br, 1H), 8.30–8.27 (m, 2H), 8.02 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 2H), 7.98–7.95 (m, 2H), 7.66 (d, $J=2.7\text{ Hz}$, 1H), 6.88–6.87 (m, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.82–3.72 (m, 1H), 3.19–3.17 (m, 3H), 2.03–1.99 (m, 2H), 1.89–1.86 (m, 2H), 1.42–1.33 (m, 2H), 1.28–1.22 (m, 2H), 1.06 (s, 6H).

ESI-MS: 426.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0250] 実施例 23

4-(7-フルオロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-(cis-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ベンズアミド[23] (以下、化合物[23]という)の合成

[0251]



[0252] 化合物[19-2] (30mg)のDMF (1.0mL)溶液に、DIP EA (48 μL) 及びCOMU (50mg)を室温に加え、室温で5分間攪拌した。反応混合物にcis-4-アミノシクロヘキサノール塩酸塩 (23mg)を室温に加え、室温で20時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (12mg)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 12.35 (br, 1H), 8.30–8.27 (m, 2H), 8.00–7.99 (m, 4H), 7.66–7.65 (m, 1H), 6.88–6.87 (m, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.83–3.78 (m, 2H), 1.80–1.67 (

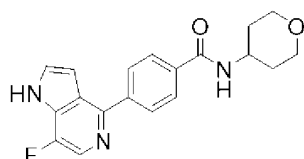
m, 4 H), 1.56–1.47 (m, 4 H).

ESI-MS: 354.4 [M+H]⁺

[0253] 実施例 24

4-(7-フルオロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンズアミド[24] (以下、化合物[24]という)の合成

[0254]



[0255] 化合物[19-2] (30 mg)のDMF (1.0 mL)溶液に、DIP EA (22 μ L)及びCOMU (50 mg)を室温に加え、室温で5分間攪拌した。反応混合物にオキサソ-4-アミン (16 μ L)を室温に加え、室温で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (13 mg)を黄色固体として得た。

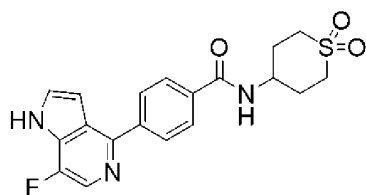
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.37 (br, 1H), 8.41–8.38 (m, 1H), 8.28–8.25 (m, 1H), 8.03–7.95 (m, 4H), 7.65 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.89–6.87 (m, 1H), 4.07–4.02 (m, 1H), 3.89–3.83 (m, 2H), 3.42–3.37 (m, 2H), 1.79–1.74 (m, 2H), 1.63–1.52 (m, 2H).

ESI-MS: 340.3 [M+H]⁺

[0256] 実施例 25

N-(1,1-ジオキソテトラヒドロチオピラン-4-イル)-4-(7-フルオロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド[25] (以下、化合物[25]という)の合成

[0257]

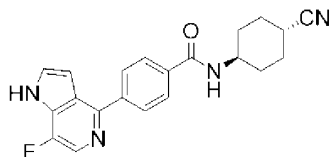


[0258] 化合物[19-2] (20 mg) のDMF (1.0 mL) 溶液に、DIP
EA (15 μ L) 及びCOMU (33 mg) を室温に加え、室温で5分間攪
拌した。反応混合物に1, 1-ジオキソチアン-4-アミン (15 mg) を
室温に加え、室温で17時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウ
ム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾
燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
にて精製することにより表題化合物 (7.6 mg) を白色固体として得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.41 (br, 1H),
8.52 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.31–8.30 (m, 1H),
8.05–7.99 (m, 4H), 7.68–7.67 (m, 1H),
6.89–6.88 (m, 1H), 4.27–4.18 (m, 1H), 3.
32–3.30 (m, 2H), 3.15–3.10 (m, 2H), 2.14
–2.09 (m, 4H).
ESI-MS: 388.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0259] 実施例26

N-(trans-4-シアノシクロヘキシル)-4-(7-フルオロ-1
H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド[26] (以
下、化合物[26]という) の合成

[0260]



[0261] 化合物[19-2] (30 mg) のDMF (1.0 mL) 溶液に、DIP
EA (44 μ L) 及びCOMU (50 mg) を室温に加え、室温で5分間攪
拌した。反応混合物にtrans-4-シアノシクロヘキシルアミン塩酸塩

(21 mg) を室温に加え、室温で19時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物(14.6 mg)を黄色固体として得た。

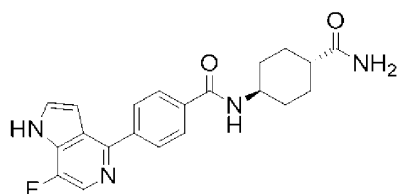
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.38 (br, 1H), 8.37–8.27 (m, 2H), 8.03–7.95 (m, 4H), 7.66 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 3.85–3.78 (m, 1H), 2.70–2.64 (m, 1H), 2.08–2.05 (m, 2H), 1.89–1.86 (m, 2H), 1.65–1.57 (m, 2H), 1.43–1.31 (m, 2H).

ESI-MS: 363.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0262] 実施例27

N-(trans-4-カルバモイルシクロヘキシル)-4-(7-フルオロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド[27] (以下、化合物[27]という)の合成

[0263]



[0264] 化合物[26](10 mg)のtert-ブタノール(0.9 mL)溶液に、カリウムtert-ブトキシド(37 mg)を室温に加え、80℃で18時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物(4.8 mg)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.14–8.13 (m, 1H), 7.98–7.93 (m, 4H), 7.52–7.51 (m, 1H), 6.84 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 3.97–3.88 (m, 1H)

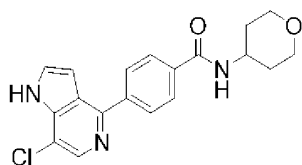
, 2.25–2.21 (m, 1H), 2.12–2.08 (m, 2H), 1.98–1.95 (m, 2H), 1.68–1.60 (m, 2H), 1.50–1.43 (m, 2H).

ESI-MS: 381.5 [M+H]⁺

[0265] 実施例 28

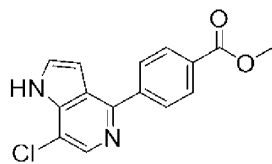
4-(7-クロロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンズアミド [28] (以下、化合物 [28] という) の合成

[0266]



[0267] (1) 4-(7-クロロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)安息香酸メチル [28-1] (以下、化合物 [28-1] という) の合成

[0268]



[0269] 4-ブロモ-7-クロロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン (232 mg) の1, 4-ジオキサン (9.0 mL) / 水 (1.0 mL) 溶液に、4-(メトキシカルボニル)フェニルボロン酸 (198 mg)、炭酸セシウム (424 mg) 及び PdCl₂(dppf) · CH₂Cl₂ (81.7 mg) を室温に加え、アルゴン雰囲気下、100℃で3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (224 mg) を白色固体として得た。

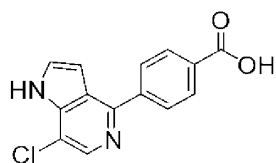
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.28 (br, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.16–8.10 (m, 4H), 7.68 (d, J=3.2 Hz, 1H), 6.93 (d, J=3.2 Hz, 1H), 3.

8.9 (s, 3H).

ESI-MS: 287.3 [M+H]⁺

[0270] (2) 4-(7-クロロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)安息香酸[28-2] (以下、化合物[28-2]という)の合成

[0271]



[0272] 化合物[28-1] (223 mg) のメタノール (7.8 mL) 溶液に、2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (3.9 mL) を室温に加え、60℃で1時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、2 M 塩酸を加えた。生じた固体を濾取し、水で洗浄した後、減圧乾燥することにより表題化合物 (211 mg) を黄白色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.33 (s, 1H), 8.22 (d, J=8.0 Hz, 2H), 8.01 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.63 (d, J=3.2 Hz, 1H), 6.94 (d, J=3.2 Hz, 1H).

ESI-MS: 273.2 [M+H]⁺

[0273] (3) 4-(7-クロロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンズアミド[28]の合成

化合物[28-2] (20 mg) のDMF (3.6 mL) 溶液に、DIP EA (25 μL)、COMU (63 mg) 及びオキサソ-4-アミン (19 μL) を室温に加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (21 mg) を白色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.25 (br, 1H)

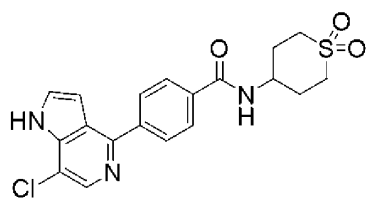
, 8.42 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.06 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 8.00 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 4.08–3.98 (m, 1H), 3.90–3.87 (m, 2H), 3.42–3.36 (m, 2H), 1.79–1.76 (m, 2H), 1.65–1.55 (m, 2H).

ESI-MS: 356.3 $[M+H]^+$

[0274] 実施例 29

4-(7-クロロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-(1,1-ジオキソテトラヒドロチオピラン-4-イル)ベンズアミド [29] (以下、化合物 [29] という) の合成

[0275]



[0276] 化合物 [28-2] (20 mg) の DMF (3.6 mL) 溶液に、DIP EA (25 μ L) 及び COMU (63 mg) を室温に加え、室温で 5 分間攪拌した。反応混合物に 1,1-ジオキソチアン-4-アミン (27 mg) を室温に加え、室温で 4 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (20 mg) を白色固体として得た。

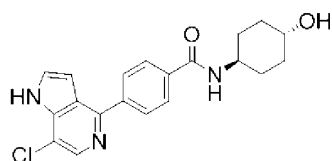
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.27 (br, 1H), 8.55 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.07 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.01 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 4.29–4.20 (m, 1H), 3.32–3.28 (m, 2H), 3.16–3.12 (m, 2H), 2.17–2.06 (m, 4H)

ESI-MS : 404.3 [M+H]⁺

[0277] 実施例30

4-(7-クロロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ベンズアミド[30] (以下、化合物[30]という)の合成

[0278]



[0279] 化合物[28-2] (20 mg) のDMF (3.6 mL) 溶液に、DIP EA (25 μ L) 及びCOMU (63 mg) を室温に加え、室温で5分間撹拌した。反応混合物にtrans-4-アミノシクロヘキサノール (21 mg) を室温に加え、室温で5時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (16 mg) を白色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.24 (br, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.28 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.98 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.65 (d, J=3.2 Hz, 1H), 6.89 (d, J=3.2 Hz, 1H), 4.56 (d, J=4.4 Hz, 1H), 3.79-3.70 (m, 1H), 3.43-3.36 (m, 1H), 1.87-1.82 (m, 4H), 1.44-1.34 (m, 2H), 1.30-1.21 (m, 2H) .

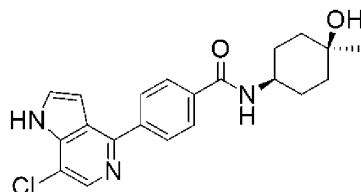
ESI-MS : 370.3 [M+H]⁺

[0280] 実施例31

4-(7-クロロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N

－（*c i s*－４－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシル）ベンズアミド〔
 ３１〕（以下、化合物〔３１〕という）の合成

[0281]



[0282] 化合物〔２８－２〕（２０ｍｇ）のDMF（３．６ｍＬ）溶液に、D I P
 E A（２５μＬ）及びCOMU（６３ｍｇ）を室温に加え、室温で５分間攪
 拌した。反応混合物に*c i s*－４－アミノ－１－メチルシクロヘキサノール
 （２４ｍｇ）を室温に加え、室温で６時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸
 水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナ
 トリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマ
 トグラフィーにて精製することにより表題化合物（１７ｍｇ）を白色固体と
 して得た。

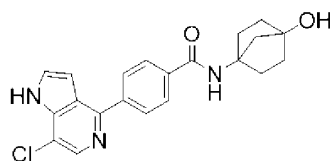
$^1\text{H-NMR}$ （４００MHz，DMSO- d_6 ） δ ：１２．２３（*b r*，１H），
 ， ８．３４（*s*，１H），８．３２（*d*， $J=8.4\text{ Hz}$ ，１H），８．０
 ５－７．９９（*m*，４H），７．６５（*d*， $J=3.2\text{ Hz}$ ，１H），６．
 ９０（*d*， $J=2.8\text{ Hz}$ ，１H），４．０４（*s*，１H），３．７９－３
 ．７０（*m*，１H），１．８０－１．７１（*m*，２H），１．５９－１．５
 ７（*m*，４H），１．４０－１．３２（*m*，２H），１．１２（*s*，３H）

ES I－MS：３８４．４〔M+H〕⁺

[0283] 実施例３２

４－（７－クロロ－１H－ピロロ〔３，２－*c*〕ピリジン－４－イル）－N
 －（４－ヒドロキシピシクロ〔２．２．１〕ヘプタン－１－イル）ベンズア
 ミド〔３２〕（以下、化合物〔３２〕という）の合成

[0284]



[0285] 化合物[28-2] (20 mg) のDMF (3.6 mL) 溶液に、DIP EA (125 μ L) 及びCOMU (63 mg) を室温に加え、室温で5分間撹拌した。反応混合物に4-アミノビスクロ[2.2.1]ヘプタン-1-オール塩酸塩 (30 mg) を室温に加え、室温で30分間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (15 mg) を白色固体として得た。

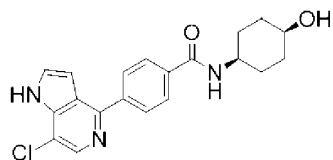
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.23 (br, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.03 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.97 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 2.04–1.97 (m, 2H), 1.92–1.85 (m, 4H), 1.73–1.66 (m, 2H), 1.58–1.52 (m, 2H).

ESI-MS: 382.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0286] 実施例33

4-(7-クロロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-(cis-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ベンズアミド[33] (以下、化合物[33]という) の合成

[0287]



[0288] 化合物[28-2] (20 mg) のDMF (3.6 mL) 溶液に、DIP

E A (125 μ L) 及びCOMU (63 mg) を室温に加え、室温で5分間撹拌した。反応混合物に *c i s* -4-アミノシクロヘキサノール塩酸塩 (28 mg) を室温に加え、室温で30分間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (13 mg) を白色固体として得た。

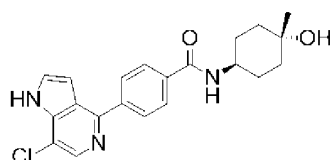
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.23 (br, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.30 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 8.05–7.99 (m, 4H), 7.66–7.65 (m, 1H), 6.90–6.89 (m, 1H), 4.37 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 3.85–3.77 (m, 2H), 1.83–1.67 (m, 4H), 1.57–1.46 (m, 4H).

ESI-MS: 370.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0289] 実施例34

4-(7-クロロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-(*t r a n s*-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)ベンズアミド [34] (以下、化合物 [34] という) の合成

[0290]



[0291] 化合物 [28-2] (20 mg) のDMF (3.6 mL) 溶液に、D I P E A (25 μ L) 及びCOMU (63 mg) を室温に加え、室温で5分間撹拌した。反応混合物に *t r a n s*-4-アミノ-1-メチルシクロヘキサノール塩酸塩 (24 mg) を室温に加え、室温で15分間撹拌した。反応混合物にD I P E A (100 μ L) を室温で追加し、更に室温で15分間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、減圧濃縮した。得られ

た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物（13 mg）を白色固体として得た。

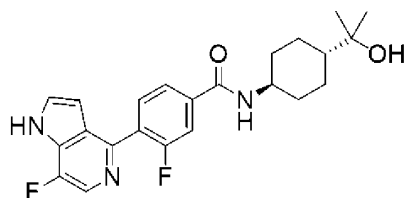
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.24 (br, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.26 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.97 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.86–3.79 (m, 1H), 1.78–1.75 (m, 2H), 1.61–1.41 (m, 6H), 1.16 (s, 3H).

ESI-MS: 384.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0292] 実施例 35

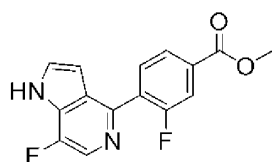
3-フルオロ-4-(7-フルオロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]ベンズアミド [35] (以下、化合物 [35] という) の合成

[0293]



[0294] (1) 3-フルオロ-4-(7-フルオロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)安息香酸メチル [35-1] (以下、化合物 [35-1] という) の合成

[0295]



[0296] 4-ブロモ-7-フルオロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン (227 mg) のメタノール (6.6 mL) / 水 (3.3 mL) 溶液に、2-フルオロ-4-(メトキシカルボニル)フェニルボロン酸 (272 mg)、炭酸

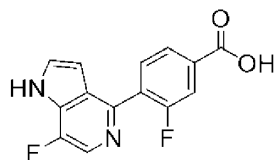
カリウム (190 mg) 及び [1, 3-ビス (2, 6-ジイソプロピルフェニル) -4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イリデン] クロロ [3-フェニルアリル] パラジウム (11) (34.3 mg) を室温に加え、アルゴン雰囲気下、80℃で1時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル/メタノールに懸濁し、固体を濾取することにより表題化合物 (216 mg) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.39 (br, 1H), 8.30 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.93–7.91 (m, 1H), 7.86–7.80 (m, 2H), 7.62 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 6.52–6.49 (m, 1H), 3.91 (s, 3H).

ESI-MS: 289.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0297] (2) 3-フルオロ-4-(7-フルオロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)安息香酸 [35-2] (以下、化合物 [35-2] という) の合成

[0298]



[0299] 化合物 [35-1] (216 mg) のメタノール (7.5 mL) 溶液に、2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (3.8 mL) を室温に加え、60℃で1時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、2 M 塩酸を加えた。生じた固体を濾取し、水で洗浄した後、減圧乾燥することにより表題化合物 (195 mg) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.47 (br, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.92–7.90 (m, 1H), 7.84–7.78 (m, 2H), 7.65 (br, 1H), 6.55 (br, 1H).

ESI-MS: 275.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0300] (3) 3-フルオロ-4-(7-フルオロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピ

リジン-4-イル)-N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]ベンズアミド[35]の合成

化合物[35-2](14mg)のDMF(2.6mL)溶液に、DIP EA(18 μ L)、COMU(44mg)及び2-(trans-4-アミノシクロヘキシル)プロパン-2-オール(20mg)を室温に加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物(7.6mg)を白色固体として得た。

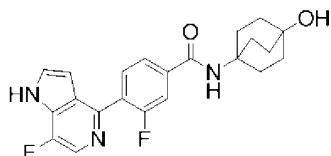
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 12.35 (br, 1H), 8.37 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 8.29 (d, $J=2.0\text{ Hz}$, 1H), 7.83-7.79 (m, 2H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.61 (d, $J=2.8\text{ Hz}$, 1H), 6.49-6.47 (m, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.76-3.67 (m, 1H), 1.92-1.82 (m, 4H), 1.36-1.27 (m, 2H), 1.22-1.04 (m, 9H).

ESI-MS: 414.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0301] 実施例36

3-フルオロ-4-(7-フルオロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-(4-ヒドロキシビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ベンズアミド[36](以下、化合物[36]という)の合成

[0302]



[0303] 化合物[35-2](14mg)のDMF(2.5mL)溶液に、DIP EA(64 μ L)及びCOMU(32mg)を室温に加え、室温で5分間攪拌した。反応混合物に4-アミノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-オール塩酸塩(13mg)を室温に加え、室温で26時間攪拌した。反応混合

物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物（13mg）を白色固体として得た。

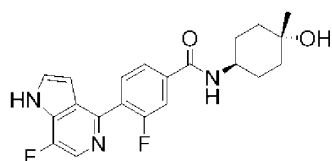
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 12.34 (br, 1H), 8.28 (d, $J=2.4\text{ Hz}$, 1H), 7.80–7.67 (m, 4H), 7.60 (d, $J=3.2\text{ Hz}$, 1H), 6.47–6.45 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 2.06–2.02 (m, 6H), 1.64–1.60 (m, 6H).

ESI-MS: 398.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0304] 実施例37

3-フルオロ-4-(7-フルオロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-(trans-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)ベンズアミド[37]（以下、化合物[37]という）の合成

[0305]



[0306] 化合物[35-2]（14mg）のDMF（2.5mL）溶液に、DIP EA（64 μL ）及びCOMU（32mg）を室温に加え、室温で5分間撹拌した。反応混合物にtrans-4-アミノ-1-メチルシクロヘキサノール塩酸塩（9.7mg）を室温に加え、室温で26時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物（13mg）を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 12.34 (br, 1H), 8.33 (d, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 8.29 (d, $J=2.8\text{ Hz}$, 1H), 7.82–7.78 (m, 2H), 7.75–7.71 (m, 1

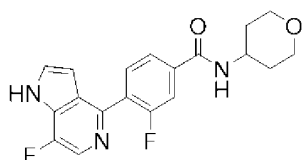
H), 7.61 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 6.49–6.47 (m, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.86–3.79 (m, 1H), 1.79–1.76 (m, 2H), 1.62–1.58 (m, 2H), 1.53–1.41 (m, 4H), 1.16 (s, 3H).

ESI-MS: 386.4 $[M+H]^+$

[0307] 実施例 38

3-フルオロ-4-(7-フルオロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンズアミド [38] (以下、化合物 [38] という) の合成

[0308]



[0309] 化合物 [35-2] (14 mg) の DMF (2.5 mL) 溶液に、DIP EA (64 μ L) 及び COMU (32 mg) を室温に加え、室温で 5 分間攪拌した。反応混合物にオキサソ-4-アミン (7.8 μ L) を室温に加え、室温で 23 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (4.5 mg) を白色固体として得た。

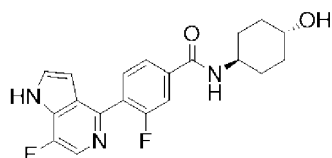
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.35 (br, 1H), 8.50 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.84–7.80 (m, 2H), 7.76–7.72 (m, 1H), 7.61 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 6.51–6.46 (m, 1H), 4.07–3.98 (m, 1H), 3.90–3.87 (m, 2H), 3.42–3.33 (m, 2H), 1.79–1.76 (m, 2H), 1.64–1.54 (m, 2H).

ESI-MS: 358.4 $[M+H]^+$

[0310] 実施例 39

3-フルオロ-4-(7-フルオロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ベンズアミド[39] (以下、化合物[39]という)の合成

[0311]



[0312] 化合物[35-2] (14 mg) のDMF (2.5 mL) 溶液に、DIP EA (64 μ L) 及びCOMU (32 mg) を室温に加え、室温で5分間攪拌した。反応混合物にtrans-4-アミノシクロヘキサノール (8.6 mg) を室温に加え、室温で23時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (6.0 mg) を白色固体として得た。

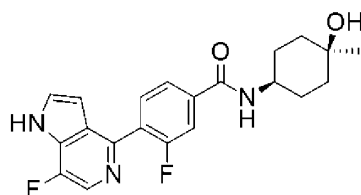
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.37 (br, 1H), 8.37 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.82–7.78 (m, 2H), 7.75–7.71 (m, 1H), 7.61 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 6.49–6.47 (m, 1H), 4.58 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 3.79–3.69 (m, 1H), 3.44–3.33 (m, 1H), 1.88–1.82 (m, 4H), 1.44–1.33 (m, 2H), 1.29–1.20 (m, 2H).

ESI-MS: 372.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0313] 実施例40

3-フルオロ-4-(7-フルオロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-(cis-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)ベンズアミド[40] (以下、化合物[40]という)の合成

[0314]



[0315] 化合物 [35-2] (14 mg) の DMF (2.5 mL) 溶液に、DIP
EA (64 μ L) 及び COMU (32 mg) を室温に加え、室温で5分間攪
拌した。反応混合物に *cis*-4-アミノ-1-メチルシクロヘキサノール
(9.7 mg) を室温に加え、室温で25時間攪拌した。反応混合物に飽和
炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫
酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムク
ロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (6.0 mg) を白色
固体として得た。

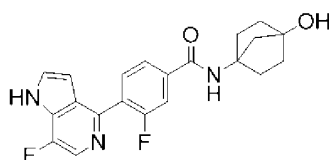
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.35 (br, 1H),
8.41 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J=2.0$ Hz,
1H), 7.84–7.81 (m, 2H), 7.73–7.70 (m, 1H),
7.61 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 6.49–6.47 (m,
1H), 4.06 (s, 1H), 3.78–3.69 (m, 1H), 1.80–1.71 (m, 2H),
1.59–1.56 (m, 4H), 1.39–1.32 (m, 2H), 1.12 (s, 3H).

ESI-MS: 386.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0316] 実施例 41

3-フルオロ-4-(7-フルオロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン
-4-イル)-N-(4-ヒドロキシビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1
-イル)ベンズアミド [41] (以下、化合物 [41] という) の合成

[0317]



[0318] 化合物 [35-2] (14 mg) の DMF (2.5 mL) 溶液に、DIP

E A (64 μ L) 及び COMU (32 mg) を室温で加え、室温で5分間攪拌した。反応混合物に4-アミノピシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-オール塩酸塩(12 mg) を室温で加え、室温で25時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物(6.5 mg) を白色固体として得た。

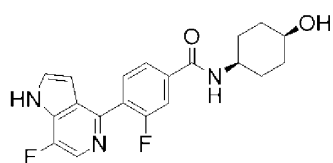
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.35 (br, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.28 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.81–7.78 (m, 2H), 7.72–7.69 (m, 1H), 7.61 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 6.48–6.46 (m, 1H), 4.93 (s, 1H), 2.02–1.96 (m, 2H), 1.92–1.84 (m, 4H), 1.73–1.66 (m, 2H), 1.58–1.52 (m, 2H).

ESI-MS: 384.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0319] 実施例42

3-フルオロ-4-(7-フルオロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-(cis-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ベンズアミド[42] (以下、化合物[42]という)の合成

[0320]



[0321] 化合物[35-2] (14 mg) のDMF (2.5 mL) 溶液に、DIP E A (64 μ L) 及びCOMU (32 mg) を室温で加え、室温で5分間攪拌した。反応混合物にcis-4-アミノシクロヘキサノール塩酸塩(11 mg) を室温で加え、室温で28時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグ

ラフィーにて精製することにより表題化合物 (4.5 mg) を白色固体として得た。

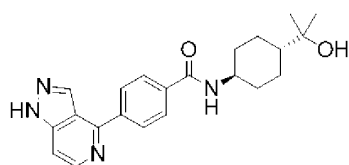
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.35 (br, 1H), 8.40 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.84–7.82 (m, 2H), 7.74–7.70 (m, 1H), 7.61 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 6.50–6.47 (m, 1H), 4.39 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 3.85–3.75 (m, 2H), 1.83–1.67 (m, 4H), 1.58–1.46 (m, 4H).

ESI-MS: 372.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0322] 実施例43

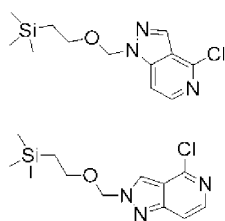
N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]-4-(1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド [43] (以下、化合物 [43] という) の合成

[0323]



[0324] (1) 4-クロロ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン [43-1-a] (以下、化合物 [43-1-a] という) 及び4-クロロ-2-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン [43-1-b] (以下、化合物 [43-1-b] という) の合成

[0325]



[0326] 4-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン (50 mg) のTH

F (1.0 mL) 溶液に、60%水素化ナトリウム (16 mg) 及び2-(トリメチルシリル) エトキシメチルクロリド (63 μ L) を室温に加え、室温で45分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 [43-1-a] 及び [43-1-b] を1:1の混合物 (50 mg) として得た。

化合物 [43-1-a]

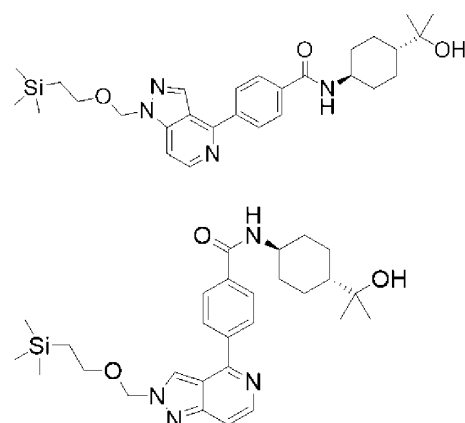
ESI-MS: 284.3 [M+H]⁺

化合物 [43-1-b]

ESI-MS: 284.3 [M+H]⁺

[0327] (2) N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル) シクロヘキシル]-4-(1-{[2-(トリメチルシリル) エトキシ] メチル}-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-イル) ベンズアミド [43-2-a] (以下、化合物 [43-2-a] という) 及びN-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル) シクロヘキシル]-4-(2-{[2-(トリメチルシリル) エトキシ] メチル}-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-イル) ベンズアミド [43-2-b] (以下、化合物 [43-2-b] という) の合成

[0328]



[0329] 化合物 [43-1-a] 及び [43-1-b] の1:1の混合物 (50 mg) のエタノール (0.9 mL) / 水 (0.9 mL) 溶液に、化合物 [13

ー 1] (46 mg)、炭酸カリウム (32 mg) 及び [1, 3-ビス (2, 6-ジイソプロピルフェニル) イミダゾール-2-イリデン] クロロ [3-フェニルアリル] パラジウム (11) (5.7 mg) を室温に加え、アルゴン雰囲気下、80℃で17時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 [43-2-a] 及び [43-2-b] を1:1の混合物 (51 mg) として得た。

化合物 [43-2-a]

ESI-MS: 509.5 [M+H]⁺

化合物 [43-2-b]

ESI-MS: 509.5 [M+H]⁺

[0330] (3) N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル) シクロヘキシル]-4-(1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-4-イル) ベンズアミド [43] の合成

化合物 [43-2-a] 及び [43-2-b] の1:1の混合物 (51 mg) に、1MテトラブチルアンモニウムフルオリドのTHF溶液 (1.0 mL) を室温に加え、60℃で21時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (22.1 mg) を白色固体として得た。

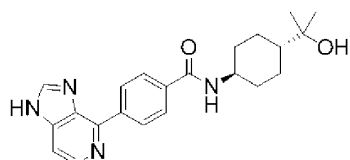
¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.41-8.39 (m, 2H), 8.10-8.05 (m, 2H), 8.03-7.99 (m, 2H), 7.56 (d, J=5.9 Hz, 1H), 3.90-3.81 (m, 1H), 2.11-2.07 (m, 2H), 1.98-1.95 (m, 2H), 1.45-1.17 (m, 11H).

ESI-MS: 379.5 [M+H]⁺

[0331] 実施例 44

N-〔trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル〕-4-(1H-イミダゾ〔4,5-c〕ピリジン-4-イル)ベンズアミド〔44〕(以下、化合物〔44〕という)の合成

[0332]



[0333] 実施例43に準じた方法で、4-クロロ-1H-ピラゾロ〔4,3-c〕ピリジンの代わりに4-クロロ-1H-イミダゾ〔4,5-c〕ピリジンを用いることにより、表題化合物を合成した。

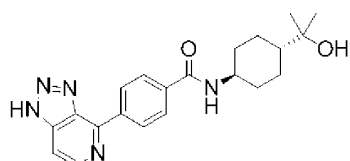
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 8.44–8.40 (m, 2H), 8.33–8.27 (m, 2H), 8.00–7.99 (m, 2H), 7.65–7.64 (m, 1H), 3.90–3.84 (m, 1H), 2.11–2.08 (m, 2H), 1.98–1.95 (m, 2H), 1.48–1.20 (m, 11H).

ESI-MS: 379.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0334] 実施例45

4-(1H-〔1,2,3〕トリアゾロ〔4,5-c〕ピリジン-4-イル)-N-〔trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル〕ベンズアミド〔45〕(以下、化合物〔45〕という)の合成

[0335]



[0336] 実施例43に準じた方法で、4-クロロ-1H-ピラゾロ〔4,3-c〕ピリジンの代わりに4-クロロ-3H-〔1,2,3〕トリアゾロ〔4,5-c〕ピリジン塩酸塩を用いることにより、表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.85–8.80 (m, 2H), 8.60 (d, $J=5.9\text{ Hz}$, 1H), 8.33 (d, $J=8.$

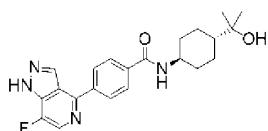
2 H z, 1 H), 8.04 (d, J = 8.2 H z, 2 H), 7.83 (d, J = 5.5 H z, 1 H), 4.03 (s, 1 H), 3.76–3.72 (m, 1 H), 1.95–1.83 (m, 4 H), 1.38–1.05 (m, 1 H).

ESI-MS: 380.5 [M+H]⁺

[0337] 実施例 46

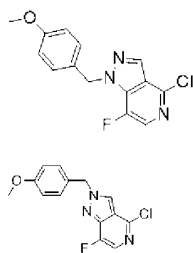
4-(7-フルオロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-イル)-N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]ベンズアミド[46] (以下、化合物[46]という)の合成

[0338]



[0339] (1) 4-クロロ-7-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン[46-1-a] (以下、化合物[46-1-a]という)及び4-クロロ-7-フルオロ-2-(4-メトキシベンジル)-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン[46-1-b] (以下、化合物[46-1-b]という)の合成

[0340]



[0341] 4-クロロ-7-フルオロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン (30 mg) のDMF (1.8 mL) 溶液に、4-メトキシベンジルクロリド (29 μ L) 及び炭酸セシウム (86 mg) を室温に加え、室温で4.5時間攪拌した。反応混合物に4-メトキシベンジルクロリド (7.2 μ L) 及び炭酸セシウム (29 mg) を室温で追加し、更に室温で30分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウ

ムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィにて精製することにより表題化合物〔46-1-a〕（20.7mg）及び表題化合物〔46-1-b〕（29.1mg）をいずれも白色固体として得た。

化合物〔46-1-a〕

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.14 (d, $J=2.0\text{ Hz}$, 1H), 8.01 (d, $J=3.2\text{ Hz}$, 1H), 7.28–7.27 (m, 2H), 6.85 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 2H), 5.61 (s, 2H), 3.77 (s, 3H).

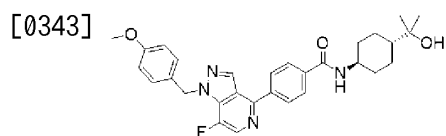
ESI-MS: 292.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

化合物〔46-1-b〕

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.00 (d, $J=2.4\text{ Hz}$, 1H), 7.90 (d, $J=2.8\text{ Hz}$, 1H), 7.34 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 2H), 6.95 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H), 5.57 (s, 2H), 3.83 (s, 3H).

ESI-MS: 292.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0342] (2)-4-[7-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ〔4,3-c〕ピリジン-4-イル]-N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]ベンズアミド〔46-2〕（以下、化合物〔46-2〕という）の合成



[0344] 化合物〔46-1-a〕（13.5mg）のエタノール（0.30mL）／水（0.15mL）溶液に、化合物〔13-1〕（26.7mg）、炭酸カリウム（25mg）及び〔1,3-ビス（2,6-ジイソプロピルフェニル）-4,5-ジヒドロイミダゾール-2-イリデン〕クロロ〔3-フェニルアリル〕パラジウム（II）（2.9mg）を室温に加え、アルゴン雰囲気

気下、80℃で45分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮することにより、表題化合物〔46-2〕(26.5mg)を粗生成物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.33 (d, $J=3.2\text{ Hz}$, 1H), 8.26 (d, $J=2.0\text{ Hz}$, 1H), 7.99 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 2H), 7.92 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 2H), 7.31 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 2H), 6.86 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 2H), 5.67 (s, 2H), 4.00–3.92 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.22–2.20 (m, 2H), 2.05–1.93 (m, 2H), 1.40–1.20 (m, 11H).

ESI-MS: 517.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0345] (3) 4-(7-フルオロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-イル)-N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]ベンズアミド〔46〕の合成

化合物〔46-2〕(8.0mg)のアセトニトリル(0.45mL)/水(0.15mL)溶液に、硝酸アンモニウムセリウム(IV)(42mg)を室温に加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物(1.0mg)を白色固体として得た。

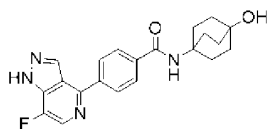
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 8.49 (d, $J=3.2\text{ Hz}$, 1H), 8.33–8.32 (m, 1H), 8.06 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H), 8.00 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 2H), 3.90–3.81 (m, 1H), 2.10–2.07 (m, 2H), 1.97–1.94 (m, 2H), 1.44–1.17 (m, 11H).

ESI-MS: 397.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0346] 実施例47

4-(7-フルオロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-イル)-N-(4-ヒドロキシビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ベンズアミド[47] (以下、化合物[47]という)の合成

[0347]



[0348] 実施例46に準じた方法で、工程(2)の化合物[13-1]の代わりに化合物[16-1]を用いることにより、表題化合物を合成した。

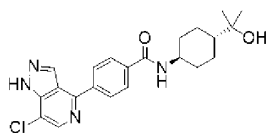
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 8.62 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 8.44-8.43 (m, 1H), 8.09 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.93 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 2.07-2.00 (m, 6H), 1.64-1.60 (m, 6H).

ESI-MS: 381.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0349] 実施例48

4-(7-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-イル)-N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]ベンズアミド[48] (以下、化合物[48]という)の合成

[0350]



[0351] (1) 7-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン[48-1] (以下、化合物[48-1]という)の合成

[0352]



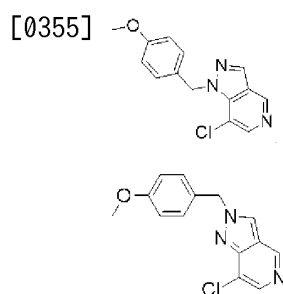
[0353] 4,5-ジクロロピリジン-3-カルボアルデヒド(540mg)のエタノール(4.0mL)溶液に、ヒドラジン-水和物(596 μ L)を室温に加え、80℃で18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、生じた固体を濾

取し、水で洗浄した後、減圧乾燥することにより表題化合物 (351 mg) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.55 (br, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.28 (s, 1H).

ESI-MS: 154.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0354] (2) 7-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン[48-2-a] (以下、化合物[48-2-a]という) 及び7-クロロ-2-(4-メトキシベンジル)-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン[48-2-b] (以下、化合物[48-2-b]という) の合成



[0356] 化合物[48-1] (350 mg) のDMF (11 mL) 溶液に、4-メトキシベンジルクロリド (373 μL) 及び炭酸セシウム (1.49 g) を室温に加え、室温で29時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物[48-2-a] (259 mg) を白色固体として、表題化合物[48-2-b] (301 mg) を無色油状物として、それぞれ得た。

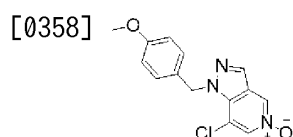
化合物[48-2-a]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.96 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.21 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H), 6.84 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H), 5.88 (s, 2H), 3.77 (s, 3H).

化合物[48-2-b]

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.97 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.33 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 2H), 6.94 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 2H), 5.61 (s, 2H), 3.82 (s, 3H).

[0357] (3) 7-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン=5-オキシド[48-3] (以下、化合物[48-3]という)の合成

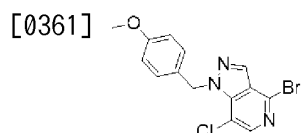


[0359] 化合物[48-2-a] (263mg)のクロロホルム(4.8mL)溶液に、m-クロロ過安息香酸(249mg)を室温に加え、室温で20時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物(233mg)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.59 (d, $J=1.2\text{ Hz}$, 1H), 8.18 (d, $J=1.2\text{ Hz}$, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.19 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 2H), 6.85 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 2H), 5.82 (s, 2H), 3.78 (s, 3H).

ESI-MS: 290.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

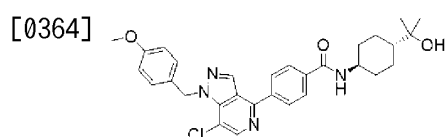
[0360] (4) 4-ブromo-7-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン[48-4] (以下、化合物[48-4]という)の合成



[0362] 化合物 [48-3] (171 mg) のアセトニトリル (11.8 mL) 溶液に、臭化ホスホリル (678 mg) を室温に加え、70℃で1.5時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (152 mg) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.13 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.20 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 5.85 (s, 2H), 3.77 (s, 3H).
ESI-MS: 352.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0363] (5) 4-[7-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-イル]-N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]ベンズアミド [48-5] (以下、化合物 [48-5] という) の合成



[0365] 化合物 [48-4] (102 mg) の1,4-ジオキサン (5.2 mL) / 水 (0.6 mL) 溶液に、化合物 [13-1] (123 mg)、炭酸セシウム (113 mg) 及び $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (11.8 mg) を室温に加え、アルゴン雰囲気下、100℃で19時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (89.6 mg) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.45 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.02 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.93 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.26-7.23 (m, 2H), 6.87-6.84 (m, 2H), 5.99 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.93 (

s, 2 H), 3.98–3.95 (m, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 2.26–2.18 (m, 2 H), 1.95–1.91 (m, 2 H), 1.29–1.21 (m, 11 H).

ESI-MS: 533.3 [M+H]⁺

[0366] (6) 4-(7-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-イル)-N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]ベンズアミド[48]の合成

化合物[48-5](42 mg)のアセトニトリル(1.3 mL)/水(0.3 mL)溶液に、硝酸アンモニウムセリウム(IV)(218 mg)を室温に加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物(17 mg)を白色固体として得た

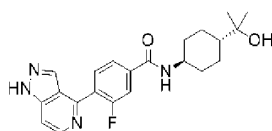
¹H-NMR(400 MHz, CD₃OD) δ: 8.51 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.10 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 8.01 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 3.90–3.82 (m, 1 H), 2.10–2.07 (m, 2 H), 1.97–1.94 (m, 2 H), 1.46–1.17 (m, 11 H).

ESI-MS: 413.2 [M+H]⁺

[0367] 実施例49

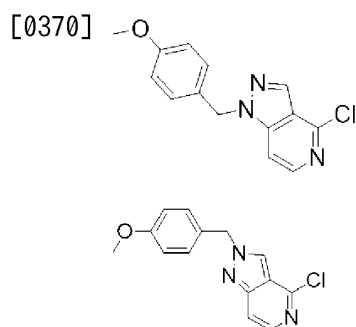
3-フルオロ-N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]-4-(1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド[49](以下、化合物[49]という)の合成

[0368]



[0369] (1) 4-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4,

3-c] ピリジン [49-1-a] (以下、化合物 [49-1-a] という)
) 及び 4-クロロ-2-(4-メトキシベンジル)-2H-ピラゾロ [4,
 3-c] ピリジン [49-1-b] (以下、化合物 [49-1-b] という)
) の合成



[0371] 4-クロロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン (77 mg) のDMF (2.5 mL) 溶液に、4-メトキシベンジルクロリド (82 μ L) 及び炭酸セシウム (325 mg) を室温に加え、室温で29時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 [49-1-a] (93 mg) 及び表題化合物 [49-1-b] (50 mg) をいずれも白色固体として得た。

化合物 [49-1-a]

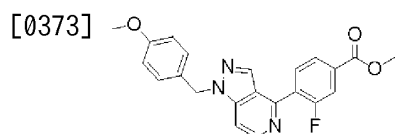
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.17 (s, 1H), 8.12 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.18–7.15 (m, 3H), 6.85 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 5.52 (s, 2H), 3.78 (s, 3H).

化合物 [49-1-b]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.04 (s, 1H), 8.02 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 5.54 (s, 2H), 3.82 (s, 3H).

[0372] (2) 3-フルオロ-4-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾ

ロ [4, 3-c] ピリジン-4-イル] 安息香酸メチル [49-2] (以下、化合物 [49-2] という) の合成

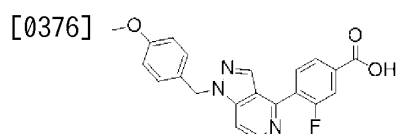


[0374] 化合物 [49-1-a] (90 mg) の 1, 4-ジオキサン (2.9 mL) / 水 (0.4 mL) 溶液に、2-フルオロ-4-(メトキシカルボニル)フェニルボロン酸 (72 mg)、炭酸セシウム (129 mg) 及び $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (14 mg) を室温に加え、アルゴン雰囲気下、100℃で1.5時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (108 mg) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.51 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.94–7.87 (m, 2H), 7.29 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 5.57 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.78 (s, 3H).

ESI-MS: 392.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0375] (3) 3-フルオロ-4-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-4-イル] 安息香酸 [49-3] (以下、化合物 [49-3] という) の合成



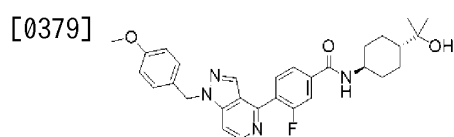
[0377] 化合物 [49-2] (108 mg) のメタノール (2.8 mL) / THF (1.4 mL) 溶液に、2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1.4 mL) を室温

で加え、室温で24時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、2 M塩酸を加えた。生じた固体を濾取し、水で洗浄した後、減圧乾燥することにより表題化合物(102 mg)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.44 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J=8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.95–7.93 (m, 1H), 7.85 (dd, $J=7.6, 7.2$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 5.64 (s, 2H), 3.75 (s, 3H).

ESI-MS: 378.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0378] (4) 3-フルオロ-N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]-4-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-イル]ベンズアミド[49-4] (以下、化合物[49-4]という)の合成



[0380] 化合物[49-3] (38 mg)のDMF (1.0 mL)溶液に、DIP EA (19 μL)及びCOMU (47 mg)を室温に加え、室温で5分間攪拌した。反応混合物に2-(trans-4-アミノシクロヘキシル)プロパン-2-オール (24 mg)を室温に加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物(41 mg)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.50 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.87–7.82 (m, 4H), 7.26 (d,

$J = 8.8 \text{ Hz}$, 2 H), 6.88 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 2 H), 5.64 (s, 2 H), 4.04 (s, 1 H), $3.77 - 3.67$ (m, 4 H), $1.92 - 1.89$ (m, 2 H), $1.85 - 1.82$ (m, 2 H), $1.36 - 1.04$ (m, 11 H).

ESI-MS: $517.3 [\text{M} + \text{H}]^+$

[0381] (5) 3-フルオロ-N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]-4-(1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド[49]の合成

化合物[49-4](39 mg)のアセトニトリル(1.2 mL)/水(0.3 mL)溶液に、硝酸アンモニウムセリウム(IV)(205 mg)を室温に加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物(15 mg)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.45 (d, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 1 H), 8.15 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1 H), 7.83-7.78 (m, 3 H), 7.62 (d, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 1 H), 3.89-3.82 (m, 1 H), 2.09-2.07 (m, 2 H), 1.97-1.95 (m, 2 H), 1.46-1.15 (m, 11 H).

ESI-MS: $397.2 [\text{M} + \text{H}]^+$

[0382] 実施例50

実施例化合物のH-PGDS阻害活性測定を、国際公開第WO2007/041634号に記載の方法に準拠して実施した。

大腸菌で発現させた組換えヒトH-PGDS(最終濃度 1.0 nM)を 20 mM のTris-HCl(pH8.0)、 2 mM の塩化マグネシウム、 2 mM の還元型グルタチオン、 0.5 mg/mL の γ -グロブリンを含むアッセイバッファーに混合し、PCR8連チューブ(BMバイオ社製)に 150

μL 分注した。DMSOに溶解した種々濃度の試験化合物（実施例化合物）を16.5 μL 添加し、氷上で15分間プレインキュベーションした。

[0383] 別のPCR 8連チューブにプロスタグランジン H_2 （最終濃度25 μM ）（ケイマンケミカル社製）を分注し、真空濃縮器（サーモフィッシャーサイエンティフィック社製）で溶媒を乾固させた。乾固させたプロスタグランジン H_2 に、前記プレインキュベーション後のH-PGDSと試験化合物を含むアッセイバッファーを50 μL 添加し、氷上で1分間反応させた。この反応液40 μL を、反応停止液（最終濃度4 mg/mLの塩化鉄を含む50 mMのクエン酸水溶液）40 μL へ添加して反応を停止させた。次に除たんぱく処理を行い、マイクロプレート96角型deep well（湘南丸八エステック社製）に添加してLC-MS/MSにより反応液中のプロスタグランジン D_2 濃度を測定した。測定装置としてウォーターズ（Waters）社製ACQUITY（登録商標）TQDを用いた。

[0384] 各PCR 8連チューブの試験化合物非添加群（DMSO添加群）のプロスタグランジン D_2 産生量から、非特異的なプロスタグランジン D_2 産生である酵素非添加群におけるプロスタグランジン D_2 産生量を差し引いた値を100%として、試験化合物添加群におけるプロスタグランジン D_2 産生活性（%）を算出した。算出した活性値から、プロスタグランジン D_2 産生を50%阻害する試験化合物濃度（ IC_{50} ）を求めた。結果を以下の表1に示す。

[0385] 表1

[表2-1]

試験化合物の 実施例番号	H-PGDS阻害活性 (IC ₅₀ , nM)
実施例1	0.99
実施例2	1.3
実施例3	1.9
実施例4	1.5
実施例5	1.0
実施例6	1.1
実施例7	1.3
実施例8	0.75
実施例9	1.2
実施例10	1.0
実施例11	3.9
実施例12	0.88
実施例13	1.4
実施例14	1.2
実施例15	3.4
実施例16	0.99
実施例17	0.69
実施例18	2.8
実施例19	1.4
実施例20	0.94
実施例21	1.7
実施例22	2.1
実施例23	0.79
実施例24	0.86
実施例25	0.70
実施例26	1.3
実施例27	2.3
実施例28	1.7
実施例29	0.85
実施例30	0.68
実施例31	1.0
実施例32	0.91

[表2-2]

試験化合物の 実施例番号	H-PGDS阻害活性 (IC ₅₀ , nM)
実施例33	0.77
実施例34	0.86
実施例35	1.2
実施例36	0.71
実施例37	0.95
実施例38	0.85
実施例39	0.65
実施例40	1.1
実施例41	0.89
実施例42	0.92
実施例43	2.4
実施例44	4.0
実施例45	24

[表2-3]

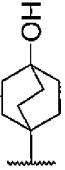
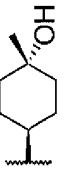
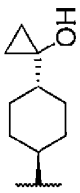
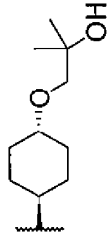
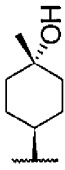
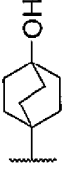
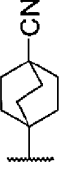
試験化合物の 実施例番号	H-PGDS阻害活性 (IC ₅₀ , nM)
実施例46	5.3
実施例47	14
実施例48	5.9
実施例49	0.78

[0386] この試験結果は、本発明化合物がH-PGDS阻害活性を奏することを示している。

[0387] 以下に実施例1～49の化合物と、式(1)との対応関係を示す。

[0388]

[表3-1]

	-X=	=Y-	R ¹	R ²	R ³	Z
実施例 1	-CH=	=CH-	メチル基	水素原子	水素原子	
実施例 2	-CH=	=CH-	メチル基	水素原子	水素原子	
実施例 3	-CH=	=CH-	メチル基	水素原子	水素原子	
実施例 4	-CH=	=CH-	メチル基	水素原子	水素原子	
実施例 5	-CH=	=CH-	水素原子	水素原子	フッ素原子	
実施例 6	-CH=	=CH-	水素原子	水素原子	フッ素原子	
実施例 7	-CH=	=CH-	水素原子	水素原子	フッ素原子	

[0389] [表3-2]

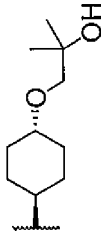
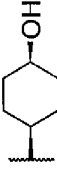
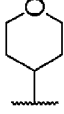
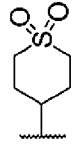
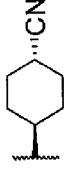
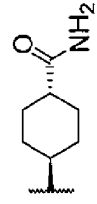
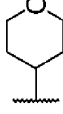
	-X=	=Y-	R ¹	R ²	R ³	Z
実施例 8	-CH=	=CH-	水素原子	水素原子	フッ素原子	
実施例 9	-CH=	=CH-	水素原子	水素原子	フッ素原子	
実施例 10	-CH=	=CH-	水素原子	水素原子	フッ素原子	
実施例 11	-CH=	=CH-	水素原子	水素原子	フッ素原子	
実施例 12	-CH=	=CH-	水素原子	水素原子	フッ素原子	
実施例 13	-CH=	=CH-	フッ素原子	水素原子	水素原子	
実施例 14	-CH=	=CH-	塩素原子	水素原子	水素原子	

[0390]

[表3-3]

	-X=	=Y-	R ¹	R ²	R ³	Z
実施例 15	-CH=	=CH-	シアノ基	水素原子	水素原子	
実施例 16	-CH=	=CH-	フッ素原子	水素原子	水素原子	
実施例 17	-CH=	=CH-	塩素原子	水素原子	水素原子	
実施例 18	-CH=	=CH-	ジフルオロメ チル基	水素原子	水素原子	
実施例 19	-CH=	=CH-	フッ素原子	水素原子	水素原子	
実施例 20	-CH=	=CH-	フッ素原子	水素原子	水素原子	
実施例 21	-CH=	=CH-	フッ素原子	水素原子	水素原子	

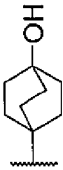
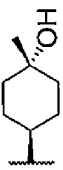
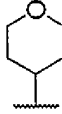
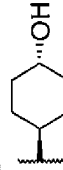
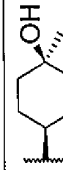
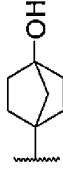
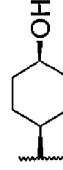
[0391] [表3-4]

	-X=	=Y-	R ¹	R ²	R ³	Z
実施例 2 2	-CH=	=CH-	フッ素原子	水素原子	水素原子	
実施例 2 3	-CH=	=CH-	フッ素原子	水素原子	水素原子	
実施例 2 4	-CH=	=CH-	フッ素原子	水素原子	水素原子	
実施例 2 5	-CH=	=CH-	フッ素原子	水素原子	水素原子	
実施例 2 6	-CH=	=CH-	フッ素原子	水素原子	水素原子	
実施例 2 7	-CH=	=CH-	フッ素原子	水素原子	水素原子	
実施例 2 8	-CH=	=CH-	塩素原子	水素原子	水素原子	

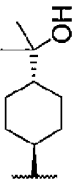
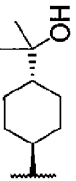
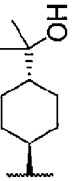
[0392] [表3-5]

	-X=	=Y-	R ¹	R ²	R ³	Z
実施例 29	-CH=	=CH-	塩素原子	水素原子	水素原子	
実施例 30	-CH=	=CH-	塩素原子	水素原子	水素原子	
実施例 31	-CH=	=CH-	塩素原子	水素原子	水素原子	
実施例 32	-CH=	=CH-	塩素原子	水素原子	水素原子	
実施例 33	-CH=	=CH-	塩素原子	水素原子	水素原子	
実施例 34	-CH=	=CH-	塩素原子	水素原子	水素原子	
実施例 35	-CH=	=CH-	フッ素原子	水素原子	フッ素原子	

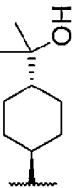
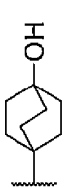
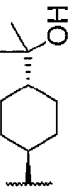
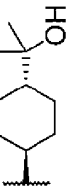
[0393] [表3-6]

	-X=	=Y-	R ¹	R ²	R ³	Z
実施例 36	-CH=	=CH-	フッ素原子	水素原子	フッ素原子	
実施例 37	-CH=	=CH-	フッ素原子	水素原子	フッ素原子	
実施例 38	-CH=	=CH-	フッ素原子	水素原子	フッ素原子	
実施例 39	-CH=	=CH-	フッ素原子	水素原子	フッ素原子	
実施例 40	-CH=	=CH-	フッ素原子	水素原子	フッ素原子	
実施例 41	-CH=	=CH-	フッ素原子	水素原子	フッ素原子	
実施例 42	-CH=	=CH-	フッ素原子	水素原子	フッ素原子	

[0394] [表3-7]

	$-X=$	$=Y-$	R^1	R^2	R^3	Z
実施例 4 3	$-N=$	$=CH-$	水素原子	水素原子	水素原子	
実施例 4 4	$-CH=$	$=N-$	水素原子	水素原子	水素原子	
実施例 4 5	$-N=$	$=N-$	水素原子	水素原子	水素原子	

[0395] [表3-8]

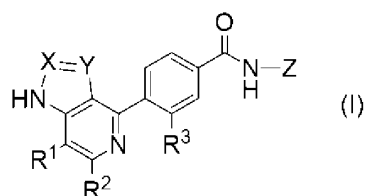
	-X=	=Y-	R ¹	R ²	R ³	Z
実施例 4 6	-N=	=CH-	フッ素原子	水素原子	水素原子	
実施例 4 7	-N=	=CH-	フッ素原子	水素原子	水素原子	
実施例 4 8	-N=	=CH-	塩素原子	水素原子	水素原子	
実施例 4 9	-N=	=CH-	水素原子	水素原子	フッ素原子	

産業上の利用可能性

[0396] 本発明化合物はH-P G D S阻害活性を有するので、H-P G D Sが関与する疾患の治療薬又は予防薬として利用できる。

請求の範囲

[請求項1] 式 (I) :



[式中、

-X=は、-CH=又は-N=を表し；

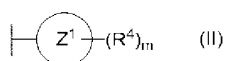
=Y-は、=CH-又は=N-を表し；

R¹及びR²は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、スルファニル基、アミノ基、カルバモイル基、スルファモイル基、カルボキシ基、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、ハロC₁₋₆アルキル基、ヒドロキシC₁₋₆アルキル基、ヒドロキシハロC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、ハロC₁₋₆アルコキシ基、ヒドロキシC₁₋₆アルコキシ基、(C₁₋₆アルコキシ)C₁₋₆アルキル基、(ハロC₁₋₆アルコキシ)C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルキルチオ基、モノC₁₋₆アルキルアミノ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基、モノ(ハロC₁₋₆アルキル)アミノ基又はC₃₋₆シクロアルキル基を表し；

R³は、水素原子又はハロゲン原子を表し；

Zは、

式 (II) :



(式中、

波線は、窒素原子への結合点を表し；

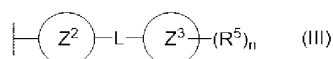
環Z¹は、C₆₋₁₀アリール基、C₃₋₁₀シクロアルキル基、5-10員ヘテロアリール基又は4-10員ヘテロシクリル基を表し；

mは、0、1又は2を表し；

R⁴は、複数ある場合はそれぞれ独立して、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、スルファニル基、アミノ基、カルバモイル基、スルファモイル基、カルボキシ基、ホルミル基、アジド基、ヒドラジニル基、ニトロ基、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、ハロC₁₋₆アルキル基、ヒドロキシC₁₋₆アルキル基、ヒドロキシハロC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、ハロC₁₋₆アルコキシ基、ヒドロキシC₁₋₆アルコキシ基、(C₁₋₆アルコキシ)C₁₋₆アルキル基、(ハロC₁₋₆アルコキシ)C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルキルチオ基、モノC₁₋₆アルキルアミノ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基、モノ(ハロC₁₋₆アルキル)アミノ基、C₂₋₇アルカノイル基、ハロC₂₋₇アルカノイル基、ヒドロキシC₂₋₇アルカノイル基、C₂₋₇アルコキシカルボニル基、モノC₁₋₆アルキルカルバモイル基、ジC₁₋₆アルキルカルバモイル基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、C₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基、ハロC₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基、モノC₁₋₆アルキルスルファモイル基、ジC₁₋₆アルキルスルファモイル基、モノC₂₋₇アルカノイルアミノ基、(C₂₋₇アルカノイル)C₁₋₆アルキルアミノ基、ジC₂₋₇アルカノイルアミノ基、モノC₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基、モノC₂₋₇アルコキシカルボニルアミノ基又はオキソ基を表す)

又は、

式 (I I I) :



(式中、

波線は、窒素原子への結合点を表し；

環Z²は、C₆₋₁₀アリール基、C₃₋₁₀シクロアルキル基、5-10員ヘテロアリール基又は4-10員ヘテロシクリル基を表し；

Lは、単結合、C₁₋₆アルカンジイル基、ヒドロキシC₁₋₆アルカンジイル基、カルボニル基又はスルホニル基を表し；

環Z³は、C₆₋₁₀アリール基、C₃₋₁₀シクロアルキル基、5-10員ヘ

テロアリール基又は4-10員ヘテロシクリル基を表し；

nは、0、1又は2を表し；

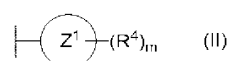
R⁵は、複数ある場合はそれぞれ独立して、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、スルファニル基、アミノ基、カルバモイル基、スルファモイル基、カルボキシ基、ホルミル基、アジド基、ヒドラジニル基、ニトロ基、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、ハロC₁₋₆アルキル基、ヒドロキシC₁₋₆アルキル基、ヒドロキシハロC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、ハロC₁₋₆アルコキシ基、ヒドロキシC₁₋₆アルコキシ基、(C₁₋₆アルコキシ)C₁₋₆アルキル基、(ハロC₁₋₆アルコキシ)C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルキルチオ基、モノC₁₋₆アルキルアミノ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基、モノ(ハロC₁₋₆アルキル)アミノ基、C₂₋₇アルカノイル基、ハロC₂₋₇アルカノイル基、ヒドロキシC₂₋₇アルカノイル基、C₂₋₇アルコキシカルボニル基、モノC₁₋₆アルキルカルバモイル基、ジC₁₋₆アルキルカルバモイル基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、C₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基、ハロC₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基、モノC₁₋₆アルキルスルファモイル基、ジC₁₋₆アルキルスルファモイル基、モノC₂₋₇アルカノイルアミノ基、(C₂₋₇アルカノイル)C₁₋₆アルキルアミノ基、ジC₂₋₇アルカノイルアミノ基、モノC₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基、モノC₂₋₇アルコキシカルボニルアミノ基、オキシ基、C₃₋₆シクロアルキル基、環状エーテル基、環状アミノ基又はハロ環状アミノ基を表す)

で表される基である。]

で示される化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項2]

Zが式(II)：



(式中、

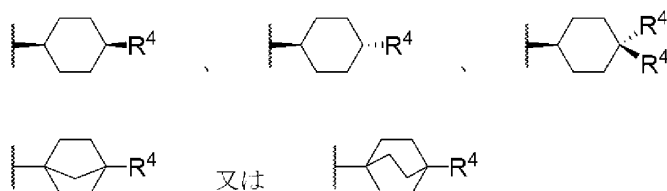
波線は、窒素原子への結合点を表し；

環Z¹、m及びR⁴は前記と同義である)で表される基である、請求

項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項3] 環 Z¹が、C₃₋₁₀シクロアルキル基である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項4] 環 Z¹が、式：



(式中、

波線は、窒素原子への結合点を表し；

R⁴は前記と同義である) で表される基である、請求項 1 乃至 3 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項5] R¹が水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、C₁₋₆アルキル基又はハロ C₁₋₆アルキル基であり、R²が水素原子である、請求項 1 乃至 4 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項6] R⁴が、複数ある場合はそれぞれ独立して、シアノ基、ヒドロキシ基、カルバモイル基、C₁₋₆アルキル基、ヒドロキシ C₁₋₆アルキル基又はヒドロキシ C₁₋₆アルコキシ基である、請求項 1 乃至 5 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項7] -X=が-C H=であり、=Y-が=C H-である、請求項 1 乃至 6 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項8] -X=が-N=であり、=Y-が=C H-である、請求項 1 乃至 6 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項9] 以下の (1) ~ (49)：

(1) N-(4-ヒドロキシビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-4-(7-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド；

(2) N-(trans-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシ

ル) - 4 - (7-メチル-1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) ベンズアミド ;

(3) N- [t r a n s - 4 - (1-ヒドロキシシクロプロピル) シクロヘキシル] - 4 - (7-メチル-1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) ベンズアミド ;

(4) N- [t r a n s - 4 - (2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ) シクロヘキシル] - 4 - (7-メチル-1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) ベンズアミド ;

(5) 3-フルオロ-N- (t r a n s - 4 - ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル) - 4 - (1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) ベンズアミド ;

(6) 3-フルオロ-N- (4-ヒドロキシビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-イル) - 4 - (1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) ベンズアミド ;

(7) N- (4-シアノビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-イル) - 3-フルオロ-4 - (1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) ベンズアミド ;

(8) 4 - [3-フルオロ-4 - (1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) ベンズアミド] ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボキサミド ;

(9) 3-フルオロ-N- [t r a n s - 4 - (2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ) シクロヘキシル] - 4 - (1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) ベンズアミド ;

(10) 3-フルオロ-N- (4-ヒドロキシビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-1-イル) - 4 - (1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) ベンズアミド ;

(11) 3-フルオロ-N- [t r a n s - 4 - (1-ヒドロキシシクロプロピル) シクロヘキシル] - 4 - (1H-ピロロ [3, 2-c]

ピリジン-4-イル) ベンズアミド ;

(12) 3-フルオロ-N-(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-4-(1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル) ベンズアミド ;

(13) 4-(7-フルオロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル] ベンズアミド ;

(14) 4-(7-クロロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル] ベンズアミド ;

(15) 4-(7-シアノ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル] ベンズアミド ;

(16) 4-(7-フルオロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-(4-ヒドロキシビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル) ベンズアミド ;

(17) 4-(7-クロロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-(4-ヒドロキシビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル) ベンズアミド ;

(18) 4-[7-(ジフルオロメチル)-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル]-N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル] ベンズアミド ;

(19) 4-(7-フルオロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-(4-ヒドロキシビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル) ベンズアミド ;

(20) 4-(7-フルオロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル) ベンズアミド ;

- (21) 4-(7-フルオロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-(trans-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)ベンズアミド;
- (22) 4-(7-フルオロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-[trans-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)シクロヘキシル]ベンズアミド;
- (23) 4-(7-フルオロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-(cis-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ベンズアミド;
- (24) 4-(7-フルオロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンズアミド;
- (25) N-(1, 1-ジオキソテトラヒドロチオピラン-4-イル)-4-(7-フルオロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド;
- (26) N-(trans-4-シアノシクロヘキシル)-4-(7-フルオロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド;
- (27) N-(trans-4-カルバモイルシクロヘキシル)-4-(7-フルオロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド;
- (28) 4-(7-クロロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンズアミド;
- (29) 4-(7-クロロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-(1, 1-ジオキソテトラヒドロチオピラン-4-イル)ベンズアミド;
- (30) 4-(7-クロロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ベンズアミド;

- (31) 4-(7-クロロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-(cis-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)ベンズアミド;
- (32) 4-(7-クロロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-(4-ヒドロキシビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-1-イル)ベンズアミド;
- (33) 4-(7-クロロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-(cis-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ベンズアミド;
- (34) 4-(7-クロロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-(trans-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)ベンズアミド;
- (35) 3-フルオロ-4-(7-フルオロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]ベンズアミド;
- (36) 3-フルオロ-4-(7-フルオロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-(4-ヒドロキシビシクロ[2. 2. 2]オクタン-1-イル)ベンズアミド;
- (37) 3-フルオロ-4-(7-フルオロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-(trans-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)ベンズアミド;
- (38) 3-フルオロ-4-(7-フルオロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンズアミド;
- (39) 3-フルオロ-4-(7-フルオロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ベンズアミド;
- (40) 3-フルオロ-4-(7-フルオロ-1H-ピロロ[3, 2-

c] ピリジン-4-イル) -N- (cis-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル) ベンズアミド;

(41) 3-フルオロ-4-(7-フルオロ-1H-ピロロ[3, 2-c] ピリジン-4-イル) -N-(4-ヒドロキシピシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-1-イル) ベンズアミド;

(42) 3-フルオロ-4-(7-フルオロ-1H-ピロロ[3, 2-c] ピリジン-4-イル) -N-(cis-4-ヒドロキシシクロヘキシル) ベンズアミド;

(43) N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル) シクロヘキシル]-4-(1H-ピラゾロ[4, 3-c] ピリジン-4-イル) ベンズアミド;

(44) N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル) シクロヘキシル]-4-(1H-イミダゾ[4, 5-c] ピリジン-4-イル) ベンズアミド;

(45) 4-(1H-[1, 2, 3] トリアゾロ[4, 5-c] ピリジン-4-イル) -N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル) シクロヘキシル] ベンズアミド;

(46) 4-(7-フルオロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c] ピリジン-4-イル) -N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル) シクロヘキシル] ベンズアミド;

(47) 4-(7-フルオロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c] ピリジン-4-イル) -N-(4-ヒドロキシピシクロ[2. 2. 2] オクタン-1-イル) ベンズアミド;

(48) 4-(7-クロロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c] ピリジン-4-イル) -N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル) シクロヘキシル] ベンズアミド; 及び

(49) 3-フルオロ-N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル) シクロヘキシル]-4-(1H-ピラゾロ[4, 3

ー c] ピリジン-4-イル) ベンズアミド

から選択される、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項10] 請求項 1 乃至 9 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含有する、医薬組成物。

[請求項11] 請求項 1 乃至 9 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含有する、H-PGDS が関与する疾患を予防又は治療するための医薬組成物。

[請求項12] H-PGDS が関与する疾患が、喘息、慢性閉塞性肺疾患、アレルギー性鼻炎、副鼻腔炎、好酸球性肺炎、アテローム性動脈硬化、関節リウマチ、嚢胞性線維症、光線角化症、慢性蕁麻疹、皮膚炎、筋ジストロフィー、サルコペニア、廃用性筋萎縮、筋損傷、創傷、皮膚筋炎、筋萎縮性側索硬化症、脳梗塞、心筋梗塞、虚血性腸疾患、虚血性腎疾患、虚血性胃疾患、虚血性肝臓疾患、糖尿病性虚血肢、及びバージャー病からなる群より選ばれる、請求項 11 に記載の医薬組成物。

[請求項13] 請求項 1 乃至 9 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含有する、H-PGDS 阻害剤。